ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
T. BAKÁCS, P. GÖMÖRI, M. JULESZ, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. SIMONOVITS, J. SÓS

REDIGIT
I. RUSZNYÁK

TOMUS XXIV FASCICULI 1—2

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1967

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
Dr. Stark Ervin
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B 67

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120 forint, külföldre 165 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 I., Fő utca 32. Bankszámla 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B 67

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

Abonnementspreis pro Band: 165 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »*Kultúra*« (Budapest I., Fő utca 32. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

T. BAKÁCS, P. GÖMÖRI, M. JULESZ, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. SIMONOVITS, J. SÓS E. STARK

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XXIV

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

INDEX

Barta, I.: Differential Diagnosis of Acute Generalized Lymphadenopathy and Chronic Abdominal Lymph-Node Disease 3

Bohenszky, Gy. and *Bokor, Zs.:* Cardiovascular Contour Pulsation in Constrictive Pericarditis 13

Burger, T., Gallyas, F., Szántó, J., Keszthelyi, B. und *Kopa, J.:* Untersuchung des Hirnkreislaufs bei Polycythaemia vera 21

Gallyas, F., Kopa, J., Mérei, F. T. und *Szántó, J.:* Untersuchung der Zirkulation der roten Blutkörperchen und des Plasmas in den menschlichen Gehirngefäßen 29

Nagy, I.: Diagnostizierung von Tumormetastasen anhand von Blutgerinnungsuntersuchungen 37

Lajos, L., Kecskés, L., Mutschler, F. and *Illei, Gy:* Clinical and Endocrinological Aspects of Virilizing Adrenocortical Adenoma 45

Metzl, J., Rádler, A., Kustos, Gy. and *Gimes, E.:* Experimental Bile-Reflux Pancreatitis in the Dog 57

Patakfalvi, A. und *Backhausz, R.:* Neuere Anschauungen bezüglich der Diagnose und der Therapie des Plasmazytoms 67

Poór, Gy.: Über hypertonische Kleinhirnblutungen 81

Schranz, D.: Abnützung des Gebisses des fossilen und rezenten Menschen und die Bedeutung des Kauens in der stomatologischen Prophylaxe 89

Uj, J.: Die moderne Anschauung der Endodontie im Spiegel klinischer und experimenteller Untersuchungen 93

Szántó, J., Gallyas, F. et *Kékesi, F.:* L'effet de l'hypotension artéficielle sur le débit cérébral chez l'homme 109

Pintér, J., Császár, J., Mihalecz, K. und *Wölfer, E.:* Neuere Gesichtspunkte bezüglich der Behandlung der akuten Niereninsuffizienz 117

Götz, F., Wölfer, E. and *Váry, L.:* Drinking Water and Renal Calculus Formation 123

Gróf, P., Bodzay, J. and *Kovács, A.:* Carotenodermia 129

Hámori, A., Nemes, T., Bibor, Z., Rüll, J. and *Sinkó, O.:* Early Complex Diagnostic Approach to Haematemesis and/or Melaena 141

Kékesi, F., Gallyas, F. und *Szántó, J.:* Die Wirkung von verschiedenen Inhalationsnarkosetypen auf die Gehirndurchblutung 153

Balogh, F., Pintér, J., Karátson, A. und *Szelestei, T.:* Erfahrungen anläßlich der Behandlung chronischer Nierenkranken 163

Szlávy, L. und *Lengyel, P.:* Über die Wirkung der intravenösen trijodierten Gallenkontrastmittel auf das kardiorespiratorische System 173

Kertész, F.: Some Problems of the Adult Fanconi-Syndrome (De Toni—Debré—Fanconi Syndrome) 185

Felkai, B. und *László-Kahán, I.:* Über die Wirkung der Kortikoide auf die Urobilinoidausscheidung ikterischer Kranken 195

Fazakas, S. und *Petrányi, Gy.:* Zeitliche Schwankungen der ^{132}J-Speicherung der Schilddrüse bei Euthyreose, Hyperthyreose und bei vegetativer Dystonie 207

Endersz, G., Pekó, E., Walter, J. and *Debrőczi, T.:* Functional Diagnosis of Chronic Cor pulmonale, I. P-Pulmonale, P_{2-3}, and their Patterns of Response 213

Endersz, F., Walter, J. and *Bábiczky, T.:* Functional Diagnosis of Chronic Cor pulmonale, II. Diminution of the Cardiac Shadow in Response to Modified Valsalva-Test 221

Endersz, F., Walter, J. and *Debrőczi, T.:* O_2-Saturation in Chronic Cor pulmonale 229
Bakács, T.: Environmental Hygiene. Its Present Evaluation and Prospects in Hungary 237
Mosonyi, L. und *Ács, É.:* Angaben zur Zitratkinetik 265
Erdélyi, G., Stützel, M., Nemesánszky, L. and *Végh, M.:* Studies on Fat and Carbohydrate Metabolism in Coronary Sclerosis. Response to Glucose of ^{131}I-Triolein Toleranze Curve under Normal Conditions and in Coronary Disease 273
Harza, T., Kövér, Gy. und *Szőcs, É.:* Über die Wirkung von Ureterverschluß auf die Nierenfunktion von Ratten 279
Csapó, J., Budai, J. and *Nyerges, G.:* Oxidizable Residue of Blood Serum and Serum Electrolytes in Hepatargic Coma 287
Szabó, Gy., Jankovics, R., Magyar, Zs., Szabó, Á. and *Szepesházy, K.:* The Pathomechanism of Fat Embolism. I. Comparative Quantitative Study of Human and Experimental Fat Embolism 299
Szabó, Gy., Jankovics, R. and *Magyar Zs.:* The Pathomechanism of Fat Embolism. II. Bone Marrow Fat as a Source of Emboli 315
Csata, S., Gallyas, F. und *Tóth, M.:* Akute Niereninsuffizienz nach Kaliumbichromatvergiftung 325
Csata, S., Gallyas, F., Frang, D. und *Tóth, M.:* Akute Niereninsuffizienz nach Dichloräthanvergiftung 331
Fazakas, S., Jávor, T. und *Petrányi, Gy.:* Messung der portalen Tension mit rektalem Radiojodverfahren 335
Weinstein, P.: Ophthalmologic Diagnosis of Carotid Insufficiency 339
Rényi-Vámos, F., Csata, S. und *Tóth, M.:* Die Schockniere 343
Recensio 263, 353

Pécs and its institutions of higher education are celebrating the 600th anniversary of the foundation of the first of Hungarian universities in this town and with it the birth of higher education in this country.

On September 1, 1367, Pope Urbanus V signed in Viterbo a charter permitting Louis Angevin, King of Hungary, to found a *Studium Generale* in the town of Pécs. The institution did not exist for long and only 11 charters, preserved in the Papal Archives, and a collection of sermons delivered at the Studium Generale, in the State Library in Munich, give some account of its activity.

The first University was followed by the foundation of a similar one in Buda by King Sigismundus in the year 1389, and by another in Pozsony (Bratislava) by King Mathias Corvinus, in the year 1467. The 150 years of Turkish occupation after 1526 did not favour cultural activity and none of these universities survived. The first Hungarian University with a continuous history was founded in 1635 at Nagyszombat (Trnava) and was transferred to Pest in 1777.

After its liberation from the Turkish occupation, Pécs soon became the home of some institutions of higher education, but only in 1923 was the Academy of Law and Political Sciences developed into a University with a Medical School and other Faculties. This issue of Acta Medica has been contributed by the staff of the University Medical School to commemorate the 600th anniversary of the founding Charter.

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), p. 3—12 (1967)

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE GENERALIZED LYMPHADENOPATHY AND CHRONIC ABDOMINAL LYMPH-NODE DISEASE

By

I. BARTA

FIRST DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received July 29, 1966)

In the last two years several patients have been observed with acute febrile lymphadenopathy without typical changes in the blood count and with a negative Paul—Bunnell reaction. Similar cases have been described as atypical forms of infectious mononucleosis. Lymph node biopsy in these cases revealed a normal pattern, while even in infectious mononucleosis changes can always be demonstrated in the size, shape and structure of proliferating reticulum cells. The condition in question is probably caused by some virus, though no virus could be isolated from the patients. It appears best to apply the term acute benign generalized lymphadenopathy to distinguish the condition from the lymphadenopathies accompanying well-known viral diseases.

In chronic lymphadenopathy the affection of abdominal lymph nodes presents a diagnostic difficulty. In 3 cases it could be proved by lymphadenography that the complaints were caused by an isolated tuberculosis of retroperitoneal lymph nodes. In generalized lymph node disease, in the first place in lymphogranulomatosis, changes can frequently be detected in the retroperitoneal lymph nodes even when clinically the disease is localized to just one external region. In the first stage of pulmonary sarcoidosis the retroperitoneal lymph nodes are often enlarged, thus, in such conditions the classification by stages is unreliable.

The differential diagnosis of diseases associated with lymphadenopathy may be difficult not only when the aetiology is not clear but also when hidden lymph nodes are affected. This is best illustrated by two conditions, *viz.* acute benign generalized lymphadenopathy and the isolated affection of retroperitoneal lymph nodes.

Febrile diseases are often accompanied with lymph node enlargement. It is usually on the basis of the differential blood count, serological tests and lymph node biopsy that the nature of the enlargement is clarified. In acute leukaemia the differential blood count, in infectious mononucleosis the blood count and serological tests, in granulomatous diseases lymph node biopsy yield characteristic evidence. There are, however, acute febrile conditions accompanied by lymph node enlargement when neither the blood count nor the lymph nodes exhibit characteristic changes and the serological tests are negative. These conditions are usually considered atypical forms of infectious mononucleosis. REWERTS [1], among others, designates them as abortive forms. It is in fact difficult to diagnose non-classical infectious mononucleosis, but this must not mean that any pharyngeal catarrh associated with lymphadenopathy extending to one region or more should be considered infectious mononucleosis as it would be paradoxical to regard a disease without charac-

teristic symptoms to be identical with one usually presenting with typical changes. The diagnosis of infectious mononucleosis rests on the demonstration of the triad, characteristic clinical symptoms, typical changes in the blood count, and a positive serological reaction. According to HOAGLAND [2] all three, according to GRUNKE [3] at least two of these must be present. On the other hand, in cases in which neither the clinical symptoms nor the laboratory findings are characteristic enough, the only possibility for diagnosing infectious mononucleosis is to carry out lymph node or splenic needle biopsy. As the primary target of the pathogenic agent is the lymphoreticular tissue from where the mononuclear elements of Pfeiffer originate, the pathological cells and their mother cells are always detectable by microscopic examination, as illustrated by *Fig. 1.* The lymphoid reticulum cells are increased in number and exhibit changes in size, shape and structure. However, no needle biopsy has been carried out in any of the so-called abortive, subclinical cases. This explains why conditions associated with fever, acute symptoms and lymphadenopathy have so often been described as infectious mononucleosis and this is the reason why the disease is still such a controversial one.

Lymph node enlargement may occur in various viral diseases. In German measles the occipital lymph nodes are enlarged. Viral pneumonia and epidemic hepatitis may also be accompanied by lymph node enlargement, but this usually remains in the background. Adenovirus infections resemble influenza, the changes in the respiratory tract are insignificant, whereas in the pharyngoconjunctivitis syndrome the local symptoms, pharyngitis and conjunctivitis, predominate. Gastrointestinal symptoms may also occur. Coxsackie virus infection usually presents as herpangina, but it may produce a light febrile condition with or without rash; lymphadenopathy scarcely occurs either in the epidemic or in the sporadic forms. In cases suspect of toxoplasmosis the direct demonstration of the pathogenic agent and the Sabin—Feldman test may be helpful, and an extreme lymphocytosis with an increase of lymphoid cells is characteristic. Lymph node biopsy reveals phagocyting reticulum cells and strands of epitheloid cells. Among bacterial infections, septicaemia, typhoid fever, brucellosis and tularaemia may be associated with lymph node enlargement; in such cases bacteriological and serological tests will decide the diagnosis.

In 1965 eleven and in 1966 six patients have been admitted to our Department with an acute febrile condition which differed both in symptoms and course from those known up to now. The disease began with hyperpyrexia and a sore throat, then generalized lymphadenopathy appeared, especially in the cervical, supraclavicular or axillary regions. Lymph nodes exceeding a bean in size were seldom palpated. The spleen and liver were not enlarged. The pharynx was slightly inflamed and was uncoated. The fever subsided in a few days, in some cases subfebrility persisted for several days. The

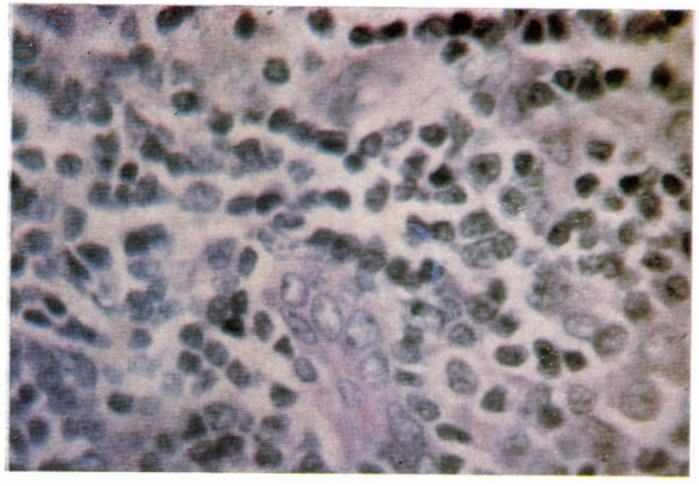


Fig. 1. Mononuclear cells and their mother cells

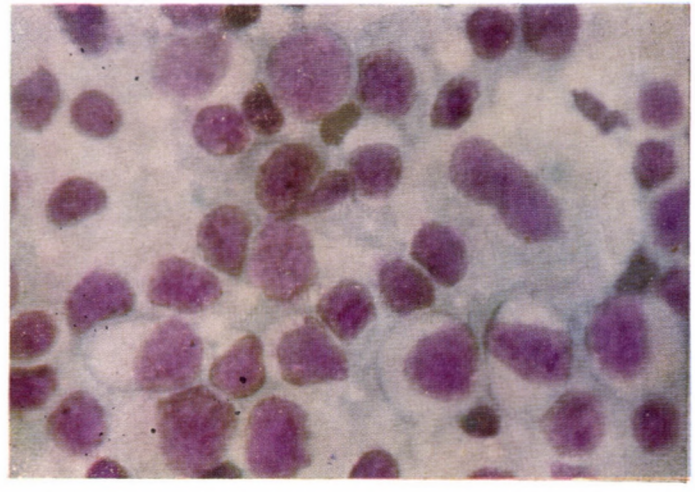


Fig. 2. Needle biopsy of a lymph node from a patient with acute benign generalized lymphadenopathy

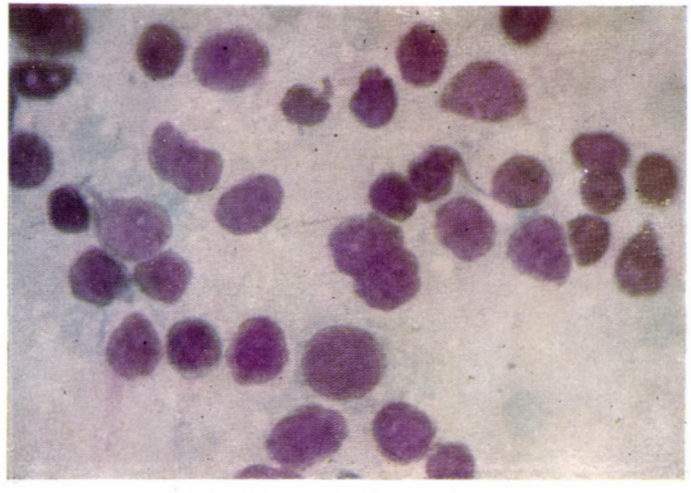


Fig. 5. Epitheloid granuloma

white blood cell count ranged from 6000 to 8000, in the differential count the lymphocytes amounted to less than 50 per cent, the number of small lymphocytes was increased, mononuclear cells and plasma cells as occurring in infectious mononucleosis were not found. As shown in *Fig. 2*, lymph node biopsy revealed no specific change except for a slight increase in the number of reticulum cells. Paul—Bunnell's test was repeatedly negative. In response to penicillin and cortisone treatment the acute symptoms subsided rapidly and the lymph nodes became normal in one or two weeks. In the literature at our disposal we have found no description of similar cases and the disease could not be included in any of the groups involving lymphadenopathy.

The condition was apparently caused by a virus with a peculiar affinity to the lymphatic system. Our attempts at isolating the virus have failed. However, the clinical symptoms, the laboratory findings, the absence of leucocytosis and toxic changes in the neutrophils, as well as the relative lymphocytosis and the moderate increase of reticulum cells in the lymph nodes suggested a viral disease.

Every generalized lymphadenopathy being suspect to be due to haematological disease, we have thought it important to call attention to the acute, benign enlargement of the lymph nodes extending to several regions, to describe the symptoms, course and treatment of the disease. It seems best to denote this condition by the name of acute benign generalized lymphadenopathy, in order to distinguish it from other lymph node changes.

The diagnosis of the affection of retroperitoneal lymph nodes is one of the most difficult diagnostic problems.The absence of peripheral lymph node enlargement does not rule out an affection of the abdominal lymph nodes, which may be isolated or occur in conjunction with generalized lymphadenopathy. The abdominal lymph nodes are hidden for the clinician, and thus their involvement is rarely realized. The pathological process may affect both the mesenterial and the retroperitoneal lymph nodes, but since it is only the latter that are accessible for clinical and radiological examination, we shall deal with their diseases only. As it is known, the essence of lymphadenography is that diatrizoate is injected into an exposed lymphatic of the back of the foot and in the radiograph made 24 hours later accumulation of contrast medium in the reticulum cells of lymphatic tissue is observed. The normal lymph nodes are round or oval in shape, less than 2 cm in diameter, have sharp outlines and present an evenly distributed mosaic structure. In pathological conditions the lymph node is more or less enlarged, its outlines and structure are irregular, and filling defects can be seen in it.

Isolated affection of retroperitoneal lymph nodes is extremely rare; they are usually affected in conjunction with some other diseases. Without lymphadenography an involvement of abdominal lymph nodes may be merely surmised; this is the case in lymphogranulomatosis, sarcoidosis, lymph node

tuberculosis, lymphadenosis, metastatic cancer, lympho- and reticulosarcomatosis.

When the abdominal lymph nodes are affected, the complaints and clinical symptoms are vague. The patient usually complains of anorexia, meteorism, sometimes of diarrhoea, and for a long time it is impossible to demonstrate the cause of the slight and vague abdominal complaints. There is an almost constant subfebrility, and once this, then another region of the ab-

Fig. 3. Lymphadenogram of a cervical lymph node from a patient with Hodgkin's disease

domen is more markedly tender. If we fail to explain otherwise the subfebrility, the loss of weight, the increased erythrocyte sedimentation rate, the increase of alpha$_2$ and gamma globulins, the leukopenia with relative lymphocytosis, which accompany not only hypersplenism but also abdominal lymphadenopathy, abdominal lymph node disease should be suspected and lymphadenography should be carried out. This examination has a major significance in establishing the diagnosis, and in determining the extent of the disease.

Lymphogranulomatosis seldom starts from the abdominal lymph nodes, although they are much more often involved in the disease than it was believed earlier. In the early stage of Hodgkin's disease when clinically it is restricted to external regions, the abdominal lymph nodes are often enlarged. This has

been proved *in vivo* by lymphography. We could demonstrate, in agreement with WEISLEDER [4], RÜTTIMANN et al. [5] and other authors, the affection of abdominal lymph nodes in both the cervical and the mediastinal forms of the disease. *Fig. 3* presents a lymphadenogram showing the enlargement of retroperitoneal lymph nodes in a patient suffering from cervical lymphogranulomatosis.

In lymphogranulomatosis, distribution of the contrast medium is not even and the pattern is not regular. When there is much granulation tissue, the pattern resembles a moth-eaten appearance as a result of filling defects. When the marginal areas are also involved, there are mural defects. In more advanced stages when there is severe destruction of the lymphoreticular tissue, the lymph nodes contain hardly any contrast medium, and there are empty structures presenting only outlines.

Attempts at using ^{198}Au have failed, because the scintigram is vague as owing to the thickness of the abdominal wall hardly any activity can be measured over the retroperitoneal lymph nodes. Thus, the isotope technique is inferior to, and cannot replace, X-ray lymphadenography.

As lymphogranulomatosis seldom originates in abdominal lymph nodes, lymphadenography is significant not so much for diagnosis as for supplying information concerning the extent of involvement [6]. Ever since the retroperitoneal space has become accessible for examination, it has become clear that when we are unable to explain a relapse the process is mostly propagated in the abdominal lymph nodes. Lymphadenography can demonstrate the generalization of the process even when the disease appears to be restricted to one region clinically. Thus, a classification of the disease by stages will be of no help in predicting the patient's fate and even less in planning the treatment. Extirpation of lymph nodes located in just one region is justified only when abdominal lymph node involvement can be ruled out. Otherwise, if changes are demonstrable also in the retroperitoneal lymph nodes, it is best to prescribe cytostatic treatment beside X-ray irradiation.

Sarcoidosis leads to various clinical symptoms as a result of granulomas growing in different organs. The disease usually begins in the mediastinal lymph nodes, later it extends through the lymphatics to the lungs and to the lymph nodes in higher regions. The diagnosis is difficult even when there are typical changes in the lungs. With mediastinoscopy we have no personal experience, but Daniels' scalenus biopsy yields positive results in not more than 60 to 70 per cent of the cases, at best. Liver biopsy and excision of bronchial mucosa are not more informative, either.

The diagnostic significance of lymphadenography in sarcoidosis has scarcely been discussed. In agreement with GREENING and WALLACE [7], IWAI and OKE [8], MÁNDI et al. [9], could demonstrate enlarged retroperitoneal lymph nodes in stages I and II of pulmonary sarcoidosis. *Fig. 4* shows

the lymphadenogram of a patient suffering from pulmonary sarcoidosis; the retroperitoneal lymph nodes are enlarged, their structure is relatively intact, the marginal sinuses are unaffected, but granulation is coarse. In *Fig. 5* typical epitheloid granulomas are visible in the removed lymph node.

The question arises whether in such cases we may regard the lymphadenographic changes of abdominal lymph nodes as indicative of sarcoidosis. In our opinion they must be accepted whenever the clinical symptoms, the

Fig. 4. X-ray lymphadenogram in sarcoidosis

pulmonary X-rays and the results of laboratory tests are typical.. It is not less difficult to diagnose sarcoidosis histologically, because the epitheloid cell granuloma resembles a tubercle. This explains why pathologists usually formulate their opinion so carefully, saying that in the presence of the corresponding clinical symptoms sarcoidosis cannot be ruled out. Therefore, if pulmonary changes or other findings are suggestive of sarcoidosis, with a negative tuberculin test, a normal ESR and an increased serum calcium level, lymphography should be carried out, because the enlargement of retroperitoneal lymph nodes will confirm the diagnosis.

Beside its classical cervical form, lymph node tuberculosis has a generalized form. It usually begins everywhere at once or the local process soon

extends to the lymph nodes in other regions. Isolated abdominal lymph node affection may also occur, as illustrated by the following case.

F. F., a male aged 18, had undergone right orchiectomy for tuberculosis of the epididymis 9 years before admission. As he had felt weak and had been exhausted easily, he was admitted to a department of surgery with the suspicion of gastric ulcer, but the diagnosis could not be confirmed and the patient was transferred to us.

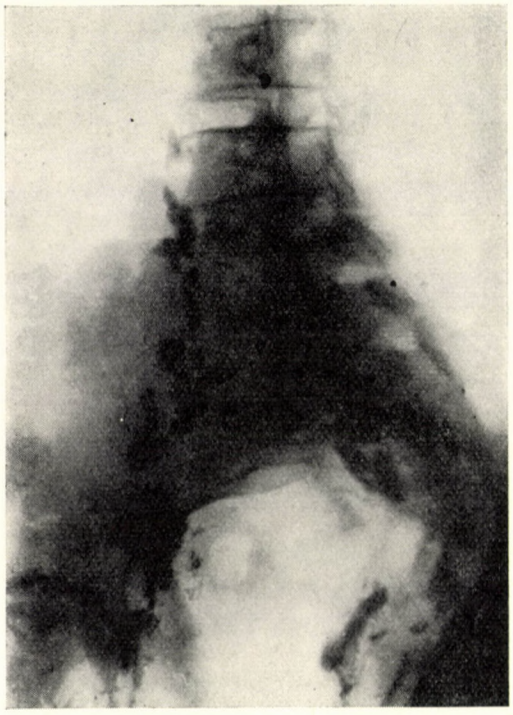


Fig. 6. Lymphadenogram of a retroperitoneal lymph node affected by tuberculosis

Physical examination showed normal conditions. Foci could not be demonstrated. ESR was 7 mm in 1 hour. Serum proteins were normal. The Mantoux test was positive at the 1 : 100,000 dilution. There were episodes of subfebrility, with the highest value of 37.3° C. Chest X-rays showed a few small calcified spots in the right apex. Gastrointestinal X-rays were normal. Cholecystography showed good filling. As these results failed to explain the complaints, abdominal lymph node tuberculosis was suspected. This was confirmed by lymphadenography. In *Fig. 6*, several enlarged lymph nodes are visible at the level of the first and second lumbar vertebrae, and the irregular pattern of contrast material content is indicative of a specific disease.

This seems to have been the first successful lymphadenographic demonstration of isolated retroperitoneal lymph node tuberculosis. Since then, we have had two more such cases.

Lymphadenographic examination of metastases has been studied by a number of authors [10, 11, 12]. Metastasis begins in the marginal sinus of the lymph nodes. Its first sign is an irregular filling defect without enlargement of the lymph node. Subsequently, such defects appear in the centre, too, and

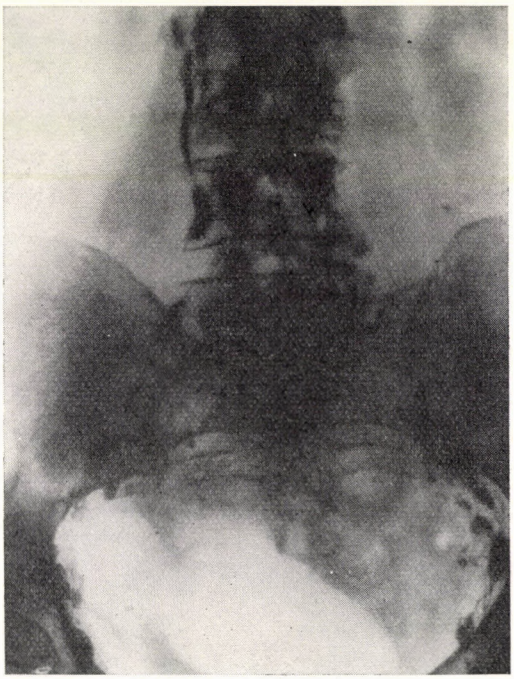


Fig. 7. Disruption of lymph node chain by tumour metastasis

when infiltration is more extensive, single lymph nodes fail to fill and thus, as compared with the contralateral side, breaks are seen in the lymph node chain (Fig. 7). There is no need to emphasize the importance of the demonstration of metastases in the indication for surgery.

The primary tumours of abdominal lymph nodes are lympho- and reticulosarcomas. They are infrequent, difficult to diagnose and not accessible to needle biopsy, and it is only lymphadenography which may call attention to their presence. In such cases the lymph nodes are enlarged and, as the tumour starts in the medulla, first circumscribed filling defects appear. Then the structure becomes irregular, with filling defects of vague outlines. The lymph node is often dislocated and when most of it has been destroyed by the tumour, filling is restricted to the periphery.

In differential diagnosis of acute and chronic lymphadenopathy, needle biopsy is the method of choice. By its use we have succeeded in differentiating a well-defined condition from among the acute lymphadenopathies. Hidden lymph nodes cannot, however, be biopsied. In this case information is yielded by lymphadenography, a method which suits excellently for the demonstration of granulomatous, tuberculous and tumorous changes of lymph nodes.

Acknowledgement

We are indebted to Dr. S. Gősfay for carrying out the lymphographic examination.

REFERENCES

1. Rewerts, G.: Dtsch. med. Wschr. **87,** 2204 (1962).
2. Hoagland, R. J.: Dtsch. med. Wschr. **82,** 1167 (1957).
3. Grunke, W.: Lehrbuch der Haematologie. Fischer, Jena 1962.
4. Weisleder, H.: Fortschr. Röntgenstr. **101,** 449 (1964).
5. Rüttimann, A., Del Buono, M. S., Cocchi, U.: Schweiz. med. Wschr. **91,** 1460 (1961).
6. Jóna, I., Lőkös, M., Medgyes, Á.: Orv. Hetil. **106,** 67 (1965).
7. Greening, R., Wallace, S.: Radiol. Clin. North Amer. 157 (1963).
8. Iwai, K., Oke, H.: Amer. Rev. resp. Dis. **90,** 612 (1964).
9. Mándi, L., Kelemen, L., Bacsa, S.: Tuberkulózis **19,** 62 (1966).
10. Szegvári, M., Kovács, L., Lacsán, I., Kopp, M.: Magy. Radiol. **16,** 89 (1964).
11. Jóna, I., Lőkös, M., Medgyes, Á.: Orv. Hetil. **106,** 67 (1965).
12. Balogh, F., Gősfay, S., Mihalecz, K.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **6,** 305 (1965).

Dr. Imre Barta, Pécs, Ifjúság út 31, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 13—20 (1967)

CARDIOVASCULAR CONTOUR PULSATION IN CONSTRICTIVE PERICARDITIS

By

GY. BOHENSZKY and ZS. BOKOR

FIRST DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received July 19, 1966)

The diagnostic value of electrokymography in constrictive pericarditis has been studied. On the grounds of personal observations and of evidence in the literature the advantages of the method over any other currently used indirect procedure are stressed.

The difficulties posed by the diagnosis of constrictive pericarditis are all too well known [4, 7, 9, 10, 12]. The triad — small, quiet heart, increased venous pressure, and ascites — described by BECK [1] as being characteristic of the condition, has not proved, in the light of later observations, specific enough to be of conclusive diagnostic value. Venous stasis may occur in any form of congestive heart failure and the same applies to ascites and enlargement of the liver. On the other hand, the pattern of a "small quiet heart" in constructive pericarditis may be blurred by the presence of moderate heart dilatation. In fact, normal cardiac dimensions were found in 3 out of 16 cases only by STEWART et al. [11] and in 18 out of 37 by HARRISON and WHITE [5].

As regards X-ray evidence, the shell-like calcification along the cardiac borders, the decrease in amplitude of ventricular pulsation, and mediastinal fixation are highly diagnostic indeed [3], but according to various statistics, calcification which is the most objective of these signs is confined to 25 to 44 per cent of the cases. The ECG usually shows low voltage and often flat or inverted T-waves. However, the absence of X-ray and ECG-changes does not yet exclude the presence of constrictive pericarditis.

Though X-ray kymography has contributed to the fluoroscopic analysis of the changed cardiac motions, it has failed to identify the character of these changes. The kymographic pattern of reduced ventricular amplitudes and of a mechanical limitation to diastolic filling, once believed to be typical of constrictive pericarditis has been subsequently demonstrated in severe myocardial damage and in bradycardia as well.

The limited diagnostic possibilities of X-ray kymography have been significantly widened by the electrokymographic approach to cardiac contour pulsations. By the aid of this procedure, the records of the motions can be magnified at selected points of the cardiac silhouette and timed against the ECG or the mechanograms.

Before reviewing our results, we have to give a brief outline of the method used. The pick-up slit is positioned at defined points of the cardiac silhouette viewed in the conventional PA position and in the oblique projections (Fig. 1). The records are then compared (Fig. 2).

The normal motions of the ventricular border transmitted to the electrokymogram are volumetric in character, being downward in the systole and upward in the diastole. McKusik [8], Heckmann [7], Haubrich and Thurn [6] and Zaretsky [13] regard the impediment to ventricular filling reflected

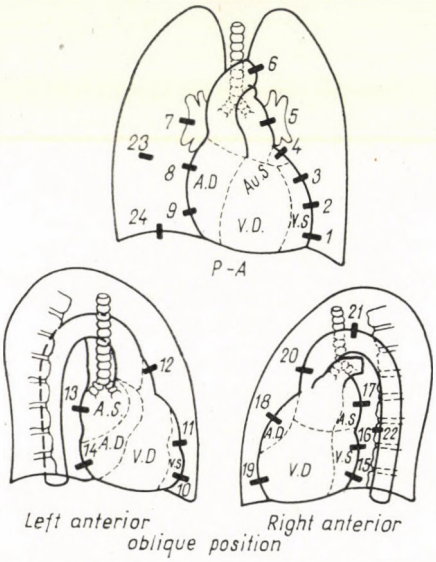


Fig. 1. Positioning of the photoelectric tube

by the abnormal pattern of the diastolic phase as the most reliable electrokymographic sign of constrictive pericarditis. There may be also other changes, for instance the fall of the ejection limb may be successive and extend over the entire systole, with an indistinct, flat or conic end portion instead of its usual peaked appearance. The abrupt dilatation in the early diastole is reflected by a sharp rise which is followed by a plateau-like, nearly horizontal phase. According to Haubrich and Thurn [6] the cause of delay in the inward motion of the cardiac contours lies in the mechanical obstacle due to the pericardial adhesions which, on the other hand, exert a tug on the underlying surface, thus causing a swift outward excursion of the ventricular wall. Beyond a certain maximal lateral position the ventricular wall fails, however, to extend any further owing to the constrictive effect of the scar tissue. This is reflected by the plateau-like appearance of the diastolic end phase, termed "lateral" plateau. It is invariably the expression of pericardial constriction,

therefore the timing of its start with the end of rapid filling is not possible with the usual accuracy.

Occasionally, the large vessels may also yield abnormal patterns, the most characteristic being the junction of the anacrotic and katacrotic limbs, furthermore the "dip-and-plateau" appearance. This "medial" plateau is a sign of limited, i.e. delayed elastic retraction of the large vessels, more specially of the pulmonary artery, ascribed by ZARETSKY [13] and HAUBRICH [6]

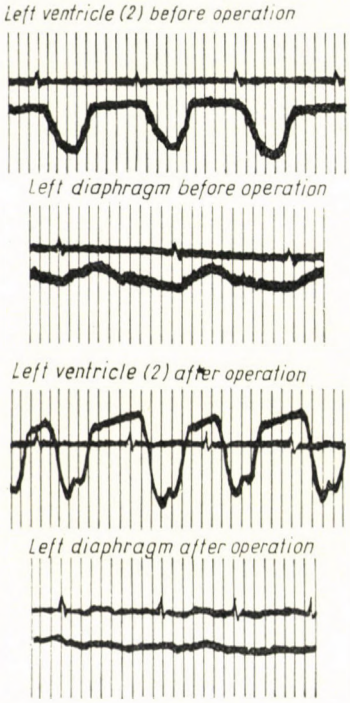


Fig. 2. F. A., 38-year old male. EKY before and after pericardiectomy

to the effect of pericardial adhesions, on the assumption that impediment to diastolic retraction reveals itself by a more conspicuous appearance than does the limited systolic expansion. According to HECKMANN [7] the pattern is largely due to a definite outward shift produced in a manner that during ventricular dilatation which coincides with the diastolic retraction of the large vessels, the ventricular wall suddenly presses against the pericardial sac and unless major accretions are present the whole heart shifts.

In the presence of extensive pericardial adhesions involving the atrial wall, impediment to the atrial excursions is reflected by conspicuously low amplitudes of the atrial EKY. If on the other hand the constriction is con-

fined to the ventricles, impediment to atrial depletion reveals itself by a pattern of presystolic dip and diastolic plateau of the atrial EKY.

In addition to the study of the heart silhouette, attention should be paid to the possible presence of systolic "tugging" of the left leaf of the diaphragm, constriction of the pericardial sac being often associated with its accretion to the diaphragm.

The most conclusive diagnostic evidence is, however, provided by the ventricular border EKY, with a delay in the descent of the ejection limb, a relative steep rise in the first phase of filling followed by a plateau as its most prominent features.

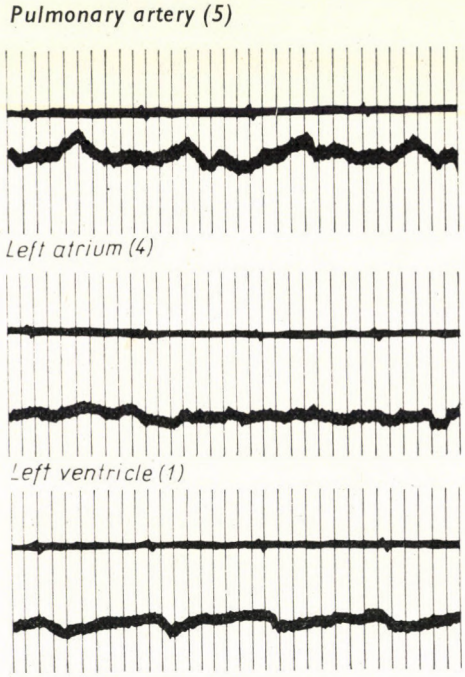


Fig. 3. D. I., 39-year old male. EKY before pericardiectomy

Reports of cases

1. F. A., a 38-year old male, had constrictive pericarditis with congestive failure. This was diagnosed on the grounds of the history, revealing the occurrence of pericarditis ten years earlier, further the presence of venous engorgement, increased venous pressure (225 mm H_2O), the ECG, PCK, and X-ray evidence including mediastinal fixation with a calcified streak along its border. The preoperative EKY (Fig. 2) showed a protracted ejection limb and a sharp diastolic rise with a flat-top pattern. Over the left diaphragm a pattern congruent with that of the large vessels and coinciding with the systolic tug of the diaphragm was recorded. The deflections of this record were opposed to those of the ventricular border EKY, because during systole when the diaphragm moves upward, the pick-up slit placed to it perpendicularly, is obstructed, whereas during diastole when the diaphragm moves downward, it reappears. This sign is typical of pericardial accretion.

Pericardiectomy was performed at the Surgical Department. Though there was a definite improvement in the patient's condition and congestive heart failure resistant to earlier treatment now responded to appropriate measures, atrial fibrillation appeared which could not be brought under permanent control. The postoperative ventricular EKY showed increased amplitudes. The contrast between the systolic deflection and the steep ascent of the rapid phase of diastolic filling was no longer distinct. The horizontal appearance of the segment reflecting the slow phase of filling was replaced by an upward curve as an evidence of lateral excursions signifying that filling continued also during this phase. Systolic tugging of the diaphragm was much less conspicuous than before. Though the irregular heart beat caused certain variations in the amplitudes and in the duration of the slow filling phase, the increase in the excursions of the cardiac silhouette was unmistakeable.

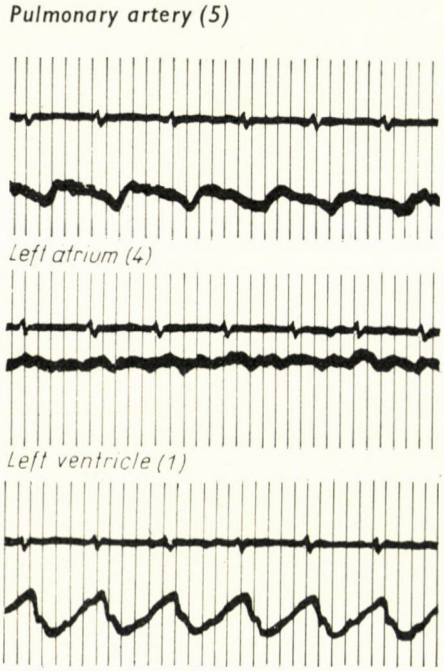


Fig. 4. D. I., 39-year old male. EKY after pericardiectomy

2. D. I., a 39-year old male, had constrictive pericarditis with congestive heart failure. History revealed pleuritis and pericarditis. Engorgement of the cervical veins, increased venous pressure (280 mm H_2O), the ECG and PCG tracings as well as X-ray evidence of pleural adhesions, indistinct cardiac borders and fixation of the apex were suggestive of adhesive pericarditis. The EKY (Fig. 3) showed highly reduced amplitudes throughout. The extent of restriction over the apex was indicative of a practically total accretion. The atrial and pulmonary electrokymograms were distorted, unexpressive, the latter showed a pattern reminiscent of a diastolic plateau but the basic deflections were unrecognizable.

Pericardiectomy was performed at the Surgical Department. On the postoperative EKY made with the same amplification as preoperatively (Fig. 4) considerably increased amplitudes were seen indicating that the impediment to the heart motions had ceased. The contours of the atria and of the pulmonary artery showed normal pulsations.

3. B. I., a 52-year old male, was admitted with constrictive pericarditis. This was diagnosed on the grounds of the history, physical findings and characteristic X-ray evidence. The patient refused to be operated on. On the EKY of the pulmonary artery (Fig. 5) the ascending limb ended after a sharp rise and a downward slope in a plateau (lateral plateau). The atrial EKY transmitted the pulsations produced by atrial fibrillation. The ventricular EKY displayed the typical systolic and diastolic pattern marked by a typical lateral plateau.

Up to now, we have applied electrokymography in 11 cases to clarify the diagnosis of constrictive pericarditis. In 5 of these, the clinical picture including cardiologic and X-ray evidence was characteristic of constrictive pericarditis whereas in 6, diagnosis was based largely on the electrokymographic finding. The special value of the method lies in providing charac-

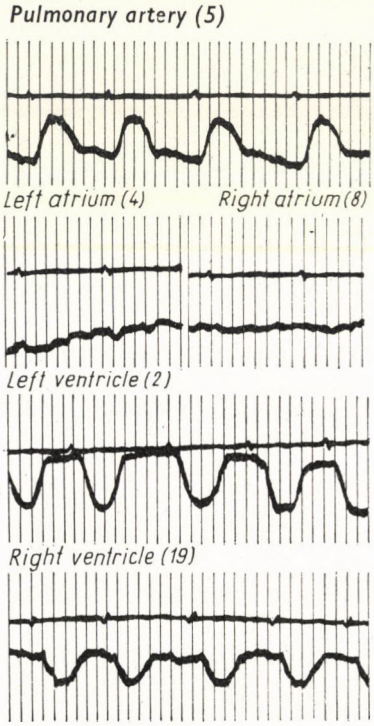


Fig. 5. B. I., 52-year old male. Chronic constrictive pericarditis

teristic findings even when constriction is confined to circumscribed areas where other methods are less informative and also heart catheterization fails to yield reliable proof (e.g. diastolic dip).

On the strength of the present observations the EKY seems suitable for replacing the cumbersome direct procedures used in the diagnostics of constrictive pericarditis and it is a valuable aid in the assessment of the results of pericardiectomy.

REFERENCES

1. Beck, C. S.: Amer. Heart J. **14**, 515 (1937).
2. Bohenszky, Gy., Eper, T., Bokor, Zs.: Orv. Hetil. **103**, 1227 (1962).
3. Gillick, F. G., Reynolds, W. F.: Radiology **55**, 77 (1950).
4. Gottsegen, Gy.: Szívbetegségek. Medicina, Budapest 1961.
5. Harrison, M. B., White, P. D.: Ann. intern. Med. **17**, 790 (1942).
6. Haubrich, R., Thurn, P.: Fortschr. Röntgenstr. **80**, 355 (1954).
7. Heckmann, K.: Elektrokymographie. Springer, Berlin 1959.
8. McKusik, V. A.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **90**, 27 (1952).
9. Rigler, L. G., Wangensteen, O. H., Friedell, H. L.: Amer. J. Roentgenol. **46**, 765 (1941).
10. Romoda, T.: Orv. Hetil. **102**, 266 (1961).
11. Stewart, H. J., Carty, J. R., Seal, J. R.: Amer. J. Roentgenol. **49**, 349 (1943).
12. Szám, I., Álmos, S.: Orv. Hetil. **102**, 2466 (1961).
13. (Zaretsky, V. V.) Зарецкий В. В.: Кошн. Мед. **36**/1, 67 (1958).

Dr. György Bohenszky
Dr. Zsuzsa Bokor
First Department of Medicine, University Medical School, Pécs, Garai utca 3, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 21—28 (1967)

UNTERSUCHUNG DES HINRKREISLAUFS BEI POLYCYTHAEMIA VERA

Von

T. BURGER, F. GALLYAS, J. SZÁNTÓ, B. KESZTHELYI und J. KOPA

I. MEDIZINISCHE KLINIK (DIR.: PROF. DR. E. BARTA)
UND NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHE KLINIK (DIR.: PROF. DR. ST. KÖRNYEY)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Mit Hilfe einer Isotopendilutionsmethode wurde der Hirnkreislauf bei 10 P.v.-Patienten untersucht. Blutmenge und Hämatokritwert erwiesen sich bei allen Kranken als erhöht. Das Herzminutenvolumen war bei 5 Kranken größer als normal. Das Minutenvolumen des Gehirns (die Hirndurchblutung) war bei 5 Patienten verringert, der Blutgehalt des Gehirns bei 5 Kranken erhöht. Die Zirkulationszeit war bei sämtlichen Kranken wesentlich verlängert, besonders in jenen Fällen, in denen der Hämatokritwert fast 70% erreichte. Der O_2-Verbrauch des Gehirns war bei allen Kranken niedrig, bewegte sich aber noch innerhalb der normalen Grenzen.

Bei Polycythaemia vera (P. v.) verursacht die Zunahme der Blutmenge und Viskosität hämodynamische Veränderungen. Infolge der gesteigerten Blutmenge erweitern sich die Gefäße: nach den kapillarmikroskopischen Untersuchungen von BROWN und GIFFIN ist der venöse Abschnitt des Kapillarensystems um 90%, der arteriöse um 20% weiter als in normalen Fällen [3]. Die Oberfläche der Kapillaren vergrößert sich. Mithin muß man annehmen, daß die Erweiterung der Kapillaren so hochgradig ist, daß sie trotz Zunahme des Minutenvolumens zu einer Verlangsamung des Kreislaufs führt. Mehrere Autoren sind sich darüber einig, daß die Verlangsamung des Kreislaufs bei P. v. zu Gerinnungsstörungen führen kann [5, 6] und somit als eine Grundlage der lebensgefährdenden Thrombosebereitschaft anzusehen ist.

Den Hirnkreislauf von P. v.-Kranken untersuchten NELSON u. FAZEKAS mit Hilfe der Kety—Schmidtschen Methode. Sie beobachteten ein Sinken der Gehirndurchblutung und eine bedeutende Steigerung der Gefäßresistenz, die sie der erhöhten Blutviskosität zuschrieben [15]. Gleichzeitig stellten sie auch eine Zunahme der arterio-venösen O_2-Differenz fest.

Krankengut und Untersuchungsmethoden

Von 25 P. v.-Kranken wählten wir 10 zur Untersuchung des Hirnkreislaufs aus. 5 unter ihnen bekamen außer kleineren Aderlässen keine Behandlung, 5 wurden 1—2mal mit ^{32}P behandelt. Sämtliche Kranke, 8 Männer und 2 Frauen, suchten zum Zeitpunkt der Untersuchung die I. Medizinische Klinik wegen ihrer Beschwerden auf. Das Alter der Patienten war verhältnismäßig einheitlich, 9 Kranke waren zwischen 55—65; 1 war 40 Jahre alt.

Bei allen Kranken wurde — außer den hämatologischen Routine-Untersuchungen — die gesamte Blutmenge (mit Hilfe des mit 0,92 korrigierten Hämatokritwertes des Venenbluts) teils mittels ^{131}J-Albumin aus dem Plasmavolumen, teils mittels der mit ^{51}Cr oder ^{32}P bezeich-

neten Erythrozyten [6] bestimmt. Zur Untersuchung des Hirnkreislaufs wandten wir die NYLINsche, von GALLYAS und SZÁNTÓ modifizierte Isotopendilutionsmethode an. Wir bestimmten das Herzminutenvolumen sowie das Minutenvolumen[1], den Blutgehalt, die durchschnittliche Kreislaufzeit, die arterio-venöse O_2-Differenz und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns [9, 10, 16].

Resultate

Bei sämtlichen Kranken erwies sich die zirkulierende Blutmenge als bedeutend erhöht. Im Anwachsen fiel der größte Anteil den Erythrozyten zu. Das Plasmavolumen wich nämlich nur in geringem Maße vom Normalen ab: bei 4 Patienten stieg es mäßig an, bei 6 war es geringer, bei 1 zeigte es einen normalen Wert (Tabelle I).

Tabelle I

Name	Hämatokrit %	Plasmavolumen ml/kg Körpergewicht	Erythrocyt-Volumen ml/kg Körpergewicht	Blutvolumen ml/kg Körpergewicht	Körpergewicht kg
Fr. A. J.	52	44,8	62,6	104,4	54
Sz. J.	60	42,6	63,7	106,3	65
B. J.	65	28,1	52,3	80,4	75
J. P.	66	32,3	59,5	91,8	67
Fr. N. J.	66	37,4	72,4	109,9	54
H. I.	67	33,2	67,4	100,6	60
Cs. G.	70	47,1	86,5	123,6	63
M. S.	73	35,0	94,4	129,4	53
V. F.	75	31,3	93,7	125,0	60
W. J.	80	25,7	102,6	128,3	60
Normale Werte*					
Mann	40—48	40—50	25—35	65—75	--
Frau	36—42				

* L. Heilmeyer und I. Heilmeyer

Den Hämatokritwert fanden wir bei sämtlichen Kranken gesteigert. Das Herzminutenvolumen überschritt bei 5 Patienten den Normalwert. Die durchschnittliche Zirkulationszeit des Gehirns war bei sämtlichen Patienten verlängert. Bei 2 Kranken erreichte sie nahezu das Doppelte des normalen Höchstwertes (Tabelle II).

Die Dilutionskurven verschoben sich im Verhältnis zu den normalen nach rechts, in Richtung der größeren Zirkulationszeit (Abb. 1). Diese Verschiebung ist auf sämtlichen Punkten der Kurven von fast gleichem Ausmaß (Abb. 2).

[1] Da in der Literatur der Ausdruck »Hirndurchblutung« (cerebral blood flow) für die Blutmenge gebraucht wird, die 100 g Hirnsubstanz / min durchströmt, verwenden wir für die das Gesamthirn in 1 Min passierende Blutmenge den Ausdruck »Minutenvolumen des Gehirns«. Dieses erschließt unsere Methode für jeden gegebenen Fall, ohne Kenntnis des Hirngewichtes.

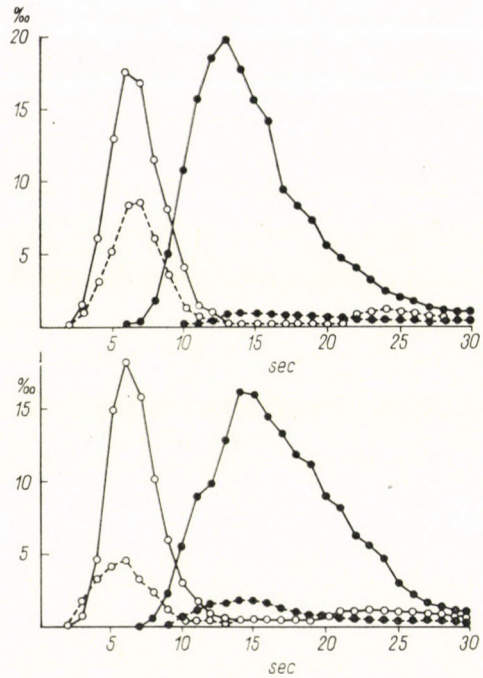


Abb. 1. Dilutionskurve eines Falles von P. v. (○) verglichen mit den normalen (●) Dilutionskurven. Oben nach rechtsseitiger, unten nach linksseitiger Isotopeneingabe gewonnene Kurven. Die volle Linie zeigt die Aktivitätswerte vom Blut des Bulbus jugularis an der Seite der Injektion, die unterbrochene Linie die Werte an der kontralateralen Seite

Tabelle II

Name	Hämatokrit	Minutenvolumen des Gehirns (ml)	Blutgehalt das Gehirns (ml)	Durchschnittliche zerebrale Kreislaufzeit (Sek)	Zerebrale arteriovenöse O_2-Differenz (Vol.%)	Zerebraler O_2-Verbrauch ml/Min	Herzminutenvolumen ml/Min
Fr. A. J.	52	900	162	10,6	—	—	7 400
Sz. J.	60	620	145	13,9	8,7	54	9 700
B. J.	65	860	176	12,3	8,0	69	11 000
J. P.	66	780	187	14,4	6,7	57	10 800
Fr. N. J.	66	520	104	15,0	10,2	53	9 300
H. I.	67	800	160	12,0	8,5	68	9 900
Cs. G.	70	990	210	12,7	6,2	61	11 200
M. S.	73	540	171	19,0	10,7	58	12 300
V. F.	75	630	162	15,4	8,5	54	9 600
W. J.	80	530	174	21,8	10,4	55	11 700
Normale Werte*							
von		667	87	5,0	6,0	53	6 000
bis		1238	167	10,0	8,0	74	10 000

* G. Nylin und Mitarb. (1961); von 34 normalen Individuen stammende Ergebnisse

Was die durchschnittliche Zirkulationszeit des Gehirns betrifft, so blieb sie nur bei einem Hämatokritwert von 50% an der obersten Grenze der Norm. Bei höheren Hämatokritwerten stieg sie an, und bei Hämatokritwerten von 80% erreichte sie etwa das Dreifache der Norm (Abb. 3*a*).

Bei 5 Kranken überschritt das Minutenvolumen des Gehirns die unterste Grenze des Normalwertes nicht, bei den übrigen war es normal (Tabelle II). Die Verringerung stand im Zusammenhang — allerdings in keinem engen — mit der Zunahme des Hämatokritwertes; es bestanden erhebliche individuelle

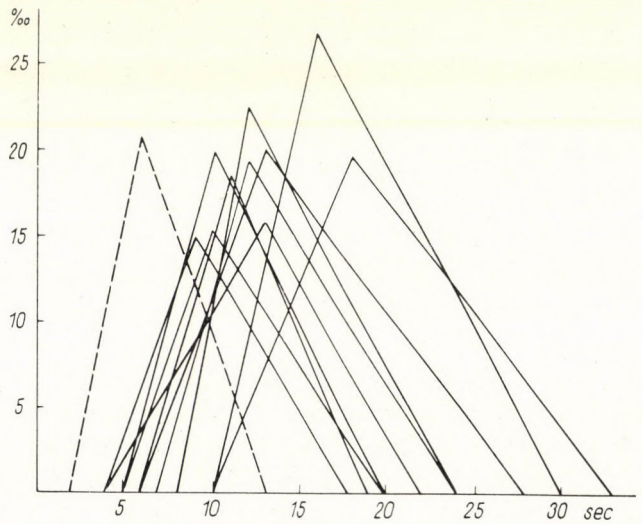


Abb. 2. Schematische Darstellung der Dilutionskurven, erhalten aus dem rechtsseitigen Bulbus jugularis nach Isotopeneingabe in die rechte Art. carotis int. bei 10 Patienten mit P. v. (volle Linien) und in einem normalen Fall (unterbrochene Linie)

Unterschiede (Abb. 3*b*). Das Ausmaß der Verminderung des Minutenvolumens des Gehirns steht in keinem linearen Verhältnis zur Zunahme der Zirkulationszeit.

Der Blutgehalt des Gehirns war bei 5 Kranken erhöht, bei den übrigen näherte er sich der obersten Grenze des Normalwertes (Tabelle II). Zwischen dem Hirnblutgehalt und dem Hämatokritwert war kein Zusammenhang festzustellen (Abb. 3*c*).

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz des Gehirns war bei 7 von 9 Patienten erhöht, der O_2-Verbrauch des Gehirns schwankte aber zwischen den normalen Wertgrenzen: bei 6 der 9 untersuchten Fälle mit einem sich der unteren Grenze annähernden Wert (Tabelle II). Zwischen dem O_2-Verbrauch des Gehirns und dem Hämatokritwert konnten wir keine Parallelität erkennen (Abb. 3*d*).

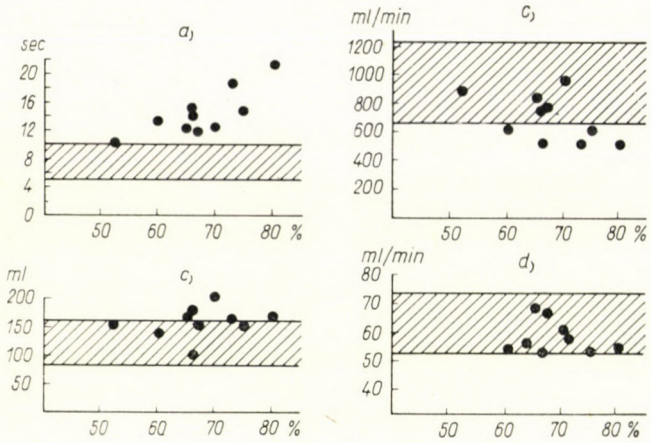


Abb. 3. Durchschnittliche Kreislaufzeit (*a*), Minutenvolumen (*b*), Blutgehalt (*c*) und Sauerstoffverbrauch (*d*) des Gehirns im Verhältnis zum Hämatokritwert

Besprechung

Nach unseren Untersuchungen ist bei P. v.-Kranken die Zirkulationszeit im Gehirn verlängert. Diese Verlangsamung der Durchblutung muß in erster Linie der gesteigerten Blutviskosität zugeschrieben werden, deren Wirkung auf das Minutenvolumen des Gehirns nicht eindeutig ist. Infolge der Verlangsamung des Blutkreislaufes müßte sich die Hirndurchblutung verringern, was jedoch verschiedene Mechanismen zu kompensieren trachten. Als solcher ist die Zunahme des Gefäßkalibers zu erwähnen, die individuell verschiedene Ausmaße erreicht. Bei einer stärkeren Viskositätszunahme (Hämatokritwert um 70%) kann das entsprechende Niveau des Hirnkreislaufes nicht aufrechterhalten werden, und die Hirndurchblutung sinkt unter die normale Grenze. So war das Minutenvolumen des Gehirns bei Hämatokritwerten unter 70% nur bei jenen Patienten vermindert, bei denen der Blutgehalt des Gehirns weit von der oberen Grenze des Normalwertes war. Bei höheren Hämatokritwerten hingegen verminderte sich das Gehirn-Minutenvolumen auch dann pathologisch, wenn der Blutgehalt des Gehirns erhöht war.

In Tabelle III führen wir die Beschwerden der Kranken an, bei denen der Gehirnkreislauf untersucht wurde. Voran stehen Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel und Schlafstörung. Der in der Literatur erwähnte Grund des Menièreschen Syndroms ist die Zirkulationsstörung des Innenohres (Bieling, [1]). Hiller [12] beschrieb Halluzinationen und Korsakowsches Syndrom bei P. v.-Kranken; wir jedoch konnten solche nicht beobachten. Auch der von Stiefler [20] und Zotz [21] beobachteten Demenz begegneten wir nicht. Hingegen waren eine leichte Verstimmung und verlangsamtes Denken kennzeichnend. All diese Erscheinungen sind auf die Störung des

Tabelle III

Neurologische Störungen	Gesamtmaterial von 25 Fällen	In 10 Fällen, in denen der zerebrale Kreislauf geprüft wurde
Kopfschmerz	20	6
Schwindelgefühl	21	8
Allgemeine Schwäche	6	4
Nervosität	2	2
Sehstörungen	4	1
Aphasie	2	1
Erschöpfung	4	2
Konzentrationsschwäche	8	4
Ohrensausen	20	8
Depression	2	1
Schlafstörung	20	9
Leichte Vestimmung und Verlangsamung des Denkens	24	10
Beschwerdefrei	0	0

Gehirnkreislaufes zurückzuführen. Wie NELSON und FAZEKAS [15], fanden auch wir, daß der O_2-Verbrauch des Gehirns trotz gesteigerter arterio-venöser Oxygendifferenz auch bei jenen Kranken nicht unter die normale Grenze sinkt, bei denen die Hirndurchblutung erniedrigt ist. Demnach können die Beschwerden und Symptome der P. v.-Kranken nicht durch einen verringerten Oxygenverbrauch des gesamten Gehirns erklärt werden. Man darf jedoch nicht außer acht lassen, daß die Blutversorgung der einzelnen Gebiete des Gehirns bzw. deren Regulation verschieden ist (SOKOLOFF 1961 [18], MOLNÁR 1962 [14]). Da man mit unserer Methode nur die Kreislaufwerte des gesamten Gehirns bestimmen kann, ist es nicht ausgeschlossen, daß die Blutversorgung bzw. der Oxygenverbrauch der einzelnen Hirnregionen der P. v.-Kranken ungenügend ist, und dies zu Symptomen führen kann.

Zur Erklärung der neurologisch-psychiatrischen Beschwerden und Symptome der P. v.-Kranken kann auch die Störung des Abtransports von Stoffwechselprodukten beitragen, die durch die Verlangsamung des Kreislaufes und der Verminderung der durchströmenden Blutmenge bedingt ist.

LITERATUR

1. BIELING, N.: Med. Klin. **35**, 1933 (1940).
2. BLUMGART, H. L., GARGILL, S. L., GILLIAN, D. R.: J. clin. Invest. **9**, 679 (1930).
3. BROWN, G. E., GIFFIN, H. Z.: Amer. J. med. Sci. **117**, 157 (1926).
4. BROWN, G. E., SHEPARD, C.: J. clin. Invest. **2**, 423 (1926).
5. BURGER, T., NAGY, I., KESZTHELYI, B.: Haemat. hung. **2**, 153 (1962).
6. BURGER, T., KESZTHELYI, B., PEER, J.: Orv. Hetil. **103**, 357 (1962).
7. COBB, L. A., KRAMER, R. J., FINCH, C. A.: J. clin. Invest. **39**, 1722 (1960).
8. DOERING, P., WENKER, H.: Klin. Wschr. **34**, 1028 (1956).
9. GALLYAS, F., SZÁNTÓ, J.: Med. Electr. Biol. Eng. Vol. **3**, 421 (1965).
10. GALLYAS, F., SZÁNTÓ, J.: Magy. Tud. Akad., Biol. Orv. Tud. Oszt. Közl. **XV**, 303 (1965).
11. HEILMEYER, L., HEILMEYER, I.: Handbuch der gesamten Hämatologie. Urban und Schwarzenberg, München 1959.
12. HILLER, F. in BUMKE und FOERSTER (Herausg.): Handbuch der Neurologie. Bd. XI. Springer, Berlin 1946.
13. KETY, S. S., SCHMIDT, C. F.: J. clin. Invest. **27**, 476 (1948).
14. MOLNÁR, L.: Az idegrendszer érbetegségei, Debrecen 1964.
15. NELSON, D., FAZEKAS, J. F.: Arch. intern. Med. **98**, 476 (1956).
16. NYLIN, G., SILVERSKIÖLD, B. P., LÖFSTEDT, S., RENGSTRÖM, O., HEDLUND, S.: Brain **83**, 421 (1960).
17. NYLIN, G., HEDLUND, S., RENGSTRÖM, O.: Acta radiol. (Stockh.) **55**, 281 (1961).
18. SOKOLOFF, L.: Regional Neurochemistry. Pergamon Press. 1961.
19. STEWART, H. J., WHEELER, C. H., CRANE, N. F.: Amer. Heart J. **21**, 522 (1941).
20. STIEFLER, G.: Dtsch. Z. ger. Med. **7**, 269 (1926).
21. ZOTZ, N.: Inaug. Dissert, München 1930.

Dr. Tibor BURGER
Dr. Béla KESZTHELYI
Pécsi Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikája. Pécs, Ifjúság útja 31, Hungary

Dr. Ferenc GALLYAS
Dr. József SZÁNTÓ
Dr. János KOPA
Pécsi Orvostudományi Egyetem Ideg- és elmeklinikája. Pécs, Rét-u. 2, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 29—36(1967)

UNTERSUCHUNG DER ZIRKULATION DER ROTEN BLUTKÖRPERCHEN UND DES PLASMAS IN DEN MENSCHLICHEN GEHIRNGEFÄSSEN

Von

F. GALLYAS, J. KOPA, F. T. MÉREI und J. SZÁNTÓ

NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS,

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Mit einer Modifikation der Methode von NYLIN u. Mitarb. wurde die Zirkulationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und des Plasmas in den menschlichen Gehirngefäßen untersucht.

Die Zirkulationsgeschwindigkeit der Erythrozyten erwies sich um 8% höher als die des Plasmas. Auf Grund der Markierung des Plasmas des Indikatorblutes errechnet sich ein um 8,4% höher liegender Wert für den Blutgehalt des Gehirns als auf Grund der Markierung der Erythrozyten.

In der Zirkulationsgeschwindigkeit der klein- und großmolekulären Bestandteile des Plasmas wurde kein Unterschied gefunden.

WHITMORE (1960) hat über den Unterschied der Strömungsgeschwindigkeit zwischen Plasma und roten Blutkörperchen im Gefäßsystem ausführlich berichtet. In der vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns mit zwei Problemen. Erstens, wie groß dieser Unterschied in den Gefäßen des menschlichen Gehirns ist, und zweitens, ob eine Differenz der Strömungsgeschwindigkeit zwischen den einzelnen, verschieden großen Bestandteilen des Plasmas besteht.

Methoden

Die Untersuchungen wurden mit der von NYLIN u. Mitarb. (1960) beschriebenen und von uns (GALLYAS und SZÁNTÓ, 1965) modifizierten Isotopen-Dilutionsmethode ausgeführt.

Zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit der verschieden großen Bestandteile des Plasmas wurde das Blutplasma von 6 Patienten mit zwei Isotopen markiert. Diese waren ^{32}P, eingebaut in Na_2HPO_4, und ^{131}J, eingebaut in menschliches Serum-Albumin. Der ^{32}P-Gehalt des Blutes war in jedem Fall 5 μC/ml, der ^{131}J-Gehalt 10 μC/ml.

Zur Bestimmung der Strömungsdifferenz zwischen den roten Blutkörperchen und dem Plasma haben wir eine Blutprobe als Indikator benutzt, in welcher die roten Blutkörperchen mit ^{32}P (im Na_2HPO_4) und das Plasma mit ^{131}J Serum-Albumin markiert waren. Bei 16 Patienten wurde der Gehirnkreislauf untersucht. Bei 6 Patienten war es unmöglich, alle 4 Dilutionskurven zu bestimmen. Diese Fälle wurden auf Grund der Angaben der einzelnen Dilutionskurven den übrigen, volluntersuchten Fällen gegenübergestellt. Die Patienten waren so ausgewählt, daß sowohl normale als auch pathologische durchschnittliche Kreislaufzeiten vertreten waren.

Die ^{32}P-Aktivität und ^{131}J-Aktivität des Blutes wurde an denselben Blutproben gemessen. Bei der Messung der ^{32}P-Aktivität wurden die vom ^{131}J stammenden β- und γ-Teilchen, die weniger als 0,81 MEV Energie haben, mit einem Integral-Diskriminator differenziert. Zur Bestimmung der ^{131}J-Aktivität wurden die β-Teilchen des ^{32}P mit Hilfe einer 10 mm dicken Paraffinplatte absorbiert. Unter den erwähnten Meßbedingungen stammte bei der Messung der ^{32}P-Aktivität nur 0,1% der gemessenen Aktivität vom ^{131}J, bei der Messung der Aktivität von ^{131}J 0,5% vom ^{32}P. Diese Fehler wurden rechnerisch beseitigt.

Auf Grund der gemessenen ^{32}P- und ^{131}J-Aktivitäten der einzelnen Blutproben wurden dann die Kreislaufparameter: der Blutgehalt des Gehirns, die Kreislaufzeiten, die durchschnittliche Kreislaufzeit und das Minutenvolumen des Gehirns[1] einzeln bestimmt.

Ergebnisse

In Tabelle I sind die Resultate zusammengefaßt, die wir bei Anwendung beider Isotopen zur Markierung des Plasmas erhalten haben. Zwischen den Werten findet man nur eine geringe Abweichung, die auf Grund der »t«-Probe als experimenteller Fehler aufgefaßt werden kann.

Tabelle I

Parameter des Gehirnkreislaufs und ihre prozentualen Unterschiede nach Markierung des Plasmas mit $Na_2H^{32}PO_4$ und menschlichem ^{131}J Serum-Albumin

Fall	Minutenvolumen des Gehirns ml/min		Differenz in % $\frac{^{32}P-^{131}J}{^{131}J} \cdot 100$	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec		Differenz in % $\frac{^{32}P-^{131}J}{^{131}J} \cdot 100$	Blutgehalt des Gehirns ml		Differenz in % $\frac{^{32}P-^{131}J}{^{131}J} \cdot 100$
	^{131}J	^{32}P		^{131}J	^{32}P		^{131}J	^{32}P	
1	1040	1073	+3,2	5,3	5,8	+1,8	99	104	+5,0
2	1023	1004	−1,8	9,8	9,9	+1,0	167	166	−0,6
3	699	705	+0,9	12,3	12,2	−0,8	143	143	0,0
4	648	640	−1,2	9,4	9,4	0,0	102	101	−1,0
5	1293	1296	+0,2	6,2	6,1	−1,6	133	131	−1,5
6	820	829	+1,1	7,5	7,5	0,0	103	104	+1,0
Mittelwert der prozentuellen Differenz	+0,4%			+0,1%			+0,5%		
Standard-Fehler des Mittelwertes	±0,7%			±0,5%			±0,9%		
»t«	0,546			0,135			0,504		

Der Unterschied zwischen den Dilutionskurven, die wir nach Doppelmarkierung des Indikators (Plasma) gewonnen haben, liegt innerhalb der Grenzen der experimentellen Fehler.

Tabelle II enthält die Angaben von Fällen, in denen die roten Blutkörperchen und das Plasma im eingespritzten Indikatorblute mit verschiedenen Isotopen markiert wurden. Im Minutenvolumen zeigte sich nach beiden

[1] Da in der Literatur der Ausdruck »Hirndurchblutung« (cerebral blood flow) für die Blutmenge gebraucht wird, die 100 g Hirnsubstanz/min durchströmt, verwenden wir für die das Gesamthirn in 1 Min passierende Blutmenge den Ausdruck »Minutenvolumen des Gehirns«. Dieses erschließt unsere Methode für jeden gegebenen Fall, ohne Kenntnis des Hirngewichtes.

Markierungen kein verwertbarer Unterschied. Die durchschnittliche Kreislaufzeit des Plasmas war um 8,0 ± 0,8% länger als die der roten Blutkörperchen. Der Blutgehalt des Gehirns, errechnet auf Grund der Markierung des Plasmas, ergab um 8,4 ± 1,5% höhere Werte als bei Markierung der roten Blutkörperchen. Auf Grund der »t«-Probe bewegte sich die geringe Differenz

Tabelle II

Parameter des Gehirnkreislaufs und ihre prozentualen Unterschiede nach Markierung des Plasmas und der roten Blutkörperchen

Fall	Minutenvolumen des Gehirns ml/min		Differenz in % $\frac{\text{Plasma-rBK}}{\text{rBK}} \cdot 100$	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec		Differenz in % $\frac{\text{Plasma-rBK}}{\text{rBK}} \cdot 100$	Blutgehalt des Gehirns ml		Differenz in % $\frac{\text{Plasma-rBK}}{\text{rBK}} \cdot 100$
	rBK	Plasma		rBK	Plasma		rBK	Plasma	
1	540	565	+4,6	19,0	20,4	+ 7,4	171	192	+12,3
2	780	770	−1,3	14,4	15,5	+ 7,6	187	199	+ 6,4
3	901	940	+4,4	7,1	8,1	+14,1	106	127	+19,8
4	575	598	+4,0	15,8	16,6	+ 5,1	151	165	+ 8,5
5	522	518	−0,8	15,0	16,0	+ 6,7	131	138	+ 5,3
6	789	794	+0,6	9,8	10,4	+ 6,1	129	138	+ 7,0
7	1590	1533	−3,6	5,8	6,3	+ 8,6	154	161	+ 4,5
8	747	726	−2,8	10,6	11,5	+ 8,5	132	139	+ 5,3
9	840	850	+1,2	7,9	8,6	+ 8,9	111	122	+ 9,9
10	846	827	−2,3	10,7	11,5	+ 7,5	151	159	+ 5,3
Mittelwert der prozentuellen Differenz	+0,4%			+8,0%			+8,4%		
Standard Fehler des Mittelwertes	±1,0%			±0,8%			±1,5%		
»t«	0,412			10,49			5,74		

im Minutenvolumen nach verschiedenen Markierungen des Plasmas und der roten Blutkörperchen innerhalb der Grenzen der experimentellen Fehler. Die Abweichung in den Werten der durchschnittlichen Kreislaufzeit und des totalen Blutgehalts des Gehirns war durch die verschiedene Zirkulationsgeschwindigkeit von Plasma und roten Blutkörperchen bedingt.

Die Ergebnisse von 10 vollständigen und 6 partiellen Kreislaufuntersuchungen wurden auf Grund der aus den einzelnen Dilutionskurven errechneten durchschnittlichen Kreislaufzeiten verglichen (Abb. 1). Die durchschnittliche Kreislaufzeit, gemessen nach Markierung des Plasmas, lag in sämtlichen Fällen etwa 8% höher als nach Markierung der roten Blutkörper-

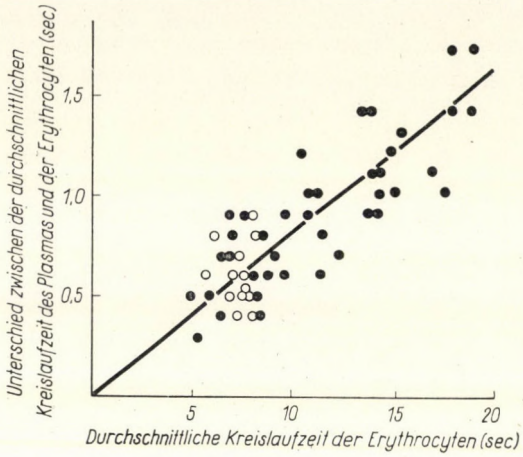


Abb. 1. Unterschiede der für die einzelnen Dilutionskurven errechneten durchschnittlichen Kreislaufzeiten nach Markierung des Plasmas und der Erythrozyten in Funktion der durchschnittlichen Kreislaufzeit der roten Blutkörperchen, in 10 vollständigen (●) und in 6 partiellen (○) Gehirnkreislaufuntersuchungen. Die volle Linie verbindet die für einen 8%-igen Unterschied bestimmten Punkte

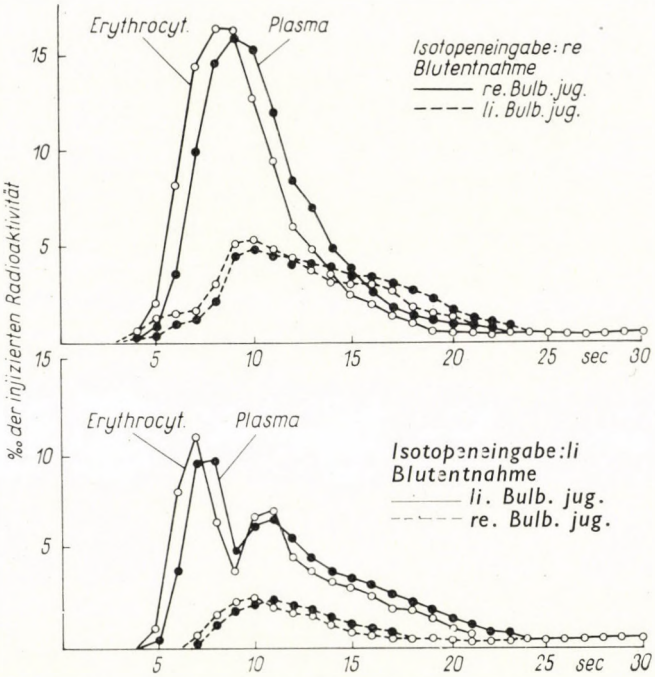


Abb. 2. Dilutionskurven eines Falles nach Markierung der roten Blutkörperchen (○) und des Plasmas (●)

chen, dies unabhängig davon, ob die Kreislaufzeit normal oder pathologisch verlängert war.

Die Dilutionskurven sind nach beiden Markierungen sehr ähnlich, obwohl die durch Markierung der roten Blutkörperchen gewonnenen etwas verlagert sind (Abb. 2). Die sog. Erscheinungszeit ist nach beiden Markierungen die gleiche. Ein geringer Unterschied tritt bei der »maximalen Konzentrationszeit« auf, der im Moment der sog. »Verschwindungszeit« noch größer geworden ist.

Besprechung

Untersuchungen am Tier (Dow u. Mitarb. 1946; Groom u. Mitarb. 1957 und 1958) und am Menschen (Freis u. Mitarb. 1949) haben gezeigt, daß das Plasma im Gefäßsystem langsamer strömt als die roten Blutkörperchen. Auf Grund seiner Modellversuche hat Fåhraeus (1961) festgestellt, daß die Strömungsdifferenz zwischen Plasma und roten Blutkörperchen vom Durchmesser des Lumens abhängt. Je dünner die Kapillare ist, umso größer wird der Unterschied in der Strömungszeit der roten Blutkörperchen und des Plasmas. Taylor (1953) hat die Beobachtung gemacht, daß die roten Blutkörperchen im Plasma nicht gleichmäßig verteilt sind. An der Wand des Gefäßes ist immer eine Plasmaschicht zu finden. Die roten Blutkörperchen befinden sich innerhalb dieses Plasmamantels. Die Dicke der Plasmaschicht ist in den Gefäßen verschiedenen Kalibers die gleiche. In Gefäßen größeren Kalibers kann das Volumen des Plasmamantels vernachlässigt werden, aber in den Gefäßen kleineren Kalibers vertritt es einen relativ bedeutenden Anteil des Plasmavolumens. Zwischen dem Mantel und den zentralen Partien des strömenden Blutes findet ein ständiger Plasmaaustausch statt. Daß ein Plasmamantel im Gefäße tatsächlich existiert, wurde durch den Befund bestätigt, daß der Hämatokritwert des Kapillarblutes immer niedriger liegt als der des Blutes, das größeren Gefäßen entnommen wird (Scott Blair, 1957).

Die verschiedene Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas und der roten Blutkörperchen wird von Whitmore (1957) auf Grund der oben erwähnten Beobachtungen folgendermaßen erklärt. Die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas ergibt sich aus zwei Komponenten. Die eine ist die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas außerhalb des Plasmamantels, die mit der Strömungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen identisch ist. Die zweite Komponente ist die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas des Plasmamantels, die langsamer ist. So wird die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas niedriger als die der roten Blutkörperchen. Die Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas verringert sich mit der Abnahme des Durchmessers der Gefäße.

In unseren Untersuchungen erwies sich die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas um 8% niedriger als die der roten Blutkörper-

chen. Der Blutgehalt des Gehirns lag um 8,4% höher, wenn wir ihn auf Grund der Radioaktivität des Plasmas, als wenn wir ihn auf Grund der Radioaktivität der Erythrozyten errechneten. Hieraus geht hervor, daß dem Plasma um 8,4% mehr Zirkulationsraum zur Verfügung steht als den roten Blutkörperchen. Mit anderen Worten: der Inhalt des Plasmamantels in den Gehirngefäßen beträgt 8,4% des totalen Blutgehaltes des menschlichen Gehirns.

Es wurde erwähnt, daß der Hämatokritwert des strömenden Blutes in den Gefäßen verschiedenen Kalibers von der relativen Dicke des Plasmamantels abhängt. Die Berechnung ergibt, daß der mittlere Hämatokritwert des Gehirnblutes um etwa 8,4% niedriger ist als der Hämatokritwert des Blutes, das die Gefäße größeren Kalibers enthalten. LARSEN und LASSEN (1963) haben diesen Unterschied in 7% angegeben.

Was die Strömungsgeschwindigkeit der Plasmabestandteile verschiedener Molekulargröße betrifft, so wurde für die HPO_4^{--}-Ionen die gleiche Geschwindigkeit festgestellt wie für das 10,000mal größere menschliche Serum-Albumin. Dieser Befund scheint die Annahme zu rechtfertigen, daß die Zirkulationsgeschwindigkeiten aller Komponenten des Plasmas (organische und anorganische kleine und große Moleküle) gleich sind.

Es sei erwähnt, daß das Minutenvolumen des Gehirns, errechnet aut Grund von Plasmamarkierung mit $Na_2H^{32}PO_4$ oder menschlichem ^{131}J-Serum-Albumin innerhalb der Grenzen der experimentellen Fehlermöglichkeit das gleiche war. Dies zeigt, daß der Austritt von HPO_4^{--}-Ionen aus dem Blute während eines einmaligen Passierens der Gehirngefäße unwesentlich ist.

Die verschiedene Zirkulationsgeschwindigkeit des Plasmas und der roten Blutkörperchen hat eine praktische Bedeutung für den Vergleich der Resultate, die mit verschiedenen Methoden der Messung der Gehirnzirkulation erhalten werden. Bei der sog. Dilutionsmethode markiert man nämlich entweder das Plasma oder die roten Blutkörperchen. Aus Obigem ist ersichtlich, daß bei Markierung des Plasmas die Werte der durchschnittlichen Kreislaufzeit und des Blutgehalts des Gehirns um 8% höher liegen, als wenn die Erythrozyten markiert sind.

Die Werte des Minutenvolumens sind die gleichen, sei es, daß das Plasma oder die roten Blutkörperchen markiert werden. Dies kann dadurch erklärt werden, daß die geringere Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas dadurch kompensiert wird, daß seiner Strömung ein größerer Querschnitt zur Verfügung steht als der Strömung der Erythrozyten.

Zur Markierung des Plasmas werden bei den verschiedenen Methoden Substanzen von verschiedenen Molekulargewichten gebraucht. Unsere Befunde zeigen, daß als Indikator für die Kreislaufuntersuchung jedes Molekül geeignet ist, das aus dem Gefäßsystem nicht austritt. Die Resultate sind unabhängig davon, mit welcher radioaktiven Substanz das Plasma markiert wurde.

Aus der Gestalt der Dilutionskurven kann man in gewissen Fällen auf Veränderungen der Kreislaufdynamik folgern. Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß es an der Gestalt der Dilutionskurven nichts ändert, ob die eine oder die andere Komponente des Plasmas markiert wird. Die Kurven, die nach Markierung der roten Blutkörperchen erzielt wurden, weichen nicht wesentlich von denen des Plasmas ab.

LITERATUR

1. Dow, P., Hahn, P. F., Hamilton, W. F.: The simultaneous transport of T-1824 and radioactive red cells through the heart and lungs. Amer. J. Physiol. **147**, 493 (1946).
2. Fåhraeus, R.: Zellgehalt und Strömungsgeschwindigkeit in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems. Dtsch. med. Wschr. **86**, 2266 (1961).
3. Freis, E. D., Stanton, J. R., Emerson, C. P.: Estimation of relative velocities of plasma and red cells in the circulation of man. Amer. J. Physiol. **157**, 153 (1949).
4. Gallyas, F., Szántó, J.: Blood sample collector for investigation of cerebral circulation. Med. Electr. Biol. Engng. **3**, 421 (1965).
5. Groom, A. C., Morris, W. B., Rowlands, S.: The difference in circulation times of plasma and corpuscles in the cat. J. Physiol. (Lond.) **136**, 218 (1957).
6. Groom, A. C., Roberts, P. W., Rowlands, S.: Simultaneous recording of the instantaneous counting rates of P-32 and J-131 in the blood stream of an animal. Progr. nucl. Energy (Biol.) **2**, 616 (1958).
7. Larsen, W. A., Lassen, N. A.: The cerebral haematocrit in normal man. Scand. J. clin. lab. Invest. **15**, Suppl. **76**, 63 (1963).
8. Nylin, G., Silfverskiöld, B. P., Löfstedt, S., Regnström, O., Hedlund, S.: Studies on cerebral blood flow in man using radioactive-labelled erythrocytes. Brain **83**, 293 (1960).
9. Taylor, M.: The flow of blood in narrow tubes. II. The axial stream and its formation, as determined by changes in optical density. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **33**, 1 (1955).
10. Whitmore, R. L.: A theoretical treatment of the differential flow velocities of plasma and corpuscles in living bodies. In: Flow properties of blood and other biological systems. A. E. Copley and G. Stanisby (eds.), Pergamon Press, London 1960.

Dr. Ferenc Gallyas
Dr. János Kopa
Dr. F. Tibor Mérei
Dr. József Szántó

A Pécsi Orvostudományi Egyetem
Ideg- és elmeklinikája,
Pécs, Rét-u. 2. Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 37—44 (1967)

DIAGNOSTIZIERUNG VON TUMORMETASTASEN ANHAND VON BLUTGERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN

Von

Ibolya NAGY

I. MEDIZINISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. I. BARTA) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Anhand der Untersuchung von tumorösen Kranken, bei denen sich Knochenmark- und Lebermetastasen in charakteristischen Blutgerinnungsstörungen manifestierten, wurde festgestellt, daß die Ursachen der schweren und nur in geringem Maße beeinflußbaren hämorrhagischen Diathese Thrombozytopenie, Fibrinolysesteigerung und Fibrinogenverminderung waren. Bei ungeklärter Thrombozytopenie und Gerinnungsstörung sind demnach zwecks Erkennung einer eventuellen tumorösen Veränderung komplexe Blutgerinnungsuntersuchungen angezeigt.

Mit der Wirkung maligner Krankheitsprozesse auf den Blutgerinnungsmechanismus haben sich zahlreiche Forscher befaßt. In den bezüglichen Mitteilungen wurde darauf hingewiesen, daß das erste Zeichen abdominaler Tumoren Thrombophlebitis oder tiefe Venenthrombose sein kann [1, 2] und daß sich zum Prostata-, Lungen-, Pankreas-, Magen- bzw. Cholezystenkarzinom oder zur Metastasierung solcher Neubildungen manchmal hämorrhagische Diathese gesellt [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Falls diese beiden Gerinnungsstörungen gemeinsam vorkommen, entsteht als Folge der primären Thrombosebereitschaft und der manifesten Thrombusbildung ein schweres Defibrinationssyndrom mit ausgedehnten Blutungen.

Lendengegendschmerzen oder Spontanfraktur weisen unter Umständen auf Knochenmetastasen hin. Die sichere Diagnose der Knochenmetastase kann aber nur anhand charakteristischer Röntgenveränderungen gestellt werden. Obwohl es wohlbekannt ist, daß sich zu Knochenmarktumoren häufig Thrombozytopenie und Fibrinogenopenie sowie das Erscheinen kernhaltiger Erythrozyten und Myelozyten im peripheren Blutbild gesellen, werden diese wichtigen diagnostischen Zeichen in der Praxis nicht genügend beachtet.

Das Ziel vorliegender Arbeit war, die Aufmerksamkeit auf den Umstand zu lenken, daß die Untersuchung des Blutgerinnungssystems in manchen Fällen die Diagnostizierung der Metastasebildung (oder die des tumorösen Grundprozesses) erleichtert.

Des weiteren wollen wir die Angaben von 11 Patienten bekanntgeben. Zehn dieser Kranken wurden an unserer Klinik und ein Patient in einem anderen Institut behandelt; letzteren sahen wir im Konsilium.

Die Aufnahmediagnosen waren schwere akute hämorrhagische Diathese (8 Fälle), Thrombophlebitis der unteren Extremität (2 Fälle), bei 1 Kranken lag keine manifeste Blutgerinnungsstörung vor.

Verteilung der Grundkrankheiten:

Magenkarzinom	4 Fälle
Kolonkarzinom	1 Fall
Bronchuskarzinom	2 Fälle
Uteruskarzinom	2 Fälle
Lymphosarkom	1 Fall
Retikulosarkom	1 Fall

In 10 der 11 Fälle kam es zur Obduktion; wie auf Tabelle I ersichtlich, waren Lymphknoten- und Wirbelsäulenmetastasen in sämtlichen Fällen nachzuweisen, in einigen Fällen wies der Sektionsbefund außerdem auf Leber-, Eierstock-, Nieren-, Milz-, Hirn- und Nebennierenmetastasen hin.

Die Anamnese erstreckte sich auf 2 Monate bis 1 Jahr. Das Initialsymptom war von 7 Fällen eine sich mit Darmblutung, Hämaturie, Suffusion, Purpura, Metrorrhagie, Epistaxis, Hämoptoe manifestierende Blutungskrankheit (Tab. I).

Vier Patienten wurden wegen hämorrhagischer Diathese vorangehend in einem anderen Institut behandelt, die Pathogenese der Krankheit konnte jedoch nicht geklärt werden. In 2 Fällen lag in der Initialperiode keine manifeste Blutgerinnungsstörung vor, die ersten Beschwerden waren unsichere Bauch- und Lendengegendschmerzen. Zwei Kranke wurden wegen rezidivierender Thrombophlebitis aufgenommen.

Ein Teil der Kranken konnte wegen der schweren hämorrhagischen Diathese nicht eingehend untersucht werden. Die bei den lange behandelten Kranken durchgeführten klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen ergaben teilweise negative Befunde, so daß anhand dieser Resultate keine sichere Diagnose gestellt werden konnte. Die Röntgenuntersuchung des Rückgrats wurde in sämtlichen Fällen vorgenommen, auf pathologische Veränderung weisende Zeichen waren aber nur in einem Fall vorzufinden; da keine andere Tumorsymptome festzustellen waren, wurde diese Veränderung nicht als Metastase betrachtet.

Untersuchung der Blutgerinnung

Bei den Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Prothrombinaktivität nach Quick [9]
Prothrombinkonsumption nach Quick [9]
Partielle Thromboplastinzeit nach Langdell und Mitarb. [10]
Thrombinzeit [11]
Fibrinogen nach Reiner und Cheung [12]
Labiles Fibrinogen nach Lyons [11]
Euglobulin-Lysis nach Kaulla und Schultz [13]
Retraktion
Thrombelastogramm nach Hartert [14]

Tabelle I

Krankenmaterial

Name, Alter (Jahre)	Primärtumor	Lokalisation der Metastasen	Erstes Symptom
J. H. 55	Magenkariznom	Lymphknoten, Rückgrat	Melaena, Thrombozytopenie, Abmagerung
J. K. 57	Magenkarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Niere, Lunge	Melaena, Magenbeschwerden, Abmagerung
Frau J. Á. 37	Magenkarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Eierstock	Suffusion, Hämaturie
Frau L. A. 34	Magenkarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Eierstock	Melaena, Purpura, Metrorrhagie
Frau M. P. 62	Lungenkarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Gehirn, Leber	Hemiparese, Suffusion
I. M. 65	Bronchuskarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Leber, Milz, Nebenniere	Suffusion, Hämoptoe, Nasenbluten
Frau J. T. 58	Lymphosarkom	Lymphknoten, Rückgrat, Leber, Milz	Vergrößerung der Lymphknoten, Suffusion, Fieber
Frau M. G. 51	Uteruskarzinom	Rückgrat, Leber, Milz	Bauchbeschwerden
Frau J. B. 44	Retikulosarkom	Lymphknoten, Rückgrat, Niere, Rückenmark, Eierstock	V. iliaca-Thrombose, Ischias-Syndrom
Frau O. B. 37	Kolonkarzinom	Lymphknoten, Rückgrat	Thrombophlebitis, neurologische Beschwerden
Frau J. P. 34	Uteruskarzinom	Lymphknoten, Rückgrat, Brustfell	Anämie, Lendengegendschmerzen

Ergebnisse

Abweichungen waren in mehreren, bei manchen Kranken sogar in sämtlichen Blutgerinnungsphasen zu beobachten. Besonders charakteristisch war das Verhalten der Thrombozytenzahl, der Retraktion, der Prothrombinkonsumption und des Thrombelastogramms; in einem Teil der Fälle waren aber auch die Werte der Prothrombinaktivität, des Fibrinogenspiegels und der Euglobulin-Fibrinolyse pathologisch.

In 8 Fällen ließen sich Thrombozytenwerte unter 150 000 registrieren, aber auch bei Thrombozytenwerten von 150 000—200 000 waren Funktionsstörungen und morphologische Abweichungen zu beobachten.

Auffallend war auch die Retraktionsstörung des nativen Blutes: Die Gerinnselbildung war verlangsamt, häufig bildete sich sozusagen kein Gerinnsel, in den mit gesteigerter Fibrinolyse einhergehenden Fällen kam es außerdem nach der Gerinnung zur raschen Auflösung des Gerinnsels.

Die in sämtlichen Fällen eindeutig nachgewiesene Verminderung der Prothrombinkonsumption und die gleichzeitig bestehende verlängerte partielle Thromboplastinzeit wiesen auf die, durch Thrombozytenzahl- und Plasmafaktorverminderung verursachte schwere Störung der Vorphase hin.

Der Fibrinogenspiegel war in 4 Fällen wesentlich vermindert. Werte von 50—150 mg% kamen vornehmlich bei Lebermetastase vor.

Die Prothrombinaktivität war in 6 Fällen unter 70%. Das Verhalten der Euglobulin-Fibrinolyse war nicht einheitlich: in einem Bronchuskarzinomfall mit Lebermetastase war der Fibrinolysewert extrem gesteigert, in 3 Fällen ergab die Untersuchung mäßig gesteigerte, in den übrigen Fällen normale bzw. verminderte Werte. Die rasche, spontane Auflösung des Gerinnsels und die

Tabelle II

Hämatologische

Name	Thrombozytenzahl	Prothrombin-Aktivität %	Prothrombinkonsumption (sec)	Partiale Thromboplastinzeit (sec)	Thrombin (sec)
J. H.	*70 000*	*56*	*23*	*100*	25
J. K.	*34 000*	72	*18*	78	21
Frau J. Á.	160 000	86	*16*	*115*	32
Frau A. L.	*60 000*	100	*20*	75	25
Frau M. P.	170 000	*30*	*23*	*160*	*70*
I. M.	*90 000*	78	23	80	25
Frau J. T.	*50 000*	53	31	*110*	24
Frau M. G.	*120 000*	*62*	*23*	*105*	*39*
Frau J. B.	150 000	*63*	*28*	*105*	29
Frau O. B.	*70 000*	*42*	*22*	*110*	30
Frau J. P.	*60 000*	74	*17*	85	24
Normalwerte	200—400 000	70—100	30	60—80	20—25

auf dem Thrombelastogramm sichtbare Veränderung wiesen aber auch in diesen Fällen auf gesteigerte Fibrinolyse hin.

Die schwere Störung des Gerinnungssystemes konnte vornehmlich anhand des in 9 Fällen verfertigten Thrombelastogramms festgestellt werden. In 8 dieser Fälle war der Wert pathologisch: Charakteristisch war die Verminderung der maximalen Elastizität und die extreme Verlängerung der k-Zeit; da die Breite der Kurve 20 mm nicht erreichte, war der letzterwähnte Wert in einigen Fällen nicht meßbar (Tab. II, Abb. 1, 2, 3).

Einige unserer Patienten konnten nur kurzfristig beobachtet werden, da die schwere hämorrhagische Diathese binnen 1—4 Tagen zerebrale Blutungen verursachte. Auffallenderweise bewirkten Transfusionen, Nebennierenrindenhormon- und Vitaminbehandlung sowohl bei diesen als auch bei den übrigen wegen hämorrhagischer Diathese behandelten Kranken nur eine vorübergehende Besserung.

Angaben

Fibrinogen (mg%)	Fibrinogen B	Euglobulin-Lysis (min)	Retraktion	Thrombelastogramm		
				r-Zeit	k-Zeit	maximale Elastitizität
240	+	195	*verlangsamt*	*14*	*11*	*45*
290	+++	240	normal	8	*13*	*43*
500	++	300	*keine Gerinnung*	10	*9*	*79*
360	0	*110*	normal		—	
50	0	0	*keine Gerinnung*	5	*nicht meßbar*	*13*
330	0	240	*velangsamt*	*13*	*29*	*30*
70	++	240	*keine Gerinnung*	11	*20*	*37*
200	+	*110*	normal	8	*10*	*75*
50	+	240	gesteigert	7	6,5	144
150	+	*100*	normal		—	
400	++++	240	*verlangsamt*	6	*nicht meßbar*	*18*
200—400	0	180—200		10	6	90—150

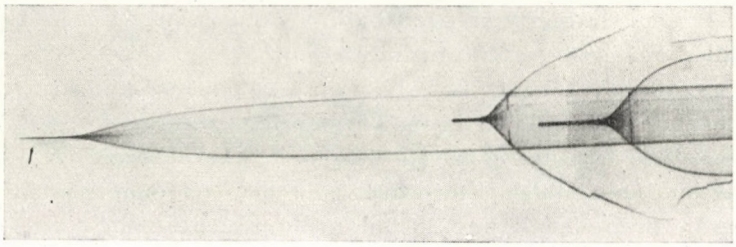


Abb. 1. I. M. Dg.: Lungenkarzinom. Verlängerung der r- und k-Zeit Verminderung der maximalen Elastizität

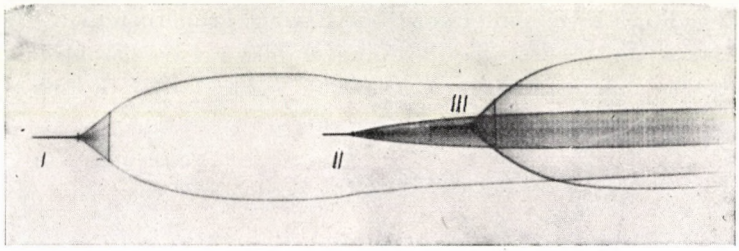


Abb. 2. Frau J. O. Dg.: generalisierter Tumor. Kurven I und III: normales Thrombelastogramm. Kurve II: Verlängerung der r- und k-Zeit Verminderung der maximalen Elastizität

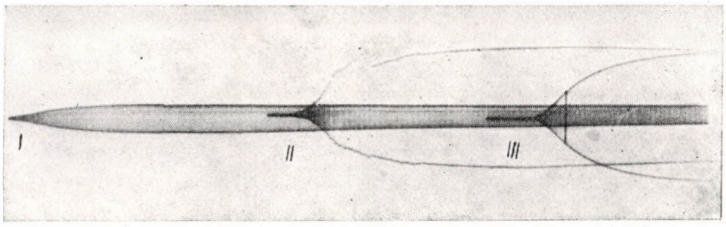


Abb. 3. Kurve I: normale r-Zeit; k-Zeit nicht meßbar, Kurven II und III: normales Thrombelastogramm

Besprechung

Bei tumorösen Erkrankungen bzw. im Falle von Metastasebildung können im Blutgerinnungsmechanismus verschiedene Veränderungen zustandekommen. Für die Entstehung der thrombotischen Reaktionsbereitschaft und der dem Tumor häufig vorangehenden Thrombophlebitis kann die thromboplastinartige Substanz des Tumors bzw. bei gewissen Geschwülsten (z. B. Lungengeschwulst) die Erhöhung des Fibrinogenspiegels verantwortlich sein. Gerinnungsstörungen hämorrhagischen Typs sind Folgen von Fibrinogenopenie, Thrombozytopenie, Funktionsstörung der Thrombozyten oder der gesteigerten Proteolyse. Falls die proteolytische Wirkung dominiert oder das Tumorgewebe das Fibrinolysesystem aktiviert, kann schwere akute fibrino-

lytische Blutung entstehen. Das gemeinsame Vorkommen dieser beiden Erscheinungen führt zur Entstehung eines mit schweren Blutungen verlaufenden Defibrinationssyndroms.

Die Rolle des Typs der Geschwulst bzw. der durch die Neubildung produzierten Substanzen in den pathologischen Veränderungen des Gerinnungssystems ist unbekannt. Neuestens gab BAGNOUD [15] 3 Fälle bekannt, in denen die Geschwulst reichlich Mukopolysaccharide enthielt. In 2 dieser Fälle war außerdem, ähnlich wie in unseren Fällen, eine schwere hämorrhagische Diathese zu beobachten. Anhand dieser Daten und der Angaben anderer Verfasser kann angenommen werden, daß die Sulphogruppen enthaltenden großmolekulären Substanzen einerseits das Fibrinogen präzipitieren, anderseits durch Adsorbierung der Thrombozyten die viskose Metamorphose derselben herbeiführen und die aus den Thrombozyten freiwerdenden Substanzen das Gerinnungssystem aktivieren.

Anhand der histologischen Präparate konnte festgestellt werden, daß es sich in der Mehrzahl unserer Fälle um aus unreifen Zellen bestehende Neubildungen und in manchen Fällen um schleimproduzierende Tumoren handelte (Tab. III). Dies stimmt mit den angeführten Angaben von BAGNOUD[15] überein und unterstützt die Rolle der Mukopolysaccharide in der Herbeiführung von Gerinnungsstörungen.

Tabelle III

Pathologische Angaben

Name	Diagnose	Histologischer Befund
J. H.	Magenkarzinom	Unreifes Adenokarzinom
J. K.	Magenkarzinom	Unreifes solides Karzinom
Frau J. Á.	Magenkarzinom	Unreifes, Schleim enthaltendes Carcinoma semiadenomatosum
Frau L. A.	Magenkarzinom	Mikrokarzinom; siegelringförmige schleimproduzierende Zellen
Frau M. P.	Lungenkarzinom	Adenokarzinom
I. M.	Bronchuskarzinom	Kleinzelliges Bronchuskarzinom
Frau J. T.	Lymphosarkom	Herdförmige, runde Zellkonglomerate, lymphozytenartige Zellen
Frau M. G.	Uteruskarzinom	unreifer Epithelkrebs
Frau J. B.	Retikulosarkom	Kleinzelliges Retikulosarkom
Frau O. B.	Kolonkarzinom	Gallertkrebs mit Metastasen

Vorliegende Arbeit enthält die Angaben derjenigen Kranken, bei denen die Erkennung des Tumors bzw. der Knochenmarkmetastase durch die Analyse der schweren hämorrhagischen Diathese ermöglicht wurde. Wichtigste Faktoren in der Entstehung der hämorrhagischen Diathese sind Thrombozytopenie bzw. Funktionsstörung der Thrombozyten sowie gesteigerte Fibrinolyse. Im Falle von Lebermetastasen sind sowohl der Fibrinogenspiegel als auch die Menge anderer Plasmafaktoren vermindert. Anhand des Gesagten vertreten wir die Ansicht, daß im Falle einer ungeklärten Blutgerinnungsstörung, Thrombozytopenie unbekannten Ursprungs bzw. mit der üblichen Therapie unbeeinflußbaren Blutungskrankheit die Möglichkeit eines Tumors bzw. einer Tumormetastase zu erwägen ist. Die eingehende Klärung der Blutgerinnungsstörung erleichtert die Diagnose der Knochen- eventuell Lebermetastase.

LITERATUR

1. Sproul, E. E.: Amer. J. Cancer **34,** 566 (1938).
2. Perlow, S., Daniels, J. L.: Arch. intern. Med. **97,** 184 (1956).
3. Tagnon, H. J., Shulman, P., Whitmore, W. F., Kravitz, S. C.: J. clin. Invest. **31,** 666 (1952).
4. Fountain, J. R., Holman, L.: Ann. intern. Med. **52,** 459 (1960).
5. Rapaport, S. I., Chapman, C. G.: Amer. J. Med. **27,** 144 (1959).
6. Loeliger, A.: Schweiz. med. Wschr. **87,** 1588 (1957).
7. Winckelmann, G., Schirmeister, J., Helms, H.: Klin. Wschr. **40,** 748 (1962).
8. Frick, P. G.: Acta haemat. (Basel) **16,** 11 (1956).
9. Quick, A. J.: The physiology and pathology of hemostasis. Lea and Febiger, Philadelphia 1951.
10. Langdell, R. D., Wagner, R. M., Brinkhouse, K. M.: J. Lab. clin. Med. **41,** 637 (1953).
11. Perlick, E.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. Thieme, Leipzig 1960.
12. Reiner, M., Cheung, H. L.: Clin. Chem. **5,** 5 (1959).
13. V. Kaulla, K. N., Schultz, R. L.: Amer. J. clin. Path. **29,** 104 (1958).
14. Hartert, H.: Klin. Wschr. **26,** 577 (1948).
15. Bagnoud, F.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **15,** 143 (1966).

Dr. Ibolya Nagy, I. sz. Belklinika, Pécs, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 45—55 (1967)

CLINICAL AND ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS OF VIRILIZING ADRENOCORTICAL ADENOMA

By

L. LAJOS, L. KECSKÉS, F. MUTSCHLER and GY. ILLEI

DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (DIRECTOR: PROF. L. LAJOS)
UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received July 19, 1966)

In a patient with a virilizing adrenocortical adenoma weighing 650 g the clinical and endocrinological features have been studied. The patient's blood and urine and the tumour itself have been subjected to biochemical hormone analysis.

Surgical removal of the tumour was followed by disappearance of the symptoms and restoration of the endocrine balance. Subsequently there were three spontaneous abortions. In the fourth month of the fourth pregnancy the patient was subjected to SHIRODKAR's operation and at the end of the seventh month a male child weighing 1670 g was delivered. The child is now one year old and thrives.

The diversity of clinical features of adrenocortical tumours, represented by clinical entities as widely apart as aldosteronism, gynaecomastia, virilization, or Cushing's syndrome, has its cause in the wide range of adrenocortical functions.

Though characteristic clinical syndromes have been described, most cases display a mixed pattern depending on the cortical zone affected by the tumour. The innermost layer, the reticular zone, is the site of biosynthesis of the sexual steroids including androgens, oestrogens and progesterone. The clinical manifestations of tumours originating in this area vary according to age and sex. Hypertrichosis, hirsutism, virilization, severe menstrual disorders affect adult females in the first line.

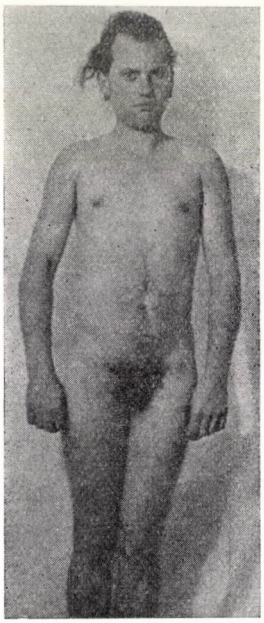
The present paper reports on a case of adrenocortical tumour, in which hormonal studies were made before the operation and subsequently for several weeks. The tumour itself has also been submitted to biochemical study.

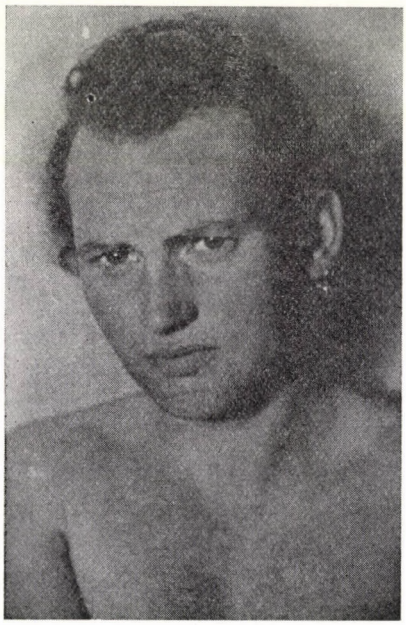
I. Clinical course

B. I., a 23-year-old female, was admitted in November, 1961. Since the first menstruation at 12 years, she had had regular and painless but profuse menstruations of 2 to 3 days duration until her marriage seven years before admission. From this time on menstruation had been appearing at intervals of six months and she had been noticing abnormal hair growth which by the time of her admission had spread over her whole body and was the most conspicuous on her face making daily shaving necessary. During the last two

years she had become bald over the temples and her voice had been deepening. Her last, excessively scanty menstruation had been six weeks before the admission. For the last two years she had been experiencing severe headaches and pains in the region of the left kidney. Her breasts which had always been poorly developed became atrophied.

On admission physical examinations revealed normal thoracic and abdominal organs. Blood pressure was 130/80 mm Hg. There was a heavy growth





Figs 1—2. B. I. 23-year-old woman, with virilizing adrenocortical adenoma

of hair over the chin. The breasts showed no glandular structure, the areole was of masculine appearance, chest, abdomen and limbs were covered with hairs (Figs 1, 2), the clitoris was hypertrophic (Fig. 3), the vagina moderately wide and of normal length, the portion infantile. The uterus was small and anteflected, no abnormality was felt in its surroundings. Curettage produced no material suitable for histology.

In the left renal region a mass, larger than a man's fist, was palpated. Retroperitoneal pneumoradiography (performed by GŐSFAY, Department of Urology) revealed a sharply outlined opacity about 12 cm in diameter over the left kidney (Fig. 4).

Erythrocyte sedimentation rate was 1/5 and 2/8 mm; serum Na, 140 meq per litre; K. 4.6 meq per litre; serum total protein 7.85 per 100 ml, of which albumin, 52 per cent; α_1-globulin, 5.6 per cent; α_2-globulin, 15.3 per cent;

β-globulin, 13.1 per cent; γ-globulin, 14 per cent. Fasting blood sugar was 86 mg per 100 ml; the oral blood sugar tolerance curve 120, 162, 72 and 60 mg per 100 ml. Results of endocrine studies are given further below.

Virilizing adrenocortical tumour was diagnosed and surgery was performed under intratracheal O_2-ether anaesthesia from the thoraco-abdominal approach (Póka, First Department of Surgery). On opening the pleural cavity,

Fig. 3. Hypertrophied clitoris of the same patient

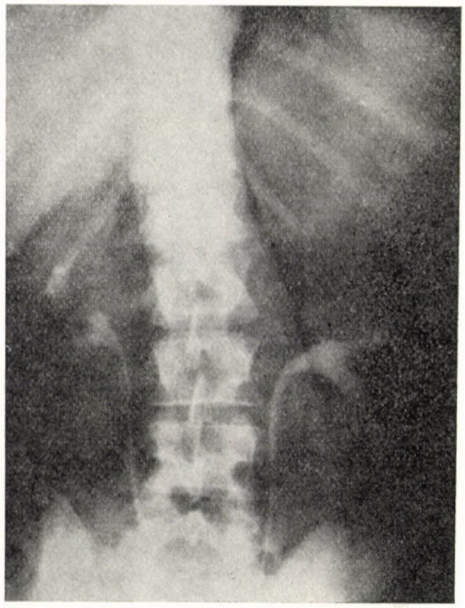


Fig. 4. Retroperitoneal pneumogram of left adrenal tumour

the diaphragm was found to be displaced upwards by (but not adhering to) a round structure of smooth surface, approximately 150 mm in diameter. This mobile tumour was in the retroperitoneal region, at the site of the adrenal gland, embedded in a capsule of fatty tissue, not adhering to the surroundings (Fig. 5). Palpation of the pelvis after removal of the tumour revealed an atrophied uterus, tubae not thicker than a match, the right ovary of hazelnut-size, whereas the left ovary was not palpable.

The removed tumour measured approximately 150 mm in diameter and weighed 650 g. On its lower pole the adrenal gland not larger than a bean, otherwise of normal appearance, was identifiable. The darkish brown cut surface of the tumour presented a glandular structure (Fig. 6).

Microscopically (Romhányi, Institute of Pathology), adrenal cells, a rich capillary network and a moderate amount of connective tissue were demonstrable. The sharply demarcated tumour was made up of polygonal,

often binucleated cells with relatively small round nuclei (Fig. 7). There were numerous small bodies measuring up to 1 μ, particularly well discernible in the clear cytoplasm upon staining with special basic dyes, particularly with pyronine. They seemed to correspond to the fuchsinophile elements demon-

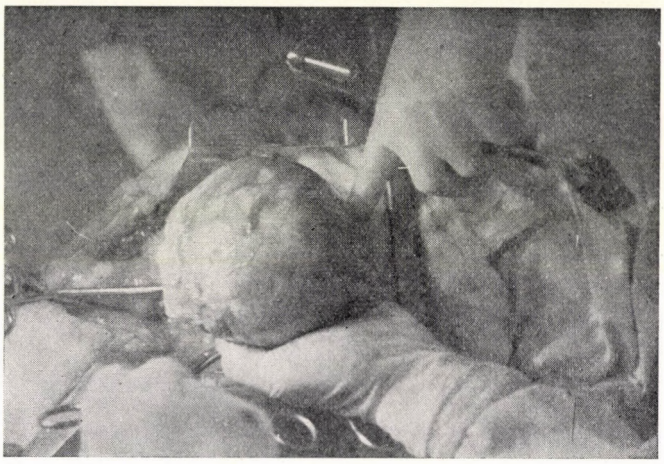


Fig. 5. Intraoperative view of adrenal tumour embedded in a capsule of fatty tissue

Fig. 6. Removed tumour, cut surface

strable in the reticular zone of the adrenal gland. The histologic diagnosis was suprarenal adenoma.

The postoperative course was uneventful. The patient was discharged on the 52nd postoperative day.

Sex-chromatin studies (performed by MÉHES, Institute of Pathology):

Preoperatively 30.3 per cent of the cells in the buccal smear were sex-chromatin positive. They showed the following percentual distribution according to KOSENOW's scheme:

Type A	1.7
Type B	3.3
Type C	9.7.

The pattern was consistent with that seen in animal experiments after intensive androgen treatment, the genotype being feminine.

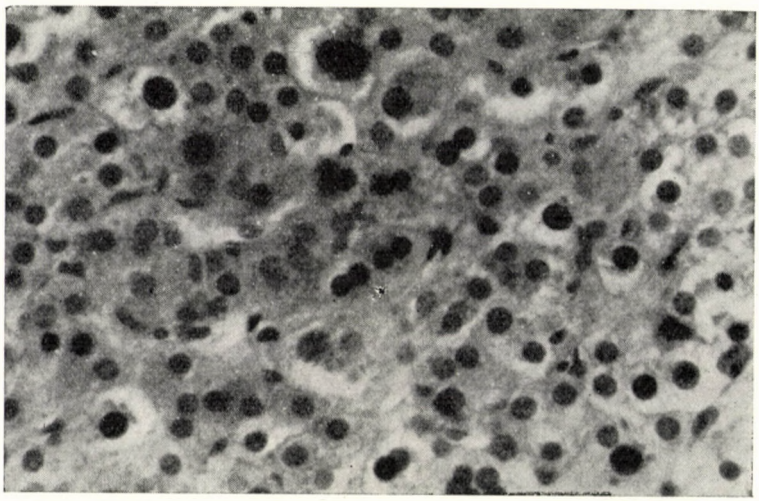


Fig. 7. Microscopic picture of adrenocortical adenoma. × 350

Postoperatively, on the 14th day, sex-chromatin positivity was 35 per cent, and the percentual distribution,

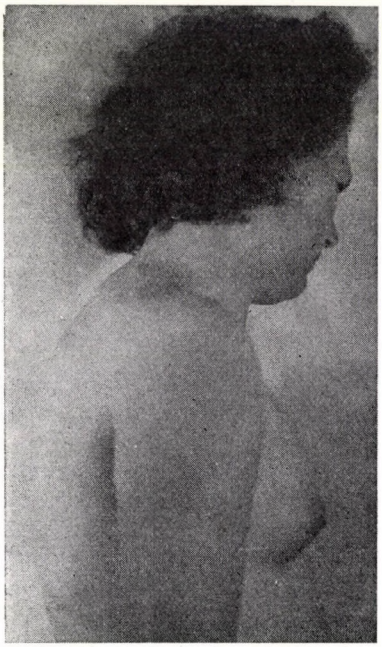
Type A	5
Type B	3
Type C	17,

the prevalence of Type C being suggestive of a pattern associated with a high androgen level. On the *36th postoperative day*, the sex-chromatin positivity of the buccal smear was 41 per cent, and the distribution:

Type A	2
Type B	3
Type C	9

i.e. consistent with the pattern found in normal females.

The vaginal smear was serially controlled. While preoperatively it was typically nonhormonal, on the 21st postoperative day it indicated a definite oestrogenic influence, the pycnotic index being 50 per cent. Though this pattern persisted until the 41st day when the first signs of secretory transformation appeared, bleeding of two days duration occurred on the 32nd day. A curettage was performed on the 49th postoperative day; the uterus was then found to be of normal size. There were definite signs of secretory transformation.



Figs 8—9. Patient six months after operation

Six months after the operation, the patient reported to have had normal menses of 5 to 6 days duration at regular 28-day intervals and to have had to shave three times a weak only, owing to attenuation of facial hair growth. The hirsutism had almost disappeared from the trunk (Fig. 8), the pubes being feminine in character. A normal clitoris and normally rounded breasts were found (Fig. 9).

When reporting one year after the operation the patient was 3 months pregnant. The breasts had a glandular consistency and yielded serous fluid on pressure. Hair growth over the trunk and the legs had become feminine in character. Palpation revealed a soft uterus of the size of a fist. The only complaint was nausea. The findings reflected a normal endocrine status. After a week the patient was discharged. One month later her pregnancy ended abruptly.

In 1963 she had another spontaneous abortion in the 4th month.

She reported again in the second month of her third pregnancy. The enlarged, soft uterus was anteflected. GALLI-MAININI's reaction was positive. Oestrogen and pregnanediol values were in the normal range. Owing to the threat of habitual abortion, Gestanon (Allylestrenol) was prescribed but the pregnancy again ended in the 4th month, abortion being completed in another department.

Three years after the operation, in 1964, she was again admitted in the third month of pregnancy. Hormone output was in the normal range, with oestrone, 45 μg/24 hrs.; oestradiol 23 μg/24 hrs.; oestriol 71 μg/24 hrs.; pregnanediol 3 mg/24 hrs.; HCG 50,000 IU/24 hrs.; 17-ketosteroids, 9.4 mg/24 hrs. She was put under close observation and started on Gestanon. At the end of the third month of pregnancy the lower segment of the cervical canal was patent. No contractions were perceptible. In view of the previous abortions which invariably occurred in the fourth month, SHIRODKAR's operation was resorted to. At the end of the seventh month premature rupture of the membranes occurred and 10 hrs. later a male child weighing 1670 g was delivered. The placenta weighed 400 g, it was normal on gross and microscopic examination. Though the breasts started swelling in due time, they yielded 10 to 15 ml of milk only from the fourth day onwards, which made breast feeding impossible. Puerperium was otherwise uneventful. The baby has been thriving well and is physically and mentally normal.

II. Endocrinologic studies

For the hormone determinations the following methods were used Total 17-ketosteroids, HOLTORFF and KOCH (1940); 17-ketogenic steroids NORIMBERSKY et al. (1956); 17-ketosteroid fractions, KECSKÉS et al. (1964); pregnanediol and pregnanetriol, EBERLEIN and BONGIOVANNI (1958); oestrogens, KECSKÉS et al. (1961); gonadotrophin, ALBERT (1956); aldosterone, NEHER and WETTSTEIN (1956); progesterone and adrenocortical steroids, ENDRŐCZI, TELEGDI and MARTIN (1958) and TELEGDI and ENDRŐCZI (1961), respectively.

1. Hormones in urine and blood serum

Table I shows *preoperative and postoperative* results. Preoperative urinary 17-ketosteroid output attained 483 mg/day. The urine contained prevalently dehydroisoandrosterone, the daily amount of which, i.e. 128 mg, accounted for 61 per cent of the isolated 17-ketosteroids. Excretion of androsterone and etiocholanolone was also excessive.

The serum level of dehydroisoandrosterone was 1600 μg/100 ml, whereas androsterone and etiocholanolone were not demonstrable. It must be noted that the patient had been challenged preoperatively with 4500 IU HCG and 20 IU ACTH intravenously and that the effect of cortisone loading on the excretion of steroids has also been investigated. None of these substances influenced significantly the excretion of 17-ketosteroids. Gonadotrophin was not demonstrable in the urine.

Table I

Hormone determinations before and after removal of tumour

Steroid	Unit	Normal range	In the present case	
			before operation	after operation
Total 17-Ks	mg/24 hrs.	4.0—12.0	483	8.5
17-Ks-fractions	mg/24 hrs.	2.0— 7.1	208	5.0
Androsterone	mg/24 hrs.	0.5— 1.6	40	1.6
Etiocholanolone	mg/24 hrs.	0.7— 2.7	40	2.1
11-oxy-17-Ks	mg/24 hrs.	0.8— 2.1	0	1.3
DHA	mg/24 hrs.	0.0— 0.7	128	0.0
DHA serum	μg/100 ml	30.0—50.0	1600	0.0
17-OHCS	mg/24 hrs.	2.5—12.0	4.7	10.4
Pregnanediol	mg/24 hrs.	1.0— 3.0	7.5	0.0
Pregnanetriol	mg/24 hrs.	0.0— 1.0	12.0	0.0
Total oestrogens	μg/24 hrs.	10.0—30.0	0.0	13.8
Oestrone	μg/24 hrs.		0.0	9.9
Oestradiol	μg/24 hrs.		0.0	3.9
Oestriol	μg/24 hrs.		0.0	0.0
Gonadotrophin	Ru/24 hrs.	5.0—50.0	0.0	16.0
Aldosterone	μg/24 hrs.	3.0—10.0	10.0	

By the sixth day after the operation, 17-ketosteroid excretion had fallen to 8.5 mg per 24 hrs. Pregnanediol and pregnanetriol were no longer demonstrable in the urine. The rise in 17-OHCS values may be attributed to the postoperative cortisone treatment. Oestrogen and gonadotrophin could be isolated from the urine a few days after the operation.

2. *Hormone analysis of the tumour*

Table II shows the results. Etiocholanolone as well as dehydroisoandrosterone were demonstrable in larger, androstenedione in smaller amounts. Hydrocortisone and corticosterone extracted from the tumour approximated 1/10 of the values for normal adrenal glands. The amounts of progesterone and 17-α-hydroxyprogesterone were small. Oestrone could also be isolated from the tumour though before the operation no oestrogens had been demonstrable in the urine, as expected on the basis of the non-hormonal pattern of the vaginal smear, the undersized uterus and the endometrial atrophy.

Table II

Steroids isolated from adrenocortical adenoma
(μg/100 g tissue)

C-19 steroids		C-21 steroids		C-18 steroids	
Etiocholanolone	160	Hydrocortisone	32	Oestrone	76
Dehydroisoandrosterone	138	Corticosterone	24		
Androstenedione	24	Progesterone	8		
		17-α-hydroxyprogesterone	12		

Discussion

In a 23-year-old woman a tumour of 650 g weight arising in the reticular zone of the adrenal cortex had induced amenorrhoea for seven years and severe virilization including hypertrichosis, baldness, change of voice and mammary atrophy. There was an excessive secretion of androgens which must have blocked the synthesis of gonadotrophins in the anterior pituitary lobe and led in this manner to a state of ovarian failure, as reflected by the small uterus and the endometrial atrophy. After removal of the tumour there was a rapid normalization of the hormonal functions and the clinical syndrome.

It is remarkable how soon after removal of the tumour the pituitary gland recovered its secretory functions which had been blocked for many years by androgenic activity. As early as on the sixth postoperative day, gonadotrophin secretion was measurable and oestrogens appeared in the urine. The first menstruation, still from a monophasic cycle, made its appearance on the 32nd postoperative day. Sixteen days later the uterine mucosa was in an advanced stage of secretory transformation. This marked the return of regular menstruation after seven years amenorrhoea. As a sign of restored sexual hormone production, the hitherto masculine breasts became normal,

hirsutism over the trunk and the lower limbs disappeared and decreased considerably over the upper lip and the chin.

After the tumour had been removed she had three spontaneous abortions in the fourth month of pregnancy in spite of normal endocrine findings. A fourth pregnancy, with cervical incompetence but normal placentar functions ended in the seventh month with the delivery of a healthy baby.

The excessive preoperative androgen secretion is unusual even with virilizing adenomas. It was particularly dehydroisoandrosterone which was found at high concentrations in serum and urine and also in the removed tumour.

ROBERTS et al. (1961) demonstrated in a case of virilizing adrenocortical adenoma by means of 7tr-17-OH pregnenolone that only negligible amounts of this substance are converted to dehydroisoandrosterone at the periphery. The source of dehydroisoandrosterone isolated in massive amounts from the urine is in all likelihood dehydroisoandrosterone sulphate demonstrable in the blood of the suprarenal vein (BAULIEU [1960]). The possibility that DHA may be produced directly from cholesterol without involving the production of pregnenolone as claimed by GUAL et al. (1962) on the evidence of *in vitro* studies of a virilizing adenoma, would be in agreement with the high DHA and pregnanetriol excretion demonstrable in our case.

Oestrone was present in considerable amounts in the tumour but not in the urine. It may be safely assumed that it has suffered a progressive breakdown in the tumour and therefore it must have been eliminated in the form of metabolites other than the classical oestrogens, an explanation which would account for the morphological and functional condition of the genital tract.

KELLER et al. (1958) found 500 μg of oestrone and 700 μg of oestriol per 100 g tissue in a virilizing adenoma, thus higher amounts than those in the present tumour. In their case, there were 53 μg of oestrone and 73 μg of oestradiol in the urine. Yet the patient had been amenorrhoeic for two years and had atrophied breasts and a small uterus. The contrast between these characteristic signs of oestrogen deficiency and the presence of oestrogens was obviously due to the antagonistic effect of the androgens.

The presence of oestrogens in our case suggests that the tumour contained aromatizing enzymes responsible for the formation of the phenol ring in the steroid molecule. The direct precursor of oestrone was in all likelihood dehydroisoandrosterone.

REFERENCES

ALBERT, A.: Rec. Progr. Hormone Res. **12**, 227 (1956).
BAULIEU, E. E.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **251**, 1421 (1960).
EBERLEIN, W. R., BONGIOVANNI, A. M.: J. clin. Endocr. **18**, 300 (1958).
ENDRŐCZI, E., TELEGDI, GY., MARTIN, J.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **14**, 311 (1958).
GUAL, C., LEMUS, A. E., KLINE, I. T., GUT, M., DORFMANN, R. I.: J. clin. Endocr. **22**, 1193 (1962).
HOLTORFF, A. F., KOCH, F. C.: J. biol. Chem. **135**, 377 (1940).
KECSKÉS, L., MUTSCHLER, F., GLÓS, I., FARKAS, I., THÁN, E., CEGLÉDI, I.: Acta endocr. (Kbh.) **38**, 545 (1961).
KECSKÉS, L., SZEREDAY, Z., BOGNÁR, J., PANKA, J., IGAZI, K.: Kísérl. Orvostud. **16**, 157 (1964).
KELLER, M., HAUSER, A., WALSER, A.: J. clin. Endocr. **18**, 1384 (1958).
KOSENOW, W.: Triangle (Eu.) **2**, 8 (1956).
NEHER, R., WETTSTEIN, A.: Helv. chim. Acta **39**, 2062 (1956).
NORIMBERSKY, J. K., STUBBS, R. D.: Biochem. J. **64**, 168 (1956).
ROBERTS, K. D., VAN DE WIELE, R. L., LIEBERMANN, S.: J. clin. Endocr. **21**, 1522 (1961).
TELEGDI, GY., ENDRŐCZI, E.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **20**, 277 (1961).

Dr. László LAJOS
Dr. Lajos KECSKÉS
Dr. Ferenc MUTSCHLER
Dr. György ILLEI
Pécs, Édesanyák u. 17, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 57—66 (1967)

EXPERIMENTAL BILE-REFLUX PANCREATITIS IN THE DOG

By

J. METZL, A. RÁDLER, GY. KUSTOS and E. GIMES

SECOND DEPARTMENT OF SURGERY, INSTITUTE OF SURGICAL RESEARCH AND SECOND DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received July 19, 1966)

The procedure described by HERMANN and KNOWLES was found to result in lethal bile-reflux pancreatitis. This method involves, however, prolonged jaundice interfering with the study of the surgical aspects. The technique has therefore been modified to reproduce as far as possible the presumable pathophysiological conditions in man, namely the transient character of biliary congestion and of secondary reflux consequent upon calculous obstruction. After connecting the common bile duct and the pancreatic duct with a polyethylene tube a sterile anastomosis was formed between the stomach and the gallbladder. This anastomosis then becomes patent on the second or third postoperative day thus resulting in decompression and the disappearance of jaundice. Fourteen dogs have been subjected to the operation; 11 of them died of pancreatitis, 3 survived. The structural changes corresponded to those found after the original procedure.

Experimental pancreatitis in the dog was induced for the first time by CLAUDE BERNARD [5] in 1856, by injection into the pancreatic duct of bile mixed with olive oil. On this has been based the reflux theory which assumes the bile flowing into the pancreatic duct to activate the pancreatic proenzymes and to lead in this manner to an autodigestive process responsible for the disease.

Later, other possible aetiologic factors have been described, first of all obstruction of the pancreatic duct [4, 11, 13]. Ligation of the pancreatic duct in itself leads in the laboratory animal to oedema and secondary fibrosis of the pancreas. Massive lethal pancreatitis could be induced by combining this intervention with injection of certain substances, such as bile acids or trypsin, etc., into the pancreatic duct or by stimulation of pancreatic secretion or with impairment of pancreatic blood flow. The theory incriminating vascular factors, e.g. arterial obstruction, spasm, venous stasis, thrombosis for the production of the disease has also its adherents [2, 3, 14]. Other possible aetiologic factors include infection [18], injury [9], allergy [16, 17], vegetative stimuli [10], direct influence of certain toxic substances (ethionine, alcohol?) on the pancreas [1]. Certain investigators ascribe a causative role to proteolytic enzymes prevalently of splenic or prostatic origin being released from these organs, in the case of injury [15]. To support these theories, a great number of animal experiments have been performed which, however, all involve aphysiologic conditions and make by this fact doubtful the evaluation of therapeutic interventions.

The possible role of bile-reflux has, however, preserved its prevalence particularly since it has found support in the common channel theory put forward by OPIE [12], a claim consistent with the observation that acute pancreatitis is associated with gallstones in approximately 60 per cent of the cases.

The reflux theory has been challenged on the ground of various observations. Bile does not activate the proenzymes of pancreatic juice. In animal experiments it is possible to perfuse the pancreas with bile without inducing pancreatitis [19, 20]. No massive lethal pancreatitis ensues after the injection of bile into the pancreatic duct unless performed under pressures considerably higher than the physiological one. Under such pressure biliary capillaries are ruptured and this mechanical injury is held responsible for the induction of pancreatitis. Forced injection of other substances into the pancreatic duct may also lead to acute pancreatitis. By the study of the pressure conditions in the pancreatic and biliary ductal systems it has been shown that the secretory pressure of the pancreas highly exceeds that of the biliary tree. Most of the doubts cast by these findings on the possibility of a biliary reflux have been dispelled by ELLIOT et al. [6]. These authors were able to induce massive lethal pancreatitis even under normal pressures when injecting into the pancreatic duct pancreatic juice admixed to bile which had been incubated at 37° C for 24 hrs. By pressure measurements they have furthermore shown that though the pressure in the pancreatic ducts highly exceeds that of the biliary system, a nearly total equilibrium of pressure is reached in 12 to 24 hrs. when a common channel has been formed.

On these grounds pancreatitis induced by way of the biliary reflux mechanism was felt to be suitable for therapeutic experiments. We have attempted to reproduce human pathophysiologic conditions as closely as possible. Therefore we avoided injection or infusion of bile into the pancreatic duct and concentrated our method on reproducing the transitory character of biliary stasis involved by calculous obstruction. As the experiments were carried out in dogs, where the main pancreatic duct and the common bile duct have separate orifices, we had to find a device to unite the two systems.

From the various methods we have selected that devised by HERMANN and KNOWLES [7], who after duodenotomy connect the common duct with the main pancreatic duct by a polythene tube (Fig. 1). Massive haemorrhagic pancreatitis ensued leading to death in 90 per cent of the animals between the second and ninth postoperative day. The persisting postoperative biliary stasis caused, however, an increasing jaundice which is not only inconsistent with human pathology but also alters the course of events and makes evaluation of therapeutic interventions doubtful.

Material and method

Mongrel dogs weighing between 10 and 15 kg were used. The operations were carried out under endotracheal aether + N_2O+O_2 anaesthesia introduced by intravenous barbiturate. Blood samples were taken preoperatively, immediately and six hours after operation and, from this time on, daily. The state of the animals was carefully recorded.

In the *first series*, 12 dogs were submitted to the original procedure of HERMANN and KNOWLES [7] so as to ascertain its consequence and to study the character and course of pancreatitis thus induced.

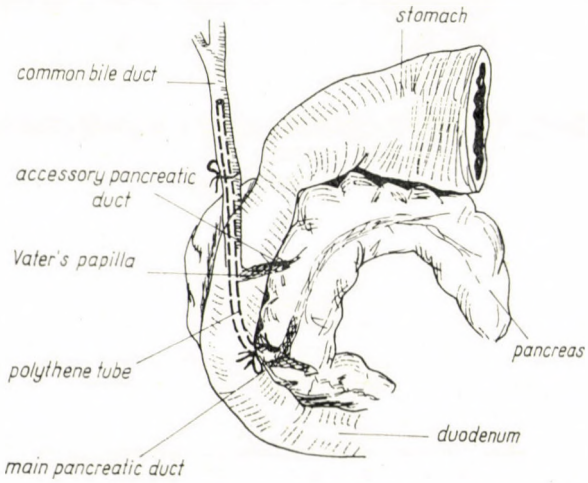


Fig. 1. Sketch of the original method of HERMANN and KNOWLES

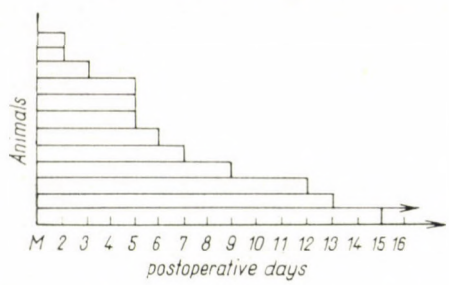


Fig. 2. Survival of animals in the first series

Results

In the postoperative period the animals were in a poor condition, they fed and drank poorly and vomited often. Two died on the second, one on the third, 3 on the fifth, one on the sixth, one on the seventh, one on the twelfth day, 2 animals were killed when at the point of dying on the ninth and thirteenth day, respectively, one animal survived (Fig. 2). The animals which had died were autopsied, the pancreas, liver, and gallbladder were worked up for

histological study. The abdominal cavity usually contained free haemorrhagic fluid. The pancreas was swollen and oedematous, especially in the area where the catheter had been directed. Gross haemorrhages were present and in some cases the gland contained cysts with a haemorrhagic content. The peritoneum adjacent to the gland displayed foci of fat necrosis. The bile ducts were considerably dilated.

It has to be noted that during operation after insertion of the polyvinyl catheter there was invariably a flow of pure pancreatic juice toward the common duct whereas the fluid found at autopsy was consistently yellowish which is in agreement with the findings of ELLIOT et al. [6].

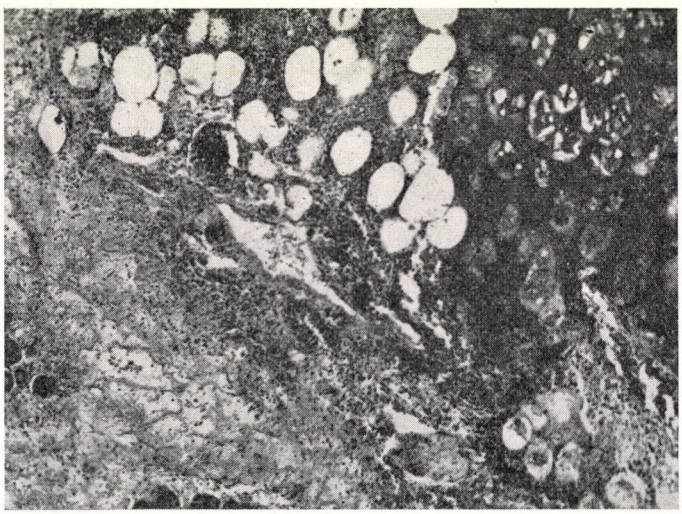


Fig. 3. Microscopic findings in the first series. H. E.-staining

The microscopic signs of oedematous haemorrhagic pancreatitis demonstrable throughout included oedema, gross hyperaemia, interlobular haemorrhages, these being prevalent in the marginal areas, and leucocytic infiltration. Parenchymal necrosis, if present, was slight. In the interlobular and adjacent fat tissue necrosis was demonstrable in nearly all of the cases (Figs 1, 3). The liver and the gallbladder showed no significant inflammation.

Blood sugar and NPN levels remained essentially unchanged. Serum amylase, originally in the range of 32 to 64 Wohlgemuth units, exceptionally at 128 U, were found to exceed 1024 U by the end of 24 hrs and remained at this level to the end. SGOT behaved similarly. The values for serum calcium declined, those for serum bilirubin successively increased until death, except in the surviving animal where the catheter had presumably slipped out. The characteristic changes of the serum amylase and serum bilirubin levels in animal No. 5 are shown in Fig. 4.

On the grounds of the series it has been ascertained that the method under study is suited for the induction of lethal pancreatitis. Sustained biliary stasis involved by the method leads, however, to increasing jaundice greatly interfering with a proper interpretation of the picture. The technique has therefore been modified to eliminate this complication.

The first stage of the intervention does not differ from the original procedure [7]. Approach is by midline abdominal incision. The main pancreatic duct and the common bile duct are isolated at their duodenal orifices and a silk ligature is placed about them. The accessory pancreatic duct is ligated. The duodenum is opened longitudinally. The orifice of the main pancreatic duct

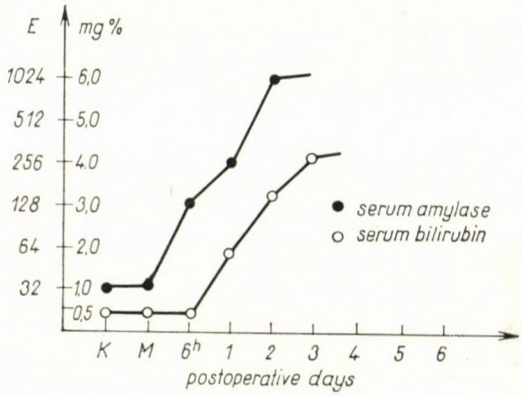


Fig. 4. Serum amylase and bilirubin levels

is located, one end of the polythene catheter is sutured into it. The other end of the tube is sutured into Vater's papilla. The duodenum is closed (Fig. 1).

The modification consists in forming a sterile cholecystogastrostomy after closure of the duodenum. The gallbladder and the anterior wall of the antral portion of the stomach are approximated and the posterior row of sutures is placed in a length of 2 to 3 cm by interrupted seromuscular stitches. Then the serosal and muscular layers are scorched with the electric knife whereas the submucosa and mucosa are merely coagulated. The gallbladder is treated in the same manner. This organ is very thin-walled in dogs, great care must therefore be taken not to cause opening of the mucosa. Then the anterior row of suture of the anastomosis is placed by means of interrupted stitches (Fig. 5). The ring of anastomosis should be left intact instead of crushing it apart with the fingers as is usual in human sterile intestinal anastomosis. Sequestration of the gastric and cholecystic mucosa will presumably occur as a consequence of the coagulation and thus become patent within two or three days. This period will be sufficient for the incubation of pancreatic juice within the biliary passages and for the production of reflux, while obstruction and jaundice will be transitory.

This procedure has been performed in 14 dogs. Eleven animals died, one in the 17th hour, 2 on the third day, 3 on the fourth day, one on the fifth day, 2 on the seventh day, one on the twelfth day, one on the fourteenth day, whereas 3 survived (Fig. 6).

Autopsy revealed similar gross and microscopic changes in the pancreas as in the former series. The pancreatitis was of oedematous and haemorrhagic

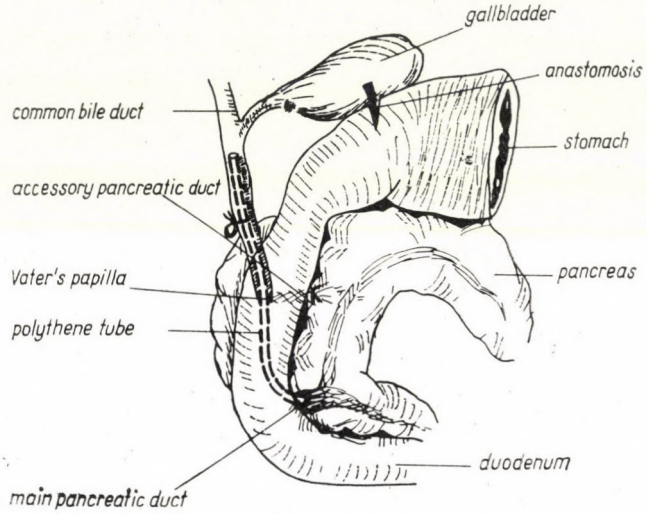


Fig. 5. Sketch of the modified procedure

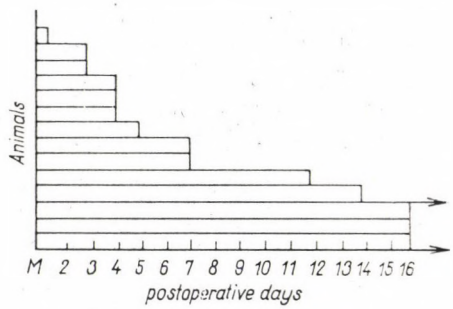


Fig. 6. Survival of animals in the second series

character with necroses (Fig. 7). Fat necrosis was present in nearly all of the cases. In the animal which had died in the 17th hour the cholecystogastrostomy was still closed, in the others it was patent. This shows that anastomosis is complete by the end of two or three days. This is also supported by the behaviour of the serum bilirubin level which declines from the second or third day on and was never above 2.4 mg per 100 ml. The behaviour of serum bilirubin and amylase in animal No. 4 is shown in Fig. 8. In order to gain direct

evidence of the anastomosis having become patent we re-laparotomized one of the animals on the third day. The gallbladder was filled with 76 per cent diatrizoate and X-rays were taken. These showed the free passage of the contrast substance from the gallbladder into the stomach (Fig. 9).

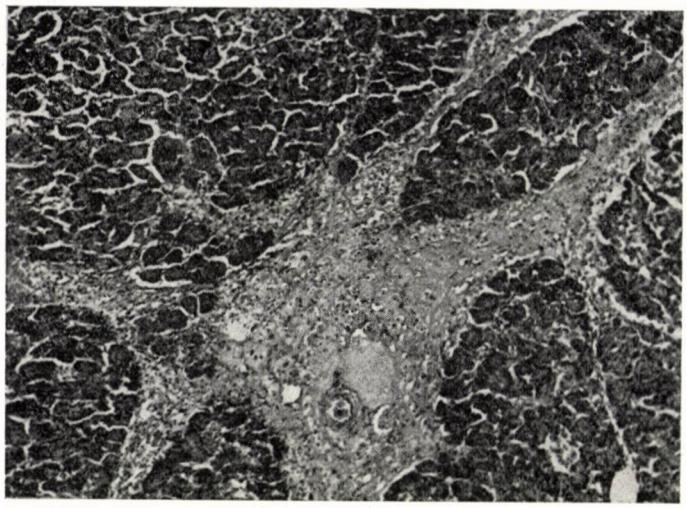


Fig. 7. Microscopic findings in the second series. H. E.-staining

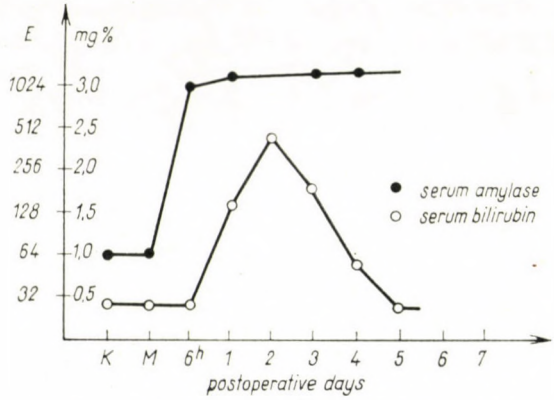


Fig. 8. Serum amylase and bilirubin levels in animal No. 4 of the second series

A control series has been set up in order to check the effect of the modification. Four dogs were operated on in the same manner as in the second series, except for an immediate cholecystogastric anastomosis. In these dogs the serum bilirubin levels remained unchanged and no jaundice appeared. The dogs were sacrificed between the fifth and eighth days. No gross or microscopic signs indicative of pancreatitis were found.

Fig. 9. **Filling of gallbladder with contrast substance in a dog on 3rd day after operation by the modified procedure. Passage of contrast substance through the open cholecystogastrostomy into the stomach**

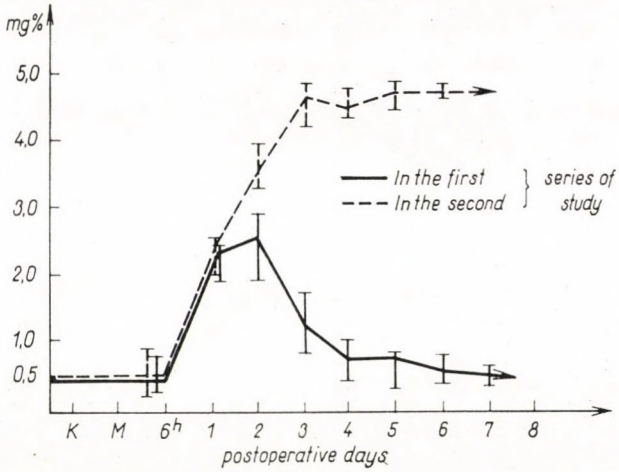


Fig. 10. **Serum bilirubin level and its scattering in dogs after the original and the modified procedure**

Discussion

Induction of lethal pancreatitis in dogs by the method of HERMANN and KNOWLES has been performed. The gross findings were, however, less severe than those described by HERMANN and KNOWLES, particularly the necrobiotic changes were less extensive. The explanation may lie in the varying response of mongrel dogs to experimental injury. In their recent paper [8] also these authors describe less severe necrobiotic changes than in their former paper.

The modification was aimed at causing a temporary obstruction and at avoiding protracted jaundice. This is not attained if the cholecystogastric anastomosis becomes patent before the second or third postoperative day. If this happens immediately or shortly after operation, the bile finds sufficient outlet into the stomach and no reflux of an incubated mixture of bile and pancreatic juice into the pancreas is possible. If on the other hand the anastomosis failed to open, the modification would have no advantage over the original method, in other words, it would induce pancreatitis but with persistent jaundice. The fact that patency of the anastomosis is attained between the second and third days was concluded upon from various circumstances. The serum bilirubin level was increased in all of the animals between the second and third days which is incompatible with an early patency of the anastomosis, in which case emptying of bile would have been adequate. Decline of the serum bilirubin level after the second or third day indicated that the anastomosis had become patent. The difference in the behaviour of the serum bilirubin level in the original and modified methods is represented in Fig. 10.

The autopsy findings also indicated that the anastomosis had been opened up in two or three days. In an animal which had died 16 hrs after operation the anastomosis was closed whereas in all those which had died after the third day, it was invariably patent.

Re-laparotomy and X-rays performed in a dog on the third postoperative day also furnished proof of a functioning anastomosis.

The modified procedure is suited for the induction of experimental pancreatitis and lends itself to therapeutic studies.

REFERENCES

1. DeAlmeida, A. L., Grossmann, M. I.: Gastroenterology **20,** 554 (1952).
2. Anderson, M. C.: Arch. Surg. **83,** 467 (1961).
3. Anderson, M. C., Bergan, J. J.: Ann. Surg. **154,** 58 (1961).
4. Becker, V.: Verh. dtsch. Ges. Path. **38,** 210 (1954).
5. Bernard, C.: Mémoire sur les pancréas et sur le rôle du pancréatique dans les phénomènes digestives. Baillière. Paris 1856.
6. Elliot, D. W., Williams, R. D., Zollinger, R. M.: Ann. Surg. **146,** 669 (1957).
7. Hermann, R. E., Knowles, R. C.: Surg. Gynec. Obstet. **116,** 422 (1963).
8. Hermann, R. E., Knowles, R. C.: Ann. Surg. **161,** 456 (1965).
9. Mathewson, C. jr., Halter, B. L.: Amer. J. Surg. **83,** 409 (1952).
10. Mallet-Guy, P., Jeanjeau, R., Feroldi, J.: Lyon chir. **39,** 437 (1944).
11. Nelson, T. S.: Arch. Surg. **83,** 94 (1961).
12. Opie, E. L.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **12,** 102 (1901).
13. Powers, S. R. jr., Brown, H. H., Stein, A.: Ann. Surg. **142,** 690 (1955).
14. Smyth, C. J.: Arch. Path. **30,** 651 (1940).
15. Stein, A. A., Powers, S. R. jr., Brown, H. H.: Ann. Surg. **143,** 508 (1956).
16. Thal, A.: Surgery **37,** 911 (1955).
17. Thal, A., Brackney, E. L.: J. Amer. med. Ass. **155,** 569 (1954).
18. Thal, A., Tansathithaya, P., Egner, W.: Surg. Gynec. Obstet. **103,** 459 (1956).
19. White, T. T., Magee, D. F.: Ann. Surg. **151,** 245 (1960).
20. Whitrock. R. M., Hine, D., Crane, J., McCorkle, J. H.: Surgery **38,** 122 (1955).

Dr. János Metzl: II. Dept. of Surg. Univ. Pécs, Széchenyi tér 5
Dr. Antal Rádler: II. Dept. of Surg. Univ. Pécs, Széchenyi tér 5
Dr. Gyula Kustos: Institute of Surgical Research Univ. Pécs, Attila u. 19
Elemér Gimes: III. Dept. of Med. Univ. Pécs, Széchenyi tér 5

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 67—80 (1967)

NEUERE ANSCHAUUNGEN BEZÜGLICH DER DIAGNOSE UND DER THERAPIE DES PLASMOZYTOMS

Von

A. PATAKFALVI und R. BACKHAUSZ

I. MEDIZINISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. I. BARTA) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS UND IMPFSTOFFERZEUNGUNGS- UND FORSCHUNGSINSTITUT »HUMAN« (DIREKTOR: DR. G. VERES), BUDAPEST

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Anhand der anamnestischen Daten sowie der Knochenmark-, Serumeiweiß- und Harnbefunde bei 17 Kranken mit Plasmozytom werden die diagnostischen Kriterien, die Untersuchungsergebnisse der Antikörper-Synthese und die therapeutischen Möglichkeiten erörtert. In Anbetracht dessen, daß die Immunelektrophorese in fast 100% der Fälle ein positives Resultat ergab, wird die Bedeutung dieser Methode in atypischen und olygosymptomatischen Fällen betont. Das Plasmozytom meldet sich häufig im Bild des Antikörpermangelsyndroms. Die schwere Störung der Antikörpersynthese konnte in fast sämtlichen Fällen nachgewiesen werden. Durch prophylaktische Verabfolgung von Gammaglobulin waren gute Ergebnisse zu erzielen.

Die Vervollkommnung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten hatte zur Folge, daß das Plasmozytom wieder im Vordergrund des Interesses steht. Die Entwicklung der Eiweißforschung, die klinische Anwendung der Immunelektrophorese änderten die klassische Auffassung und ermöglichten teils die frühe Diagnostizierung der atypischen und olygosymptomatischen Fälle, teils die rechtzeitige Anwendung der entsprechenden Behandlung.

Die Frühdiagnose des Plasmozytoms erschwert außer den nicht selten atypischen, irreführenden Beschwerden auch der Umstand, daß zwischen dem Beginn der Erkrankung und dem Auftreten der Symptome oft eine beträchtliche Zeit vergeht. Die Diagnostizierung ist auch dann schwierig, wenn sich anhand der Anamnese der Verdacht des Plasmozytoms erhebt, da das vollentwickelte Syndrom — Plasmazellvermehrung im Knochenmark, osteolytische Rarefaktion, Osteoporose, Hyperproteinämie, Vermehrung der Globulin fraktion, und Paraproteinurie — nur selten vorkommt.

Anhand der eingehenden Analyse der anamnestischen Daten sowie der klinischen, Laboratoriums- und Röntgenbefunde in 17 Plasmozytomfällen wollen wir auf die Möglichkeit und Notwendigkeit der Frühdiagnose hinweisen.

Der Anamnese ist eine wesentliche Bedeutung beizumessen. Die Beschwerden sind zwar häufig nicht charakteristisch, das gemeinsame Auftreten mehrerer Symptome kann aber die Diagnostizierung erleichtern. In Tabelle I haben wir die in den verschiedenen Fällen beobachteten Initialsymptome bzw. jene Beschwerden zusammengefaßt, die vor der Diagnostizierung des Krank-

Tabelle I

Krankenmaterial

Nr., Name, Alter (Jahre)	Anamnese	Blutkörperchensenkung (ml/St)	Knochenmarkpunktat	Röntgenbefund
1. J. M. 55, ♂	Knochenschmerzen	110	Plasmazellen + Retikulumzellen	osteolytische Rarefaktion
2. A. T. K. 64, ♂	Knochenschmerzen	130	Plasmazellen + Retikulumzellen	negativ
3. M. A. 69, ♀	Lungenentzündung (zweimal), Knochenschmerzen	160	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
4. J. L. 57, ♀	Kopfschmerzen	45	mäßige Vermehrung der Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
5. A. K. 52, ♀	Verwirrtheit, Knochenschmerzen, Wirbelkompression	150	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
6. Gy. B. 37, ♀	Knochenschmerzen	120	mäßige Vermehrung der Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
7. J. G. 55, ♂	Beschleunigte Blutkörperchensenkung	142	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
8. J. Sch. 60, ♀	Knochen- und Gelenkschmerzen	35	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
9. M. Cs. 60, ♂	14mal Lungenentzündung	80	zahlreiche Plasmazellen	geringe Osteoporose
10. J.B. 65, ♀	6mal Lungenentzündung, beschleunigte Blutkörperchensenkung	115	zahlreiche Plasmazellen	negativ
11. Gy.M. 58, ♂	4mal Lungenentzündung, beschleunigte Blutkörperchensenkung	40	Plasmazellen (10%)	Osteoporose
12. K. D. 60, ♀	4mal Lungenentzündung, 5mal Sinusitis	140	zahlreiche Plasmazellen	negativ
13. I. Sz. 55, ♀	Ischias-Syndrom	24	negativ	osteolytische Rarefaktion
14. K. R. 57, ♀	Knochenschmerzen	140	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion
15. S. M. 67, ♂	Beschleunigte Blutkörperschensenkung	160	mäßige Vermehrung der Plasmazellen	Osteoporose
16. J. G. 56, ♂	28mal Lungenentzündung	145	zahlreiche Plasmazellen	Osteoporose
17. J. F. 63, ♂	Knochenschmerzen	5	zahlreiche Plasmazellen	osteolytische Rarefaktion

heitsbildes eine ärztliche Behandlung indizierten. Am häufigsten kamen die wohlbekannten Gelenkserkrankungen nachahmenden Knochenschmerzen, Wirbelkompressionssymptome und Rippenfraktur vor. Die in der zweiten Gruppe der Patienten als Initialsymptome vorgefundenen verschiedenen Atemwegsinfektionen (häufige Bronchitis, rezidivierende Lungenentzündung, Sinusitis) lenkten den Verdacht eher auf einen pulmonalen Prozeß bzw. — falls auch andere Veränderungen zu beobachten waren — auf eine Kollagenkrankheit. Die Ursache der häufigen Infektionen ist die stark verminderte Antikörpersynthese. Wir halten die Betonung dieser Erscheinung auch deshalb für wichtig, weil es in der Praxis kaum bekannt ist, daß das Plasmozytom auch infolge Antikörpermangel auftreten kann. Wie darauf unsere Untersuchungen hinweisen, kommt die schwere Störung der Antikörpersynthese zumeist bei Plasmozytom vor. In unsere Klinik wurden zwecks Klärung der Ursache der stark gesteigerten Blutkörperchensenkung mehrere Patienten eingewiesen. Eine extrem hohe Blutkörperchensenkung kann auch allein auf Plasmozytom hinweisen. Die Gestaltung der Blutkörperchensenkungswerte kann aber verschiedentlich sein. Im Gegensatz zur früheren Auffassung, nach der normale Blutkörperchensenkungswerte das Plasmozytom ausschließen, entdeckte man in den letzten Jahren das mikromolekuläre bzw. Bence—Jonessche Plasmozytom, bei dem normale oder mäßig gesteigerte Blutkörperchensenkungswerte vorzufinden sind. Auf die Besprechung des mikromolekulären Plasmozytoms wollen wir noch zurückkehren.

Unser im folgenden dargestellter Fall veranschaulicht die diagnostischen Schwierigkeiten, die sich bei im Bild des Antikörpermangelsyndroms erscheinenden Plasmozytom ergeben.

Fall 1. M. Cs. (Tab. I, Fall Nr. 9). Der 60jährige Patient wurde zwecks Klärung der gesteigerten Blutsenkung Oktober 1964 an unsere Klinik aufgenommen. Laut der Anamnese wurde Patient in den vergangenen 10 Jahren wegen mehrmals rezidivierender Lungenentzündung in mehreren Krankenhäusern behandelt, bronchoskopisch war jedoch keine lokale Veränderung nachzuweisen; anhand dieser Angaben erhob sich der Verdacht auf ein mit Paraproteinämie einhergehendes Antikörpermangelsyndrom. Wichtigere Laboratoriumsbefunde: Blutkörperchensenkung: 80 mm/St, Serum-Gesamteiweiß: 6,98 g%, Papierelektrophorese: 50%ige Gammaglobulinvermehrung. Knochenmarkpunktat: charakteristisches Plasmozytom. Die Zellen sind größtenteils kleine, reife Plasmazellen. Auf den Schädel- und Wirbelaufnahmen sind keine osteolytische Herde ersichtlich. Immunelektrophorese: Myelom-Protein-Vermehrung γ-Typs, stark vermindertes β_2-A-Globulin, Mangel des β_2-M-Globulins. (Abb. 1.) Antikörpertiterbestimmung wurde 4mal durchgeführt: Die erste Untersuchung ergab außerordentlich niedrige Werte, anläßlich der letzten 2 Bestimmungen war der Antikörpertiter praktisch nicht meßbar (Tab. II).

Im Zusammenhang mit diesem Fall wollen wir die im Laufe von 10 Jahren mehrmals rezidivierende Lungenentzündung, das Fehlen einer lokalen Lungenveränderung und die auch in entzündungsfreien Perioden bestehende gesteigerte Blutkörperchensenkung hervorheben. Die Symptomatologie hielten wir für ein sich zu Paraproteinämie gesellendes Antikörpermangelsyndrom, als Grundkrankheit kam in erster Reihe Plasmozytom in Frage. Falls die Blut-

Tabelle II

Immunbiologische Angaben

Antikörper	Normale Titerwerte	27. Nov. 1964	28. Jan. 1965	24. März. 1965	13. Okt. 1965
Anti A Blutgruppe; AB Anti B	44 21	— —	— —	— —	— —
Staphylococcus α-Antitoxin	0,93 I. E.	0,125 I. E.	0,125 I. E.	0,015 I. E.	0,156 I. E.
S. typhi, 0-Agglutinin	14	—	8+	—	4+
S. Typhi Vi-Agglutinin	6	—	—	—	—
Sh. flexneri 1-Agglutinin	25	4++	4++	4+	—
Sh. flexneri, 2-Agglutinin	8	4++	4++	—	—
Sh. flexneri, 3-Agglutinin	38	4+	8+	4+	4++
Sh. sonnei, Agglutinin	7	—	—	—	—
E. coli, 026 Agglutinin	16	—	—	—	—
E. coli, 055 Agglutinin	8	—	—	—	—
E. coli, 086 Agglutinin	7	—	—	—	—
E. coli, 0111 Agglutinin	8	16++++	4+	—	—

senkung nach Heilung der Lungenentzündung stark gesteigert bleibt, muß auch die Möglichkeit des Plasmozytoms erwogen werden.

Des weiteren wollen wir die bei unseren Kranken gestellten positiven bzw. falsch negativen Diagnosen bekanntgeben und prozentual bewerten; diese Daten widerspiegeln den Umstand, im welchem Maße die einzelnen Symptome für das Plasmozytom charakteristisch sind.

Im Knochenmarkpunktat war in der Mehrzahl der Fälle hochgradige Plasmazellvermehrung vorzufinden. In einigen Fällen konnte jedoch atypische Plasmazellwucherung beobachtet werden: die Zellen waren größtenteils Retikulumzellen; manchmal kamen — infolge der herdförmigen Infiltration des Knochenmarks — negative Fehldiagnosen vor (Tab. I). In diesen Fällen sind die mit der BARTELHEIMERschen Nadel durchgeführte Knochenbiopsie

und die histologische Untersuchung des Knochenmarks indiziert [1]; letztere Untersuchung ermöglicht die Erkennung der herdförmigen Wucherung des Knochenmarks. In einem Teil unserer Fälle lag lediglich eine mäßige Plasmazellvermehrung vor. In der, ein großes Material bearbeitenden Statistik von GROSS und BOCK [2] sowie SCHEURLEN [3] betrug die Prozentzahl der fehlerhaft diagnostizierten negativen Fälle 27%. Einer fehlerhaften positiven Diagnose kann die bei chronischer Entzündung, Kollagennekrose, Karzinom oder Lymphgranulomatose beobachtete reaktive Plasmazellvermehrung zugrunde liegen [4, 5].

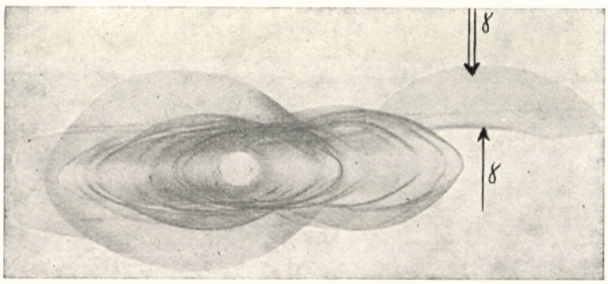


Abb. 1. ⇓ = β_2-A-Paraprotein ↑-γ-globulin

Fall 2. Frau I. Sz. (Tab. I, Nr. 13.) Die 52jährige Patientin wurde Januar 1966 mit Wirbelkompressionssymptomen in die Nervenklinik eingeliefert; vorangehend wurde sie 1 Jahr hindurch wegen Neuralgie behandelt, vor $^1/_2$ Jahr litt sie an Lungenentzündung. In unsere Klinik wurde sie zwecks Klärung der multiplexen osteolytischen Osteoporose eingewiesen. Anhand der angeführten anamnestischen Daten erhob sich der Verdacht auf Plasmozytom bzw. Tumormetastase. Laboratoriumsbefunde: Blutkörperchensenkung: 24 mm/1 St., Serum-Gesamteiweiß: 6,98 g%, Papierelektrophorese: Albumin 41%, Globulin: α_1 3%, α_2 18%, β 7%, γ 31%. Harn: Eiweiß +. BENCE—JONESsches Eiweiß negativ. Knochenmarkpunktat (Sternum- und Kristapunktion): normaler Befund, stellenweise mäßige Plasmazellvermehrung. Schädelaufnahme: negativ. Zusammenbruch der 3. und 4. Brustwirbel, an den Wirbeln, Rippen, Schulterblättern, am Humerus sowie am Sitz- und Schambein ausgedehnte osteolytische Rarefaktion. Immunelektrophorese: Paraproteinbogen von β_2-A-Mobilität und defizienter Antigenität. Vermindertes Gammaglobulin. Etwas vermindertes β_2-A-Globulin. β_2-M-Globulin fehlt (Abb. 2). In diesem Fall, in dem der Knochenmarkbefund nicht charakteristisch war, wurde die Diagnose teils durch den osteolytischen Gewebsschwund, teils durch die Immunelektrophorese gesichert.

Die Röntgenuntersuchung wies zumeist auf typische Veränderungen. In einigen Fällen fiel aber nebst ausgedehnten Rarefaktionen die Schädelaufnahme negativ aus. Manchmal war lediglich mäßige Osteoporose zu beobachten, einige Untersuchungen ergaben sogar vollkommen negative Befunde. Die Knochenveränderungen ergaben — die osteolytischen Auflösungen und die Osteoporose inbegriffen — in etwa 70% der Fälle ein positives Ergebnis [6]. Wichtig ist die Lokalisation und Häufigkeit der osteolytischen Auflösungen. In dieser Beziehung sind die Ergebnisse von GÜTHERT und Mitarb. [7] lehrhaft; genannte Verfasser fanden anläßlich der Sektion von 49 Myelomfällen an den verschiedenen Knochen osteolytische Rarefaktionen: die der Häufigkeit entsprechende Verteilung veranschaulicht Tabelle III.

Tabelle III

Osteolytische Rarefaktion in 49 obduzierten Plasmozytom-Fällen

Stelle der Rarefaktion	Zahl der Fälle
Sternum	45
Femur	41
Humerus	34
Rippen	33
Schädelknochen	23
Unterarm	13
Unterschenkelknochen	9

Auffallenderweise kommen Schädelknochenveränderungen verhältnismäßig selten vor, woraus folgt, daß ein vollkommen negativer Schädelbefund die Möglichkeit des Plasmozytoms nicht ausschließt. FAIRLAY und Mitarb. [8] beobachteten in einem Fall auch Osteosklerose. Anschließend sei betont, daß auch Karzinommetastasen, Makroglobulinämie und in einigen seltenen Fällen eosinophiles Knochengranulom multiple Herde verursachen können, so daß diese alleinstehend nicht von pathognostischem Wert sind.

Die Paraproteinvermehrung verursachte Hyperproteinämie nur bei der Hälfte der Fälle (Tab. IV). Die Papierelektrophorese war bereits charakteristischer; eine bedeutende Globulinvermehrung war häufiger auf dem Gebiet des Gammaglobulins, seltener auf dem des Betaglobulins vorzufinden (Tab. IV). Es ist jedoch bekannt, daß der normale elektrophoretische Befund die Paraproteinämie nicht ausschließt und, daß auf Myelom und Makroglobulinämie charakteristische papierelektrophoretische Ergebnisse auch bei dysproteinämischen Erkrankungen (z. B. Zirrhose) vorkommen [9].

Die immunelektrophoretische Untersuchung ergab fast in sämtlichen Fällen ein der Diagnose entsprechendes Resultat. In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage, ob nachweisbares Myelomprotein und Makroglobulin stets Myelom bzw. Makroglobulinämie bedeuten. Symptomatische Paraproteinämie wurde nämlich in zahlreichen Krankheitsbildern beobachtet, ihre Bedeutung ist jedoch geringer, als das von einigen Verfassern vermutet wurde. In unserem 35 Fälle umfassenden hämatologischen Material waren in 1 Fall sogenannte idiopathische β_2-A-Paraproteinämie und in je 1 Fall symptomatische Paraproteinämie β_2-A- und β_2-M-Typs vorzufinden. Die angeführten Daten sprechen dafür, daß in olygosymptomatischen Fällen das zuverlässigste diagnostische Mittel — nebst der Knochenmarkuntersuchung — die Immunelektrophorese ist.

Paraproteinurie war in $^1/_3$ der Fälle zu beobachten. Nach den Literaturangaben beträgt die Häufigkeit dieser Erscheinung 8—87% [10]; die Erklä-

Tabelle IV

Eiweißangaben des Gesamtmaterials

Nr., Name, Alter (Jahre)	Se-Gesamteiweiß (g%)	Papierelektrophorese (%)			Immunelektrophorese	Bence—Jonessches Eiweiß
1. J. M. 55 ♂	12,6	A.:	7,6		—	positiv
		G.:	9,5	2,6		
			1,4	79,6		
2. A. T. K. 64 ♂	9,75	A.:	16,9		—	negativ
		G.:	1,8	73,9		
			5,0	2,4		
3. A. M. 69 ♀	12,2	A.:	31,6		—	positiv
		G.:	9,4	5,3		
			10,5	44,0		
4. J. L. 57 ♀	7,63	A.:	45,0		—	negativ
		G.:	4,2	22,0	—	
			22,0	28,0		
5. A. K. 52 ♀	9,00	A.:	8,4		—	positiv
		G.:	1,2	2,7		
			1,5	86,2		
6. Gy. B. 37 ♀	10,00	A.:	19,8		—	negativ
		G.:	1,8	6,0		
			7,3	65,1		
7. J. G. 55 ♂	10,92	A.:	23,5		—	negativ
		G.:	4,0	67,3		
			5,2			
8. J. Sch. 60 ♀	7,04	A.:	18,0		IgG	negativ
		G.:	7,0	7,0		
			7,0	61,0		
9. M. Cs. 60 ♂	6,98	A.:	33,0		IgG	negativ
		G.:	4,0	7,0		
			6,0	50,0		
10. J. B. 65 ♀	9,06	A.:	41,0		IgG	negativ
		G.:	2,0	8,0		
			4,0	45,0		
11. Gy. K. 58 ♂	8,50	A.:	36,0		IgG	negativ
		G.:	5,7	7,7		
			7,0	43,6		

Fortsetzsung der Tabelle IV

Nr., Name, Alter (Jahre)	Se-Gesamteiweiß (g%)	Papierelektrophorese (%)			Immunelektrophorese	Bence—Jonessches Eiweiß
12. K. D. 60 ♀	7,04	A.:	25,0		IgA	positiv
		G.:	10,0	20,0		
			20,0	25,0		
13. I. Sz. 55 ♀	6,98	A.:	41,0		IgG	negativ
		G.:	3,0	7,0		
			1,8	48,2		
14. J. R. 57 ♀	8,10	A.:	20,0		IgD	negativ
		G.:	3,0	5,0		
			7,0	65,0		
15. S. M. 67 ♂	7,60	A.:	36 0		IgA	positiv
		G.:	5,0	28,0		
			11,0	20,0		
16. J. G. 56 ♂	7,23	A.:	27,0		IgG	negativ
		G.:	8,8	13,4		
			12,6	37,9		
17. J. F. 63 ♀	6,0	A.:	63,0		Ø	positiv
		G.:	5,0	12,0		
			10,0	10,0		

A.: Albumin
G.: Globulin

rung dieser unterschiedlichen Daten ist einerseits das wahrhaftig unterschiedliche Vorkommen der Paraproteinurie, anderseits der Umstand, daß im allgemeinen nur eine einfache Kochprobe durchgeführt wird, die in etwa 60—70% der Fälle ein positives Ergebnis liefert. Das Bence—Jonessche Eiweiß kann am sichersten mit Papier- und Immunelektrophorese nachgewiesen werden. Die elektrophoretische Untersuchung muß in sämtlichen Fällen durchgeführt werden, zumal die paraproteinämische Niere auch die großmolekulären Eiweiße durchläßt. Bence—Jonessches Eiweiß wurde zwar auch bei Makroglobulinämie beobachtet, nebst der Paraproteinämie ist es aber das charakteristischste Zeichen des Plasmozytoms.

In unserem Fall Nr. 12 war bedeutende Albuminurie vorzufinden. Mit der einfachen Kochprobe konnte kein Bence—Jones-Protein nachgewiesen werden; der papier- und immunelektrophoretische Befund zeigte jedoch Bence—Jonessches Eiweiß und mit dem Serum-Paraprotein identisches Paraprotein β_2-A-Typs.

Anhand des Gesagten erhebt sich die Frage der diagnostischen Kriterien des Plasmozytoms. Die Diagnose kann nur in Fällen gestellt werden, in denen mindestens 2 der angeführten Symptome nachzuweisen sind; in olygosymptomatischen Fällen wird die Diagnose außer den zytomorphologischen Veränderungen, in erster Reihe durch die Immunelektrophorese gesichert.

Anschließend wollen wir das zwischen den Paraproteinen und dem Immunglobulin bestehende Verhältnis und die Verteilung der Plasmozytome auf Grund der Antigenstruktur erörtern (Tab. V). In unserem Material kamen vorwiegend Plasmozytome γ-Typs vor, in einer geringen Anzahl der Fälle waren Plasmozytome β_2-A-Typs vorzufinden (Fall 11). Selten kann auch ein

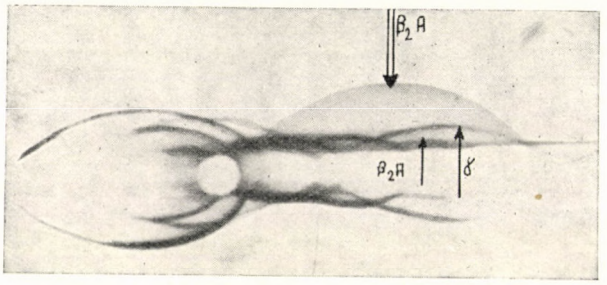


Abb. 2. ⇓ = β_2-A-Paraprotein β_2-A↑-β_2A glob. γ↑-γ glob.

dem IgD-Immunglobulin entsprechendes Myelomprotein nachgewiesen werden (Fall 14). Das Bence—Jonessche oder mikromolekuläre Plasmozytom macht etwa 10% der Gesamtfälle aus. Anhand der klinischen und Laboratoriumsbefunde können γ- und β_2-A-Plasmozytom nicht differenziert werden; das mikromolekuläre Plasmozytom weist jedoch im Verhältnis zu den erwähnten

Tabelle V

Immunelektrophoretische Angaben

Immunglobulin	Synonym	Pathologisches Eiweiß	Molekulargewicht	Sedimentation	Elektrophoretische Wanderung
γ-Globulin	IgA.	Myelom-Globulin	160 000	6,6 S.	langsames γ-Globulin
β_2-A-Globulin	IgA.	Myelom-Globulin	160 000	7S, 10S, 14S	β
β_2-M-Globulin	IgM.	Makroglobulin	1 000 000	19S, 24S, 32S	schnelles β-Globulin
	IgD				
	γu	Bence—Jones Protein	45 000	2S	

Typen abweichende Eigenschaften auf, die anhand der von SCHEURLEN [3] veröffentlichten 10 Fälle in Tabelle VI dargestellt sind (Tab. VI).

Tabelle VI

Differentialdiagnostische Zeichen

Laborbefunde	B. J.-Plazmozytom	γ- und β-A-Plasmozytom
Blutkörperchensenkung	normal oder mäßig erhöht	stark erhöht
Se-Gesamteiweiß	normal oder vermindert	erhöht
M. grad.	fehlt	nachweisbar
Papierelekotrophrese	Hypogamma-globulinämie	Hypergammaglobulinämie
Bence—Jones Protein im Harn	obligates Zeichen	in 50% der Fälle nachweisbar
Bence—Jones Protein in Serum	meistens nachweisbar	nebst γ- und β-A-Globulin nachweisbar

Des weiteren beschreiben wir einen unserer Fälle vom Bence—Jones-Typ:

Fall. 3. Frau J. F. (Tab. I, Fall 17.) Die 63jährige Patientin wurde zwecks Klärung der Lendengegendschmerzen aufgenommen. Vorangehend stand sie wegen Osteoporose unter Behandlung. Blutkörperchensenkung. 5 mm/l St., Erythrozytenzahl: 4 100 000, Leukozytenzahl: 3 400, qualitatives Blutbild: Eosinophil: 2%, Segment: 30%, Lymphozyt: 58%, Plasmazelle: 10%. Serum-Gesamteiweiß: 6,0%. Papierelektrophorese: Albumin 63%, Globulin: α_1 5%, α_2 10%, β 12%, γ 10%. Harn: Bence—Jonessches Eiweiß positiv. Sternumpunktat: wesentliche Plasmazellvermehrung. Schädel-, Wirbelsäule-Röntgenaufnahme: ausdrückliche Osteoporose. Rippen-Schulterblattaufnahme: osteolytische Rarefaktion. Immunelektrophorese: γ-Globulin etwas vermindert, β_2-A-Globulin normal, β_2-M-Globulin in Spuren, β_1-C-Globulin vermehrt.

Die Entstehung des Antikörpermangels bei Plasmozytom kann mit dem Umstand erklärt werden, daß sich statt Immunglobulin Paraproteine bilden. Zum Nachweis des Antikörpermangels eignet sich die Papierelektrophorese nicht, das Bild kann eher irreführend sein, da trotz der mit den Globulinen gemeinsam wandernden, eine hohe Spitze ergebenden pathologischen Eiweiße die Immunglobuline vermindert sind oder vollkommen fehlen. Die Differenzierung der Immunglobuline von den Myelomeiweißen und Makroglobulinproteinen wird durch die Immunelektrophorese ermöglicht. Auf Antikörpermangel weist das Fehlen oder die starke Verminderung von 3 oder 2 Immunglobulinen hin. Manchmal kommt auch isolierter Immunglobulinmangel vor [12]. Zur Untersuchung der Antikörpersynthese dienen 2 Verfahren: *a)* bei der

aktiven Immunisierung wird nach Verabfolgung von Typhus- bzw. Diphtherie-Antigen der Antikörperspiegel bestimmt. Das Verfahren ist schwerfällig und wegen der heftigen lokalen und allgemeinen Reaktionen auch nicht ungefährlich; *b)* beim indirekten Verfahren werden homologe Antikörper gegen im menschlichen Organismus häufig vorkommende Antigene gemessen [12, 13]. Falls die untersuchten, erworbenen und Isoantikörper fehlen oder von niedrigem Titer sind, besteht verminderte Antikörperproduktion. Die Antikörperbestimmung wurde mit der Mikromethode nach TAKÁTSY [14] mit passiver Hämagglutination durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden bei 11 Kranken vorgenommen: Mit Ausnahme 1 Falles war in sämtlichen Fällen eine schwere Störung der Antikörpersynthese nachzuweisen (Tab. VII), was klinisch in häufigen Atemwegsinfektionen zum Ausdruck kam. In 3 Fällen standen jahrelang die klinischen Symptome des Antikörpermangels im Vordergrund, ohne daß die Grundkrankheit erkannt gewesen wäre. Die Häufigkeit der Atemwegsinfektionen veranschaulichen folgende Daten: 3 Kranke (Fall Nr. 16, 9 und 12) litten im Verlauf von 8, 10 bzw. 6 Jahren 28-, 14- bzw. 4mal an Lungenentzündung, in Fall 12 kamen in der Anamnese auch 6 Nasennebenhöhlenentzündungen vor. Die Schädigung der Antikörpersynthese verbreitete sich fast ausnahmslos auf alle 3 Antikörpertypen. Auffallend war die zwischen der Schwere des Prozesses und der verminderten Antikörpersynthese nachweisbare Parallelität (Tab. II, VIII). Vollkommener Antikörpermangel spricht für einen fortgeschrittenen Prozeß.

Differentialdiagnostisch kommen bei Plasmozytom bekanntlich rheumatische Erkrankungen, Tumor, Nephrose-Syndrom usw. in Frage. Seit die Kollagenkrankheit allgemein bekannt wurde, wird das Plasmozytom wegen der reichen Symptomatologie (beschleunigte Blutkörperchensenkung, Anämie, Fieber, Gelenksbeschwerden, Nierensymptome, Serumeiweißabweichungen, usw.) nicht selten als eine Kollagenkrankheit behandelt. 3 unserer Patienten wurden mit der Diagnose einer nicht differenzierten Kollagenkrankheit längere Zeit behandelt. In fraglichen Fällen wird die Diagnose durch die Knochenmarkpunktion und die Immunelektrophorese gesichert.

Schließlich wollen wir kurz über die Therapie berichten. Die Röntgenbestrahlung ist nur im Falle außerordentlich schwerer Knochenschmerzen indiziert. Die Wirkung einiger, früher angewandter Medikamente — Stilbamidin, Urethan, Östrogen — ist gering und zumeist nur palliativ. Zyklophosphamid und Melphalan sichern bereits bessere Ergebnisse [15, 16]. Die Zyklophosphamidtherapie wird mit einer intravenösen Stoßbehandlung (10—30 mg/kg Körpergewicht 3—12täglich, insgesamt 10 g) eingeleitet, sodann wird als Erhaltungsdose peroral 150—200 mg/Tag verordnet. Melphalan wird 5—6 Wochen hindurch verabreicht und zwar 30—50 mg/Woche. Die besten Ergebnisse waren in Fällen zu verzeichnen, in denen die Zyklophosphamid- bzw. Melphalan-

Tabelle IV

Angaben der Antikörper

Antikörper	Normale Titerwerte	Name, Alter (Jahre), Blutgruppe										
		J. B. 65 ♀ A	M. Cs. 60 ♂ AB	K. D. 60 ♀ 0	K. R. 57 ♀ 0	J. S. 64 ♀ AB	I. Sz. 55 ♀ 0	Gy. M, 58 ♂ B	S. M. 67* ♂ B	P. F. 58 ♂ B	J. G. 56 ♂ O	J. F 63 ♀ AB
Anti A	44	—	—	—	8+++	—	4++++	8++++	4+++	64++	4+	—
Anti B	21	8++	—	16++	4++	—	4+	—	8++	—	16+	—
Staphylococcus alfa-Antitoxin	0,93iE	0,25	0,015	0,5	0,75	0,5	0,25	0,38	1,0	0,5	9,75	0,68
S. typhi, O-Agglutinin	14	4+	—	4++++	—	4++	8+++	—	8++	32+	4+	—
S. typhi, Vi-Agglutinin	6	4+	—	—	—	—	—	—	—	4+++	—	—
Sh. flexneri, 1-Agglutinin	25	4+	4+	—	4+	4++	4++	—	4+++	16+	—	—
Sh. flexneri, 2-Agglutinin	8	4++++	—	—	4++++	4+	4+++	—	4++++	8+	—	—
Sh. flexneri, 3-Agglutinin	38	4++++	4+	—	4++	4+	—	—	8+++	8++	4+	—
Sh. sonnei, Agglutinin	7	—	—	—	—	—	—	—	4++++	32++	—	4+++
E. cloi 026 Agglutinin	16	4++	—	4++++	—	4++	—	4+	8++	8+++	8+	—
E. coli 055 Agglutinin	8	4±	—	4++++	—	—	—	—	4++	8+++	—	16++
E. coli 086 Agglutinin	7	4+	—	4++	—	4++++	—	—	4+	16+	—	—
E. coli 0111 Agglutinin	8	4+	—	4++	—	—	—	—	4+	16+	—	—

Tabelle VIII

Veränderungen der Antikörperwerte

Antikörper	Normale Titerwerte	Titerwerte		
		19. 6. 1965	30. 9. 1965	16. 12. 1965
Anti A Blutgruppe: 0	44	64 +	8 ++	8 ++
Anti B	21	8 +	—	—
Staphylococcus — Antitoxin	0,93 iE	0,51	0,187	0,38
S. typhi, 0-Agglutinin	14	4 +	—	—
S. typhi, Vi-Agglutinin	6	—	4 +	—
Sh. flexneri 1-Agglutinin	25	8 ++++	8 ++	—
Sh. flexneri 2-Agglutinin	8	4 +	4 ++	—
Sh. flexneri 3-Agglutinin	38	8 ++	4 +++	—
Sh. sonnei, Agglutinin	7	4 ++	8 ++	—
E. coli 026, Agglutinin	16	4 +++	—	4 +
E. coli 055, Agglutinin	8	4 ±	—	—
E. coli 086, Agglutinin	7	4 ±	—	—
E. coli 0111, Agglutinin	8	—	—	—

Initialbehandlung mit Prednisolon und anabolischem Hormon ergänzt wurde. Die Tagesdose des Prednisolons betrug 10—15 mg, die des anabolischen Hormons 3×25 mg. In der Bekämpfung der Infektionen bedeutet die Anwendung des γ-Globulins einen Fortschritt. Die Verabfolgung einer entsprechenden γ-Globulin-Dosis sichert 3—4 Wochen hindurch einen entsprechenden Antikörperspiegel. Wir verordnen unseren Patienten mit schwerem Antikörpermangel monatlich eine γ-Globulin-Behandlung. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend, es scheint, daß mit Hilfe des γ-Globulins, nebst entsprechender Kontrolle, die Infektionen fast vollkommen eliminiert werden können.

LITERATUR

1. BARTELHEIMER, H., PAPAGEORGIU, A.: Dtsch. med. Wschr. **88,** 358 (1963).
2. GROSS, R., BOCK, H. E.: Ther. Gegenw. **10,** 62 (1960).
3. SCHEURLEN, P. G.: Dtsch. med. Wschr. **90,** 1389 (1965).
4. MÄRKI, H. H., WUHRMANN, F., LARGIADER, A.: Schweiz. med. Wschr. **95,** 585 (1965).
5. HEILMEYER, L., BEGEMANN, H.: Blut und Blutkrankheiten. Springer, Berlin 1951.
6. TISCHENDORF, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **185,** (1940).
7. GÜTHERT, H., WÖCKEL, W., JÄNISCH, W.: Münch. med. Wschr. **103,** 1561 (1961).
8. FAIRLAY, G. H., JACKSON, D. C., MCDONALD, P.: Brit. Radiol. **37,** 852 (1964).
9. CSULLAG, J.: Magy. Radiol. **15,** 299 (1963).
10. PHLIPPEN, R.: Deutsch. med. Wschr. **86,** 260 (1961).
11. KAPPELER, R.: Biochemie und Klinik der menschlichen Bluteiweiße, Schwabe, Basel 1960.
12. HITZIG, W. H.: Dtsch. med. Wschr. **90,** 1721 (1965).
13. BACKHAUSZ, R.: Orv. Hetil. **104,** 1585 (1963).
14. TAKÁTSY, GY.: Acta microbiol. Acad. Sci. hung. **3,** 191 (1955).
15. SCHUMACHER, K., LANGE, J.: Deutsch. med. J. **16,** 9 (1965).
16. KORST, D. R., CLIFFORD, G. O., FOWLER, M. W., LOUS, J., WILL, J., WILSON, H. E.: J. Amer. med. Ass. **189,** 758 (1964).

Dr. Albert PATAKFALVI Pécs, I. Belklinika, Ungarn

Budapest X. Szállás u. 5/7
Dr. Richárd BACKHAUSZ Humán Oltóanyagtermelő- és Kutatóintézet, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 81—88 (1967)

ÜBER HYPERTONISCHE KLEINHIRNBLUTUNGEN

Von

GY. POÓR

NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

1. Quelle der Kleinhirnblutungen von Hypertonikern scheinen die den Nucleus dentatus versorgenden Zweige der Arteria cerebelli superior zu sein. Die Feststellung von A.-THOMAS (1925), nach welcher im Kleinhirn der Art. nuclei dentati die gleiche Bedeutung zukommt wie im Großhirn der Arteria lenticulostriata, wird durch unsere Fälle bestätigt.

2. Die hypertoniebedingten massenhaften Blutungen erscheinen im Kleinhirn in zwei Formen, u. zw. in einer massiv zerstörenden und in einer die weiße Substanz dissezierenden »linearen« Form.

3. Die histologischen Befunde erlauben Schlüsse auf den Pathomechanismus der Blutungsentstehung.

4. In unserem Material von massiven hypertoniebedingten Kleinhirnblutungen konnte die Lokaldiagnose symptomatologisch nicht gestellt werden.

Die spontanen Kleinhirnblutungen werden in der Literatur als Seltenheit behandelt. CHRAST und NEDBAL verfügen über 23, REY BELLET über 20 Sektionsfälle. Die erste Mitteilung über einen durch chirurgischen Eingriff geheilten Fall spontaner Cerebellarblutung stammt von KRON und MINTZ (1927). 10 Jahre später legte TORKILDSEN seinen Fall vor. Wohl der Entwicklung der Radiologie und der chirurgischen Technik ist es zu verdanken, daß danach die Literatur der cerebellaren Blutungen schnell wuchs. 1947 berichteten LE BEAU und FELD über 2, 1948 SIRIS und BELLER über 1, 1950 FEREY über 3, 1959 ARSENI und OPRESCU über 6, 1960 PEBATSCHENKO über 4, in demselben Jahr MCKISSOCK, RICHARDSON und WALSH über 23 Fälle.

Die Angaben bezüglich des Verhältnisses zur Gesamtzahl der Hirnblutungen sind sehr verschieden (bei CHARCOT 9, bei SCHRÖDER 1,8, bei WITTE 5,4, bei CHRAST und NEDBAL 6,4, bei REY BELLET 10, bei ARSENI und OPRESCU 17,1%). Das Sektionsmaterial unserer Klinik aus den Jahren 1954—65 enthält 14 massive spontane Cerebellarblutungen, eine Zahl, die 5,01% sämtlicher obduzierter hypertoniebedingter Gehirnblutungen entspricht.

In allen 14 Fällen handelte es sich um eine isolierte Cerebellarblutung. Stets war der vordere obere Teil und die Umgebung des Nucl. dentatus durch den Bluterguß geschädigt. Hieraus ließ sich schließen, daß die Blutung aus der den Nucleus dentatus versorgenden Art. nuclei dentati, einem Ast der Art. cerebelli superior, ausging. Sämtliche Fälle stellen mithin primäre Dentatumblutungen dar. Die Blutung brach nach Schädigung eines mehr oder weniger

ausgedehnten Dentatumabschnitts in die Marksubstanz ein, in der sie sich von der Lokalisation ihrer Ursprungsstelle abhängig verschieden verhielt.

Wir konnten feststellen, daß die massive Cerebellarblutung in zwei charakteristischen Formen auftritt (Abb. 1). Bei der ersten Form ist die Marksubstanz der Hemisphäre in großer Ausdehnung schwer geschädigt. Bei der zweiten wird die weiße Substanz »linear« disseziert. Zehn unserer Fälle gehörten dem ersten Typ an. Dieser wird außer der schweren Parenchymzerstörung durch Übergreifen auf die Gegenseite und durch Einbruch in die

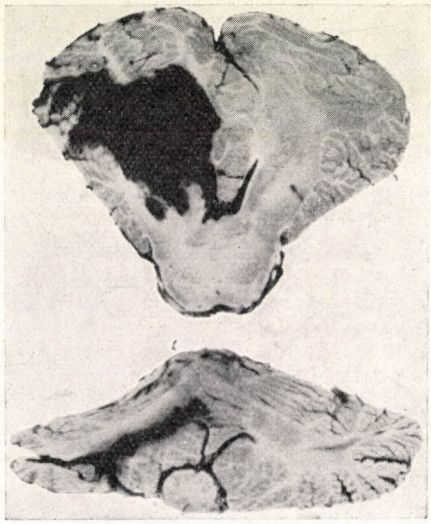


Abb. 1. Zwei Typen der Kleinhirnblutungen. Oben: massiv zerstörender Typ, unten: dissezierender »linearer« Typ

Liquorräume charakterisiert. Der Einbruch erfolgte in 6 Fällen in den IV. Ventrikel, der in zweien dieser Fälle gänzlich mit Blut ausgefüllt war. In 2 Fällen drang die Blutung an der Oberfläche des Kleinhirns in den subarachnoidealen Raum hinein, während in 2 Fällen ein Durchbruch sowohl in den Ventrikel als auch in den subarachnoidealen Raum erfolgte. In allen unseren Fällen verdrängte der Bluterguß den Vermis zur Gegenseite. Es war uns jedesmal möglich, den expansiven Charakter der Blutung in der Einklemmung der Tonsillen zu erkennen, die auf der Seite der Blutung intensiver war. In den Fällen von Typ 1 breitete sich der Bluterguß im Vermis superior in verschiedener Ausdehnung auf die Gegenseite aus (Abb. 2).

Die massiv zerstörende Ausbreitung (Typ 1) wird begünstigt bei Ausgangspunkt der Blutung im orodorsalen Teil des Nucleus dentatus. In solchen Fällen stößt die Blutung, nachdem sie den Nucleus dentatus durchbrochen hat, im Fasersystem der Fibrae semicirculares externae auf einen verhältnis-

mäßig großen Widerstand, da diese senkrecht auf die Expansionsrichtung der Blutung verlaufen. Je nachdem, ob die Blutung medial oder lateral beginnt, bricht sie dann in den Ventrikel oder in den subarachnoidealen Raum ein.

Wenn die Blutung vom Hilus des Nucleus dentatus ausgeht, kann sie ventral und kaudal zwischen die parallel verlaufende sublobuläre Faserung und die Fibrae semicirculares externae eindringen und sich zwischen ihnen in linearer Form — Typ 2 — fortpflanzen. So kann sie ohne stärkere Massenschädigung und ohne einen stärkeren Widerstand zu finden, in den subarachnoidealen Raum oder in den IV. Ventrikel einbrechen.

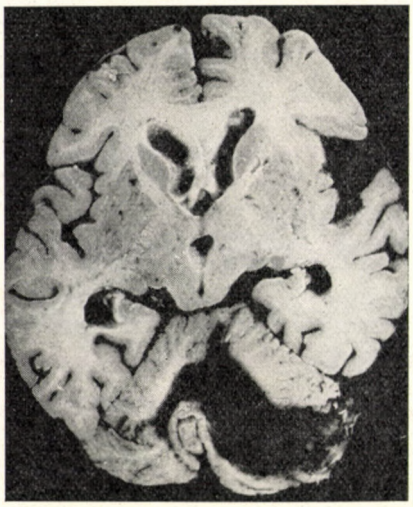


Abb. 2. B. I. 65 Jahre alt. ♂. Hypertonie seit drei Jahren bekannt. Ictus von Prodromen eingeleitet. Bei der Einlieferung bewußtlos. RR: 220/140 mmHg. Spastische Zeichen beiderseits. Liquor blutig. In 24 Stunden exitus. — Der Blutergruß breitet sich durch den Vermis superior auf die Gegenseite aus

Welche der zwei Blutungstypen sich ausbildet, läßt sich aber keineswegs durch die mechanischen Faktoren erklären, deren Bedeutung zwar aus dem morphologischen Bild unzweifelhaft hervorgeht. Es wäre unrichtig, den komplizierten pathologischen Vorgang, der sich bei dem Auftreten und der Ausbreitung einer Blutung in der Hirnsubstanz vollzieht, auf eine so vereinfachte Weise erklären zu wollen. Dies sowie der Massenunterschied zwischen den zwei Blutungstypen erforderte, daß wir uns mit dem Entstehungsmechanismus der Blutung eingehender befassen.

Histologisch stellten wir an den Gefäßen der Kleinhirnsubstanz in 5 Fällen eine fettige Entartung der Media fest. In 4 dieser Fälle erwiesen sich auch die pialen Gefäße in gleicher Weise verändert. In 2 Fällen fanden wir eine Fibrose der kleinen Gefäße, in einem Fall eine ausgesprochene Intimaproliferation, in 2 Fällen eine Ektasie der Piagefäße. Im allgemeinen bestand

also eine schwere Erkrankung der Arteriolen. Die Gefäßwandnekrose, die wir hauptsächlich im massiven Bluterguß, aber auch in den kleineren akzessorischen Blutungen der Randteile fanden, ist als sekundäre Veränderung aufzufassen; sie kommt infolge der schädigenden Wirkung des Blutes zustande. Gefäßmißbildungen waren in keinem Fall mit Sicherheit erkennbar. Wir haben unsere Fälle serienmäßig nicht bearbeitet; in keinem der Einzelpräparate war eine Gefäßruptur wahrzunehmen.

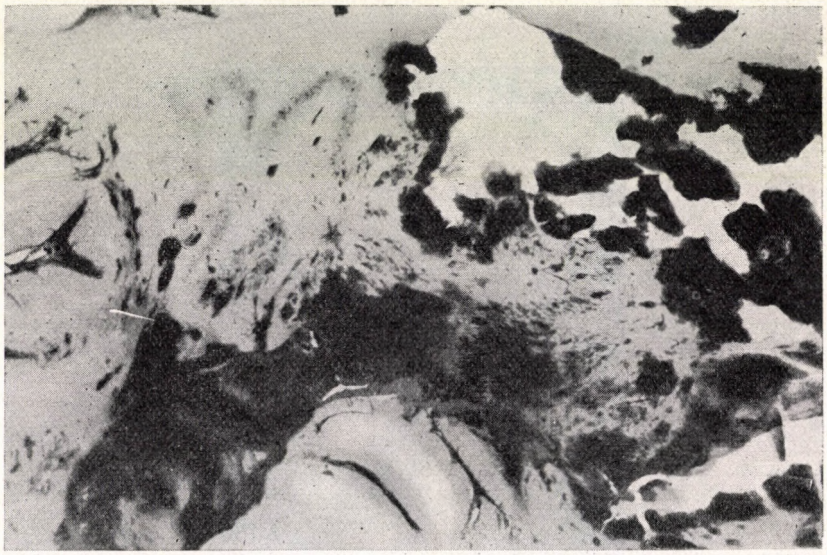


Abb. 3. Zusammenfließen von Blutungsherden im lateralen und ventralen Abschnitt des Nucleus dentatus und ventral davon (PICKWORTHs Benzidin-Methode). 4×

Das Studium des Blutergusses und seiner Umgebung unserer Fälle von Typ 2 ergab besonders wertvolle Aufschlüsse. In den vier Fällen dieses dissezierenden »linearen« Typus war der Bluterguß nicht homogen; mikroskopisch ließen sich in ihm von intakten Substanzteilen umgrenzte kleine, runde Blutungsherde erkennen. Solche befanden sich ferner nicht nur am Außenrand des Blutergusses, sondern auch weiter entfernt (Abb. 3); in einem Fall waren sie im Versorgungsgebiet der für die Blutung verantwortlichen Art. cerebelli superior sowohl in der weißen Substanz als auch in der Rinde vorhanden. Einen Fall dieses Typs untersuchten wir in PICKWORTHschen Benzidinpräparaten; wir sahen reichlichere Kapillarenzeichnung der Umgebung der Blutung sowie Blutaustritt aus den Kapillaren, deren Lagerung im Nucleus dentatus dem radiären Verlauf der kleinen Gefäße entsprach (Abb. 3 und 4). Das histologische Bild unterstützt also die Annahme, daß die dissezierende »lineare« Blutungsform durch Zusammenfließen von Diapedeseblutungen

entsteht. Die Diapedesen dürften bei einer nicht näher erklärten Gefäßkrise an den pathologisch veränderten Gefäßen erfolgen.

Diese Ergebnisse der histologischen Untersuchung lassen es uns möglich erscheinen, daß der Typ der spontanen Kleinhirnblutung in erster Linie durch ihre Entstehungsart bedingt ist. Damit soll keineswegs gesagt werden, daß die zwei Blutungstypen direkt von zwei verschiedenen Entstehungsarten herrühren, daß also der massiv zerstörende Typ 1 auf Grund einer Ruptur und die dissezierende lineare Form per diapedesim zustande komme. Unsere

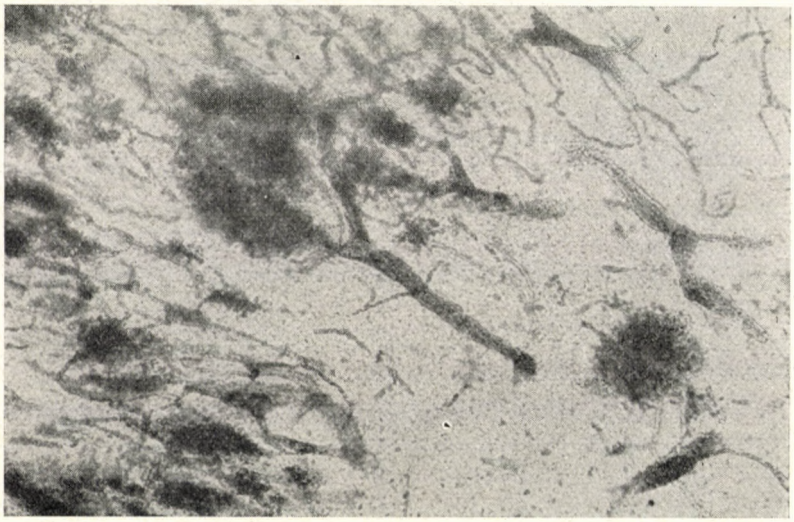


Abb. 4. Blutaustritt um radiär verlaufende Kapillaren im Nucleus dentatus (PICKWORTHS Benzidin-Methode). 64×

Befunde bekräftigen jedenfalls die Annahme der Entstehung von ausgedehnten Blutungen per diapedesim. Diese Entstehungsweise ist für den dissezierenden linearen Typ am wahrscheinlichsten. Sie erscheint uns auch für die Erklärung des massiv zerstörenden Blutungstyps geeignet; wir meinen jedoch, daß bei diesem Typ die gefäßwandschädigende Wirkung des Blutergusses auch größere Gefäße betrifft und diese als sekundäre Blutungsquellen in Frage kommen. Da aus ihnen die Blutung unter höherem Druck erfolgt, entsteht ein massiverer Erguß mit betonter Substanzzerstörung.

In einem Fall sahen wir eine Gefäßvarietät, u. zw. die beiderseitige Verdoppelung der Art. cerebelli superior. Sie ist die häufigste Varietät dieses konstantesten Kleinhirngefäßes; STOPFORD fand sie in 10—12% auf einer Seite, in 3% beiderseits. In unserem Fall entsprang die Art. cerebri posterior beiderseits aus der Carotis interna. Den Art. communicantes posteriores entsprachen dünne Zweige, die die Art. cerebri posteriores mit der Arteria basi-

laris verbanden. In 10 Fällen befanden sich Atherome im Teilungswinkel der Art. basilaris, und die basalen Gefäße waren mehr oder weniger sklerotisch.

Bei allen unseren Kranken war der systolische *Blutdruck* höher als 200 mmHg.

Unsere Patienten waren alle in fortgeschrittenem *Alter*. Ihr Durchschnittsalter betrug 65,4 Jahre.

Was die *klinische Entwicklung* betrifft, so trat laut Angaben der Angehörigen in 6 Fällen ohne jegliche vorangehende Symptome nach plötzlichem Verlust des Bewußtseins tiefes Koma ein. In 7 Fällen gingen dem Koma mehrstündig Schwindelgefühl, Schweißausbruch, Brechreiz, Erbrechen, Schmerzen im Hinterkopf voraus. In einem Fall wurde der Ictus von prodromalen Beschwerden eingeleitet; sowohl das Allgemeinbefinden als auch der Bewußtseinszustand besserten sich, und erst 27 Tage später führte die Kreislaufinsuffizienz bei einer interkurrenten Krankheit zum Tode. In den 6 Fällen, in denen das Krankheitsbild mit plötzlichem Koma begann, trat der Tod schon nach wenigen Stunden ein, nur ein einziger Patient lebte noch 24 Stunden. In den übrigen, mit Prodromen beginnenden Fällen stellte sich der Tod ebenfalls rasch ein, keiner der Kranken überlebte 2×24 Stunden (zwischen 6 und 46 Stunden).

In 8 Fällen fanden wir doppelseitige spastische *Symptome*, bei allen diesen waren die Blutungen vom massiv zerstörenden Typ. Zu diesem Typ gehörte die Blutung in einem Fall, in dem Ataxie aller vier Extremitäten festgestellt werden konnte. Bei 5 Kranken bestanden spastische Symptome halbseitig. Eine befriedigende Prüfung auf cerebellare Symptome konnten wir infolge des schlechten Allgemeinbefindens und Bewußtseinszustandes unserer Kranken nicht ausführen. Bei allen 11 Patienten, bei denen eine Lumbalpunktion vorgenommen wurde, war der Liquor blutig. Am Augenhintergrund bestand in keinem der Fälle eine Stauung.

Infolge des foudroyanten Ablaufes und des bedenklichen Zustandes — in 4 Fällen war die unmittelbare Todesursache ein sich rasch entwickelndes Lungenödem — konnte keine lokale Diagnose gestellt werden, und so kam es bei keinem unserer Fälle zu einem chirurgischen Eingriff. In Kenntnis des pathologischen Befundes kann auch keiner unserer Fälle als chirurgisch lösbar betrachtet werden. In den erfolgreich chirurgisch behandelten Fällen der Literatur scheint die Blutung nicht in die Liquorräume durchgebrochen zu sein; der Krankheitsverlauf war nicht fulminant und der Eingriff wurde auf Grund der Diagnose Kleinhirngeschwulst vorgenommen.

LITERATUR

1. ARSENI, C., OPRESCU, S.: Cerebellar hematoma. J. Neurosurg. **16,** 503 (1959).
2. CHRAST, B., NEDBAL, J.: Primary cerebellar bleeding. Neurol. 21, 187 (1958).
3. FEREY, D.: Le traitement chirurgical des hématomes intracérébraux et intracérébelleux. A propos de trente-trois cas opérés. Rev. neurol. **83,** 368 (1950).
4. GUILLAUME, F., SIGNALT, F., ROGÉ, R.: Les hématomes spontanés du cervelet. Essai de synthèse clinique. Rev. neurol. **80,** 520 (1948).
5. KRON, I., MINTZ, W.: Kleinhirnblutung, geheilt durch Operation. Dtsch. med. Wschr. **53.25,** 1054 (1927).
6. LANG, J., KOLLMANNSBERGER, A.: Beitrag zur Anatomie der Kleinhirnarterien. Gegenbaurs morph. Jb. **102.2,** 170 (1961).
7. LAZORTHES, G.: Les hémorrhagies intracrâniennes. Masson, Paris, 1952.
8. LAZORTHES, G.: Vascularisation et circulation cérébrale. Masson, Paris, 1961.
9. LE BEAU, F., FELD, M.: Hématomes spontanés chroniques du cervelet opérés et guéris. Rev. neurol. **79,** 42 (1947).
10. MCKISSOCK, W., RICHARDSON, A., WALSH, L.: Spontaneous cerebellar haemorrhage. A study of 34 conservative cases treated surgically. Brain **83,** 1 (1960).
11. PEBATSCHENKO, G. A.: К вопросу о спонтанных кровоизлияниях в мозжечок. Вопросы Неурохирургии **6,** 42 (1960).
12. PINÉAS, : Über Dentatumblutungen. Zbl. Neurol. **46,** 382 (1927).
13. REY BELLET, J.: Cerebellar hemorrhage. A clinicopathologic study. Neurology **10,** 217 (1960).
14. SIRIS, J. H., BELLER, A. I.: Spontaneous intracerebellar hemorrhage: Surgical treatment. Surg. Clin. N. Amer. (New York). 412 (1948).
15. TORKILDSEN, A.: Operativ behandelte Spontanblutung im Kleinhirn. Zbl. Neurochir. **2,** 242 (1937).

Dr. Gyula POÓR, Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikája, Pécs, Rét-u. 2, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 89—92 (1967)

ABNÜTZUNG DES GEBISSES DES FOSSILEN UND REZENTEN MENSCHEN UND DIE BEDEUTUNG DES KAUENS IN DER STOMATOLOGISCHEN PROPHYLAXE

Von

D. SCHRANZ

STOMATOLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Aus der Untersuchung der Gebisse läßt sich schließen, daß die fossilen und rezenten Menschen kräftig kauten, ihre Zähne beinahe frei von Karies blieben und, falls sie ihre Zähne nicht durch zu kräftiges Kauen überlasteten, auch ihr Zahnbett gesund blieb. Die heutzutage sehr verbreiteten Zahnfäule und Zahnbetterkrankungen sind meistens Folge unrichtiger, unnatürlicher Ernährung. Zur Vorbeugung sollen die Kinder vom Säuglingsalter an das richtige Kauen gewöhnt werden.

Das ausgiebige, kräftige Kauen ist äußerst wichtig, um das Gebiß gesund und funktionsfähig zu erhalten, und dadurch den Verlust der Zähne aufzuschieben [2]. Man darf aber bei weitem nicht denken, daß diese Feststellung für alle Zeiten und für jedes Individuum gültig ist. Im folgenden werden die verschiedenen Typen der durch Kauen verursachten Abnützung der Zähne angefangen von den ältesten menschlichen Funden in chronologischer Reihenfolge bis zur Gegenwart dargestellt. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Bedeutung des Kauens für die Verhütung der Zahnkrankheiten hingewiesen.

Untersuchungsmaterial und Ergebnisse

Das Material, welches untersucht wurde, stammt aus den anthropologischen Museen in Budapest, Pécs, Wien und aus mehreren deutschen Sammlungen. Der älteste fossile menschliche Fund mit Zähnen ist bekanntlich der Unterkiefer von *Heidelberg* [8]. Er ist nahezu eine halbe Million Jahre alt, stammt also vom Anfang der Eiszeit (Abb. 1.a und 1.b). Am stärksten abgenützt sind die Schneide- und Eckzähne. Ausgeprägte Abnützung ist an den 1. Prämolaren zu sehen. Unter den Molaren ist am 1. der Zahnschmelz von der Kauoberfläche größtenteils abgewetzt, am zweiten erscheint eine Abnützung der Höcker, und an den Weisheitszähnen sind nur sog. Schmelzschliff-Facetten sichtbar. Der Kopfbiß ist ausgeprägt.

Der in *Ehringsdorf bei Weimar* gefundene Kiefer eines älteren Menschen ist etwa 150 tausend Jahre alt, stammt also aus dem Paläolithikum und gehört zum Neandertaltyp (1, 6; Abb. 2). Die Schneidekanten bzw. die Kauoberfläche aller Zähne sind so stark abgenützt, daß das Dentin auf großen Flächen

frei liegt. Außer hochgradiger Abrasion ist eine ausgeprägte Atrophie des Alveolarfortsatzes erkennbar, was auf eine aktive Abwehr des Zahnbettes gegen ein zu kräftiges Kauen hindeutet. Im gleichen Sinne ist die Auskrempung des Alveolarrandes in der Molargegend (Abb. 3) zu werten. Auch hier fand Kopfbiß statt.

Der in der Nähe von Zagreb gefundene *Krapina-I* Kiefer eines erwachsenen Menschen ist etwa 120 tausend Jahre alt, stammt also ebenfalls aus dem Paläolithikum und gehört auch zum Neandertaltyp (4; Abb. 4). Hier sind besonders die Schneide- und Eckzähne stark abgenützt. Abrasion der Mahlzähne ist wesentlich geringer, nur die Höcker der 1. Molaren sind merklich abgeschliffen. Auch hier hat sich schon Kopfbiß ausgebildet.

Der bei *Subalyuk im Bükkgebirge* (Ungarn) gefundene Kiefer einer erwachsenen Frau ist etwa 60 tausend Jahre alt, stammt also vom Ende des Paläolithikums und gehört ebenfalls zum Neandertaltyp (Abb. 5). Hier sind besonders die Schneide- und Eckzähne und die Oberfläche des 1. Molars abgenützt. Das Dentin liegt frei. Kopfbiß ist auch hier beinahe ausgebildet.

Die bisher geschilderten Funde gehören zu fossilen, d. h. ausgestorbenen Menschentypen. In den folgenden Fällen handelt es sich um rezente Funde, die also von den Ahnen des modernen Menschen stammen.

Zu den ältesten Typen dieser Art gehört der im Bonner Museum aufbewahrte männliche Schädel aus *Oberkassel*, der etwa 50 tausend Jahre alt ist und daher aus dem Mesolithikum stammt. Alle Zähne des Unterkiefers sind stark abgeschliffen (Abb. 6), so daß nur der Rand des Schmelzes erhalten blieb, und das Dentin auf der Oberfläche überall frei liegt. Kopfbiß.

Der in der *Ofnethöhle* in Bayern gefundene männliche Schädel Nr. 18 ist 40 bis 50 tausend Jahre alt, stammt also ebenfalls aus dem Mesolithikum. Die Abrasion der unteren Zähne erinnert an den Fund von Heidelberg (Abb. 7): die Frontzähne und die ersten Molaren sind sehr stark abgeschliffen.

Der in *Henzing* (Niederösterreich) gefundene Schädel eines erwachsenen Mannes ist 15 bis 20 tausend Jahre alt, stammt also aus dem Neolithikum. Alle Zähne des Oberkiefers sind stark abgeschliffen, am stärksten der 1. Molar (Abb. 8). Hier ist der Kopfbiß weniger ausgeprägt.

Der in *Lengyel* (Komitat Tolna, Ungarn) gefundene Schädel eines Erwachsenen ist etwa 4500 Jahre alt, stammt also aus dem Äneolithikum (Stein-Kupferzeit; Abb. 9). Ähnlich wie beim Fund von Henzing sind hier die Zähne überall beinahe gleichmäßig stark abgeschliffen. Der Kopfbiß ist ausgeprägt. Am Hals des 2. Molars erscheint oberhalb der Wurzelbifurkation eine charakteristische Zementkaries.

Der in *Zengővárkony* (Komitat Baranya, Ungarn) gefundene Schädel eines Erwachsenen ist ebenfalls etwa 4500 Jahre alt, stammt also aus dem Äneolithikum. Die Abschleifung der Molaren reicht bis zum Zahnhals (Abb.10).

Im Oberkiefer eines älteren Erwachsenen aus der *Zeit der Awaren* (7. bis

Abb. 1/a. Die rechtsseitigen Frontzähne und prämolaren des Heidelberger Unterkiefers: ca. 500 000 Jahre alt

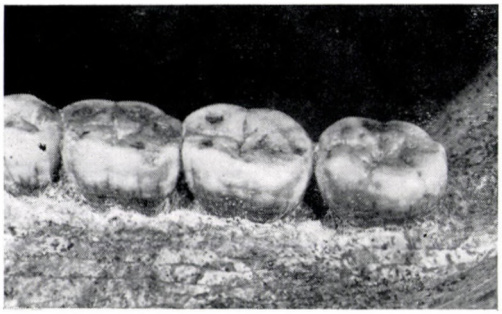


Abb. 1/b. Die rechtsseitigen Molaren des Heidelberger Unterkiefers: ca. 500 000 Jahre alt

Abb. 2. Zähne des Ehringsdorfer Erwachsenen-Unterkiefers: ca. 150 000 Jahre alt

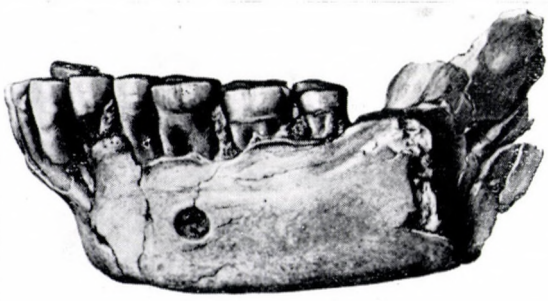


Abb. 3. Zähne des Ehringsdorfer Erwachsenen-Unterkiefers mit deutlicher Auskrempung des Alveolarrandes: ca. 150 000 Jahre alt

Abb. 4. Zähne des Krapina-I Unterkiefers: ca. 120 000 Jahre alt

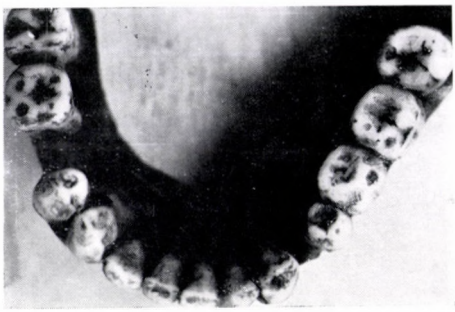


Abb. 5. Zähne des in Subalyuk gefundenen weiblichen Unterkiefers: ca. 60 000 Jahre alt

Abb. 6. Zähne des Oberkasseler männlichen Unterkiefers: ca. 50 000 Jahre alt

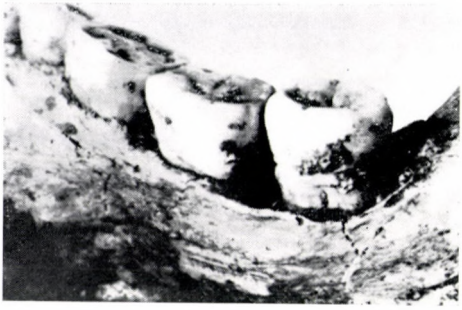


Abb. 7. Zähne des Ofnet-18 männlichen Unterkiefers: ca. 40—50 000 Jahre alt

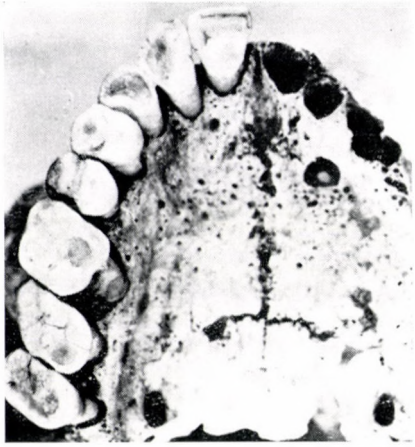


Abb. 8. Zähne des Henzinger Erwachsenen-Oberkiefers: ca. 15—20 000 Jahre alt

Abb. 9. Zähne des in Zengővárkony gefundenen Erwachsenen mit Zement-Karies des unteren rechten zweiten Molars: ca. 4 500 Jahre alt (aus SCHRANZ, Z. Morph. Anthrop. **52,** 347 (1962))

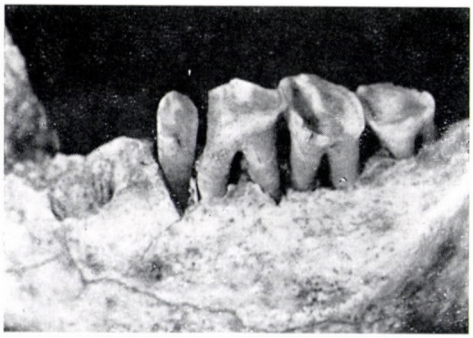


Abb. 10. Zähne des in Zengővárkony gefundenen Erwachsenen-Unterkiefers mit Schwund des knöchernen Zahnbettes: ca. 4 500 Jahre alt (aus SCHRANZ, Z. Morph. Anthrop. **52,** 347 (1962))

Abb. 11. Zähne eines Oberkiefers aus der Awarenzeit mit offenen Pulpahöhlen infolge Abrasion. 7. bis 9. Jahrhundert (aus BALOGH, K., MOLNÁR, L., SCHRANZ, D., HUSZÁR, GY.: Gerostomatologie. Verlag der Ung. Akademie der Wissenschaften, Budapest 1962)

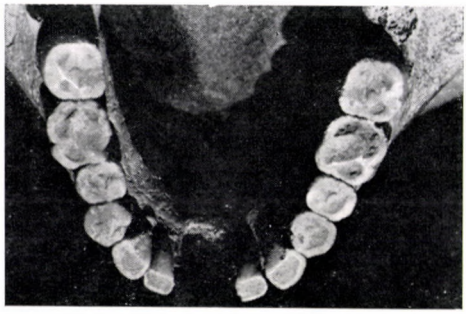


Abb. 12. Zähne eines Erwachsenen-Unterkiefers aus dem 10. Jahrhundert

Abb. 13. Zähne des Unterkiefers eines ca. 4jährigen Kindes aus Tiszapolgár: ca. 4 500 Jahre alt

Abb. 14. Zähne des Unterkiefers eines 18—19jährigen Mannes aus Halimba-Cseres: 11—12. Jahrhundert

Abb. 15. Die proximale Epiphyse des Oberarmknochens desselben Fundes

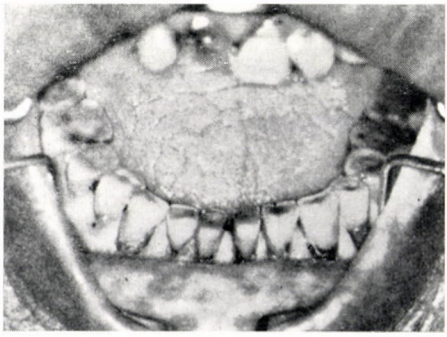


Abb. 16. Zähne einer 74jährigen Zigeunerin (aus BALOGH, K., MOLNÁR, L., SCHRANZ, D., HUSZÁR, GY.: Gerostomatologie. Verlag der Ung. Akademie der Wissenschaften, Budapest 1962)

9. Jahrhundert) — ebenfalls ein Fund aus Transdanubien — sind der Eckzahn und die beiden Prämolaren so stark abgeschliffen, daß die sich zurückziehende Pulpahöhle offen liegt (Abb. 11).

Der *aus dem 10. Jahrhundert* (Zeit der Landnahme durch die Ungarn) stammende, in Transdanubien (Ungarn) gefundene Kiefer eines Erwachsenen zeigt überall gleichmäßig und stark abradierte Zähne (Abb. 12). Kopfbiß.

Aus den Abbildungen geht hervor, daß — abgesehen von einer einzigen Ausnahme — kariöse Zähne nicht gefunden wurden. Hingegen kommt Zerstörung des knöchernen Zahnbettes auch bei sehr ausgeprägter Abrasion vor [10]. So beweisen die Funde aus der prähistorischen und historischen Zeit, daß nicht nur der fossile Mensch, sondern auch die frühesten Ahnen des rezenten Menschen ihre Zähne sehr stark in Anspruch nahmen, und daß bei ihnen sich mit der Zeit der Kopfbiß ausbildete. Die Abrasion war in den dargestellten Fällen nicht überall gleich stark ausgeprägt, was dadurch erklärt werden kann, daß das Alter und die Lebensumstände dieser Menschen wahrscheinlich sehr verschieden waren.

Die Beziehung der Abschleifung der Zähne zum Lebensalter läßt sich für den fossilen Menschen nicht prüfen. Funde von Ahnen des rezenten Menschen, an denen es möglich war, das *Lebensalter* mit annähernder Genauigkeit zu bestimmen, zeigen eine ausgeprägte Abschleifung bereits in ganz jungen Jahren. Schon Broca [3] fand die Zähne einer aus einer ägyptischen Pyramide stammenden 35jährigen *männlichen Mumie* so stark abgeschliffen, als ob sie einem Greis gehörten. In meinem Untersuchungsmaterial befindet sich ein etwa 4500 Jahre alter, also aus dem *Äneolithikum stammender Kiefer aus Tiszapolgár* (Ungarn); er gehörte einem schätzungsweise 4 Jahre alten Kinde. Die Kanten der Schneidezähne sowie die Spitzen der Eckzähne sind abgeschliffen, und das Dentin liegt frei (Abb. 13). Auch hier ist der Bißtyp Kopfbiß. Aufschlußreich war ferner die Untersuchung des Skeletts eines Erwachsenen aus dem 11. bis 12. Jahrhundert, gefunden in *Halimba-Cseres* (Komitat Veszprém, Ungarn). Die unteren 1. Molaren sind stark abgeschliffen; aber auch an den Schneidekanten der Frontzähne ist das Dentin sichtbar. Die Ansätze von Kopfbiß sind zu erkennen (Abb. 14). Aus dem Grad der Verknöcherung am proximalen Ende des Oberarmknochens des Skeletts konnte das Lebensalter — trotz der ziemlich ausgeprägten Abrasion — auf höchstens 18 bis 19 Jahre geschätzt werden (9; Abb. 15).

Besprechung

Während die Zahnabschleifung des unter zivilisierten Umständen lebenden modernen Menschen nur geringe Grade erreicht, ist sie auch heute bei Menschen, die unter nichtzivilisierten Umständen leben, ebenso stark und der folgenmäßige Kopfbiß ebenso häufig wie beim Menschen der Urzeit, wie das

z. B. das Gebiß einer 74 Jahre alten Zigeunerin zeigt (Abb. 16). Diese Menschen, wie auch unsere Vorfahren, widmen dem Essen, dem Kauen viel Zeit [5]. Sie verzehren nur wenig oder keinerlei raffinierte, denaturierte Nahrung und essen lange und kauen kräftig. Zähe Nahrung aber schleift die Zähne während der Mahlbewegung ab [7]; dies führt zur muldigen Aushöhlung des Dentins (helikoide Abrasion), wenn der Zahnschmelz schon abgeschliffen ist.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen ist der zivilisierte Mensch unfähig, dieselbe Art von Nahrung dauernd und in derselben Weise zu kauen, wie es der Urmensch tat, oder wie es unter natürlichen, sog. primitiven Umständen lebende Menschen noch heute tun. Der Mensch der Vergangenheit hatte ausgiebig zu kauen, um seine einfachere, natürlichere, faserigere, härtere Nahrung zum Schlucken vorzubereiten.

Das Entgegengesetzte gilt für die gegenwärtige Ernährungsweise.

Die Intensität des Kauens muß aber mit dem Entwicklungsgrad des Zahnbettes im Einklang sein. Es kam auch bei unseren Vorfahren vor, daß sie ihre Zähne durch Kauen überlasteten und dies, obwohl sie ein gesundes Zahnbett besaßen, zu Parodontopathien führte. Beim zivilisierten Mensch kommt es leicht zu einer Überlastung der Zähne, da das Zahnbett infolge der vom Anfang an ungeeigneten Ernährungsart den Anforderungen meistens nicht gewachsen ist. Eine Prophylaxe soll mithin auf die genügende Entwicklung des Zahnbettes hinwirken. Dies kann nur erreicht werden, wenn das Kind von Anfang an zum »Kauendessen« erzogen wird. Wichtig hierfür ist das Säugen an der Mutterbrust oder, wenn dieses nicht möglich ist, das Füttern mit dem Löffel schon im Säuglingsalter. Unter solchen Bedingungen wird nicht nur das Gebiß zum Kauen geeignet und kräftig, sondern gewöhnt sich das Kind nicht an den Schnuller und an das Fingerlutschen. Hierdurch wird zugleich die Entstehung von Zahnanomalien verhütet.

LITERATUR

1. Adloff, P.: Einige Bemerkungen über das Gebiß des Ehringsdorfer Unterkiefers. Anat. Anz. **49**, 51 (1916).
2. Balogh, K, Lelkes K.: A nyelv. Medicina, Budapest 1965.
3. Broca: Sur l'usure dentaire. Bull. Soc. Anthrop. (Paris) (1879).
4. Gorjanović-Kramberger: Der diluviale Mensch von Krapina in Kroatien. Kreidel, Wiesbaden 1906.
5. Huszár Gy., Schranz, D.: A foglekopás értékelése csontmaradványokon. Árkövy Vándorgyűlés, Debrecen 1954.
6. Kötzschke, G.: Zahnärztliche Betrachtung der beiden Unterkieferfunde aus Ehringsdorf bei Weimar aus der letzten Zwischeneiszeit. Zahnärztl. Welt **59**, 689 (1958).
7. Morgenroth, K.: Ergebnisse von Fütterungsversuchen an Ratten mit verschiedenen Mehl- und Brotarten unter besonderer Berücksichtigung der Abkauung. Stoma **2**, 28 (1949).
8. Schoetensack, O.: Der Unterkiefer des Homo Heidelbergensis. Engelmann, Leipzig 1908.
9. Schranz, D.: Age determination from the internal structure of the Humerus. Amer. J. phys. Anthrop. **18**, 273 (1959).
10. Schranz, D.: Zahnbetterkrankungen der längstvergangenen Zeit. Z. Morph. Anthrop. **52**, 347 (1962).

Prof. Dr. Dénes Schranz, Stomatologiai Klinika, Pécs, Sallai u. 33. Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 93—107 (1967)

DIE MODERNE ANSCHAUUNG DER ENDODONTIE IM SPIEGEL KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER UNTERSUCHUNGEN

Von

J. UJ

STOMATOLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. D. SCHRANZ) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Anhand von Literaturangaben und eigenen Untersuchungen werden die neuesten Forschungsergebnisse bezüglich der Behandlung der erkrankten Pulpa und der Fragen der direkten Pulpenüberkappung erörtert.

In der ersten Untersuchungsserie wurde die direkte Wirkung der Neomycin-Chloramphenicol-Kombination auf die Pulpa der Zähne von Jugendlichen auf Grund klinischer Beobachtungen und histologischer Verfahren analysiert.

In der zweiten Serie wurden die Ergebnisse der direkten Pulpenüberkappung, wobei das angewandte $CA(OH)_2$ mittels Kompression aufgetragen wurde, klinisch und röntgenologisch bewertet.

Die wichtigste Aufgabe der sich mit der Kariesheilung befassenden Endodontie ist die Behebung des Schmerzes und das Lebenderhalten der Pulpa. Der moderne Zahnarzt, der diesen Anforderungen nachkommen will, muß anstatt Zahnentfernung und Wurzelbehandlung sich mit der Behandlung der erkrankten Pulpa und der Vorbeugung der Pulpaveränderungen befassen. Diese Auffassung spiegeln zahlreiche Mitteilungen der zeitgemäßen zahnärztlichen Literatur, in denen teils über die bei den verschiedenen Pulpenüberkappungsverfahren gewonnenen Erfahrungen berichtet wird, teils jene Tendenz zum Ausdruck kommt, daß im Interesse der Rettung der Zähne und der Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit und Beschwerdefreiheit die Steigerung der Abwehrfähigkeit der Pulpa anzustreben ist.

Während die Behandlung eines schmerzenden kariösen Zahnes früher mit dem Begriff der Wurzelbehandlung identisch war, wurde seit Einführung der Endodontie die Bedeutung der Pulpabehandlung erkannt, und somit steht zur Zeit die Behandlung der Caries profunda im Mittelpunkt des Interesses.

Das Erhalten der kariösen Zähne stellte — vornehmlich wegen der mit der Karies verbundenen Schmerzen — schon in der Frühphase der Zahnheilkunde ein schwieriges Problem dar. Wissenschaftlich befaßte man sich mit der Frage seit der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, als noch die Auffassung herrschte, daß die entzündliche oder exponierte Pulpa nicht mehr erfolgreich behandelt werden kann.

Anhand der Ergebnisse der modernen Biologie hat sich eine neue Anschauung entwickelt, deren Hauptziele die Vitalerhaltung der Pulpa, die Vorbeugung der Pulpaerkrankungen bzw. die Heilung der bereits erkrankten Pulpa sind.

Als Resultat der vielfältigen Untersuchungen stehen zur Behandlung der Caries profunda und der Pulpitis gegenwärtig folgende therapeutische Verfahren zur Verfügung.

1. Indirekte Pulpenüberkappung

Die Frage, ob im Interesse der Vermeidung der Exponierung der Pulpa das kariöse Dentin in der Umgebung der Kavität belassen werden soll oder nicht, bildete unter den Anhängern der indirekten Pulpenüberkappung das Thema zahlreicher Diskussionen.

Die Untersuchungen von Krauss [22], Besic [5], Rehberg [34], Bonsack [6], Plathner [30], Rebel [33], Schug-Kösters [36], Hattyasi [12] und vielen anderen Verfassern ergaben, daß die Bakteriumflora des kariösen Dentins unter der gut schließenden Füllung zugrunde geht bzw. sich zahlenmäßig vermindert; einige Verfasser berichteten sogar über Fälle, in denen das kariöse Zahnbein steril wurde. Gleichzeitig mit dieser mikrobiologischen Erscheinung kommt die Kariesprogression zum Stillstand, und auch die Dentinsubstanz verdichtert sich.

Laut Kothe [20] entsteht diese günstige Lage infolge von Austrocknung und erneuter Kalkablagerung, aber auch die Bedeutung der aktiven Abwehrfähigkeit der Pulpa ist nicht zu unterschätzen.

Plathner [31] und Lőrinczy [25] behaupteten, daß das kariöse Dentin in der Kavität zurückgelassen werden kann und auch nicht behandelt werden muß, da der hermetische Verschluß das Zugrundegehen der Bakterien und die Härtung des erweichten Dentins sichert. Wesentlich ist der vollkommen hermetische Verschluß in Richtung der Mundhöhle, da die Bakterien bei Mangel eines entsprechenden Nährbodens unzweifelhaft zugrunde gehen.

Andere Verfasser vertraten dagegen die Ansicht, daß falls das Belassen des kariösen Dentins im Interesse der Vermeidung der Pulpaeröffnung erforderlich ist, das kariöse Dentin behandelt bzw. desinfiziert werden muß, da das Zahnbein über keine ausreichende selbstständige Abwehrfähigkeit verfügt.

Die Anhänger der Dentindesinfektion behandelten das erweichte, infizierte Dentin mit verschiedenen Mitteln: vorerst kamen Karbol, Sublimat, Kreosot, Thymol, Silbernitrat, Formaldehyd, Xylol und Chloroform zur Anwendung, später wurden Zinkoxydeugenol und Kalziumhydroxyd verwendet; neuestens wurden unter diese Medikamente auch die Antibiotika und die Kortikosteroide aufgenommen. Die Anwendung dieser Mittel sicherte die Heilung der Pulpa nicht in zuverlässiger Weise, im Zusammenhang mit der

indirekten Überkappung stellte es sich sogar heraus, daß in manchen Fällen die vorangehend angewandten Mittel die Pulpa und das Zahgewebe geschädigt haben. Die Anwendung eiweißfällender Mittel hatte manchmal die Steigerung der Proteolyseneigung der Zahnsubstanz zur Folge.

Die Dosierung der obigen Mittel ist ebenfalls problematisch. Die günstige Wirkung des $Ca(OH)_2$, der Antibiotika und der Kortikosteroide auf die Pulpa haben zahlreiche Untersuchungen bewiesen; die Erfahrungen unterstützten somit die Annahme, daß diese Mittel in den Dentinkanälchen resorbiert werden. Unsere mikrobiologischen in vitro Experimente, in denen die Resorptionsfähigkeit des intakten und kariösen Dentins in bezug auf einige Antibiotika (Neomycin, Chloramphenicol, Bacitracin, Polymyxin-B) untersucht wurde, ergaben ähnliche Resultate [40]; in vivo kann aber die resorbierte Menge des betreffenden Antibiotikums unmöglich bestimmt werden.

Die direkte Pulpenüberkappung ist demnach nur in Fällen angezeigt, in denen die Vitalität der Pulpa mit Sicherheit festzustellen ist und anhand der klinischen und anamnestischen Daten angenommen werden kann, daß in der Pulpa keine irreversiblen, d. h. therapeutisch unbeeinflußbaren Veränderungen vorliegen.

2. Direkte Überkappung und Vitalamputation

Die Trennung bzw. die separate Besprechung dieser beiden Begriffe ist eigentlich nicht begründet, da beide Verfahren zur Behandlung der eröffneten Kavität dienen. Im wesentlichen handelt es sich nur um einen stufenmäßigen Unterschied und die Frage, welche der beiden Methoden zur Anwendung kommt, entscheidet lediglich der akute Zustand der Pulpa.

Die Eröffnung der Pulpenkammer ändert den geschlossenen, geschützten Zustand der Pulpa und stellt zwischen der Mundhöhle und den Pulpengeweben eine Verbindung her. Die neue Lage entsteht entweder wegen eines kariösen Prozesses oder zufällig, im Laufe der Präparierung des Dentins. Bei der Behandlung der Dentinsubstanz mit der Fräse werden zahlreiche Zahnbeinkanälchen durchgeschnitten; da die intakten Zahnbeinkanälchen durch die Dentinfibrillen mit den Odontoblastzellen in unmittelbarer Verbindung sind, steht infolge der Verletzung der einzelnen Zahnbeinkanälchen der Weg zur Pulpa offen. Anhand dieser Erwägung wurde die exponierte Dentinoberfläche Dentinwunde genannt. Diese Dentinwunde reizt das Pulpengewebe und führt zur Zerstörung der Odontoblastzellen. Die Eröffnung der Pulpahöhle hat noch schwerere Gewebsschädigungen zur Folge.

Wie zahlreiche histologische Untersuchungen darauf hingewiesen haben, entwickeln sich in der geschädigten, eröffneten, unbehandelten Pulpa entzündliche, nekrotische Prozesse, die schließlich unvermeidlich zur Zerstörung des Pulpengewebes führen. Wird aber die geschützte, geschlossene Lage der

Pulpa mit einem Schutzverband wiederhergestellt, beginnt die Regeneration, d. h. die reparative Dentinbildung, die den Verschluß der Pulpenkammer zur Folge hat. Das direkte Überkappungsverfahren beruht ebenfalls auf der Fähigkeit der Pulpa, durch Bildung einer neuen Hartsubstanz die Perforationsöffnung zu verschließen und so das Pulpengewebe den äußeren Reizen gegenüber zu verteidigen.

Die auf diesem Gebiet tätigen Forscher hielten demnach die Klärung jener Faktoren für wichtig, die diese aktive Abwehrfunktion der Pulpa — in günstiger oder ungünstiger Richtung — zu beeinflussen vermögen.

Zur Behandlung der Pulpa hat sich das von HERMANN 1920 empfohlene $Ca(OH)_2$ am besten bewährt. Dem Ca-Ion wird beim Ingangsetzen der neuen Dentinbildung eine entscheidende Rolle beigemessen. Die ersten histologischen Untersuchungen an der mit verschiedenen Ca-Präparaten bedeckten Pulpa exponierter Zähne wurden von HESS und Mitarb. [14] durchgeführt.

Neuestens waren durch die gemeinsame Anwendung von $Ca(OH)_2$ und Kortikosteroide bzw. Breitbandantibiotika noch bessere Resultate zu erzielen.

In vorliegender Arbeit wollen wir über unsere, im Bereich der direkten Pulpenüberkappung durchgeführten Untersuchungen berichten.

Anläßlich der Untersuchungen suchten wir 2 Hauptprobleme zu klären:

1. direkte Wirkung des Neomycin-Chloramphenicols auf die Pulpa im Spiegel klinischer und histologischer Untersuchungen,

2. klinische Folgen der direkten Pulpenüberkappung, bei der das $Ca(OH)_2$ mittels Kompression aufgetragen wurde.

1. Direkte Wirkung des Neomycin-Chloramphenicols auf die Pulpa

In einer vorangehenden Mitteilung haben wir über unsere, im Zusammenhang mit der Caries profunda durchgeführten Untersuchungen sowie über die bei der Behandlung der Pulpaerkrankungen gewonnenen Erfahrungen berichtet [40]. Anhand der Erwägung, daß während bei kariösen Zähnen der kariesbedingte chronische Reiz den Abwehrmechanismus der Pulpa in Gang setzt und die in diesem Zustand angewandte Behandlung die sich im Abwehrzustand befindliche Pulpa betrifft, bei intakten Zähnen der Abwehrmechanismus der Pulpa dagegen nicht mobilisiert wird — nahmen wir an, daß die Pulpareaktionen der intakten und kariösen Zähne unterschiedlich sind.

Im Laufe der Untersuchungen waren mit der Neomycin-Chloramphenicol-Kombination sowohl in vitro als auch klinisch gute Resultate zu erzielen. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde aber die Neomycin-Chloramphenicol-Kombination nur zwecks indirekter Überkappung von kariösen Zähnen — d. h. in Fällen, in denen der Abwehrmechanismus der Pulpa bereits mobilisiert war — angewandt. Demnach blieben die Fragen zu klären: 1. welche klinischen Symptome die Neomycin-Chloramphenicol-Kombination bei intakten

menschlichen Zähnen hervorruft, falls es bei der direkten Überkappung unmittelbar auf die Pulpa gestrichen wird, und 2. welche Art von Gewebsveränderungen in der Pulpa entstehen.

Die Untersuchungen wurden an 6 intakten, wegen Kieferorthopädie zu extrahierenden, oberen-vorderen Prämolaren durchgeführt. Zwecks Ausschließung einer eventuellen latenten Karies wurden die Zähne röntgenologisch untersucht. In Lidokain-Anästhesie wurde vorerst in der zentralen Furche der Kaufläche eine kleine Kavität gebildet, sodann wurde nach Bepinselung der Oberfläche mit Jod, die Pulpenkammer mit einer Kugelfräse (Nr. 5) eröffnet. Nachdem die blutende Pulpenwunde mit Neomycin-Chloramphenicol-Pulver bestreut wurde, folgte die Verschließung des Zahnes mit einer dünnen Zementlösung ohne Kompression. Zwecks Kontrolle wurde derselbe Eingriff an einem Zahn ohne Anwendung der Antibiotika durchgeführt. Die Kinder wurden aufgefordert, sich im Falle des geringsten Schmerzes sofort zu melden. Am 3. Tag wurden sämtliche Kinder kontrolliert und am 5. Tag wurden die Zähne extrahiert. Bei der Kontrolle und unmittelbar vor der Extraktion befragten wir die Kinder bezüglich etwaiger Beschwerden, außerdem wurden die pathologischen Symptome (Reaktion auf thermischen und elektrischen Reiz bzw. Beklopfen) der behandelten Zähne klinisch untersucht.

Die extrahierten Zähne wurden in 10%iger Formalinlösung fixiert und nach Dekalzinierung in Paraffin-Zelloidin eingebettet; die 8—10 μ dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse veranschaulicht Tabelle I. Anläßlich der am 3. und 5. Tag durchgeführten Kontrolluntersuchung waren sämtliche Patienten beschwerdefrei und gaben an, daß sich selbst nach Abklingen der Anästhesie keine Spontanschmerzen meldeten. 2 Kinder (Fall 4 und 6) klagten über eine in den ersten Tagen nach der Behandlung empfundene Kälte-Empfindlichkeit, in 1 dieser Fälle (Fall 6) lag außerdem beim Kauen Druckempfindlichkeit vor.

Auf thermische bzw. elektrische Reize reagierten 2 von 6 Zähnen vollkommen normal (Fall 1, 2). Zwei Zähne (Fall 3, 5) reagierten auf Kälte-Reiz lebhafter, auf thermischen Reiz dagegen normal, weitere 2 Zähne (Fall 4, 6) reagierten auf thermischen Reiz nicht und auf elektrischen Reiz unsicher. Beim Beklopfen erwies sich 1 Zahn in mildem und 2 Zähne in gesteigertem Maße als empfindlich (Fall. 3, 4, 6).

Histologische Untersuchung

An der Stelle des Eingriffs trat scharf abgegrenzt ein koaguliertes, nekrotisches Gewebskonglomerat in Erscheinung, in dem die normale Struktur entweder nicht oder nur kaum zu erkennen war. Apikal von diesem Gebilde war an der Grenze der nektrotischen und der distal liegenden intakten Schicht eine leukozytäre Reaktion ersichtlich (Abb. 1).

Auf 2 Präparaten (Nr. 4 und 6) befand sich im Kronenteil der Pulpa im Zusammenhang mit dem erwähnten nekrotischen Gebiet eine Abszeßhöhle; das Pulpengewebe der Kronenpulpe war ödematös und enthielt Eiterzellen in disseminierter oder gruppenartiger Anordnung. Diagnose: Pulpitis purulenta totalis (Abb. 2, 3, 4).

Auf 4 Präparaten (Nr. 1, 2, 3, 5) waren in der Nähe der Eingriffsstelle kleine umschriebene Abszeßhöhlen mit entzündlicher Umgebung ersichtlich (Abb. 5). In Fällen, in denen die Abszeßhöhle in der Nähe der Dentinsubstanz lag, ging auch die Odontoblast-Substanz zugrunde. Das in apikaler Richtung liegende Pulpengewebe war — von kleineren Suffusionen und einigen erweiter-

Tabelle I

Untersuchungsergebnisse

Nr.	Klinische Symptome				Histologischer Befund	
	Reaktion auf					
	Kälte	Wärme	Beklopfen	elektrischen Reiz	Kronenpulpa	Wurzelpulpa
1.	normal	normal	normal	normal	Pulpitis purulenta partialis	gesund
2.	normal	normal	normal	normal	Pulpitis purulenta partialis	gesund
3.	leicht empfindlich	normal	leicht empfindlich	normal	Pulpitis purulenta partialis	erweiterte Gefäße, ansonsten normal
4.	keine Reaktion	keine Reaktion	empfindlich	vermindert	Pulpitis purulenta totalis	Pulpitis purulenta
5.	gesteigert	normal	normal	gesteigert	Pulpitis purulenta partialis circumscripta	erweiterte Gefäße mit kleinen Suffusionen
6.	keine Reaktion	gesteigert	empfindlich	vermindert	Pulpitis purulenta	Pulpitis purulenta

ten, mit Blut gefüllten Gefäßen abgesehen — intakt. Diagnose: Pulpitis purulenta partialis circumscripta (Abb. 6).

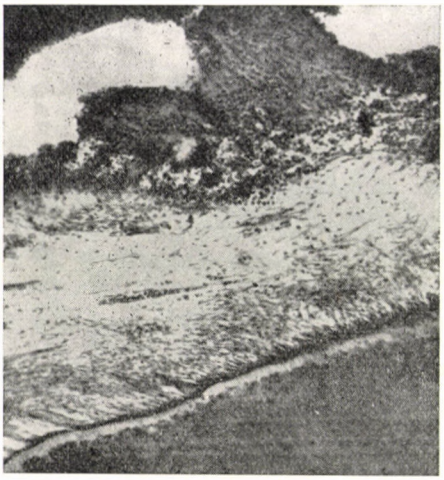


Abb. 1

Abb. 2

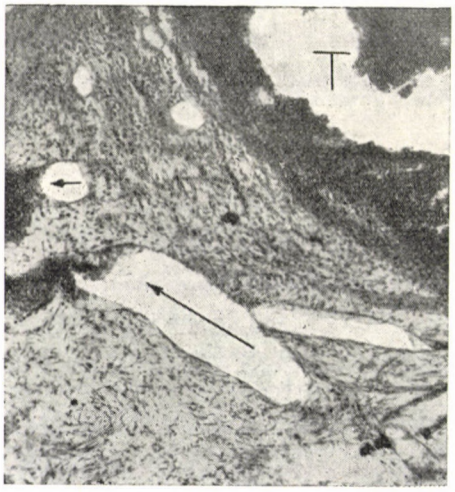


Abb. 3

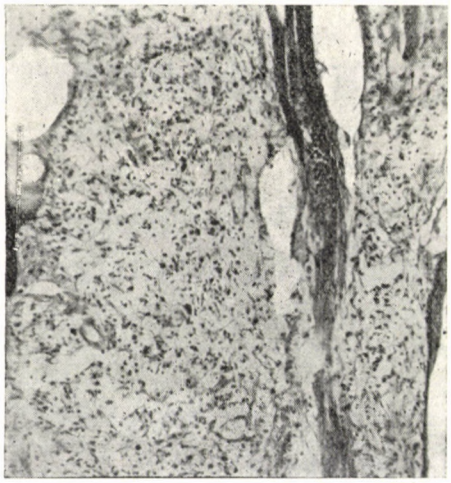


Abb. 4

Besprechung

Bei der Bewertung der Untersuchungsergebnisse fiel es auf, daß die Zähne nach der Eröffnung der Pulpa praktisch beschwerdefrei waren; noch auffallender war diese Tatsache im Besitz der auf schwere Veränderungen hinweisenden histologischen Befunde. Unter den klinischen Symptomen

erwies sich in bezug auf die pathologische Veränderung der Pulpa bzw. die Schwere des Prozesses die auf Beklopfen des Zahnes gegebene Reaktion für das zuverläßlichste Zeichen, obwohl in einigen Fällen auch diese Untersuchung irreführend negative Ergebnisse ergab. Dieser Umstand mahnt bei der Bewertung der Resultate der Pulpenüberkappung zur Vorsicht, da, wie aus dem Gesagten hervorgeht, in manchen Fällen nebst klinischer Beschwerdefreiheit schwere Gewebsschädigungen vorliegen können.

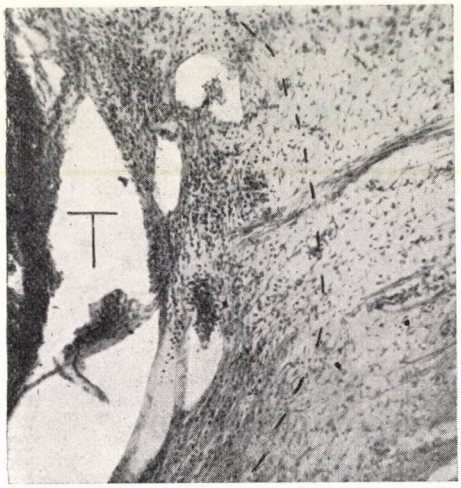


Abb. 5

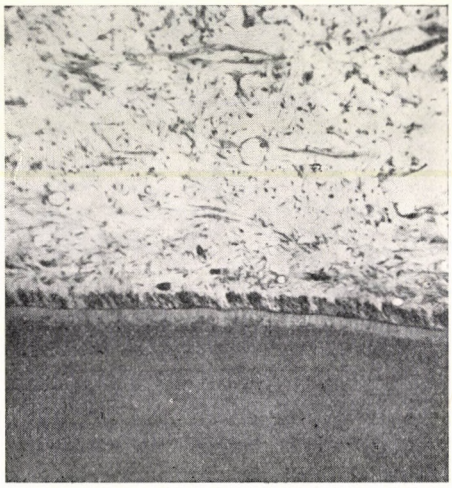


Abb. 6

2. Direkte Pulpenüberkappung mit $Ca(OH)_2$-Kompression

Über ihre, bei der Anwendung von $Ca(OH)_2$ gewonnenen Erfahrungen haben HATTYASI [12], LŐRINCZY [25] und RITLOP [35] berichtet. Einige Forscher führten zwecks Feststellung der geeignetsten Methode Vergleichsuntersuchungen durch [30, 18, 10]. Hierauf beruht die heute bereits allgemein anerkannte Auffassung, daß die geeignetsten Mittel zur Pulpenüberkappung die $Ca(OH)_2$-Präparate und neuestens das Hydrocortison und die Antibiotika sind.

Die speziellen Kreislaufverhältnisse der Pulpa, vornehmlich aber der Umstand, daß zu den in einer verschlossenen Knochenkapsel liegenden Pulpengeweben die Blutgefäße durch eine enge Eingangsöffnung verlaufen, erklären, daß bereits eine vorübergehende Hyperämie schwere Gewebsschädigungen und Schmerzen zu verursachen vermag. Im Kenntnis dieser anatomischen Verhältnisse vertreten sämtliche Forscher die Auffassung, daß die Kompression der Pulpa bzw. therapeutische Maßnahmen, die die Steigerung des Drucks in der Pulpa herbeiführen, womöglichst zu vermeiden sind, da der Überdruck

das empfindliche Pulpengewebe schädigt. In den sich mit den Fragen der Pulpabehandlung befassenden Mitteilungen wurde demnach wiederholt und ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Medikamente auf die Pulpa ohne Kompression angebracht werden müssen, und auch bei der Verschließung der Perforationsöffnung jegliche Kompression zu vermeiden ist.

KALNINS [16, 17] berichtete unter den ersten über seine an exponierten menschlichen Zähnen mit Kompression durchgeführten Behandlungen. Er wandte das Verfahren vorerst an gesunden menschlichen Zähnen, sodann 1959 an Hundezähnen und 1962 an menschlichen Milchzähnen an. Die Resultate gestalteten sich sowohl im klinischen Sinn als auch histologisch vorteilhaft.

Untersuchungsmethode

Den Anlaß zur Untersuchung gab die Beobachtung von 2 Fällen im Jahre 1961, in denen anläßlich der direkten Pulpenüberkappung zufällig Kompression angewandt wurde. Sobald die Ergebnisse von KALNINS [16, 17] bekannt wurden, wandten wir die Behandlung vorerst nur vereinzelt, seit 1965 jedoch programmgemäß an.

Unser Verfahren unterscheidet sich vom ursprünglichen KALNINSschen Verfahren nur darin, daß das $Ca(OH)_2$ nicht mit einem pH-herabsetzenden Mittel, sondern — zwecks Erleichterung der Röntgenuntersuchung — mit Diatrizoat versetzt wurde.

Die Untersuchungen wurden teils an gesunden, teils an kariösen Zähnen durchgeführt; fortgeschrittene bzw. mit Nekrose einhergehende Pulpaentzündungen wurden jedoch für ungeeignet betrachtet. Im Falle einer Pulpitis, bei der die Beschwerden seit mehreren Tagen bestanden, aber angenommen werden konnte, daß sich die irreversible Entzündung der Pulpenkrone noch nicht auf die Zahnwurzel ausbreitete, wurde nach Amputation der Pulpa beim Eingang des Wurzelkanals die $Ca(OH)_2$ + Diatrizoat-Kompressionsbehandlung durchgeführt.

Methodik: Nach Feststellung der Diagnose wurde die Pulpenkammer in Lidokain-Anästhesie von der Kaufläche her mit einem Kugelbohrer (Nr. 5) eröffnet; bei Karies wurde vorerst das kariöse Dentin entfernt, sodann wurde die Pulpa in der unmittelbaren Nähe der Kavität eröffnet. Nach Blutstillung mit H_2O_2 wurde auf die Oberfläche der Pulpenwunde mit Diatrizoat dicht gemischtes $Ca(OH)_2$ mit einem Wattebausch aufgedrückt. Der Überfluß wurde entfernt und eine Zement-Grundfüllung sowie eine endgültige Amalgamfüllung verfertigt. Vor und nach der Behandlung sowie anläßlich der Kontrolluntersuchung wurden von den Zähnen Röntgenaufnahmen verfertigt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 27 Zähne behandelt. 4 dieser Zähne (Nr. 3, 7, 15, 16) wurden 1—4 Wochen nach Beendigung der Behandlung wegen orthodontischer Indikation entfernt und histologisch bearbeitet. 1 Patient (Nr. 22). meldete sich nur am ersten Tag nach dem Eingriff in beschwerdefreiem Zustand und erschien seitdem zur Kontrolluntersuchung nicht — so daß lediglich 22 Zähne bewertet werden konnten. Im Laufe der 1—17monatigen (durchschnittlich 5½monatigen) Beobachtungszeit erwiesen sich mit Ausnahme 1 Falles (Nr. 19), in dem nach 5 Monaten die Vitalität des beschwerdefreien Zahnes unsicher war, die Pulpen der Zähne mit Sicherheit für lebensfähig. 3 Patienten berichteten über unmittelbar nach der Behandlung aufgetretene, milde, vorübergehende Schmerzen; in 1 Fall (Nr. 26) meldete sich der Schmerz auch in der ersten postoperativen Woche. 1 Patient (Nr. 20) beklagte sich 10 Tage nach der Behandlung über Kälte- und Wärmeempfindlichkeit und über starke Schmerzen beim Kauen. Da festzustellen war, daß sich in der distalen Furche der Kaufläche eine stecknadelkopfgroße Karies befindet, in der sich das kariöse Dentin bis zur Pulpa erstreckt, wurde nach Entfernung der kariösen Teile die $Ca(OH)_2$-Kompressionsbehandlung auch an dieser Stelle durchgeführt. Am darauffolgenden Tag war der Patient beschwerdefrei. Die übrigen Zähne sind seit der Behandlung und auch gegenwärtig klinisch beschwerdefrei, auf physikalische Reize reagieren sie normal, außerdem verursachen weder Beklopfen noch normale Kautätigkeit irgendwelche Beschwerden (Tab. II).

Bei der Bewertung der Röntgenaufnahmen konnte festgestellt werden, daß in einigen Fällen — besonders bei Jugendlichen (Fall 7, 16, Abb. 7, 8) — bereits in der ersten Woche eine ausgeprägte sekundäre Dentinbildung einsetzte. In der Mehrzahl der Fälle entwickelte sich die röntgenologisch nachweisbare reparative Dentinbildung im 2.—3. Monat. Unsere Patienten waren vorwiegend jünger als 30 Jahre; eine Ausnahme bildet ein 58jähriger Patient, bei dem nach der am 7. Zahn durchgeführten Pulpabehandlung die regenerative Dentinbildung ebenfalls beobachtet werden konnte (Fall 10, Abb. 9, 10). Periapikale Rarefaktion konnten wir röntgenologisch in keinem Fall nachweisen. In 1 Fall (Nr. 27), in dem vor der Behandlung der Kronenpulpa eine chronische Pulpitis diagnostiziert wurde, trat auf der periapikalen Röntgenaufnahme Kalkmangel in Erscheinung. Gleichzeitig wies auch die sich beim Beklopfen meldende Empfindlichkeit darauf hin, daß sich im apikalen Periodontium eine Kreislaufstörung entwickelt hat. Die $Ca(OH)_2$ Kompressionsbehandlung bewirkte die Beschwerdefreiheit des Zahnes, nach 3 Monaten bildete sich in der Pulpenkammer reparatives Dentin, das die Perforationsstelle verschloß. Auf der Kontrollröntgenaufnahme war der periapikale Kalkmangel bereits nicht mehr zu erkennen, der Zahn reagierte normal auf physikalische Reize und erwies sich beim Beklopfen für unempfindlich.

Tabelle II

Direkte Pulpenkappung mit $Ca(OH)_2$-Kompression
Angaben der behandelten Kranken

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Klinische Diagnose	Behandlung	Beobachtungszeit	Datum und Ergebnis der letzten Kontrolle
1.	Dr. L. V.	26	Caries profunda 8|	P	5 Monate	15.8.: symptom- und beschwerdefrei
2.	É. V.	13	Pulpitis partialis |6	P	3 Monate	16,6.: symptom- und beschwerdefrei
3.	F. S.	18	Caries media |5	P	1 Monat	Extraktion, 17.1.: symptom- und beschwerdefrei
4.	I. S.	20	Pulpitis acuta 7|	P	4 Monate	21.6.: symptom- und beschwerdefrei
5.	I. S.	20	Pulpitis acuta 6|	P	4 Monate	21.6.: symptom- und beschwerdefrei
6.	Zs. N.	26	Pulpitis chronica 4|, Caries profunda 5|	P	3 Monate	11.6.: symptom- und beschwerdefrei
7.	B. K.	14	normaler Zahn 5|	P	14 Monate	Extraktion, 25.5.: symptom- und beschwerdefrei
8.	M. G.	17	Pulpitis acuta |7	A	5 Monate	2.5.: symptom- und beschwerdefrei
9.	S. N.	33	Pulpitis acuta 4|	P	6 monate	10.7.: symptom- und boschwerdefrei
10.	Dr. F. M.	58	Pulpitis acuta |7	A	12 Monate	2.7.: symptom- und beschwerdefrei
11.	I. S.	22	Pulpitis acuta |5	A	5 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
12.	I. S.	22	Pulpitis acuta |6	P	5 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
13.	Á. Sz.	27	Pulpitis chronica 6|	P	5 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
14.	Zs. A.	22	Pulpitis acuta 8|	P	3 Monate	28.6.: symptom- und beschwerdefrei
15.	É. Cs.	22	normaler Zahn 5|	P	1 Monat	Extraktion, 23.4.: symptom- und beschwerdefrei

Fortsetzung der Tabelle II

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Klinische Diagnose	Behandlung	Beobachtungszeit	Datum und Ergebnis der letzten Kontrolle
16.	J. Gy.	15	normaler Zahn 4|	P	3 Wochen	Extraktion, 8.6.: Empfindlichkeit auf Kälte und Beklopfen
17.	M. H.	19	Pulpitis acuta |6	P	4 Monate	8.3.: symptom- und beschwerdefrei
18.	M. K.	26	Pulpitis acuta 6|	P	4 Monate	8.3.: symptom- und beschwerdefrei
19.	Dr. Z. K.	49	Pulpitis acuta |8	P	5 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei, Vitalität?
20.	S. K.	19	Pulpitis acuta |7	P	2 Wochen	18.4.: Wärme- und Kälteempfindlichkeit, neuere Caries am selben Zahn
21.	B. L.	18	Pulpitis acuta |6	A	17 Monate	8.6.: symptom- und beschwerdefrei
22.	I. L.	11	Pulpitis acuta 6|	A	—	der Kranke meldete sich nicht
23.	Zs. U.	21	Caries profunda |8	P	6 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
24.	J. H.	30	Pulpitis acuta |7	P	2 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
25.	Dr. S. T.	50	Pulpitis acuta 7|	P	2 Monate	8.7.: symptom- und beschwerdefrei
26.	E. N.	19	Pulpitis chronica 7|	P	7 Monate	1.7.: symptom- und beschwerdefrei
27.	J. W.	24	Pulpitis acuta |7	P	8 Wochen	5.7.: symptom- und beschwerdefrei

Abkürzung; P = direkte Pulpenkappung mit Kompression
A = direkte Amputation mit Kompression

Die Resultate führten zur Feststellung, daß sämtliche behandelten Zähne binnen kurzer Zeit vollkommen beschwerdefrei wurden und auf physikalische Reize in normaler Weise reagierten.

Die histologische Bearbeitung der extrahierten Zähne ist im Gange.

Abb. 7

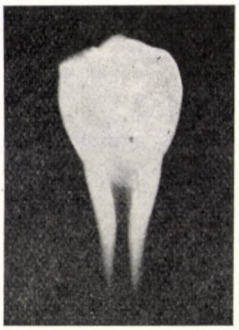


Abb. 8

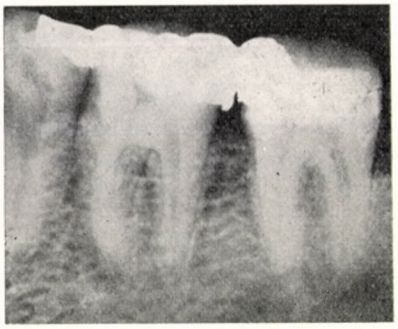


Abb. 9

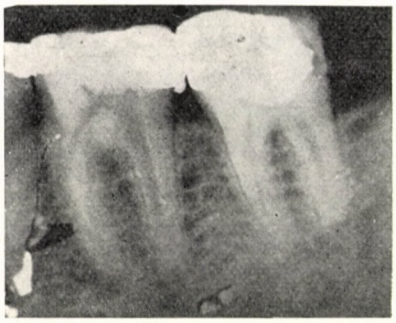


Abb. 10

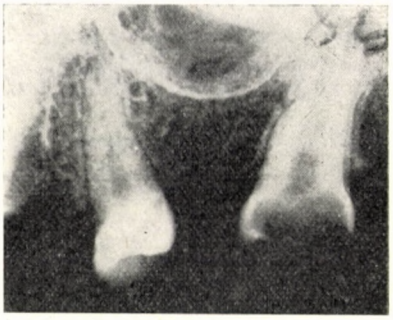


Abb. 11

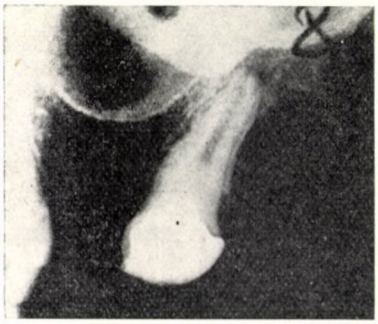


Abb. 12

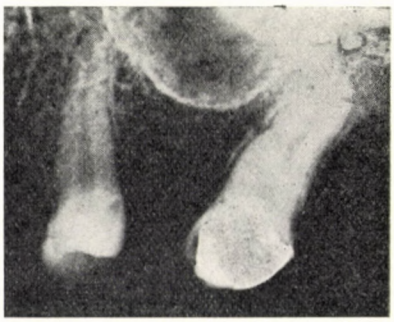


Abb. 13

Besprechung

Da die Beobachtungszeit kurz und die Anzahl der behandelten Zähne gering ist, außerdem die histologischen Befunde noch nicht zur Verfügung stehen — können aus unseren Untersuchungen keine allgemeinen Folgerungen gezogen werden. Die einfache Beschreibung der Behandlungsergebnisse spricht aber ebenfalls für die Brauchbarkeit des Verfahrens.

1. Im Laufe der Untersuchungen wurden 22 mehrwurzlige, an Pulpitis erkrankte Zähne behandelt, die man bei der üblichen Zahnstationspraxis extrahiert hätte. Nach der durchschnittlich 5½monatigen Beobachtungszeit war festzustellen, daß keiner der Zähne Beschwerden verursachte und die Extraktion sich erübrigte.

2. In 21 von 22 Fällen konnte die Lebensfähigkeit der Pulpa mit Sicherheit festgestellt werden; in 1 Fall war die Vitalität der Pulpa unsicher, der Zahn verursachte aber keine Beschwerden.

3. Auf den im Durchschnitt nach 5½ Monaten verfertigten Röntgenaufnahmen waren keine auf Pulpanekrose hinweisende Zeichen zu beobachten.

4. Wie darauf die Röntgenbefunde hinweisen, begann bei den Patienten unter 30 Jahren die reparative Dentinbildung in auffallend kurzer Zeit. Bei einem 58jährigen Patienten war 1 Jahr nach der Kompressions-$Ca(OH)_2$-Behandlung der Beginn der Reizdentinbildung wahrzunehmen.

5. In bezug auf die wirtschaftlichen Beziehungen des Verfahrens sei darauf hingewiesen, daß die Behandlung in einer Sitzung durchgeführt werden kann und die Zähne gerettet werden können, und sich somit der Zahnersatz erübrigt.

Anhand des Gesagten erlauben wir uns die Behauptung, daß zwecks Erhaltung der mehrwurzligen Zähne die mit $Ca(OH)_2$ Diatrizoat durchgeführte Kompressions-Pulpenüberkappung im Falle entsprechender Indikation und genauer Diagnose eine geeignete und empfehlenswerte Methode darstellt.

LITERATUR

1. ARNOLD, P. F.: Oral Surg. **18,** 730 (1964).
2. ARNOLD, W. H.: Öst. Z. Stomat. **62,** 289 (1965).
3. ARNOLD, W. H.: Öst. Z. Stomat. **62,** 94 (1965).
4. ÁRKÖVY, J.: Diagnostik der Zahnkrankheiten. Enke, Stuttgart 1885.
5. BESIC, F. C.: J. dent. Res. **22,** 349 (1943).
6. BONSACK, CH.: Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **62,** 219 (1952).
7. CASTAGNOLA, L.: Die Lebenderhaltung der Pulpa in der konservierenden Zahnheilkunde. Hanser, München 1953.
8. FIORE-DONNO, F., BAUME, J. L.: Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **73,** 413 (1963).
9. FISCHER, G.: Dtsch. Zahnärztl. Z. **8,** 424 (1953).
10. GARDNER, A. F., HIGEL, R. W.: Aust. dent. **7,** 53 (1962).
11. GÜLZOW, H. J., MÜLLER, H.: Dtsch. Zahnärztl. Z. **21,** 176 (1966).
12. HATTYASY, D.: Öst. Z. Stomat. **58,** 11 (1961).
13. HELD-WYDLER, E. : J. Dent. Child. **31,** 107 (1964).
14. HESS, W.: Int. dent. J. **1,** 10 (1950).
15. HETTESSYNÉ, DEBRECZENI, L., RUDAS, L., BÁRDOS, V.: Fogorv. Szle. **58,** 170 (1965).
16. KALNINS, V., MASIN, L. F., KISIS, A.: Oral Surg. **18,** 381 (1964).
17. KALNINS, V., MILLSOP, R., NETKEVICIUS, G.: Oral Surg. **18,** 243 (1964).
18. KAPUR, K. K., SHAPIRO, S., SHKLAR, G.: Oral Surg. **17,** 640 (1964).
19. KETTERL, W.: Zahnärztl. Rdsch. **71,** 139 (1962).
20. KOTHE, J.: Dtsch. Zahn-, Mund-, Kieferheilk. **34,** 10 (1960).
21. KOZLOV, M., MASSLER, M.: Oral Surg. **13,** 455 (1966).
22. KRAUSS, A.: Zeitschrift f. Stomat. **31,** 162 (1933).
23. KÜNZEL, W., SAKADA, S.: J. dent. Res. **41,** 1359 (1962).
24. LAWSON, B. F., MITCHELL, D. F.: Oral Surg. **17,** 47 (1964).
25. LŐRINCZY-LANDGRAF, E.: Dtsch. zahnärztl. Z. **16,** 1587 (1961).
26. LŐRINCZY-LANDGRAF, E.: Dtsch. zahnärztl. Z. **14,** 195 (1959).
27. LŐRINCZY-LANDGRAF, E.: Öst. Z. Stomat. **58,** 99 (1961).
28. MEYER, W.: Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen. Hanser, München 1951.
29. MITCHELL, D. F.: Oral Surg. **13,** 1360 (1960).
30. PLATHNER, C. H.: Öst. Z. Stomat. **58,** 18 (1961).
31. PLATHNER, C. H.: Dtsch. zahnärztl. Z. **14,** 203 (1959).
32. PRADER, F.: Diagnose und Therapie des infizierten Wurzelkanals. Schwabe, Basel 1949.
33. REBEL, H. H.: Dtsch. zahnärztl. Z. **8,** 566 (1953).
34. REHBERG, H. J.: Dtsch. zahnärztl. Z. **10,** 1688 (1955).
35. RITLOP, B.: Fogorv. Szle. **55,** 358 (1961).
36. SCHUG-KÖSTERS, M.: Die Behandlung der Pulpa und des apikalen Parodontium. Berlinische Verlagsanstalt, Berlin 1959.
37. SELTZER, S., BENDER, I. B.: Oral Surg. **16,** 969 (1963).
38. SELTZER, S., BENDER, I. B., NAZIMOV, H.: Oral Surg. **19,** 383 (1965).
39. THOMA, K.: Oral Pathology. Mosby, St. Louis 1954.
40. UJ, J., VÖRÖS, S., PONGRÁCZ, P.: Fogorv. Szle. **55,** 205 (1962).
41. UJ, J., VÖRÖS, S.; Fogorv. Szle. **52,** 33 (1959).
42. WALKHOFF, O.: Dtsch. Mschr. Zahnheilk. (1883).
43. WANNENMACHER, E.: Die Pulpa- und Wurzelbehandlung, ihre Indikation und Grenzen. Lehman, München 1938.

Dr. János ÚJ, Stomatologiai Klinika, Pécs, Sallai u. 33. Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 109—116 (1967)

L'EFFET DE L'HYPOTENSION ARTÉFICIELLE SUR LE DÉBIT CÉRÉBRAL CHEZ L'HOMME

Par

J. SZÁNTÓ, F. GALLYAS et F. KÉKESI

CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES ET MENTALES DE L'UNIVERSITÉ DE PÉCS

(Reçu le 29 juillet 1966)

Nous avons examiné l'effet de l'abaissement de la tension artérielle, produit par administration de trimétaphan (Arfonade), sur la circulation cérébrale, chez 16 sujets présentant de différentes affections neurologiques.

Nous avons pu constater que la vitesse circulatoire cérébrale a diminué dans tout nos cas sous l'action de l'hypotension artéficielle. Le débit cérébral n'a changé guère sous l'effet d'un abaissement modéré de la tension artérielle, mais il a fortement diminué en cas des chutes importantes de la tension artérielle.

Nous n'avons pas trouvé de corrélations régulières entre les changements du lit vasculaire cérébral et ceux de la tension artérielle.

Bien que les travaux physiologiques modernes aient mis en évidence qu'il n'existe pas de corrélations étroites entre les fluctuations de la tension artérielle systémique et le débit sanguin du cerveau (voir: HÄGGENDAL et JOHANSSON, 1965), on considère généralement comme décisive l'importance des chutes de la tension artérielle dans le déterminisme des accidents ischémiques cérébraux (voir: ZÜLCH, 1961). Il est vrai, cependant, que les observations les plus récentes n'ont pas été capables de corroborer la validité de la conception selon laquelle c'est l'abaissement de la tension artérielle qui jouerait, dans la majorité des cas d'artériosclérose, le rôle le plus important dans l'évolution des ramollissements cérébraux. C'est ainsi, p. e. que CASTAIGNE, LHERMITTE et GAUTIER (1965) ont fait remarquer que «l'existence de perturbations fonctionnelles reste une notion essentiellement théorique; on ne l'observe qu'exceptionellement dans la réalité». De plus, chez 27 sujets présentant des crises ischémiques transitoires KENDELL et MARSHAL (1963) n'ont obtenu que dans un seul cas l'apparition de la sémiologie spontanée en diminuant la tension artérielle à 42 p. 100 des chiffres initiaux. Parmis 234 malades ayant une encéphalomalacie, vérifiée par l'autopsie, BALAJTHY (1964) a trouvé dans 36,9 p. 100 de cas une tension artérielle de 200 mmHg et dans 40 p. 100 des sujets des chiffres de 170 à 200 mmHg, tandis que dans 20 p. 100 de son matériel la tension artérielle était normale. Ce qui est toutefois remarquable, c'est qu'il a pu constater une différence entre les cas malaciques et hémorragiques. Parmi les derniers (103 cas, également vérifiés) il n'y avait que chez 7 p. 100 une tension artérielle normale.

Les divergences des conceptions et l'intérêt du problème, tant du point de vue théorique que pratique, nous ont incité à reprendre l'étude expérimentale de l'effet de l'hypotension sur la circulation cérébrale chez l'homme.

Méthodes

Notre travail repose sur l'observation des changements de la circulation cérébrale chez 16 individus souffrant de différentes maladies du système nerveux. La méthode d'étude de la circulation cérébrale utilisée est celle de NYLIN (1960) et modifiée par nous-mêmes (GALLYAS et SZÁNTÓ, 1965a). Nous en résumons brièvement le principe: on injecte des globules rouges obtenues du malade examiné, marquées par isotope P^{32}, dans l'artère carotide interne d'un côté. On prend chaque seconde, lors d'une période de 32 secondes, des échantillons de sang du bulbe des veines jugulaires internes à l'aide d'un appareillage automatique. On détermine la radioactivité des échantillons dont la connaissance permet de construire des courbes de dilution. On répète les mesures en injectant des globules rouges marquées dans l'artère carotide interne de l'autre côté.

Nous avons déterminé d'abord le débit, le temps de traversée moyen et le lit vasculaire du cerveau chez les malades modérément narcotisés par du trichloréthylène, administré par voie intratrachéale, alors que la tension artérielle n'a pas été modifiée. Selon nos propres expériences cet anesthésique seul, à doses modestes, n'influence pas la tension artérielle. Après avoir terminé les mesures, nous avons diminué la tension artérielle en injectant du triméthaphan et nous avons déterminé de nouveau le débit, la vitesse circulatoire et le lit vasculaire du cerveau.

Résultats

Le Tableau I nous montre les valeurs initiales de la tension artérielle moyenne,* celles du débit, du temps de traversée et du lit vasculaire dans le cerveau ainsi que les chiffres obtenus pendant que la tension artérielle a été diminué. La Fig. 1 présente les pourcentages des changements des valeurs étudiées en fonction du pourcentage de l'abaissement de la tension artérielle moyenne. Le temps de traversée moyen (Fig. 1a) augmente d'abord modérément, alors que la tension artérielle diminue de 20 ou de 30 p. 100, mais il devient de plus en plus long lors de l'abaissement plus prononcée de la tension artérielle. C'est ainsi que nous avons observé une augmentation double ou triple du temps de traversée lors d'une chute de la tension artérielle de 50 p. 100 ou de 70 p. 100, respectivement. On a pu constater des différences individuelles importantes. C'est alors que l'abaissement de la tension artérielle de 64 p. 100 n'a produit qu'une augmentation de 65 p. 100 du temps de traversée chez le malade 3 et la vitesse circulatoire a diminué de même degré chez le malade 1, quoique chez lui la tension artérielle n'a baissé que de 30 p. 100.

Le débit sanguin cérébral a changé dans tout nos cas sous l'effet de l'hypotension (Fig. 1b). Les chiffres des changements obtenus chez 4 malades se trouvent dans les limites des possibilités d'erreur de notre technique sous

* L'expression «tension artérielle moyenne» signifie dans ce travail la valeur moyenne obtenue en additionnant la moitié de la différence entre la tension diastolique et systolique à la valeur diastolique.

Tableau I

Sujets examinés	Tension artérielle moyenne		Tension artérielle mmHg	Débit total du cerveau		Temps de traversée moyen		Lit vasculaire du cerveau	
	mmHg	p. 100		ml/min	p. 100	sec	p. 100	ml	p. 100
1.	115,0	100	140/90	1140	100	6,5	100	122	100
	80,0	70	90/70	1220	107	10,5	161	207	170
	40,0	35	50/30	750	66	17,6	276	220	180
2.	77,5	100	90/65	1420	100	5,3	100	126	100
	40,0	52	50/30	1130	80	10,0	189	188	149
3.	132,5	100	155/110	620	100	5,7	100	59	100
	47,5	36	55/40	390	63	9,2	161	60	102
4.	112,5	100	130/95	1000	100	7,1	100	118	100
	50,0	44	60/40	720	72	13,0	183	156	132
5.	85,0	100	105/65	920	100	6,7	100	103	100
	55,0	65	65/45	460	50	9,6	143	74	72
6.	117,5	100	145/90	1510	100	5,2	100	131	100
	52,5	45	65/40	700	47	8,8	169	99	76
	67,5	58	85/80	960	64	6,2	119	103	79
7.	92,5	100	110/75	1170	100	7,9	100	154	100
	67,5	73	80/55	870	74	10,5	133	152	99
	57,5	62	70/45	820	70	11,1	141	150	97
8.	85,0	100	100/70	720	100	12,1	100	145	100
	67,5	80	75/60	620	86	13,9	115	144	99
9.	95,0	100	110/80	820	100	8,8	100	120	100
	75,0	79	90/60	910	111	9,0	102	136	113
	60,0	63	70/50	990	121	11,2	127	185	154
10.	90,0	100	110/70	1140	100	7,0	100	133	100
	55,0	61	65/45	800	70	12,8	183	170	128
	67,5	75	80/55	1130	99	10,3	147	194	146
11.	100,0	100	115/85	860	100	5,8	100	83	100
	50,0	50	60/40	395	46	15,3	264	101	122
	75,0	75	90/60	725	84	7,3	126	88	106
12.	95,0	100	110/80	1950	100	6,2	100	203	100
	65,0	68	80/50	1780	91	8,1	131	240	118
13.	132,5	100	160/105	1340	100	6,8	100	152	100
	87,5	68	105/70	1300	97	9,3	137	202	133
14.	97,5	100	105/90	750	100	14,3	100	179	100
	75,0	77	90/60	570	76	16,0	112	152	85
15.	112,5	100	135/90	740	100	9,4	100	116	100
	80,0	71	90/70	550	74	12,4	132	114	98
16.	75,0	100	80/50	470	100	14,4	100	113	100
	55,0	74	65/45	410	87	15,3	106	102	90

l'action d'une chute de la tension artérielle de 25 ou de 34 p. 100. Chez un malade le débit a augmenté de 11 et de 21 p. 100 alors que la tension artérielle moyenne a diminué de 21 et de 37 p. 100, respectivement. L'abaissement de la tension artérielle a engendré la diminution du débit dans les autres cas. Lors d'une diminution de la tension artérielle de moins de 30 p. 100 (6 cas) le débit a diminué de moins de 26 p. 100. Nous avons observé une diminution de débit de 50 p. 100 de la valeur initiale lors d'une chute extrêmement prononcée

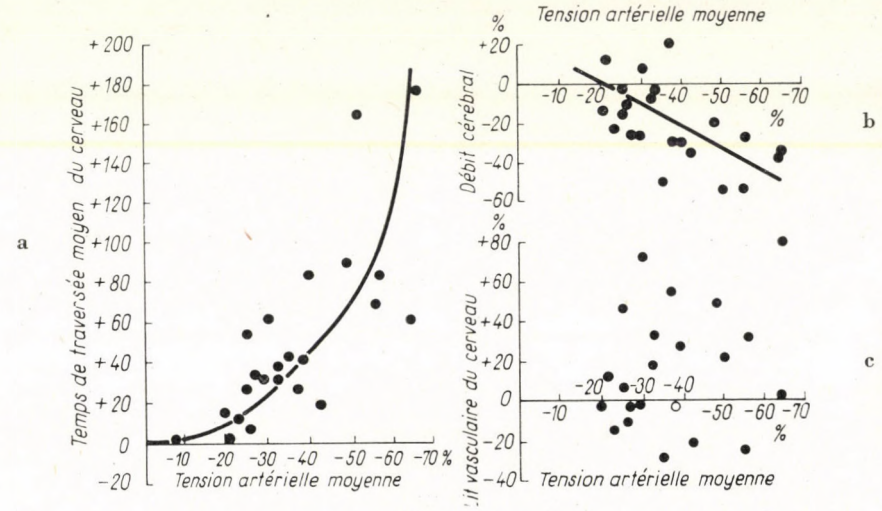


Fig. 1

(de 65 p. 100) de la tension artérielle, mais la reduction du débit était du même degré dans un autre cas sous l'effet d'un abaissement de la tension artérielle de 30 p. 100. Quant aux corrélations entre les changements de la pression artérielle et ceux du débit cérébral, les différences individuelles sont alors très frappantes. Une augmentation de 25 p. 100 du débit (cas 9) mais également une diminution de 50 p. 100 de celui-ci (cas 5) peuvent se développer sous l'effet d'une chute de la tension artérielle moyenne de 40 p. 100. Les valeurs du pourcentage de la diminution du débit sous l'action de l'abaissement de la tension artérielle sont inférieures à celles de l'augmentation du temps de traversée produite par le même changement de la tension artérielle.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les modifications de la tension artérielle et celles du lit vasculaire cérébral (Fig. 1c). Indépendamment du degré de l'abaissement de la tension artérielle (de 20 à 70 p. 100) une diminution (de 20 à 30 p. 100) mais aussi une augmentation (de 70 à 80 p. 100) du lit vasculaire peuvent se produire.

Les courbes de dilution se déplacent vers les temps prolongés sous l'effet

de l'hypotension (Fig. 2). Le déplacement des différents points des courbes n'est tout de même pas identique l'un à l'autre. Le temps de l'apparition n'est que peu changé, celui de la concentration maximum est altéré de façon plus importante tandis que celui de la disparition est fortement modifié. Dans

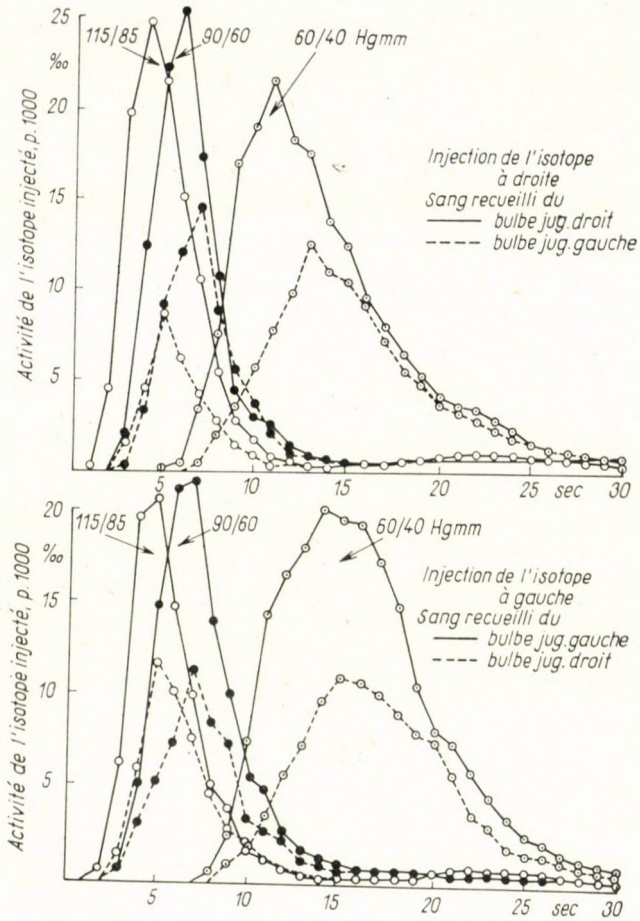


Fig. 2

5 de nos cas le déplacement des courbes de dilution des deux hémisphères n'étaient pas identiques lors de l'abaissement de la tension artérielle. C'est pour cette raison que nous avons pu constater une différence entre le temps de traversée moyen de l'une des hémisphères et celui de l'autre dans la période de l'hypotension. Dans les cas où une différence entre les deux hémisphères existait déjà avant l'abaissement de la tension artérielle elle est devenue encore plus marquée lors de l'hypotension (Fig. 2). On a observé, dans deux cas, deux maximums d'une des courbes de dilution (Fig. 3).

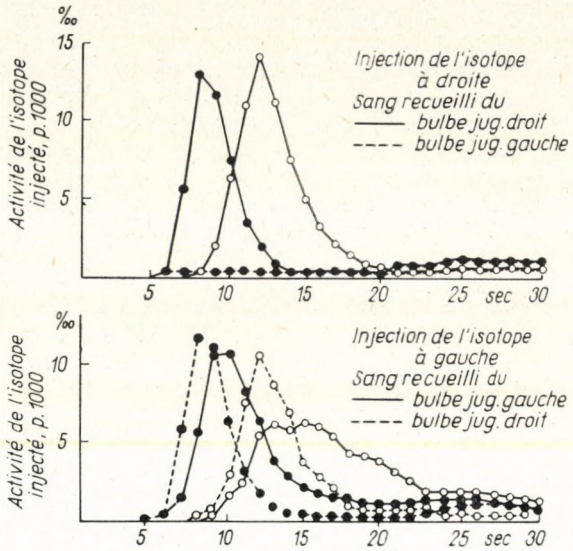


Fig. 3

Discussion

BERNSMEIER et al. ont observé la réduction importante du débit cérébral après injection de l'azomethonium chez l'homme, si la tension artérielle a diminué au-dessous de 90—100 mmHg. En utilisant de l'hexaméthonium, FINNERTY et al. ont trouvé également une diminution du flux sanguin cérébral chez des individus non narcotisés. Par contre, HEYCK a pu constater l'augmentation du débit cérébral pendant l'hypotension produite par l'Hydergine. Toutefois GOTTSTEIN n'a pas été en mesure de corroborer les résultats de HEYCK. HAFKENSCHIEL et al. n'ont trouvé de changements ni du débit ni de la consommation d'oxygène du cerveau lors d'une réduction de la tension artérielle moyenne à 17 p. 100 des chiffres initiaux.

L'hypotension a influencé la circulation cérébrale dans tous de nos cas. Le temps de traversée du cerveau a augmenté, autrement dit la vitesse circulatoire s'est ralentie parallèlement à la diminution de la tension artérielle (Fig. 1a). Le débit est resté inchangé dans les limites des possibilités d'erreur de notre méthode, dans 4 cas, il a diminué, sauf 1 seul cas, dans tous les autres. Si l'abaissement de la tension artérielle a progressé, la réduction du débit cérébral a continué à diminuer (Fig. 1b). On peut alors constater des corrélations entre l'hypotension et le débit, entre l'abaissement de la tension artérielle et le temps de traversée du cerveau, les corrélations étant quand même très variables. Ce qui peut s'expliquer par l'intervention des mécanismes qui jouent un rôle dans la régulation du débit cérébral mais qui ne peuvent pas

être toujours éclairés et contrôlés. Les mécanismes régulateurs peuvent masquer l'action de l'abaissement de la tension artérielle et compenser, de cette façon, l'influence de l'hypotension. C'est ainsi que la réduction du débit est beaucoup moins importante que la diminution de la vitesse circulatoire.

Il est remarquable que le lit vasculaire du cerveau n'a augmenté que dans une partie des cas; il est resté inchangé dans d'autres et il a diminué légèrement chez 4 malades. D'après nos observations la réactivité des vaisseaux cérébraux cesse d'exister sous l'effet des ganglioplégiques qui devraient produire toujours une vasodilatation. Mais la capacité des vaisseaux cérébraux de changer leur calibre est déterminée, entre autre, par la tension intracrânienne. Chez les malades dont la tension intracrânienne est augmentée, une vasodilatation ne peut pas se développer, ou bien elle est moins prononcée qu'en cas normaux. Si la pression intravasculaire était réduite, sous l'action d'une drogue vasodilatatrice comme sous celle du trimétaphan, même une diminution du débit peut se produire.

Il y a des corrélations entre le débit, le temps de traversée et le lit vasculaire du cerveau. Le débit augmente, reste inchangé ou bien il ne se réduit que peu, malgré la diminution de la vitesse circulatoire, seulement dans des cas où le lit vasculaire augmente. Le ralentissement de la circulation cérébrale produit une réduction importante du débit dans des cas dans lesquels le lit vasculaire ne change pas ou bien il se réduit.

Les changements circulatoires des deux hémisphères n'ont tonjours pas été identiques entre eux. Des différences existaient en cas où l'un des hémisphères, ou bien une partie de celui-ci, avait été lésée (GALLYAS et SZÁNTÓ, 1965b). On suppose que la vitesse circulatoire et le débit n'étaient pas pareillement modifiés dans le tissu normal et pathologique par l'abaissement de la tension artérielle. Cette supposition est corroborée par la différence du temps de traversée moyen dans les deux hémisphères. Le maximum double peut s'expliquer de la façon suivante: même dans l'hémisphère pathologiquement altéré il reste du tissu normal. Les territoires normaux et pathologiques ont leur propre courbe de dilution, l'addition desquelles donne finalement une courbe unique de dilution. Si la différence entre la vitesse circulatoire dans les parties normales et pathologiques, sous l'effet de l'abaissement de la tension artérielle, est grande, les courbes de dilution de ceux-ci se font différemment. C'est ainsi qu'à cause du déplacement différent des courbes de dilution un maximum double se produit (MÉREI et GALLYAS).

Nous nous sommes proposé d'étudier les changements circulatoires sous l'effet des ganglioplégiques. Nos observations nous montrent que l'abaissement de la tension artérielle moyenne à 33 p. 100 ne modifie pas essentiellement le débit cérébral, c'est-à-dire les changements de celui-ci ne surpassent pas 25 p. 100 des chiffres initiaux. L'hypotension plus prononcée ne produit de diminution importante du débit cérébral qu'en cas ou les ganglioplégiques ne

peuvent pas exercer leur action vasodilatatrice celle-ci étant empêchée, selon notre supposition, par une tension intracrânienne augmentée. Il nous paraît indiqué de mesurer la tension intracrânienne, et de la réduire si elle était élevée, avant l'abaissement artificielle de la tension artérielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALAJTHY, B.: Az idegrendszer vérkeringésének élettana és klinikuma. Debrecen 1964. Pp. 249—255.
2. BERNSMEIER, A., SACK, H., SIEMONS, K.: Der cerebrale Kreislauf bei der Behandlung des Hirndrucks mit ganglionblockierenden Substanzen. Nervenarzt **24**, 390 (1953).
3. CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., GAUTIER, J. C.: Rôle des lésions artérielles dans les accidents ischémiques cérébraux de l'athérosclérose. Rev. neurol. **113**, 5 (1965).
4. FINNERTY, F. A., WITKIN, L., FAZEKAS, J.: Acute hypotension and cerebral hemodynamics. Med. Ann. D. C. **22**, 137 (1952).
5. GALLYAS, F., SZÁNTÓ, J.: Blood sample collector for investigation of cerebral circulation. Med. Electron. biol. Engng. **3**, 421 (1965a).
6. GALLYAS, F., SZÁNTÓ, J.: Untersuchungen des cerebralen Blutkreislaufs mit Hilfe einer Isotopen-Methode. 8. Int. Kongr. Neurologie, Wien, 1965. Tome *V*. Pp. 447—449 (1965b).
7. GALLYAS, F., KOPA, J., MÉREI, F. T., SZÁNTÓ, J.: Untersuchung der Zirkulation der roten Blutkörperchen und des Plasma in den menschlichen Gehirngefäßen (Sous presse).
8. GOTTSTEIN, U.: Pharmacological studies of total cerebral blood flow in man with comments on the possibility of improving regional cerebral blood flow by drugs. Acta neurol. scand. Suppl. **14** (1965).
9. HAFKENSCHIEL, J. H., CRUMPTON, C. W., MOYER, J. H.: The effect of intramuscular dihydroergocornine on the cerebral circulation in normotensive patients. J. Pharmacol. **98**, 144 (1950).
10. HÄGGENDAL, E., JOHANSSON, B.: Effects of arterial carbodioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. Acta physiol. scand. Suppl. **258**, 27 (1965).
11. HEYCK, H.: Der Einfluß gefäßaktiver sympathicolytischer Medikamente auf die Hämodynamik und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns bei cerebrovasculären Erkrankungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **79**, 58 (1959).
12. KENDELL, R. E., MARSHALL, J.: Role of hypotension in the genesis of transient focal cerebral ischaemic attacks. Brit. med. J. **2**, 344 (1963).
13. MÉREI, F. T., GALLYAS, F.: Zusammenhang zwischen lokaler Hirnkreislaufstörung und Formveränderung der sog, Dilutionskurven. Sous presse.
14. NYLIN, G., SILFVERSKIÖLD, B. P., LÖFSTEDT, S., REGNSTRÖM, O., HEDLUND, S.: Studies on cerebral blood flow in man, using radioactive labelled erythrocytes. Brain **83**, 293 (1960).
15. ZÜLCH, K. J.: Die Pathogenese von Massenblutung und Erweichung unter besonderer Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte. Acta neurochir. (Wien) Suppl. **7**., 51 (1961).

Dr. József SZÁNTÓ
Dr. Ferenc GALLYAS
Dr. Ferenc KÉKESI

Pécsi Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikája, Pécs, Rét u. 2. Hongrie

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 117—122 (1967)

NEUERE GESICHTSPUNKTE BEZÜGLICH DER BEHANDLUNG DER AKUTEN NIERENINSUFFIZIENZ

Von

J. PINTÉR, J. CSÁSZÁR, K. MIHALECZ und E. WÖLFER

UROLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. F. BALOGH) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 2. September 1966)

Anhand von eigenen Erfahrungen und Literaturangaben wird die bessere Prognose der akuten Anurie der entsprechenden Prävention und der Vervollkommnung der komplexen antiurämischen Therapie zugeschrieben.

Des weiteren wird über die günstige Wirkung der Mannitbehandlung in der auf die Dialyse folgenden polyurischen Phase berichtet und darauf hingewiesen, daß sich zwecks Stillung der im Laufe der Hämodialyse auftretenden Blutung ε-Aminokapronsäure gut bewährt hat.

Obwohl die Kunstnierenbehandlung der akuten Anurie nur seit etwa 2 Jahrzehnten angewandt wird, hat sich die therapeutische Anschauung auf Grund der pathophysiologischen, pathologischen und klinischen Forschungsergebnisse in mancher Hinsicht geändert. Die Erweiterung dieser Kenntnisse trug dazu bei, daß auch die Teilerscheinungen, die den Heilungsprozeß der akuten Niereninsuffizienz in ungünstiger Richtung beeinflussen, geklärt werden konnten [12, 13, 14, 18, 20].

Die Einführung der Kunstnierenbehandlung erweckte die Hoffnung, daß nebst entsprechender Behandlung ein großer Teil der akut anurischen Kranken gerettet werden kann. Die späteren Erfahrungen ergaben jedoch, daß die technischen Probleme der Hämodialyse die Erreichung des erwünschten Resultats erschweren. Ein Teil der an akuter Anurie leidenden Patienten verträgt nämlich die hämodialysebedingte kardiale Belastung nicht. Außer der vorhandenen Nierenschädigung stellt die Grundkrankheit, Operation, Unfall, Sepsis usw. für den Organismus ohnehin eine große Belastung dar und die sich dazu gesellende Urämie setzt die Tragfähigkeit des Herzens und des Gefäßsystems derartig herab, daß der Patient sogar im Falle einer reversiblen Nierenveränderung häufig noch vor oder nach der ersten bzw. zweiten Kunstnierenbehandlung stirbt. Die gleiche Bedeutung ist der verminderten Widerstandsfähigkeit des Organismus beizumessen, zumal bei einem wesentlichen Teil der akuten anurischen Patienten die Todesursache die unbeeinflußbare Sepsis ist. Diese Todesfälle sind noch problematischer als die urämischen, da der Patient häufig in der polyurischen Phase stirbt, d. h. in einer Periode, in der anhand der in Gang gesetzten Diurese bereits anzunehmen ist, daß der Kranke gerettet werden kann.

In diesem Zusammenhang wollen wir die Notwendigkeit der entsprechenden Kontrollierung des Tagesharns (Menge, spezifisches Gewicht) der an den verschiedenen Abteilungen behandelten Fieberkranken abermals ausdrücklich betonen. Obwohl die Wichtigkeit dieser Maßnahmen in den vergangenen Jahren von einer ganzen Reihe von Verfassern hervorgehoben wurde, finden sich auch heute noch Fälle, in denen die Kunstnierenbehandlung nur als »ultimum Refugium« in Frage kommt.

In letzter Zeit hat sich wegen der verbesserten technischen Ausführungsweise der Hämodialyse sowie der Anwendung von neuen Medikamenten die Arbeit der Kunstnierenstation verändert [1, 6, 7, 10, 11, 15, 17, 19, 25]. Als Resultat der entsprechenden Prävention und Therapie erübrigte sich in einem großen Teil unserer Fälle die Kunstnierenbehandlung.

Tabelle I

Aufschlüsselung des Krankenmaterials

	Mannitbehandlung			Hämodialyse			insgesamt	geheilt	gestorben
	geheilt	gestorben	insgesamt	geheilt	gestorben	insgesamt			
Operationsschock	4	7	11	1	2	3	14	5	9
Traumatischer Schock	1	1	2	1	1	2	4	2	2
Transfusionszwischenfall	—	—	—	—	—	—	1*	—	1
Schwangerschaftstoxikose	4	—	4	—	1	1	5	4	1
Hepatorenales Syndrom	1	—	1	—	—	—	1	1	—
Nephrotoxine (Äthylenglykol, Oxyzyanat)	—	—	—	2	—	2	2	2	—
Sepsis, krimineller Abort,	—	—	—	2	—	2	3*	2	1
andere Ursachen	1	2	3	1	1	2	5	2	3
Akute Glomerulonephritis	1	—	1	—	—	—	1	1	—
Akute Aufflackerung einer chronischen Nierenerkrankung	4	1	5	1	1	2	7	5	2
Ureterstein	8	3	11	—	—	—	11	8	3
Ureterkompression	4	5	9	—	—	—	9	4	5
Insgesamt	28	19	47	8	6	14	63	36	27

* 2 Kranke (krimineller Abort bzw. Transfusionszwischenfall) starben vor der Hämodialyse.

Die Kunstnierenstation unserer Klinik funktioniert seit November 1964. Die Verteilung des Krankenmaterials veranschaulicht Tabelle I. In der ersten Kolumne der Tabelle sind die mit der Mannittherapie erzielten Ergebnisse angeführt, die zweite Kolumne stellt die Resultate der Hämodialysen dar, während in der dritten Kolumne die summierten Resultate ersichtlich sind.

Die Gruppierung der Fälle in der oben angeführten Weise spiegelt die veränderte therapeutische Auffassung der Kunstnierenstationen. Die Mannitbehandlung wurde bei 47 an akuter Anurie leidenden Kranken angewandt; 28 dieser Patienten heilten. Das gute Resultat kann unseres Erachtens größtenteils dem Mannit zugeschrieben werden, obwohl die oligo-anurische Phase wohlbekanntlich auch spontan zu heilen vermag. Hierbei sei betont, daß mannitbedingte Kreislaufinsuffizienz bzw. Lungenödem (akute Kreislaufinsuffizienz) bei keinem der 19 Verstorbenen zu beobachten war. Bei 14 Kranken, bei denen durch Mannit die Diurese nicht in Gang gesetzt werden konnte, wurde die Hämodialyse angewandt; 8 dieser Patienten blieben am Leben, 6 starben.

Die bei der Behandlung der akut anurischen Kranken gewonnenen Erfahrungen veranlaßten uns, ein doppeltes Ziel zu erstreben: enge Zusammenarbeit mit den anderen Kliniken und Krankenhäusern und ausgedehnte Forschungsarbeit zwecks Vorbeugung der akuten Niereninsuffizienz. Des weiteren wollen wir über unsere Erfahrungen berichten:

Das Mannit hat sich zwecks Verhinderung der Entwicklung der akuten Anurie und in gewissen Fällen auch in der Initialphase des Prozesses gut bewährt. In Anbetracht, daß seit 1958 über die Möglichkeiten der Mannittherapie zahlreiche Mitteilungen berichteten [2, 3, 4, 8, 9, 21, 22, 23, 24, 26], wollen wir von einer eingehenden Besprechung dieser Frage in vorliegender Arbeit absehen.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen war das Mannit besonders bei Operationsschock, Sepsis, Schwangerschaftstoxikose und akute Aufflackerung der chronischen Pyelonephritis wirksam. Anläßlich der Bewertung unserer Fälle kann abermals festgestellt werden, daß der Mannit-Verabfolgung sowohl präventiv als auch therapeutisch in der Frühphase der Oligo-Anurie eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

Die Tatsache, daß seit der Einführung der Mannittherapie die Kunstnierenbehandlung sich bei zahlreichen Patienten erübrigt, setzte die Heilungsziffern der Hämodialyse herab. Die leichteren Fälle können nämlich durch rechtzeitig angewandte, entsprechende Therapie auch ohne Hämodialyse geheilt werden, diese Fälle wären aber auch nach der Kunstnierenbehandlung als geheilte Fälle zu verzeichnen gewesen. Die Hämodialyse kommt somit vornehmlich nach erfolgloser Mannitbehandlung in schwereren Fällen bzw. bei an schwerer Grundkrankheit leidenden Patienten, bei denen nicht selten irreversible Nierenveränderungen vorliegen, zur Anwendung. Der Umstand,

daß mit der Kunstniere weniger Patienten behandelt werden und die Todesziffern ansteigen, scheint darauf hinzuweisen, daß der Wirkungsgrad der Kunstnierenbehandlung geringer wurde. Diese nur von statistischem Standpunkt aus interessante Gestaltung der Resultate beeinflußt aber bei der Bewertung der Gesamtergebnisse das Bild der allgemeinen Statistik keineswegs in negativer Richtung.

Die Mannitverabfolgung kann nicht nur als Prävention und in der Frühphase der akuten Niereninsuffizienz, sondern auch in der polyurischen Phase empfohlen werden. Zu Beginn dieser Periode erhöht sich die Diurese der Patienten von Tag zu Tag nur stufenweise, und nicht selten erweist sich bei einer täglichen Harnmenge von 1000—1500 ml die Hämodialyse für erforderlich, da diese Harnmenge zur Behebung des urämischen Zustandes bzw. zur Wiederherstellung des Elektrolytgleichgewichts ungenügend ist. Bekanntlich steigert die osmotische Diurese in der polyurischen Phase die tägliche Harnmenge. Die in der polyurischen Phase durchgeführte Kunstnierenbehandlung hatte bei einem Teil unserer Kranken die Verminderung der Diurese zur Folge; für diese Erscheinung war einerseits die Verminderung der Harnstoffkonzentration im Blut, anderseits die durch die während der Hämodialyse entstehende hämolysebedingte Hämoglobinzylinderbildung verantwortlich. Bei einer Diurese von 40—200 ml haben wir zwecks Steigerung der Harnmenge in 5 Fällen Mannit verabfolgt. Eine Tagesdose von 50—75 g Mannit resultierte, daß die Tagesmenge des Harns binnen 2—3 Tagen auf 2000—2500 ml anstieg, so daß sich die Wiederholung der Hämodialyse erübrigte. Falls durch Verabreichung des osmotischen Diuretikums die gewünschte Wirkung erzielt wird, darf die Tagesdose des Mannits vorsichtig erhöht werden, wenn aber die Mannitverabfolgung keine Diuresesteigerung bewirkt, sind weitere Versuche zwecklos, ja sogar gefährlich und demzufolge strengstens kontraindiziert.

Demonstrierungshalber wollen wir einen unserer Fälle kurz darstellen:

Der 17jährige Junge wurde wegen durch Oxyzyanatvergiftung verursachter Anurie aufgenommen. Am 7. Tag kam es zur Hämodialyse, zwei Tage später betrug die Diurese 40 ml, am nächsten Tag 80 ml; Reststickstoffwert 154 mg%. Um die wegen der Bluteranlage des Patienten — auf diese Frage wollen wir im weiteren zurückkehren — gefährlich scheinende Wiederholung der Kunstnierenbehandlung zu vermeiden, entschlossen wir uns zur Erprobung der Mannitbehandlung; zuerst wurden vorsichtshalber nur 50 g verabreicht. Vor der Mannitverabfolgung entleerte der Patient von Morgen bis Abend nur 100 ml Harn, eine Stunde nach der Mannitgabe dagegen bereits 100 ml; in den darauffolgenden 12 Stunden betrug die Diurese 780 ml. Am nächsten Tag wurde die Mannittherapie — selbstverständlich nebst entsprechender Flüssigkeitszufuhr — fortgesetzt, worauf die Diurese sich auf 3780 ml erhöhte (spezifisches Gewicht 1006). Der Reststickstoffwert stieg

weiter nicht an, am nächsten Tag betrug die Tagesharnmenge bereits 5700 ml. Nach 3 Wochen konnte der Patient geheilt entlassen werden (Abb. 1).

Blutungen können sogar im Laufe einer technisch tadellosen Kunstnierenbehandlung vorkommen [16]. Zur Herabsetzung der heparinbedingten Blutungsgefahr eignet sich die sog. extrakorporale Heparinisation. In einigen Fällen kann die Blutung mit Protaminsulphat nicht beeinflußt werden. Die Ergebnisse der Fibrinogen-, Euglobulinlyse- und Prothrombinzeitbestimmungen weisen darauf hin, daß für die während der Hämodialyse beobachtete

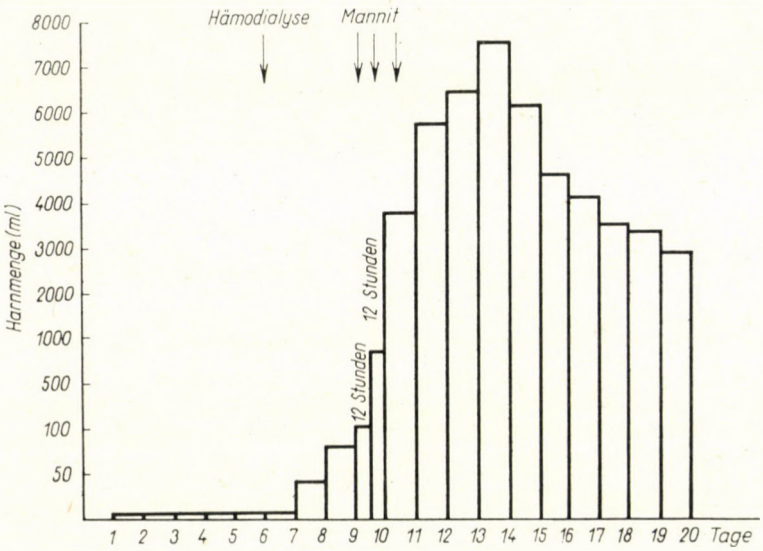


Abb. 1

Blutung häufig die gesteigerte Fibrinolyse verantwortlich ist. Wir untersuchten die Ursache der Blutung in 5 Fällen: in 4 Fällen, in denen eine gesteigerte Fibrinolyse nachzuweisen war, konnte die Blutung mittels 8—6 g ε-Aminokapronsäure gestillt werden. Nach den Literaturangaben ist in ähnlichen Fällen auch Trasylol wirksam.

Wir sind uns darüber im klaren, daß außer den geschilderten Heilungsverfahren auch die zur Herabsetzung der hyperkaliämischen, azidotischen und anderen urämischen Symptome empfohlene Behandlung wertvolle Hilfe bedeutet, in vorliegender Arbeit beschränkten wir uns aber auf die Bekanntgabe jener therapeutischer Maßnahmen, die an unserer Klinik mit gutem Erfolg zur Anwendung kamen.

Schließlich sei abermals betont, daß die Heilungsaussichten der Patienten mit akuter Anurie seit Einführung der richtigen Prävention und der sog. komplexen antiurämischen Medikation wesentlich besser geworden sind. Hierbei wollen wir darauf hinweisen, daß bei 5 unserer nach Mannitverabfol-

gung geheilten Patienten die Hämodialyse wegen des schweren Allgemein- und kardialen Zustandes nicht durchgeführt werden konnte. Die Todesursachen der verstorbenen Kranken waren einerseits nach schweren Verletzungen aufgetretene schockbedingte Kreislaufinsuffizienz bzw. Sepsis, anderseits fortgeschrittene tumoröse metastatische Veränderungen. Nicht zu unterschätzen ist ferner der Umstand, daß in der polyurischen Phase die Mannitzufuhr einen derartigen Anstieg der Diurese bewirkt, daß die ansonsten notwendige Hämodialyse vermieden werden kann.

LITERATUR

1. Anderson, J., Lee, H. A., Stroud, G. E.: Brit. med. J. **1**, 1405 (1965).
2. Bálint, P.: Lehrbuch der Physiologie. Akademie-Verlag, Budapest 1965.
3. Balogh, F., Pintér, J., Szelestei, T., Karátson, A.: Urol. int. (Basel)) **21**, 28 (1966).
4. Balogh, F., Pintér, J., Karátson, A.: Urol. int. **21**, 381 (1966).
5. Berlyne, G. M., Janabi, K., Shaw, A. B.: Lancet **1**, 167 (1966).
6. Colmore, J. P., Czerwinski, A. W., Drake, J. W.: J. Urol. (Baltimore) **93**, 122 (1965).
7. Edel, H. H.: Internist **6**, 167 (1965).
8. Eliahou, H. E.: Brit. med. J. **1**, 807 (1964).
9. Gessler, U.: Landarzt **41**, 1076 (1965).
10. Höffler, D., Kaltenbach, Th., Quellhorst, E., Scheler, F., Wigger, W.: Dtsch. med. Wschr. **90**, 1824 (1965).
11. Hampers, C. L., Merrill, J. P., Cameron, E.: Trans. Amer. Soc. artific. intern. Org. **11**, 3 (1965).
12. Gömöri, P., Nagy, Z., Jakab, I.: Magy. Tud. Akad. Orv. Biol. Oszt. Közl. **14**, 261 (1963).
13. Gömöri, P., Kállay, K., Nagy, Z., Szabó, Z.: Magy. Tud. Akad. Orv. Biol. Oszt. Közl. **14**, 267 (1963).
14. Gömöri, P., Zolnai, B., Nagy, Z., Jakab, I., Mészáros, A.: Magy. Tud. Akad. Orv. Biol. Oszt. Közl. **14**, 275 (1963).
15. Gurland, H. J.: Internist **6**, 185 (1965).
16. Holzknecht, F., Dittrich, P.: Wien. klin. Wschr. **77**, 573 (1965).
17. Hulme, B., Knight, P. R., Elkington, J. S., Blainey, J. D., Dawson-Edwards, P.: Lancet **1**, 724 (1965).
18. Jutzler, G. A., Fark, M. M., Willeit, A. I.: Urologe **4**, 9 (1965).
19. Longmore, D. B.: Lancet **1**, 16 (1963).
20. Murphy, G. P., Gagnon, J. A., Johnston, G. S., Teschan, P. E.: J. Urol. (Baltimore) **93**, 529 (1965).
21. Pintér, J., Balogh, F.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **6**, 297 (1965).
22. Pintér, J., Balogh, F., Karátson, A., Szelestei, T.: Urol. int. (Basel) **21**, 54 (1966).
23. Pintér, J., Balogh, F., Karátson, A.: Kísérl. Orvostud. **19**, 24 (1967).
24. Scheler, F., Quellhorst, E., Höffler, D., Wogger, W.: Schweiz. med. Wschr. **95**, 1133 (1965).
25. Übelhör, R., Figdor, P. P.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **5**, 343 (1964).
26. Lampe, W.: Angiology **16**, 271 (1965).

Dr. József Pintér
Dr. József Császár
Dr. Károly Mihalecz
Dr. Edit Wölfer

Urológiai Klinika, Pécs, Munkácsy M. u. 2. Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 123—127 (1967)

DRINKING WATER AND RENAL CALCULUS FORMATION

By

F. Götz, E. Wölfer and L. Váry

DEPARTMENT OF UROLOGY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received September 16, 1966)

The incidence of renal calculosis over the inhabited areas of Baranya county shows a remarkable congruity of the calculous areas with the range of the Mecsek mountain. The results of drinking water tests and of electrolyte investigations including Ca- and Mg-loading, incriminate the high Ca-content of the local drinking water for the production of renal calculi whereas the reduced serum Mg level is believed to be a secondary factor. In the presence of Ca-oxalate and Ca-phosphate calculi, loading with Mg was followed by a considerable reduction in the output of Ca and of phosphates, a finding which serves as a basis for a preventive ingestion of Mg in renal calculosis of this character.

The explanations of calculus formation in the kidney, whether derived from pure speculation or from experimental evidence, are far from being consistent and are continuously changing. New views reversing old beliefs have not failed to imprint with their changing character the prevailing attitudes to prevention and treatment. We shall not offer a comprehensive critical review of all these theories; it is one particular aspect of stone formation which will be discussed here on the basis of our studies.

Our investigations into the causes of stone formation have been prompted by the high all-over incidence of renal calculosis in Baranya county. On the evidence of our statistical figures, between 1954 and 1963, 5.3 persons in 1000 had renal calculosis which highly exceeds the average national figures. It seemed therefore desirable to subject these cases to a closer topographical analysis. More than 2000 cases were reviewed from this aspect. It was surprising to find that in certain areas the incidence of renal calculosis was excessive whereas in others it was next to nil. The areas were classified into three groups.

Group I comprised those areas where the incidence of renal calculosis is between 0.25 and 0.29 per cent, i.e. inside the range normal for the whole country. Group II represents the areas with an incidence of between 0.08 per cent and 0.17 per cent, while Group III those with an incidence ranging between 0.46 and 0.8 per cent. On mapping out these areas against the topographical chart, they revealed an unmistakable congruity with the range of Mecsek mountain (Fig. 1) which truly deserves the name of a calculous zone. It is to be mentioned that in the Siklós area south of the Mecsek, the incidence of renal calculosis is considerably lower. In Mohács it corresponds to 0.4

per cent, whereas in the town of Pécs it is 0.8 per cent. A study of the drinking water in the respective areas has thrown sufficient light on the causes of the discrepancy. The difference between the calcium-rich drinking water of the Mecsek area as opposed to the soft water of the Danube basin fully accounts for the distribution pattern of calculosis. Drinking water tests in the area of Pécs have been made futile by the fact that since a few years this area receives additional supplies of Danube water which make the figures inconstant, especially because this water comes from different sources according to necessity. Nevertheless, if our supposition is true, then the changed composition of the drinking water must express itself in the coming years by a certain reduction in the incidence of renal calculosis in Pécs.

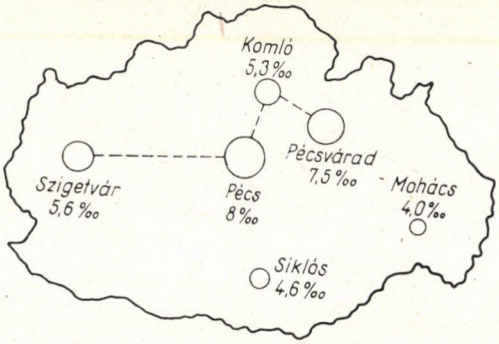


Fig. 1. Incidence of renal calculosis in Baranya county

Analysis of surgically removed renal calculi showed them to be of a mixed composition, made up prevalently of Ca, PO_4 and oxalate. Half of the calculi were rich in magnesium. This finding has prompted us to study the blood Mg levels in renal calculosis. The interest of this point is stressed by the fact that Mg takes part in the structure of practically every human enzyme. If renal calculosis is presumed to be the consequence of a complex metabolic disturbance then Mg might be involved in it some way.

The serum magnesium level is around 2 meq/1 under normal conditions, and its variations determined by intake, output, and deposition in the bones, are slight. In the malabsorption syndrome consequent upon extensive intestinal resection the serum Mg level is low. Tetany due to malabsorption is unresponsive to Ca unless combined with Mg.

The organism of an adult weighing 70 kg is known to contain approximately 2000 meq of Mg. Half of this amount is deposited in the bones wherefrom it can be mobilized into the blood and returned to the skeleton under the effect of certain stimuli. For instance, in hypoparathyroidism deposition of Mg in the bones is excessive, as reflected by the corresponding hypomagnesae-

mia. On the other hand, hyperparathyroidism may likewise lead to hypomagnesaemia by mobilization of Mg from the bones and its elimination through the kidneys.

We have studied serum Mg level in patients with renal calculosis and also in control patients; it was found to be reduced slightly. On the other hand, the reduction was marked in 5 cases with staghorn calculi. The drinking water of all of these patients was rich in Mg and still more so in Ca, corresponding to 50 German units which is outside the range considered fit for drinking purposes.

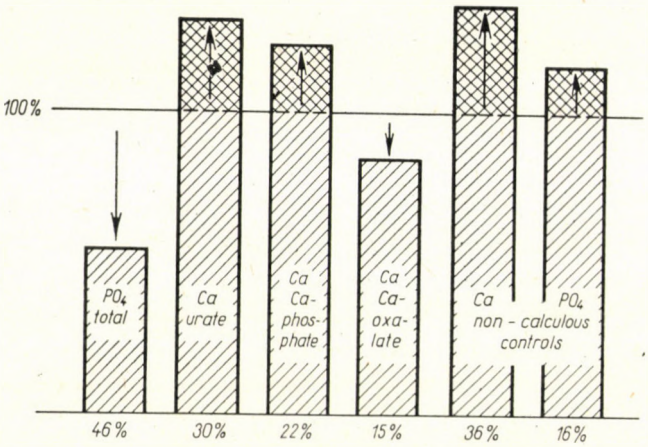


Fig. 2. Effect of Mg-load on electrolyte output correlated with the type of calculi

The hardness of the drinking water ranged in the remaining cases between 14 and 45 units; one third of the waters were unsuited for drinking.

By a joint evaluation of the serum Mg level and the findings of the drinking water tests we have arrived at the conclusion that the initiating cause of renal calculosis was the high Ca content of the water and hypomagnesaemia merely a secondary factor. Excessive intake of Ca inhibits the intestinal absorption of Mg and causes its elimination by the kidneys. This accounted for the presence of Mg in 50 per cent of the examined stones and also for the prevalence of hypomagnesaemia in our cases despite the high Mg content of the drinking water.

A similar effect was obtained by the oral administration of Ca by which it was intended to reproduce the stone forming effect of the hard drinking water. The results were remarkable. Urinary Mg excretion increased by 15 per cent, parallel with a slight reduction in the serum Mg level. At the same time, excretion of phosphates was doubled whereas the increase of Ca excretion was moderate. In short, ingestion of Ca had the same consequence as hard drinking water.

The present evidence raises the suspicion that ample fluid intake, generally adopted as a preventive measure against renal calculosis, may promote the formation of calculi instead of preventing it, if the incriminated drinking waters are used for this purpose.

Evidence in literature clearly lays down the indications for drinking cures. In the case of phosphate calculi identified by the analysis of surgically removed stones, ample fluid intake is unwarranted. We had to recognize this in our cases where the surgical removal of phosphate calculi followed by drinking cures was only too soon followed by recurrence. Ca-loading tests in which doubling of phosphate excretion was found, may be regarded as a model experiment reproducing the effect of hard water on stone formations.

Eighty-six patients were subjected to a Mg load for the study of the electrolyte changes thus produced (Fig. 2). A 46 per cent reduction in phosphate excretion was found throughout regardless of the type of the calculi. Excretion of Ca revealed the following changes. An increase by 30 per cent was found in the case of urate calculi (11 cases) which give no X-ray shadow. Calculi appearing as soft opacities on the radiogram, prevalently Ca phosphate stones (28 cases), were associated with a 22 per cent increase. In calculi recognizable by their sharp outlines (prevalently Ca oxalate) a 15 per cent reduction in the excretion of Ca was found. Mg-loading in non-calculous control subjects raised the excretion of phosphates by 16 per cent and that of Ca by 36 per cent (14 cases). This evidence confines the preventive value of Mg to oxalate calculi whereas the chances of this prevention are poorer in the case of Ca-phosphate calculi. In the case of urate calculi administration of Mg is not only useless but also harmful because it may lead to an additional deposition of Ca phosphate.

Our interpretation is in line with the finding that animals kept on a Mg-deficient diet developed glomerular and tubular degeneration with focal necrosis, resulting in renal calcification. We might reasonably connect these findings with the production of staghorn calculi, which in our 5 cases were invariably associated with hypomagnesaemia. Moreover, necrosis of the papillae was always to be found in cases of staghorn calculi in a large material. If on the evidence of animal experiments hypomagnesaemia is assumed to interfere with the nutrition of the tissues and so with that of the renal papillae, then papillitis or papillary necrosis initiating calculus formation must be regarded as secondary to hypomagnesaemia. The effect of massive Ca-intake discussed earlier in this paper is, obviously, contributive to this mechanism.

The results of the present study based on drinking water tests, analysis of calculi and Ca, P and Mg determinations, are by no means conclusive. They should be regarded as the first step in a more comprehensive scheme designed to establish the role of geographic conditions, more precisely, of drinking water, on the production of renal calculi.

REFERENCES

1. HANNA, S., NORTH, K. A. K., MACINTYRE, I., FRASER, R.: Brit. med. J. **2**, 1253 (1961).
2. HESS, R., MACINTYRE, I., ALCOCK, N., PEARSE, A. G. E.: Brit. J. exp. Path. **40**, 80 (1959).
3. KASHIVA, H. K.: Endocrinology **68**, 89 (1961).
4. KELLER, L.: Orv. Hetil. **105**, 1585 (1964).
5. LEHMANN, E.: Z. Urol. **57**, 321 (1964).
6. MACINTYRE, I.: J. Chron. Dis. **16**, 201 (1963).
7. RUGGENDORFF, E. W., COVALIU, T.: Z. Urol. **58**, 341 (1965).

Dr. Frigyes GÖTZ
Dr. Edit WÖLFER
Dr. László VÁRY

Pécsi Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinika, Pécs, Munkácsi u. 2. Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), p. 129—139 (1967)

CAROTENODERMIA

By

P. GRÓF, J. BODZAY and A. KOVÁCS

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received September 16, 1966)

Two cases of carotenodermia, induced by the excessive consumption of winter squash *(Cucurbita maxima Duch.)*, have been studied.

(1) The concentration of carotenoid in the serum of patients suffering from carotenodermia is many times higher than the normal value; it amounted in one of the observed cases to 2480 μg per 100 ml.

(2) It is the carotene which induces the rise of carotenoid level; the ratio of carotene and xanthophyll amounts to 9 : 1.

(3) The bulk (90 per cent) of the carotenoid mixture, accumulated in the horny layer consists of carotene; thus, the composition of the mixture is similar to that of the serum carotenoids. Carotenoids ingested with the food pass through the epithelium and reach the horny layer without a chemical change.

(4) It is suggested that the development of carotenaemia is caused by the insufficient functioning of an unknown selecting mechanism which is presumably seated in the intestinal wall. This dysfunction exists only in respect of carotene.

Epidermal stimuli (mechanical or photic) may influence the clinical picture of carotenodermia by intensifying the process of discoloration. Its probable mechanism is discussed in detail.

Carotenodermia is a harmless skin pigmentation occurring in individuals who consume excessive quantities of vegetables or fruits of high carotene content.

Carotenoid is the collective term applied to certain liposoluble pigments of vegetable origin. They may be divided into carotenes consisting of pure carbon and hydrogen and into xanthophylls containing also O_2. The structure of these compounds made up of 40 carbon atoms consists of 8 isoprene units and a system of conjugated double bonds. It is the number and position of these double bonds, as well as the number and linkage of the O_2 atoms which determine the character of these excessively diverse substances, including their colour in which all shades between yellow and dark purple are represented. Most of the carotenoids found in the animal organism originate from plants; up to now, β-carotene, lycopene, xanthophyll, capsanthine and violaxanthine have been identified (BIELIG, 1955).

The peculiar yellow pigmentation in carotenodermia is first noted in the palms and soles over the callous areas, in young children on the marginal parts. In mild cases the pigmentation does not spread beyond these regions and if it is generalized, these areas are the most intensively pigmented. Other sites of predilection are the nasolabial furrows, the wrings and the tip of the nose, the eyelids, the forehead, thus the prominent parts of the face which are rich in sebaceous glands and most exposed to light. The areas of junction (axillar or inguinal folds) or regions subject to mechanical irritation (elbow, groin) are further preferential sites of pigment deposits whereas the mucous

membranes and the nails are hardly ever affected. Carotenodermia is easily distinguished from jaundice by the absence of scleral pigmentation and pruritus. The possibility of quinacrine-jaundice may be ruled out on the basis of the history.

Carotenodermia, originally described by BAELZ in 1896, was shown in the following decades to be of nutritional origin and to be promoted by conditions associated with hyperlipaemia, such as diabetes, myxoedema, nephrosis, xanthomatosis with primary hyperlipaemia. In such conditions it may even arise with a normal carotene intake.

Though some of the chemical aspects of carotene turnover have been clarified, the regulatory mechanism of carotene metabolism in higher animals including man, furthermore the role of carotene in the organism as well as the character and amount of carotene deposited in the skin conditions are still unsolved problems.

Absorption of liposoluble carotenes depends on their state of distribution and solubility under the given conditions, furthermore on the amount of fats, phosphatides and tocopherol in the food, the presence of biliary salts and, last but not least, on the condition of the alimentary tract. In the absence of bile, no absorption of carotene is possible; desoxycholic acid is particularly apt to form a carotene—biliary acid complex. The importance of the fats contained in food lies in their influence on biliary excretion. Carotene is absorbed more readily from its emulsions than from oily solutions. This process is enhanced by lecithin. In individuals kept on a fat-free diet from raw or boiled carrots 2 to 5 per cent and from finely shred carrots 15 to 36 per cent of the carotene is absorbed while the rest is eliminated with the stools. From oily solutions absorption amounts to 30 to 50 per cent. Uptake of carotene largely depends on the character and amount of fats ingested simultaneously, though, according to ZECHMEISTER et al. (1935) there is a distinct selective tendency in higher animals. TUZSON (1936) regards the human species "as the prototype of those organisms which have the capacity of taking up both types of carotenoids, i.e. hydrocarbons and alcohols".

Though the three factors, uptake of carotene, its absorption from the alimentary tract, and the lipid concentration of the serum, determine the blood carotene level of healthy individuals consuming normal diets, these factors hardly account for certain features of carotenodermia. It is for instance unexplained why some family members of persons affected with carotenodermia develop no pigmentation, in other words why they present different serum carotene levels under identical dietary conditions.

The carotenoids absorbed from the alimentary tract are bound to serum lipoproteins, prevalently to the β-fraction which then assumes a yellowish hue. In addition to the blood serum, the subcutaneous fat tissue, the epidermal layer, and the sebaceous glands may also take a yellow hue. The carotenes are always found together with xanthophylls in the blood serum, in the ratio of 1 : 2 (LEVER [1963]). On the evidence of the findings in 227 healthy persons of ROSS and PARKER (1962) the normal serum carotene level is 153 ± 50 μg per 100 ml. Under normal conditions, some of the carotene absorbed from the alimentary tract reaches the horny layer and according to reflexion spectrographic investigations of EDWARDS and DUNTLEY (1939), is one of the five determinants of normal skin colour. MACKENNA et al. (1950), however, failed to demonstrate significant amounts of β-carotene and vitamin A in the acetone extract of fat tissue of the forearm. DEMOVSKY (1957) showed serum carotene to be excreted and partly converted into vitamin A by the sebaceous glands. This, however, does not occur unless carotene is introduced parenterally in

excessive amounts, large enough to maintain a serum level of 500 to 750 μg per 100 ml (GREENBERG et al., 1959). A further interesting fact emerging from these studies was that massive ingestion of carotene over months fails to raise the serum level beyond a certain value. When carotene preparations were being ingested in massive amounts, the serum level exceeded the initial value by 50 to 150 per cent at the end of the first month, but in the second and third months it persisted at that height or, in two thirds of the cases, it declined. The phenomenon was explained by the development of carotene tolerance which was ascribed to a regulatory mechanism of some kind; a theory proposed earlier by URBACH et al. (1952).

These investigations have undoubtedly thrown light on many aspects of carotene metabolism especially in respect to normal skin biology. Nevertheless, we still lack appropriate methods for a reliable identification and estimation of the carotenes normally found in the epidermis and the horny layer, and it is unknown what kind of carotene is deposited in the horny layer under conditions of carotenaemia and carotenodermia, and whether these kinds of carotene and those to be found in the serum are consistent with the gested carotenes. We hoped to gain more insight into these problems in the light of our own observations; from among these, two cases will be presented.

Case records

1. G. M., a 45-year-old female, was transferred to us from the medical department where she had been admitted with apparent jaundice. Medical and ophthalmological examinations revealed normal conditions. Apart from the jaundice the patient had no symptoms. Yellow pigmentation of the skin became apparent when she had been consuming 200 to 600 g baked pumpkins *(Cucurbita maxima Duch)* daily over four weeks. The clinical features revealed on admission were typical. There was a generalized yellowish pigmentation of the skin, particularly intense over the palms, the soles, the face and in a circumscribed area of both knees. Over the trunk there were intensively yellow streaks corresponding to the line of the waistband. On resuming normal food, the pigmentation slowly faded but it was still apparent after a few weeks.

2. H. S., a 36-year-old female, was admitted with relapsing labial herpes. On admission there was a yellow pigmentation of the palms, the soles, the face, the nasolabial furrows, the chin, and particularly of the forehead. Her daily dessert had been a moderate slice of baked pumpkin for the last fortnight. She was entirely symptom-free and not concerned with her yellow colour having experienced, "something of that sort" transiently also in the past. Apart from gastric anacidity, clinical investigations revealed normal conditions. On resuming normal food, the yellow pigmentation began to fade. When for experimental purposes to which she readily consented, she was then given 200 g baked pumpkin daily, in eight days the yellow pigmentation appeared again over the areas detailed above. At this point of time were the blood carotene determinations made.

In these patients, the following examinations were carried out.

(1) Serum carotene estimation in both cases.

(2) Identification of pigment isolated from the serum in both cases.

(3) In one of the cases isolation of pigment from the horny layer, fractionation and identification of the isolated pigment in one of the cases.

Methods

For the identification of carotenoids spectroscopy was applied. This highly sensitive and specific method allows the differentiation of carotenoids from any other type of pigment on the basis of the characteristic absorption bands. Instead of the full spectrum, the absorption maxima are determined. Their position and intensity depend on the configuration of the substance, the number and character of the functional groups, and on the solvent used. The absorption spectrum alone is, however, insufficient for the identification of individual components of a complex of carotenoids with closely related structures, as the absorption maxima overlap and form a broad unsharp band. The individual components have to be isolated in order to be identified beyond any doubt. A certain separation is provided by their partition between two different immiscible solvents. In a benzene—90 per cent methanol medium the carotene hydrocarbons pass into the benzene phase whereas the xanthophylls remain in the methanol phase (KRAUS—SORBY). Adsorption chromatography based on the specific adsorption affinity of the different molecules suits itself best for the separation of carotenoids. Binding of the xanthophylls with the greatest number of OH-groups is the strongest, in contrast to the carotenes whose functional groups are made up of double bonds. For this reason, β-carotene which has 11 conjugated double bonds inhibits a greater adsorption activity than does α-carotene with its 10 double bonds. Identification of the pigment fractions isolated on the chromatographic column is done by determining the absorption maxima. Our procedure was as follows.

1. Preparation of carotene extract. 2. Determination of carotene concentrations. 3. Determination of the absorption maxima. 4. Isolation of the pigment by chromatography, and identification of the pigment.

The carotene extracts were prepared by the method of ZECHMEISTER (1937). 10 ml serum is shaken vigorously with 20 ml ether, then 10 ml 30 per cent alcoholic KOH is added. After 24 hrs. when saponification is complete, the ether phase is separated and washed until alkali-free. After exsiccation with Na_2SO_4 it is evaporated to dryness in vacuum at 40° C; the residue is taken up in benzene. When carotene is extracted from epidermal scrapings, the skin sample is exsiccated, pulverized, saponified with alcoholic KOH, the carotene is transferred into ether and from this stage on treated as above.

For phasic separation the benzene solutions are shaken with an equal volume of 90 per cent methanol.

For estimations a Spekker type photometer was used. Extinction of the solution is measured by the aid of a filter No. 602. The calibration curve is prepared from β-carotene. For the determination of absorption maxima a grid-spectroscope was used (LÖWE—SCHUM) with benzene as the solvent. Chromatography of the pigment extract was performed on a hydrated lime adsorbent with a tube No. 2 (20 cm by 2 cm). The chromatogram is developed with benzene, the individual fractions are eluted with methanol and for the determination of absorption maxima the pigment is transferred into benzene.

Results

The amount of pigment extracted from carotenodermic serum amounted to 2480 μg per 100 ml in case No. 1, and 520 μg per 100 ml in case No. 2.

In order to identify the carotenes accounting for the increase in carotene concentration, the absorption spectra of the pigment extracts were determined. The absorption maxima were 480 mμ and 451 mμ in case No. 1, and 480 mμ and 450 mμ in case No. 2. On these grounds the extracted pigment was reliably identified as carotene. The carotenes accounting for the excess were isolated by means of chromatography. The chromatogram of the serum of case No. 2 showed a yellowish-pink top layer measuring 2 mm, followed by an empty layer 60 mm broad and a 4 mm layer very faintly orange in colour, whereas the other fractions were colourless. The column was cut into three portions,

the upper 20 mm (I), and (II) and (III) each of 80 mm; these were eluted with methanol.

The chromatogram of case No. 1 is shown in Fig. 1. The column was cut into three parts according to the scale seen on the left.

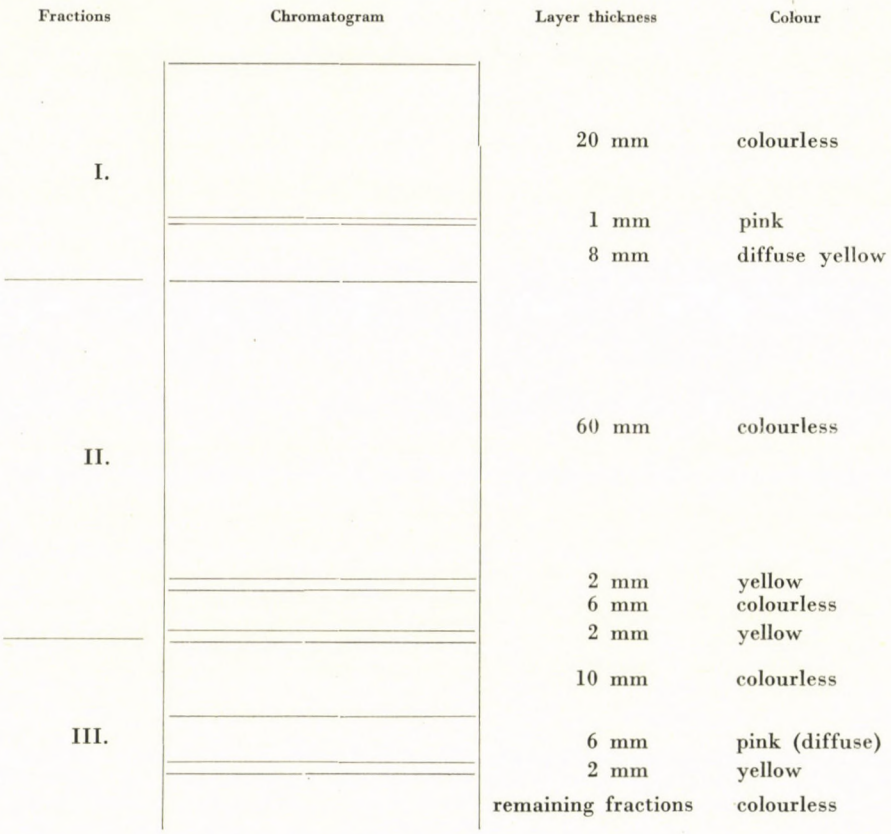


Fig. 1. Chromatogram of serum from patient H.M. (Case No. 1)

In order to identify the separated carotenes, the pigments from the methanolic eluates of the individual fractions were transferred into benzene and the absorption maxima were measured (Table I). The last column in Table I shows that the carotenes identified in this manner had made up the majority of the individual fractions. According to their phasic separation, 90 per cent of the carotenodermic pigments were epiphasic, thus carotene-hydrocarbons, whereas the pigments of the control serum were equally divided between epiphase and hypophase.

In Case No. 1, extracts were obtained from the horny layer scraped off with a scalpel from the most conspicuously pigmented sites (soles, knees).

Table I

Absorption maxima of benzene solutions of fractions separated by chromatography

Fraction	G. M. (Case No. 1)	H. S. (Case No. 2)	Identified type of carotenoid
I	478, 447	(478), (447)	Xanthophyll
II	482, 451	(483), 452	β-carotene
III	482, 451	—	β-carotene

The absorption maxima were at 484 and 454 mμ. On phasic separation these extracts showed the same pattern as those of serum, being epiphasic in 90 per cent. Thus, the pigment was identified as carotene.

Discussion

1. The serum carotene level in both our cases was many times the mean normal value found by Ross and Parker, i.e. 153 $\pm$ 50 per μg per 100 ml. The excessive level of 2480 μg per 100 ml, 13 or 14 times the normal value recorded in case No. 1 was the consequence of an average consumption of 500 g baked pumpkin daily for more than thirty days, representing a massive amount of carotene. In case No. 2 the serum carotene level was increased to threefold the normal value and pigmentation was less intense. It was interesting to note in this case how the experimental carotene diet was sufficient to produce carotenaemia and carotenodermia, and even more remarkable that in the patient's 18-year-old daughter a similar diet continued over fourteen days failed to induce pigmentation or to raise the serum carotene level to any significant extent.

2. The carotenoids of the serum were found to consist of 90 per cent carotene and 10 per cent xanthophyll, whereas according to Tuzson (1935) in pumpkins this proportion is 1 : 1. It has long been known that the distribution of carotenoids in animal and human tissues is different from that of the nutrients from which they are derived. For instance, lard is colourless whereas fowl or horse fat is yellow.

Zechmeister (1935) who has closely studied these relationships, recognizes a selective activity peculiar to the animal organism in the fact that the carotenoids contained in the food are utilized "without any apparent cause" in a manner which cannot be explained by individual variations but fit into well-defined species specific selective patterns. These are as follows.

1. The ingested carotenoids do not reach the fat tissue (pig). 2. The polyenic hydrocarbons are taken up whereas xanthophylls are not utilized (horse, cattle). 3. The converse may be the case (fowl). 4. Both types are present in the fat deposits (humans).

The specific character of this activity is well illustrated by the example of the horse whose vital organs contain, if any, only traces of xanthophyll, though in its fodder this very type of carotenoid is prevalent. On the other hand, the intensively yellow hen fat which contains 17 mg xanthophyll per kg is practically carotene-free. The distribution of carotenoids in human fat is also different from that in the food. The selective capacity of the human being is, however, quantitative rather than qualitative and therefore less obvious. As ZECHMEISTER asserts "all of the individual constituents making up the carotenoids of the food leave their marks in human fat tissue, but they are deposited here in a greatly changed proportion". His analysis of 18 kg pooled human fat yielded 38 per cent xanthophyll, 35 per cent carotene, 16 per cent lycopine and 11 per cent capsanthine though the only source of this latter was paprika used for seasoning.

As to the deposition of carotenoids, ZECHMEISTER draws a parallel between the behaviour of fat tissue and that of a chromatographic column. Both adsorbents bind polyenes the easier the more unsaturated bonds they contain. It has been shown by ZECHMEISTER that the carotenoids of the food reach the fat tissue without a chemical change and may be recovered from the fat in the same form as they occur in the food.

These findings confronted with the results of the present investigations suggest that susceptibility to carotenaemia or carotenodermia may be due to a disturbance of the selective mechanism outlined above. The selective capacity of the affected individuals is in all possibility inadequate for the maintenance of the necessary balance between absorption and elimination if carotenoid intake exceeds the usual amount. The failure to cope with the excess is restricted to carotene itself and does not affect the other carotenoids. In a general inadequacy of the selective capacity all that has to be expected is an uncontrolled absorption of carotenoids resulting in a higher serum carotene level, but by no means a shift in the pattern of the individual components comparable to that seen in carotenodermia. Carotenaemia or carotenodermia occurring in otherwise healthy individuals thus reflects a single anomaly of the selective capacity, exclusively in respect to carotene, the rise in the xanthophyll level being insignificant; it was 250 μg per 100 ml in our case No. 1 where the serum carotene level was 2500 μg per 100 ml, while it was about 50 μg per 100 ml in case No. 2 where carotenaemia was moderate.

3. This evidence was suggestive of a prevalence of carotene over carotenoids of other type in the horny layer, in the same manner as the in serum. As the horny layer contained 90 per cent β-carotene and 10 per cent xanthophyll, its carotenoid pattern is entirely congruent with that of the serum. It may be further inferred from these findings that the carotenoids pass the epithelial layer chemically unchanged and that the pigments ingested with the food preserve their original character also in their epidermal deposits. The lipid solubility of carotene and xanthophyll of the horny layer is the same and their proportion in the horny layer is primarily related to the concentration, or, more precisely, to the distribution of carotenoids, in the serum.

4. In addition to an anomaly of the individual's selective capacity and an excessive dietary carotenoid intake, external influences may also play a part in the arisal of carotenodermia. Thus, there seems to be a relationship between the sites or intensity of pigmentation and exposure of the skin to physical or chemical irritation. According to GANDY (1964) the sites of

predilection of carotenoid deposition are not only the horny layers of the palms or soles or the nasolabial furrows but also the areas particularly exposed to light. Sunlight thus probably promotes the deposition of pigments, in the same manner as does mechanical irritation, first of all pressure, as illustrated by the intensity of pigmentation over the classical pressure areas (knee, elbow, heel).

REISCH (1960) noted an isolated yellow patch on the palm of a patient after massive ingestion of saffron for two weeks. Microscopic examination revealed a thrombosed vessel in the centre of the patch. The surrounding area showed an intensive yellow pigmentation resulting from the deposition of crocethine, a carotenoid pigment specific of saffron. A patient observed by WOLF (1950) had been consuming carotene-rich foods in excessive amounts since his childhood. His palms, soles, fingers and nails were bright yellow, and there was an intense pigmentation on the lateral digital surfaces, on both sides of the neck, and on the areas corresponding to the shoulderstraps of underwear. In the author's view this pattern of pigment deposition would be consistent with a transport of pigment by the blood stream. KAUPE (1919) noted a faint yellow pigmentation on the face, the alae nasi, the forehead, occasionally over the upper part of the neck in babies receiving carrots. The pigmentation, however, affected but a small proportion of the babies given the same food and ceased rapidly as soon as the carrots were omitted. KLOSE (1919) who also noticed a pigmentation of the same kind in babies when carrots had been added — often for the first time — to their food, ascribed this to a deposition of a liposoluble pigment present in carrots. The observation that the changes were confined to areas exposed to intensive light, in the first line to the face, and that they occurred prevalently in summer, particularly after continued exposure to sunlight, has been interpreted as being due to the influence of light.

These data and the similar observations by RYHINER (1921) are duly quoted by KAUFMANN (1933) interpreted in a different way. The prevalence of pigmentation in summer might be due to the higher carotene content of vegetables in this season rather than to sunlight, or certain connections might exist between perspiration and skin pigmentation, etc.

From the present observations it is worthy of note that patient No. 1 who exhibited pigmented areas on both knees, had often been kneeling, as shown also by epidermal thickenings over these areas. On the trunk where the pigmentation was uniform, there were more intense yellow streaks along the pressure-lines of the waistband of the underwear.

It is suggested by the quoted data as well as by the present observations that cutaneous irritations of various sources (mechanical, photic or chemical) may enhance the deposition of pigment. This phenomenon is similar to a number of dermatological processes in which various physical and chemical stimuli play a decisive part in the production and localization of symptoms. In all these processes arising in normergic or allergic conditions, the responsible substance, whether of external origin or produced in the organism, reaches the skin through the blood stream and the sites of irritation where it is deposited in larger amounts and where it produces characteristic changes are the areas exposed to irritation. Our investigations into the mechanism of skin stimuli (1944, 1945, 1956, 1959) suggest that this process falls into two phases. The first is marked by a release of histamine stored in the tissues, especially in the mast cells, in a preformed, biologically inactive state, a process accompanied by capillary dilatation, increased capillary permeability and RES activation, this latter phenomenon being well known from the investigations of JANCSÓ (1941, 1947, 1955). These local changes of the tissues set the stage for the

second phase when the responsible substance bound to certain serum protein fractions leaves the capillary bed at the site of the lesion to be deposited there in increased amounts.

There is general agreement that histamine mobilization by various mechanical and chemical skin stimuli is due to a direct influence of these factors whereas the release of histamine under the effect of sunlight or ultraviolet light is believed to be secondary to the chemical changes taking place in the epidermis. This seems to apply, however, mainly to the short waves of ultraviolet light (UVB) whereas the long waves of ultraviolet light (UVA) capable of penetrating the skin presumably have a direct histamine mobilizing effect. Our observations in respect to the elective sensitivity of mast cells to ultraviolet light and their gross damage by long wave (350 and 375 mμ) ultraviolet light both *in vivo* and *in vitro* support this probability (in press).

In the light of this evidence, deposition of pigment in carotenodermia in areas of exposure to mechanical or photic skin irritation may be interpreted in the following manner. The liposoluble carotenes are known to be attached to serum lipoproteins and transported by the blood stream as a carotene-lipoprotein complex. GREENBERG et al. (1959) were able to identify typical amber-coloured carotene granules in the stratum corneum, the dermis, the circumpapillary areas, and in the follicles near the orifices of the sebaceous glands in case of excessive dietary intake of carotenoids. Pigmentation of the skin at the sites of irritation in carotenodermia and natural disposal of carotene through ordinary pathways differ only in intensity, not in character. Histamine released under the influence of stimuli irritating the skin causes local microcirculatory alterations which favour the passage of circulating carotene through the capillary walls and its deposition in the affected areas.

In the following phases of this process carotene does not share the fate of other substances thus far studied (large-molecular dyes, bacteria, fungi, etc.). The divergence lies in the chemical properties of carotenoids, namely in their lipid solubility and their stability in the organism. They are stored in the horny layer and in the sebaceous glands of high lipid content instead of reticuloendothelial or other connective elements. In other words, their storage is solely determined by the conditions of solubility. It is due to their stability that they do not change their chemical character during their passage through the body and that carotene ingested with the food may be recovered from the horny layer in its original form. The skin rids itself from its carotene deposits by the process of desquamation, apart from a fraction of the pigment converted to vitamin A in the sebaceous glands.

*

We are indebted to Professor L. CHOLNOKY, Director of the Chemical Department, University Medical School, Pécs, for advices and assistance in the study.

REFERENCES

BAELZ, E.: Über eine eigentümliche Hautfärbung durch reichlichen Mikangenuß (Aurantiasis cutis), 1896. Cit. KAUFMANN, E. A.

BIELIG, H. C.: Carotinoide und A-Vitamine. In: Lang, K.—Lehnartz, E.: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Springer, Berlin 1955. Vol. III/2, Pp. 954—1068.

CORNBLEET, T., POPPER, H.: Properties of human skin revealed by fluorescence microscopy. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **46,** 59—65 (1942).

EDWARDS, E. A., DUNTLEY, S. Q.: Pigments and color of living human hair. Amer. J. Anat. **65,** 1—33 (1939).

EDWARDS, E. A., HAMILTON, B. J., BUNTLEY, S. Q., HUBERT, G.: Cutaneous vascular and pigmentary changes in castrate and eunuchoid men. Endocrinology **28,** 119—128 (1941).

GANDY, D. T.: Carotinemia and carotinodermia. Med. Rec. (Houston) **57,** 274—275 (1964).

GREENBERG, R., CORNBLEET, T., DEMOVSKY, R.: Conversion of carotene to vitamin A by sebaceous glands. Arch. Derm. **76,** 17—23 (1957).

GREENBERG, R., CORNBLEET, T., JEFFAY, I. A.: Accumulation and excretion of vitamin A-like fluorescent material by sebaceous glands after the oral feeding of various carotenoids. J. invest. Derm. **32,** 599—604 (1959).

GRÓF, P.: Die Funktionsänderung des Reticuloendothels der Haut durch chemische Reize. Dermatologica (Basel) **90,** 105—123 (1944).

GRÓF, P.: A bőr reticuloendotheljének működésváltozása vegyi ingerek hatására. Magy. Orv Arch. **45,** 355—372 (1944).

GRÓF, P.: Die Wirkung thermischer Reize auf das Retikuloendothel der Haut. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **35,** 289—301 (1945).

GRÓF, P.: Beiträge zum Wirkungsmechanismus der Hautreize. Arch. klin. exp. Derm. **202,** 183—198 (1956).

GRÓF, P.: Vegyi- és hőingerek hatása a bőr histamintartalmára. Thesis, Budapest 1959.

GRÓF, P., K. ALLER, M., G. ÁGOSTON, I., BODZAY, J., B. CSEH, A., M. SZÁDVÁRY, M., R. TÓTH, K.: Ép és sensibilizált hízósejteken végzett kísérletek. Meeting of Hungarian Dermatological Association, Budapest 1962.

GRÓF, P., K. ALLER, M., G. ÁGOSTON, I., B. CSEH, A.: UV-fény hatása a hízósejtekre in vitro. Bőrgyógy. Vener. Szle **40,** 3—11 (1964).

GRÓF, P., BODZAY, I., KOVÁCS, A.: Adatok az UV-fény hatásmódjához. UVA-sugarak hatása a hízósejtekre in vivo. In press.

JANCSÓ, M.: Sichtbarmachung von Histaminwirkungen in den Geweben. Ber. ges. Physiol. **126,** 475 (1941). Meeting of Physiological Association, Debrecen 1941.

JANCSÓ, M.: Histamin: a reticulo-endotheliális sejtrendszer élettani aktivátora. Orv. Lap. 3, 1025—1030 (1947).

JANCSÓ, M.: Speicherung. Akademie Verlag, Budapest 1955. P. 302.

KAUFMANN, E. A.: Infektions- und Tropenkrankheiten. Pigmentierungen nach akuten Exanthemen und Erythemen. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ed.: J. Jadassohn. Springer, Berlin 1933. Vol. IV/2, Pp. 1011—1221.
Aurantiasis cutis, *ibidem*, Pp. 1090—1103.

KAUPE, W.: Hautverfärbung bei Säuglingen und Kleinkindern infolge der Nahrung. Münch. med. Wschr. **66,** 330—331 (1919).

KLOSE, E.: Hautverfärbung bei Säuglingen und Kleinkindern infolge der Nahrung. Münch. med. Wschr. **66,** 419 (1919).

LEVER, F. W.: Ablagerungskrankheiten körpereigener Stoffwechselprodukte. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Ed.: A. Marchionini. Springer, Berlin 1963. Vol. III/1, Pp. 43—265. Carotinosis (Carotinämie, Aurantiasis cutis, Xanthosis), *ibid.* Pp. 232—237.

MACKENNA, R. M. B., WHEATLEY, V. R., WORMALL, A.: The composition of the surface skin fat ("Sebum") from the human forearm. J. invest. Derm. **15,** 33—47 (1950).

REISCH, M.: Localized carotenoid pigmentation (Aurantiasis). Arch. Derm. **82,** 820—821 (1960).

ROSS, G., PARKER, J. G.: Serum carotene concentration in normal individuals and its clinical interpretation. N. Y. State J. Med. **15,** 3384—3389 (1962).

RYHINER, P.: Pseudoikterus bei Säuglingen und Kleinkindern nach carotinoidreicher Nahrung. Jb. Kinderheilk. **94,** 225 (1921).

TUZSON, P.: Néhány állati zsír lipochromjáról. Magy. kém. F. **40,** 162—168 (1934).

TUZSON, P.: A sütőtök festékei: "cucurbiten" és "cucurbitaxanthin". Magy. kém. F. **41,** 1—4 (1935).

TUZSON, P.: Vizsgálatok az emberi és állati máj lipochromjáról. Pécsi Egyetemi Nyomda, Pécs 1936. P. 35.

URBACH, C., HICKMANN, K., HARRIS, P. L.: Effect of individual vitamins A, C, E and carotene administered in the blood. Exp. Med. Surg. **10,** 7 (1952).

WOLF, CH.: Xanthine pigmentation of the palms and soles. Arch. Derm. Syph. (Chic). **61,** 131—132 (1950).

ZECHMEISTER, L.: Carotinoide höherer Pflanzen (polyen Farbstoffe). In: Handbuch der Pflanzenanalyse Ed. G. Klein, Springer, Wien, **3,** 1240—1350 (1932).

ZECHMEISTER, L., TUZSON, P.: Zur Kenntnis des Lipochroms höherer Tiere und des Menschen. Naturwissenschaften **23,** 680—685 (1935).

ZECHMEISTER, L.: Über die chromatographische Bestimmung des Provitamins A. Fifth Int. Congr. of Agricultural Industry. Scheveningen 1937.

Dr. Pál GRÓF
Dr. János BODZAY
Dr. Antal KOVÁCS

Department of Dermatology, University Medical School, Pécs, Attila u. 14. Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), p. 141—152 (1967)

EARLY COMPLEX DIAGNOSTIC APPROACH TO HAEMATEMESIS AND/OR MELAENA

By

A. HÁMORI, T. NEMES, Z. BIBOR, J. RÜLL and O. SINKÓ

SECOND DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received September 16, 1966)

Early aetiologic diagnosis in cases of massive haemorrhage from the upper alimentary tract has been attempted in 126 cases. From the evidences of coagulogram, immediate oesophagoscopy, gastroscopy, and early or semi-early X-rays a correct diagnosis has been achieved in 89 per cent. Six cases were misdiagnosed. In eight cases the source of bleeding remained unidentified. The finding of gross rugal congestion and hypertrophy connected these haemorrhages with a minor alcoholic gastritis which may have healed by the time of endoscopy. Influenza constituted no precipitating factor, the influenza complement fixation test being positive in one case only.

The early complex diagnostic procedures had no adverse effects, haemorrhagic shock or advanced age are no contraindications.

Early aetiologic diagnosis of haematemesis and/or melaena provides for aetiologic treatment which is the most efficient means of avoiding unnecessary partial gastrectomy, on the one hand, and lethal haemorrhage from gastro-oesophageal varices on the other.

Correct management of massive haemorrhage arising in the upper gastrointestinal tract represents a difficult task. The pitfalls of the conservative methods are as hard to avoid as those of emergency surgery. This calls for the mobilization of every diagnostic possibility to find the cause of the haemorrhage. Our first results have been reported in 1959 [10]; they essentially agree with those advocated by PALMER and SCOTT (1955) [16], AVERY JONES (1959) [1], and KRENTZ (1960) [15].

The diagnostic lines laid down by us have not found general acceptance. The adepts of the policy of active diagnosis generally concentrate upon one single method, for instance on early gastroscopy or early radiography while taking a definite line against the other procedures. UNGEHEUER [18] went so far as to assert that in the case of massive gastrointestinal haemorrhage any diagnostic attempt represents an unnecessary risk, apart from causing loss of time and yielding false results. In opposition to these unitarian and nihilistic attitudes the present study intends to give voice to the conviction that the very danger of death by blood loss calls for utmost immediate diagnostic activity.

Our observations relate to 126 patients referred to our Department for haematemesis and/or melaena from 1958 onward. The diagnostic methods included

1. History and physical examination;
2. Investigations for haemorrhagic diathesis;
3. Immediate oesophagoscopy;
4. Immediate gastroscopy;
5. Early and semi-early X-rays.

It will now be attempted to outline the advantages and shortcomings of all these methods.

History and physical examination

History reveals the fact of haemorrhage and offers some information about its degree. The usual pitfalls are "pseudohaematemesis" and "pseudomelaena". Some patient while relieving his stomach of an overload of red wine in the poorly lit toilet of the public house, may mistake the vomit for blood. Some other who has had recurrent haemorrhages from a duodenal ulcer, may over-indulge in blood-sausage and run to the physician on the next day in alarm with a sample of black stools. The reverse may, however, also occur. In one of our patients the only complaint had been palpitation interpreted as being due to acute myocarditis. But for the presence of stains of tarry stools on his underclothes, the cause of the symptoms would have remained undetected. Many semi-educated people will connect their dark stools with over-indulgence in black coffee.

The history will reveal the possible precipitating factors, such as stress situations, alcoholism, ulcerogenous drugs, salicylates, reserpine, butazolidine, corticosteroids, certain antibiotics. A particularly valuable clue is a history of peptic ulcer or its perforation. A palpable mass in the abdomen or enlargement of both liver and spleen leave little doubt about the origin of the haemorrhage.

In our experience history is uninformative, or conflicting or even misleading in 50 per cent of the cases. Physical examination is negative in more than 75 per cent.

Investigations for haemorrhagic diathesis

At admission the following examinations are carried out: bleeding time, clotting time, platelet count, retraction of blood clot, Quick's prothrombin time, complete coagulogram according to GERENDÁS; capillary function tests (BORBÉLY, GÖTHLIN, tourniquet test), liver function tests (thymol turbidity, gold sol flocculation, alkaline phosphatase), non-protein nitrogen, and blood samples are taken for the influenza complement fixation test.

The simple clinical tests usually suffice for the detection of clotting disturbance; identification of its character requires a full coagulogram. For instance, in one of our cases it was on this evidence alone that we were able to identify haemophilia type B as the cause of the haemorrhage. Obviously haemophilia, as well as thrombopathic anomalies, exclude any surgical intervention and call for conservative treatment. Fig. 1 shows the gastric mucosa of a patient with myeloid leukaemia who died in consequence of thrombocyto-

Fig. 1. G. L., 45-year-old ♀. Gastric manifestation of thrombocytopenic haemorrhage, chronic myeloid leukaemia

pathic haemorrhage. Obviously any further diagnostic procedure would have been futile.

The prothrombin test often presents problems. The level may vary in cases of massive haemorrhage and there are no means to decide when it is necessarily pathologic. At 20 per cent it is most certainly so, on the other hand, even values of 50 or 60 per cent may be connected with gastric haemorrhage in the case of hepatic cirrhosis where portal stasis constitutes an additional precipitating factor. Conversely, prothrombin activity may be nil, yet the patient may bleed from gastro-oesophageal varices, as it did in one of our cases. Haemorrhages in hepatic cirrhosis may have various causes, e.g. low prothrombin level, varices, exulcerated tumour, hepatogenic ulcer, etc. For this reason, even with low prothrombin levels it is imperative to pursue the investigations for other possible causes of the bleeding.

Immediate oesophagoscopy

The decision to pass down a straight inflexible oesophagoscope with the patient bleeding is not all too easily made. When we did it for the first time it was in the face of deep-rooted traditions. Even today the procedure has very few adepts all over the world. KATZ et al. [14] recommend a flexible oesophagoscope, DESNEUX [7] advocates intubation anaesthesia to facilitate introduction. We use an inflexible tube introducing it in local anaesthesia. Paradoxical as it may seem, haemorrhagic shock makes this procedure easier owing to the patient's apathy. Advanced age is no obstacle, in fact it makes — again quite paradoxically — the task even easier by the reduction of reflex irritability with advancing years. The procedure is carried out in the endoscopic laboratory under the cover of blood transfusion, all preparations being made for operation.

Oesophagoscopy is invaluable in the detection of oesophageal varicosity. Various other methods have been advocated for this purpose, such as X-rays, spleno-portography, spleen-pulp manometry, fluorescein-thread-test, estimation of blood ammonium level, etc., but no indirect procedure can be compared in its informative value to the direct visualization of varices where a clear picture may be gained about the length, number, and course of the distended veins. Oesophagoscopy is, furthermore, the only means of detecting superficial oesophageal ulcers as it did, in fact, in two of our cases. The very negativity of the oesophagoscopic finding provides a valuable clue, directing the search for the source of the bleeding to the gastrointestinal regions situated below the cardia.

A source of error lies in the fact that gastro-oesophageal varices generally rupture inside the stomach. This was the case in all of our six patients bleeding from ruptured varices. Consequently, we could not identify the site of rupture though we duly visualized the distended veins. This illustrates that the diagnosis of bleeding from varices rests in the majority of the cases on logical conjecture rather than on direct identification. This is why we were misled by the finding of oesophageal varicosity in two cases connecting it erroneously with the haemorrhage. In fact, its source had been a tumour of the gastric fundus in the first case and a gastric ulcer in the second.

Immediate gastroscopy

Gastroscopy is by no means free from hazards. In the 49,000 cases collected by AVERY JONES et al. [2] from the world literature there were 50 oesophageal and 9 gastric perforations, beside other complications. The flexible gastroscope devised by WOLF and SCHINDLER greatly reduces these dangers. By its aid various authors have carried out early gastroscopy, in Hungary

BENKŐ et al. [4, 5, 6] in the first or second week following massive haemorrhage. Personally we undertook it under the cover of antishock measures in the very first hours after admission of the bleeding patient. In support of this activity, we may allege today quite a number of observations.

What has this examination to offer? First of all, it permits direct visualization even of widespread alterations of the gastric mucosa, e.g. multiple bleeding erosions, and it makes it possible to differentiate benign from malignant ulcers. It can be seen whether the lesion is still bleeding or whether a clot has already formed on its surface. In one of our cases, the bleeding was seen to pulsate synchronously with the arterial pulsations.

The method has the following limitations.

(1) Obliteration of the front lens by blood or mucus;
(2) Air-intolerance;
(3) Over-flexion of the instrument;
(4) The site of the lesion may be outside the visual field of the WOLF—SCHINDLER gastroscope;
(5) The gastric mucosa may be covered with blood.

One of the major shortcomings of gastroscopy is that it does not cover the region of the cardia, the preferential site of gastric varices and of acute ulcers with prevalently fatal haemorrhages. The fiberscope is designed for the visualization of these areas. As to duodenal ulcer, though regurgitation of blood through the pylorus is suggestive of its presence, its verification rests on X-ray evidence.

In one case, a blood clot covering the exulcerated area led us to misdiagnose a malignant tumour for a benign ulcer. Visualization is facilitated by previous cautious lavage of the stomach with ice-water. PALMER and SCOTT [16] use water for this purpose, personally we prefer saline.

Early and semi-early X-rays

At first, X-ray examination was attempted on the tenth day after haemorrhage, but the patients collapsed when standing upright, so it was given up. In his handbook SCHINZ [17] also warns against early diagnostic X-rays after gastrointestinal haemorrhage and reserves this procedure for exceptional cases. HAMPTON [13] finds it safe enough when the haemorrhage has ceased, with the patient in the recumbent position, but compression on the abdomen should be avoided. In Hungary, ERDÉLYI [8] does not warrant the procedure before the fourteenth day while FIGUS and IVÁNYI [9] are slightly less cautious. Personally we do not hesitate to carry out diagnostic radiography within the first 24 hours when blood volume has been restored by continuous transfusion and the erythrocyte count approximates 4 million. The patient is reclined to

45°, or, if necessary, made to stand in the upright position avoiding, however, abdominal compression. The X-rays permit to detect circumscript changes first of all in the duodenum. By asserting (1) that the blood clot generally does not blur the radiographic evidence by filling out the ulcer, and (2) that X-ray examination does not provoke a recurrence of bleeding we combate dogmatic beliefs which die hard.

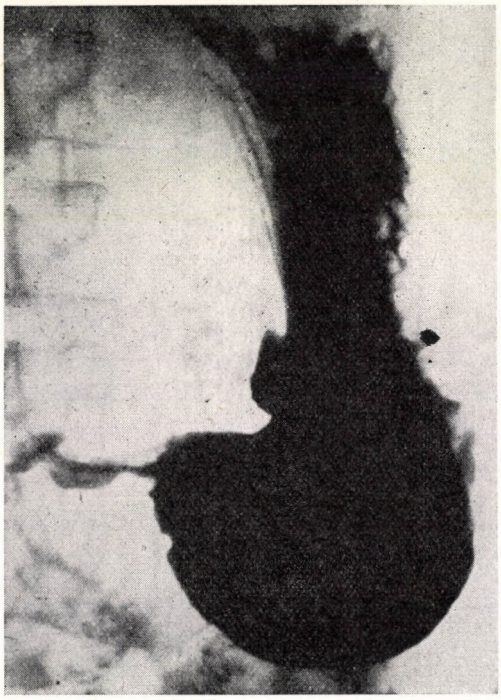


Fig. 2. V. L., 66-year-old ♀. Gastric ulcer. Early X-rays

The ulcer of the lesser curvature seen in Fig. 2 has been identified by early radiography. The patient, a 66-year-old woman, had been unfit for operation because of mitral stenosis and died with circulatory failure 24 hrs. after the onset of haemorrhage. Confrontation of X-rays and post-mortem findings seen in Fig. 3 shows that the radiographic evidence was fully congruent with the morphology of the ulcer and that the gastric mucosa suffered no damage by the procedure.

Since the use of a distinctor is not permissible, negative X-ray findings call for a repeated study in 10 to 14 days. This we call "semi-early radiography". The procedure has failed us in the following three cases.

1. Duodenal ulcer had been suspected on indirect evidence. Autopsy revealed two small ulcers of the fundus as the sources of haemorrhage.

2. A duodenal tumour was suggested by disturbances of passage, later a postbulbar ulcer was found to be responsible for the haemorrhage as well as for the disturbance of passage.

3. Duodenal deformity interpreted as duodenal ulcer was found at surgery to be due to duodenal polyposis, this having been responsible for the haemorrhage.

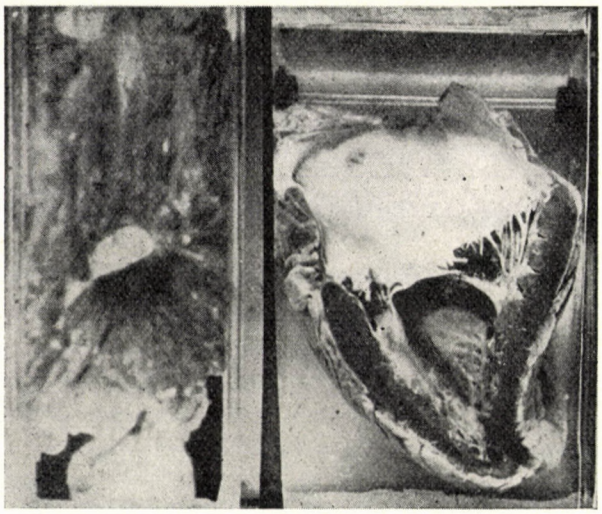


Fig. 3. Post-mortem finding of gastric ulcer seen in Fig. 2 (left side). Buttonhole stenosis (right side)

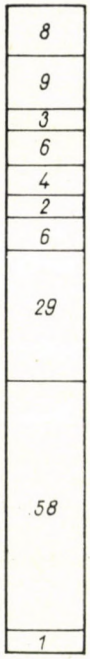


Fig. 4. Cause of upper gastro-intestinal haemorrhage in 126 patients.

8 Unidentified — 9 Haemorrhagic diathesis — 3 Multiple haemorrhagic erosions of gastric mucosa — 6 Gastro-oesophageal varices — 4 Gastric tumour — 2 Erosions of oesophagus — 6 Jejunal ulcer — 29 Gastric ulcer — 58 Duodenal ulcer — 1 Duodenal polyposis

Results

Results are seen in Table I. The methods outlined in the foregoing do not replace each other. In some cases it is endoscopy, in others X-rays which help to detect the source of haemorrhage.

Oesophagoscopy reveals varicous veins, gastroscopy permits to visualize gastric changes of widespread nature whereas focal lesions, first of all gastric or duodenal ulcers, are best studied by means of X-rays.

Table I

Results of examinations

	Number of investigations			
	Total	Positive	Negative	Erroneous*
Coagulogram	76	11	65	
Immediate oesophagoscopy	88	8	78	2
Immediate gastroscopy	78	19	58	1
Early X-rays	79	59	17	3
Semi-early X-rays	27	22	5	
Influenza complement fixation test	70	1	69	

* Final diagnosis was based on data obtained during haemorrhage, the clinical course and the surgical or post-mortem findings.
Surgeon: Prof. T. G. KARLINGER
Pathologist: Prof. G. ROMHÁNYI

The columns of the diagram represent the distribution of cases according to aetiology.

The complex diagnostic approach has led to correct diagnosis in 89 per cent of the cases. It must be noted that indirect signs of ulcer were also evaluated. Six cases out of 126 were misdiagnosed. In 8 cases the source of haemorrhage was unidentifiable, but it is attributed to alcoholic gastritis. Haematemesis was shown by BENEDICT [3], but not duly realized ever since, to be common in alcoholics. Early gastroscopy shows unspecific changes of gastritis. The history of these patients often revealed over-indulgence in alcoholic drinks to which popular belief attributes a curative value in common cold. The folds of the gastric mucosa were grossly congested and thickened. This finding of alcoholic gastritis is definitely compatible with the occurrence of haemorrhage though being negative as concerns identification of its source.

No close correlation was found between influenza and haematemesis or melaena. The influenza complement fixation test was positive in one out of 70 cases only.

The complex diagnostic procedure had no adverse effect of any kind.

Diagnostic program

Today we have sufficient experience to lay down the following diagnostic program: Investigations for haemorrhagic diathesis, immediate oesophagoscopy and gastroscopy, and, under the cover of transfusion, early X-rays.

We might start with the X-rays reserving gastroscopy for the eventuality of a negative finding. Such a policy, while possibly saving the patient an un-

necessary instrumental intervention, may on the other hand cause a delay in diagnosis, jeopardizing the outcome. This strongly recommends oesophagoscopy as the first step and makes it even imperative when red blood suggestive of a ruptured varicosity has been vomited.

Endoscopy is contraindicated in 1. Haemophilia or thrombocytopathy; 2. lack of cooperation by the patient; 3. chest deformities; 4. intractable cough; 5. heart failure; 6. oesophagostenosis; 7. aneurysm of the abdominal aorta.

Early radiography has no contraindication if HAMPTON's [13] or our technique is observed. On the other hand it is as useless as any other diagnostic procedure if a life-saving intervention is outside the possibilities, for instance in semicomatose patients with hepatic cirrhosis. Over the age of 90 years we abstain from operation.

Technical details

At admission the immediate task is to carry out the capillary tests and to take blood samples for the detection of haemorrhagic diathesis. In the meantime transfusion of blood is started. Morphine 20 mg + atropine 1 mg is given. This is followed one hour later by oesophagoscopy after anaesthesia of the pharynx with 0.5 per cent tetracaine spray. Visualization of varicosity terminates the endoscopic procedure and calls for urgent operation consisting of ligature of the bleeding vein and of the V. coronaria gastrica. No shunt operation is considered at this moment. If no varicosity is seen, an Ewald—Boas-tube is passed with the patient in the left lateral position, careful gastric lavage with ice-cold saline is started and continued until the washing fluid returns relatively clear. The saline is infused into the stomach in 200 ml portions by the aid of a balloon serving for the removal of gastric contents. Then gastroscopy is performed. If the source of bleeding is still undetected, further 2000 to 3000 ml blood are transfused until the erythrocyte count has reached 4 million. Blood counts are being checked at close intervals so as to avoid over-transfusion. Next morning X-rays are made with the patient reclined to 45° instead of being placed in the recumbent position as suggested by HAMPTON [13]. He may even be made to stand upright for a short time if enough blood has been transfused. Palpation should be avoided under any circumstance. If the investigation has been uninformative, it must be repeated in 10 to 15 days, this time by the use of compression. Personally we prefer a compression tube to a distinctor.

Therapeutic aspects

Early recognition of the cause of gastrointestinal haemorrhage is the prerequisite of aetiologic management. In our opinion, bleeding varices call for surgery which must be as urgent as possible if it is to be life-saving. In the case of a bleeding ulcer, on the other hand, we avoid immediate surgery if possible. Haemorrhagic diatheses, clotting disturbances call for blood transfusions, local application of thrombin, or platelet transfusions or intravenous administration of antihaemophilic globulin.

The failure of conservative treatment is no indication for surgery. Emergency operations carried out too late, apart from being unsuited, bear a sad

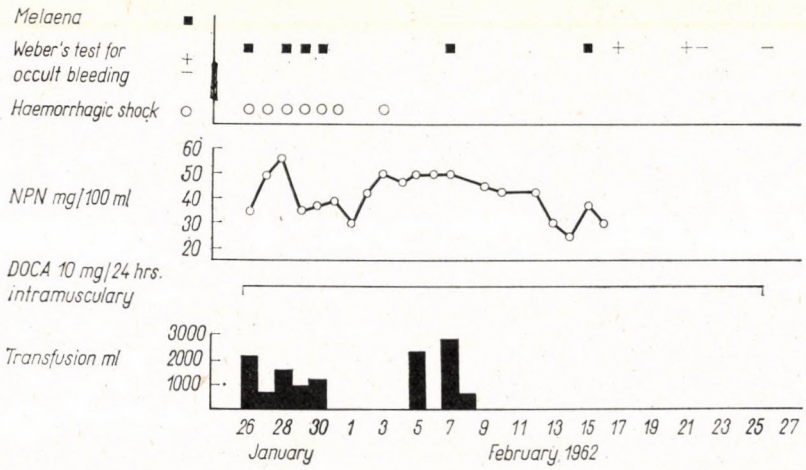


Fig. 5. S. I., 22-year-old ♂. Duodenal ulcer. Recurrent bleeding. Early diagnosis prompted a conservative attitude. Complete recovery was achieved

testimony to this. Injudicious application of partial gastrectomy is not only useless but also bound to increase the number of gastric invalids. The policy of random resection is indefensible.

Immediate endoscopy and early X-rays are particularly rewarding in the following cases: 1. Erosions; but for urgent endoscopy, these lesions would pass unrecognized owing to their rapid healing tendency. 2. Gastro-oesophageal varices. 3. Malignant tumours. 4. Peptic ulcers with recurrent haemorrhages. Surgery may possibly be avoided even after the second haemorrhagic shock if the site and character of the lesion warrant this attitude. The following case was illustrative.

A 22-year-old male was admitted to our department with massive haemorrhage from the upper gastrointestinal tract. On admission he was pale,

sweating, he had tachycardia and an erythrocyte count of 2,800,000. The coagulogram was normal. Immediate endoscopy showed occasional pinpoint bleedings over the antral mucosa. Early X-rays revealed ulcerogenic deformity of the duodenum. The site and character of the lesion as well as the age of the patient prompted a conservative treatment. Melaena recurred six times and required blood transfusions totalling 12.3 litres. The progress of the case is seen in Fig. 5. Control X-rays on the 2nd March 1962 revealed converging mucosal folds at the bulbar basis and in the oblique position an ulcer niche appeared in profile on the posterior wall of the duodenum. Four weeks later, the ulcer had dwindled to a minor duodenal deformity.

The leading article of Lancet of February 26, 1966, quotes the view of various authors that duodenal ulcer is less liable to death than gastric ulcer by blood loss. It is, however, difficult to substantiate this claim. At any rate, early diagnosis of either is of great help to the surgeon, as the exact location of the ulcer will save him the delay caused by gastrotomy and by finding the acute lesion.

It is also to be mentioned that early diagnosis of a bleeding peptic ulcer raises the possibility of its management with DOCA. HÁMORI et al. [11, 12] have found this drug completely to inhibit the formation of duodenal ulcer and, to a great extent, that of gastric ulcer induced by cinchophen in the dog.

The objective which we are pursuing by our complex diagnostic approach is briefly this: No patient should be exposed to unnecessary surgery, nor should he be sacrificed to an undue conservativism.

*

Acknowledgement. We are indebted to DR. I. DÖMÖK, State Institute of Hygiene, Budapest, for performing the influenza complement fixation tests.

REFERENCES

1. AVERY JONES, F.: Haematemesis and melaena. A commentary on diagnosis. Balneologia et balneotherapia. Karlovy Vary 1959, p. 163.
2. AVERY JONES, F., DOLL, R., FLETCHER, C., RODGERS, H. W.: Lancet **1**, 647 (1951).
3. BENEDICT, E. B.: Amer. J. Roentgenol. **47**, 254 (1942).
4. BENKŐ, G., SZAKÁCS, D.: Orv. Hetil. **96**, 1024 (1955).
5. BENKŐ, G., SZAKÁCS, D.: Orv. Hetil. **99**, 850 (1958).
6. BENKŐ, G., TÉNYI, J.: Z. klin. Med. **156**, 396 (1960).
7. DESNEUX, J. J.: Arch. Mal. Appar. dig. **48**, 53 (1959).
8. ERDÉLYI, J.: Orv. Hetil. **93**, 635 (1952).
9. FIGUS, A., IVÁNYI, J.: Orv. Hetil. **100**, 356 (1959).
10. HÁMORI, A., NEMES, T., BIBOR, Z., RÜLL, J.: A haematemesis, illetve melaena differenciáldiagnosisa. (Differential diagnosis of haematemesis and melaena.) Congress of Gastroenterology, Parád 1959, p. 17.
11. HÁMORI, A., NEMES, T., ILLYÉS, T.: Excerpta med. Int. Congr. Ser. **51**, 259 (1962).
12. HÁMORI, A., NEMES, T., ILLYÉS, T.: Magy. belorv. Arch. **17**, 370 (1964).
13. HAMPTON, A. O.: Amer. J. Roentgenol. **38**, 565 (1937).
14. KATZ, D., FRIEDMAN, E., SELESNICK, S.: Amer. J. dig. Dis. N. S. **3**, 734 (1958).

15. KRENTZ, K.: Münch. med. Wschr. **102**, 572 (1960).
16. PALMER, E. D., SCOTT, N. M. jr.: Conn. med. J. **19**, 368 (1955).
17. SCHINZ, H. R., BAENSCH, W. E, FRIEDL, E., UEHLINGER, E.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Thieme, Stuttgart 1952.
18. UNGEHEUER, E.: Chirurg **28**, 111 (1957).

Prof. Artur HÁMORI
Dr. Tihamér NEMES
Dr. Zoltán BIBOR
Dr. János RÜLL
Dr. Ottó SINKÓ

Second Department of Medicine, University Medical School, Pécs, Széchenyi tér 5. Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (1—2), pp. 153—161 (1967)

DIE WIRKUNG VON VERSCHIEDENEN INHALATIONSNARKOSETYPEN AUF DIE GEHIRNDURCHBLUTUNG

Von

F. KÉKESI, F. GALLYAS und J. SZÁNTÓ

NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 16. September 1966)

Mit Hilfe einer Isotopendilutionsmethode wurde an einem neurologisch-psychiatrischen bzw. neurochirurgischen Krankengut die Wirkung von N_2O+O_2-Narkose, kombiniert mit Äther, Halothan oder Trichloräthylen, auf den Gehirnkreislauf geprüft. In einem Teil der Fälle diente zum Vergleich eine Untersuchung am gleichen Individuum im Wachzustand. Das Minutenvolumen des Gehirns (zerebrale Durchblutung) erwies sich in der Mehrzahl der Fälle als erhöht und die Kreislaufzeit als verkürzt. Ein hiervon abweichendes Verhalten kam meist bei Kranken vor, deren Allgemeinzustand schlecht war. Zunahme der Durchblutung und Verkürzung der Kreislaufzeit stehen nicht in gesetzmäßiger Proportion zueinander. Der Schluß erscheint gerechtfertigt, daß die Kreislaufparameter des Gehirns durch die geprüften Narkosekombinationen nicht ungünstig beeinflußt werden.

Eine, vielleicht die wichtigste, Forderung an die moderne Narkose ist, daß die durch sie hervorgerufenen funktionellen Wirkungen nicht das Maß erreichen, bei dem schon mit einer Gewebsschädigung gerechnet werden muß. Obwohl die Untersuchungsmethoden vervollkommnet wurden, sind wir auch heute noch nicht in der Lage, jenes Maß mit Sicherheit definieren zu können, vor allem nicht, wenn es sich um die Narkose eines gehirngeschädigten Individuums handelt.

Bekanntlich wird die adäquate Blutversorgung des Gehirns durch den systematischen Blutdruck, durch humorale Faktoren und durch neurale Einflüsse aufrechterhalten. Durch die Narkose werden alle diese Mechanismen und mithin auch der Gehirnkreislauf verändert, bzw. kann er verändert werden. In unseren Untersuchungen wollten wir Aufschlüsse über die eventuellen Änderungen des Gehirnkreislaufes bei gewissen Narkosekombinationen erhalten.

Untersuchungsmethode und Material

Die Untersuchungen wurden an 35 neurologisch-psychiatrischen bzw. neurochirurgischen Kranken (je 8 intrakraniale Geschwülste und Gefäßanomalien, 5 Gefäßerkrankungen, 1 subdurales Hämatom, der Rest verschiedene neurologisch-psychiatrische Krankheiten) ausgeführt, bei denen alle Bedingungen gesichert wurden, die für die Ausführung einer Operation in Narkose unerläßlich sind.

Für die Untersuchung des Gehirnkreislaufs wurde die von NYLIN (1960) ausgearbeitete und von GALLYAS u. SZÁNTÓ (1965) modifizierte Isotopendilutionstechnik verwendet. Die mit ^{32}P markierten Blutkörperchen des Kranken wurden in die Art. carotis communis injiziert,

und die Dilutionskurven wurden auf Grund der Messung der Radioaktivität von Blutmustern gewonnen, die aus den Bulbi venae jugularis internae entnommen wurden. Diese Methode ermöglicht u. a. die Bestimmung des Minutenvolumens des Gehirns[1], der durchschnittlichen Kreislaufzeit und des Blutgehalts des Gehirns.

An 7 Kranken wurde die Untersuchung sowohl im Wachzustand als auch während der Narkose vorgenommen. Die Mehrzahl der Patienten wurde mit Rücksicht auf den Charakter des Krankengutes und die technischen Schwierigkeiten nur in der Narkose geprüft. Als Vorbereitung wurden Promethazin, Atropin und Pethidin gegeben. Nach Verabreichung von Thiobarbitural und Succinylcholin wurde die intratracheale N_2O+O_2-Narkose in 11 Fällen mit Äther, in 12 Fällen mit Trichloräthylen und in 12 Fällen mit Halothan kombiniert.

Tabelle I

Fälle	Zustand	Blutdruck mmHg	Minutenvolumen des Gehirns ml/Min	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec	Blutgehalt des Gehirns ml	Narkosetyp
1.	wach	145/100	590	10,1	99	
	narkotisiert	155/115	620	5,7	59	N_2O+O_2+Äther
2.	wach	110/85	640	16,5	176	
	narkotisiert	140/105	630	15,8	166	N_2O+O_2+Halothan
3.	wach	85/60	500	11,4	95	
	narkotisiert	95/70	810	5,7	77	N_2O+O_2+Halothan
4.	wach	170/100	980	9,3	152	
	narkotisiert	120/70	910	10,3	156	N_2O+O_2+Halothan
5.	wach	170/110	770	9,0	116	
	narkotisiert	180/105	910	6,2	94	N_2O+O_2+Trichloräthylen
6.	wach	140/90	930	9,3	144	
	narkotisiert	100/60	1330	6,6	146	N_2O+O_2+Trichloräthylen
7.	wach	150/90	820	8,5	116	
	narkotisiert	110/80	1500	5,9	147	N_2O+O_2+Trichloräthylen

S. den Text.

[1] Da in der Literatur der Ausdruck »Hirndurchblutung« (cerebral blood flow) für die Blutmenge gebraucht wird, die 100 g Hirnsubstanz/Min durchströmt, verwenden wir für die das Gesamthirn in 1 Min. passierende Blutmenge den Ausdruck »Minutenvolumen des Gehirns«. Dieses erschließt unsere Methode für jeden gegebenen Fall, ohne Kenntnis des Hirngewichtes.

Ergebnisse

Die Ergebnisse bezüglich der Kranken, die sowohl im Wachzustand als auch in der Narkose geprüft wurden, sind in Tabelle I zusammengestellt. Das *Minutenvolumen des Gehirns* sank etwas in den Fällen 2 und 4 (noch im Bereich der Fehlermöglichkeiten der Methode), in den anderen aber erhöhte es sich (in Fällen 1 und 5 geringfügig, in Fällen 3, 6 und 7 wesentlich).

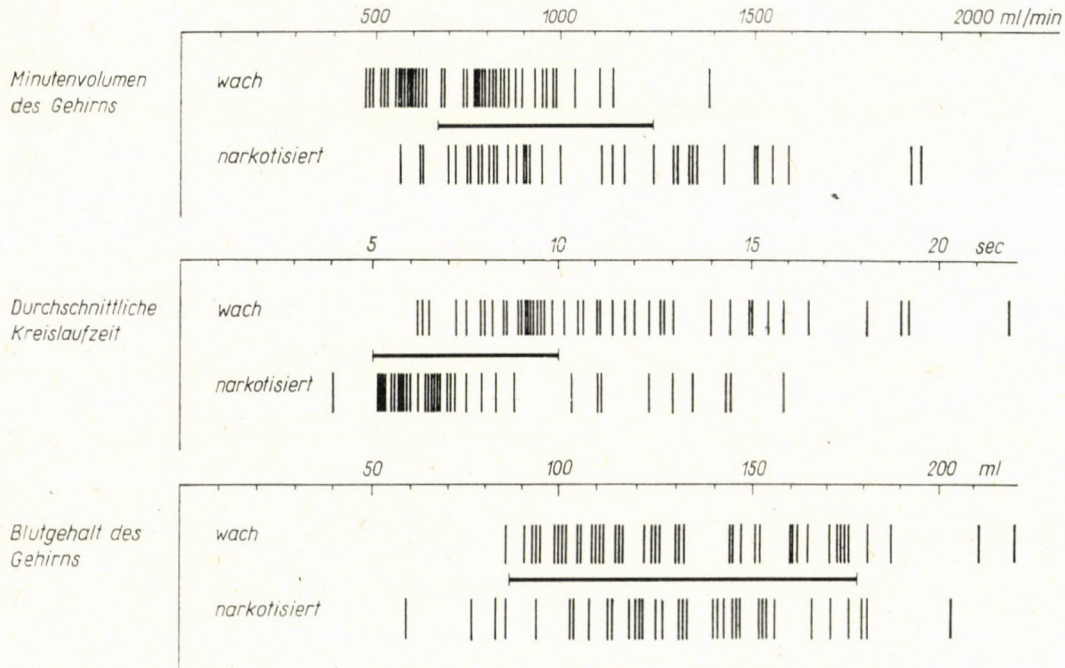


Abb. 1. Minutenvolumen des Gehirns, durchschnittliche Kreislaufzeit und Blutgehalt des Gehirns bei 43 im Wachzustand und 35 in Narkose geprüften Kranken. Die horizontalen dicken Linien zeigen die normalen Wertbereiche

Die *durchschnittliche Kreislaufzeit* war unter der Narkosewirkung im Falle 4 ein wenig verlängert, in den anderen Fällen verkürzt.

Der *Blutgehalt des Gehirns* wurde durch die Narkose im Fall 7 erhöht, in den Fällen 2, 4 und 6 änderte er sich nur im Bereich der Fehlermöglichkeiten der Untersuchungstechnik. Er sank bei 3 Kranken, u. zw. in den Fällen 3 und 5 mäßig, im Fall 1 sehr erheblich. Eine verwertbare Verkürzung der Kreislaufzeit war in jedem Fall von der Erhöhung des *Minutenvolumens des Gehirns* begleitet. Zwischen dem Blutgehalt des Gehirns und den anderen Kreislaufparametern konnte kein direkter Zusammenhang festgestellt werden (Tabelle I).

Für die Fälle, in denen die Untersuchung nur in der Narkose vorgenommen wurde, dürften als Grundlage eines Vergleiches die Resultate dienen, die

Tabelle II

Zustand		Minutenvolumen des Gehirns		
		Mittelwert ml/Min	Streuwert ml/Min	Zufallwahrscheinlichkeit (P)
wach		755	±198	—
narkotisiert	N_2O+O_2+Äther	942	±312	$0{,}02<P<0{,}05$
	N_2O+O_2+Halothan	1130	±480	$0{,}01<P<0{,}02$
	N_2O+O_2+Trichloräthylen	1140	±272	$0{,}00<P<0{,}01$

Statistischer Vergleich der Parameter des Gehirnkreislaufs im wachen und narkotisierten
keit das Umgekehrte der Kreislaufzeit) ist unter der Wirkung der Narkose signifikant

bei Gesunden gewonnen wurden. Wir haben überdies einen Vergleich angestellt mit den Werten, die an einem ähnlich wie das narkotisierte zusammengesetzten Krankengut (43 Fälle: je 12 intrakraniale Geschwülste und Gefäßanomalien, 9 Gefäßerkrankungen, 2 subdurale Hämatome, der Rest verschiedene neurologisch-psychiatrische Krankheiten) mit der gleichen Untersuchungsmethode im Wachzustand erhalten wurden. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen im Minutenvolumen, in der Kreislaufzeit und im Blutgehalt des Gehirns sind aus Abb. 1 ersichtlich.[1] Statistisch kann man berechnen (Tabelle II), daß bei jeder der drei Narkosekombinationen der Mittelwert des *Minutenvolumens des Gehirns* höher und die durchschnittliche Kreislaufzeit kürzer liegt. Der Blutgehalt des Gehirns ist aber in beiden Gruppen im wesentlichen der gleiche.

Aus Tabelle III ist ersichtlich, daß das *Minutenvolumen des Gehirns* in der *kombinierten N_2O-Äther-Narkose* in den Fällen 1 und 2 niedrig, in den Fällen 3—9 im normalen Bereich und in den Fällen 10 und 11 oberhalb dieses lag. Die *durchschnittliche Kreislaufzeit* war in den Fällen 1, 3 und 4 oberhalb, in den übrigen Fällen innerhalb der Norm.

Unter den Fällen, die mit *N_2O und Halothan* narkotisiert wurden (Tabelle IV), haben wir im Fall 1 ein niedriges *Minutenvolumen des Gehirns* gefun-

[1] Die von NYLIN u. Mitarb. (1960) angegebenen Normalwerte sind in unserer Abb. 1 wiedergegeben. NYLIN u. Mitarb. folgend betrachten wir als normal die durchschnittlichen Kreislaufzeiten von 5—10 sec. An Versuchspersonen im Wachzustand erhielten wir selbst allerdings niemals eine durchschnittliche Kreislaufzeit von weniger als 6 sec.

Durchschnittliche Kreislaufzeit			Blutgehalt des Gehirns		
Mittelwert sec	Streuwert sec	Zufallwahrscheinlichkeit (P)	Mittelwert ml	Streuwert ml	Zufallwahrscheinlichkeit (P)
11,4	±8,8	—	135	±34	—
8,5	±3,6	0,01<P<0,05	130	±34	0,50<P<1,00
8,9	±3,8	0,02<P<0,05	148	±38	0,20<P<0,50
6,9	±1,1	0,01<P<0,02	125	±22	0,20<P<0,50

Zustand. Die Erhöhung der Durchblutung (Minutenvolumen) und der Zirkulationsgeschwindig-

Tabelle III

N_2O+O_2+Äther

Fälle	Blutdruck mmHg	Minutenvolumen des Gehirns ml/Min	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec	Blutgehalt des Gehirns ml
1.	80/50	470	14,4	113
	65/45	410	15,3	102
2.	155/115	620	5,7	59
3.	100/70	720	12,9	145
4.	105/70	750	14,3	179
	90/60	570	16,0	152
5.	95/65	820	7,5	103
6.	115/85	860	5,8	83
7.	130/95	1000	7,1	118
8.	105/70	1140	7,0	133
9.	110/75	1170	7,9	154
10.	110/70	1300	5,8	127
11.	145/85	1510	5,2	131

S. den Text.

In Fällen 1 und 4 wurden die Bestimmungen im Hinblick auf die spontanen Blutdruckschwankungen zweimal — bei verschiedenen Blutdruckwerten — ausgeführt

den, während es in den Fällen 2—8 normal, in den Fällen 9—12 erhöht war. Der Anstieg war in den Fällen 11 und 12 besonders erheblich. Die *durchschnittliche Kreislaufzeit* war in den Fällen 1, 2, 3, 7 und 8 verlängert, im Falle 11

Tabelle IV

N_2O+O_2+Halothan

Fälle	Blutdruck mmHg	Minutenvolumen des Gehirns ml/Min	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec	Blutgehalt des Gehirns ml
1.	140/105	630	15,8	166
2.	125/85	755	14,4	181
3.	125/95	770	11,0	141
4.	95/70	810	5,7	77
5.	110/80	820	8,8	120
6.	105/65	920	6,7	103
7.	120/70	910	10,3	156
8.	150/95	950	11,1	176
9.	120/95	1550	6,6	171
10.	110/75	1590	5,8	154
11.	115/75	1920	4,2	132
12.	110/80	1950	6,2	203

S. den Text.

eindeutig verkürzt, in den übrigen Fällen normal, allerdings in mehreren in der Nähe des unteren normalen Grenzwertes.

Tabelle V zeigt, daß unter der Wirkung von *N_2O und Trichloräthylen das Minutenvolumen des Gehirns* in den Fällen 1—6 normal, in den Fällen 7—12 aber erhöht war. In keinem Fall wurde ein niedriges Minutenvolumen gefunden. Die *durchschnittliche Kreislaufzeit* war in Fall 1 verlängert, in den übrigen Fällen normal, auch hier in mehreren Fällen nahe dem unteren normalen Grenzwert.

Besprechung

Die Wirkung der Narkose auf den Gehirnkreislauf wurde bisher nur von wenigen Autoren mit Hilfe einer quantitativen Methode geprüft. McDowall und Harper (1964) fanden bei Hunden die Gehirndurchblutung in Trichloräthylennarkose ziemlich stabil, und McDowall u. Mitarb. (1965) haben bei

Tabelle V

N_2O+O_2+Trichloräthylen

Fälle	Blutdruck mmHg	Minutenvolumen des Gehirns ml/Min	Durchschnittliche Kreislaufzeit sec	Blutgehalt des Gehirns ml
1.	110/80	700	12,3	143
2.	110/80	780	8,3	108
3.	100/65	880	5,9	86
4.	180/105	910	6,2	94
5.	130/85	1010	7,2	121
6.	100/80	1240	5,9	122
7.	130/85	1290	6,5	140
8.	125/90	1320	5,2	114
9.	100/60	1330	6,6	146
10.	160/100	1340	6,8	152
11.	90/65	1420	5,3	126
12.	110/80	1500	5,9	147

S. den Text.

Hunden erst nach längerer Halothannarkose eine deutliche Verminderung der Durchblutung feststellen können. Schmahl (1965) beobachtete an Katzen erhöhte Hirndurchblutung trotz Blutdrucksenkung während der Halothannarkose. Christensen u. Mitarb. (1965) sahen in der Halothannarkose am Menschen eine Abnahme sowohl der Hirndurchblutung als auch des Gefäßwiderstandes.

Bei unseren Kranken, bei denen die Bestimmungen sowohl vor als auch während der Narkose vorgenommen wurden, erwies sich das Minutenvolumen des Gehirns unter der Wirkung der Narkose als erhöht (die in 2 Fällen gefundene Abnahme lag innerhalb der Fehlergrenzen) und die Zirkulationsgeschwin-

digkeit meistens bedeutend beschleunigt. Der statistische Vergleich jener Gruppen, in denen die Untersuchung nur im wachen bzw. nur im narkotisierten Zustand ausgeführt wurde, läßt auf eine Zunahme sowohl der Gehirndurchblutung als auch der Zirkulationsgeschwindigkeit während der Narkose schließen, während der Blutgehalt des Gehirns unverändert bleibt. Die statistischen Ergebnisse sind natürlich nur auf die Mittelwerte der Kreislaufparameter zu beziehen; im einzelnen Fall können die Durchblutung des Gehirns und die Zirkulationsgeschwindigkeit unterhalb der Norm sein (Abb. 1).

Die Zahl der Untersuchungen reicht nicht aus, um endgültige Folgerungen in bezug auf Unterschiede zwischen der Wirkung der drei Narkosekombinationen zu ziehen. Wenn die Ergebnisse der narkotisierten Kranken mit den normalen Werten verglichen werden, kann festgestellt werden, daß die Durchblutung des Gehirns etwa bei 10% der narkotisierten Kranken niedriger ist als der untere normale Grenzwert, und die durchschnittliche Kreislaufzeit bei 25% der Fälle über dem oberen normalen Grenzwert liegt (Abb. 1). Niedriges Minutenvolumen (Durchblutung) mit verlängerter Kreislaufzeit gepaart konnte bei solchen Kranken festgestellt werden, deren Allgemeinzustand sehr schlecht war. Es scheint also zum mindesten fraglich, ob ihr Gehirnkreislauf durch die Narkose verschlechtert wurde.

Wenn man das Verhalten der Parameter des Gehirnkreislaufs im wachen und narkotisierten Zustand und das Verhalten des Systemdrucks vergleicht, kann man bezüglich der Regulierung des Gehirnkreislaufs interessante Folgerungen ziehen. Wie aus Tabelle I ersichtlich, stieg der Blutdruck in den Fällen 1, 3 und 5 mäßig (2—14%) an; dabei verkürzte sich die Kreislaufzeit sehr erheblich (45—100%). Gleichzeitig sank der Blutgehalt des Gehirns wesentlich (19—40%). Hieraus dürfte man auf eine Verengerung der Hirngefäße schließen. Im Fall 6 erhöhte sich das Minutenvolumen des Gehirns (41%) und sank die Kreislaufzeit (30%), obwohl der systolische Blutdruck um 27% abnahm. Dabei änderte sich der Blutgehalt des Gehirns nicht. Aus dem unterschiedlichen Verhalten der Parameter in diesen Fällen darf man schließen, daß die Zirkulationsgeschwindigkeit und die Durchblutung nicht allein von der Aufnahmefähigkeit des gesamten Hirngefäßsystems (und vom Blutdruck) abhängig sind. Man kann daran denken, daß unter der Narkosewirkung die Gefäßweite auf einer Strecke, die für den Widerstand von Belang ist, abnimmt. Die einzelnen Gefäßabschnitte, die für den hydrodynamischen Widerstand von verschiedener Bedeutung sind, brauchen also nicht die gleichen Kaliberveränderungen zu erleiden. Unter solchen Bedingungen könnten sich Durchblutung und Strömungsgeschwindigkeit selbst bei einer Blutdrucksenkung erhöhen.

LITERATUR

CHRISTENSEN, M. S., HOEDT-RASMUSSEN, K., LASSEN, N. A.: The cerebral blood flow during Halothane anaesthesia. Acta neurol. scand. Suppl. **14,** 152 (1965).

GALLYAS, F., SZÁNTÓ, J.: Blood sample collector for investigation of cerebral circulation. Med. Electron. Biol. Engng. **3,** 421 (1965).

MCDOWALL, D. G., HARPER, A. M., JACOBSON, I.: Cerebral blood flow during trichloroethylene anaesthesia: a comparison with halothane. Brit. J. Anaesth. **36,** 11 (1964).

MCDOWALL, D. G., HARPER, A. M.: Blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex of the dog during anaesthesia with different volatile agents. Acta neurol. scand. **14,** 146 (1965).

NYLIN, G., SILFVERSKIÖLD, B. P., LÖFSTEDT, S., REGENSTRÖM, O., HEDLUND, S.: Studies on cerebral blood flow in man using radioactive labelled erythrocytes. Brain **83,** 293 (1960).

SCHMAHL, F. W.: Effects of anaesthetics on regional cerebral blood flow and the regional content of some metabolites of the brain cortex of the cat. Acta neurol. scand. **14,** 156 (1965).

SZÁNTÓ, J., GALLYAS, F.: Untersuchung der Gehirndurchblutung mit einer Isotopen-Dilutionsmethode am Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206,** 761 (1965).

Dr. Ferenc KÉKESI
Ferenc GALLYAS
Dr. József SZÁNTÓ

Neurologisch-Psychiatrische Universitätsklinik. Pécs, Rét u. 2. Ungarn

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1967. V. 4. — Terjedelem: 14,5 (A/5) ív. 88 ábra (3 színes), 2 melléklet

67.63823 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

INDEX

Barta, I.: Differential Diagnosis of Acute Generalized Lymphadenopathy and Chronic Abdominal Lymph-Node Disease 3

Bohenszky, Gy. and *Bokor, Zs.:* Cardiovascular Contour Pulsation in Constrictive Pericarditis 13

Burger, T., Gallyas, F., Szántó:, J., Keszthelyi, B. und *Kopa, J.:* Untersuchung des Hirnkreislaufs bei Polycythaemia vera 21

Gallyas, F., Kopa, J., Mérei, F. T. und *Szántó, J.:* Untersuchung der Zirkulation der roten Blutkörperchen und des Plasmas in den menschlichen Gehirngefäßen 29

Nagy, I.: Diagnostizierung von Tumormetastasen anhand von Blutgerinnungsuntersuchungen 37

Lajos, L., Kecskés, L., Mutschler, F. and *Illei, Gy.:* Clinical and Endocrinological Aspects of Virilizing Adrenocortical Adenoma 45

Metzl, J., Rádler, A., Kustos, Gy. and *Gimes, E.:* Experimental Bile-Reflux Pancreatitis in the Dog 57

Patakfalvi, A. und *Backhausz, R.*: Neuere Anschauungen bezüglich der Diagnose und der Therapie des Plasmozytoms 67

Poór, Gy.: Über hyperto nische Kleinhirnblutungen 81

Schranz, D.: Abnützung des Gebisses des fossilen und rezenten Menschen und die Bedeutung des Kauens in der stomatologischen Prophylaxe 89

Uj, J.: Die moderne Anschauung der Endodontie im Spiegel klinischer und experimenteller Untersuchungen 93

Szántó, J., Gallyas, F. et *Kékesi, F.:* L'effet de l'hypotension artéficielle sur le débit cérébral chez l'homme 109

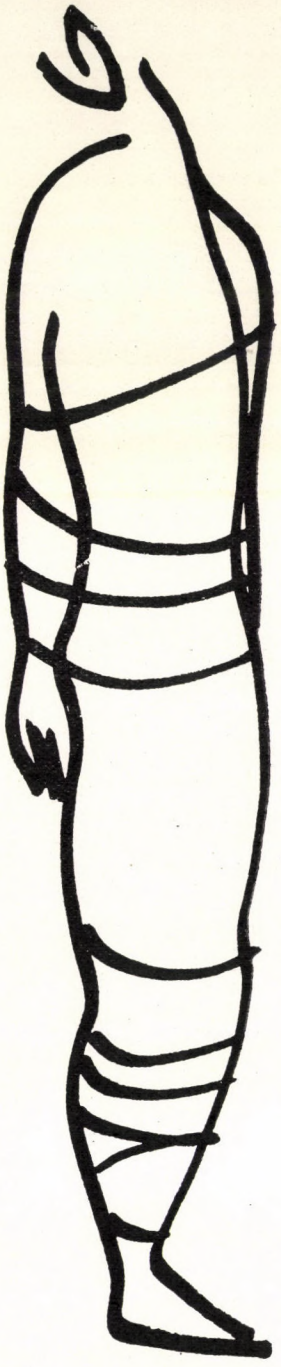
Pintér, J., Császár, J., Mihalecz, K. und *Wölfer, E.:* Neuere Gesichtspunkte bezüglich der Behandlung der akuten Niereninsuffizienz 117

Götz, F., Wölfer, E. and *Váry, L.:* Drinking Water and Renal Calculus Formation 123

Gróf, P., Bodzay, J. and *Kovács, A.:* Carotenodermia 129

Hámori, A., Nemes, T., Bibor, Z., Rüll, J. and *Sinkó, O.:* Early Complex Diagnostic Approach to Haematemesis and/or Melaena 141

Kékesi, F., Gallyas, F. und *Szántó, J.:* Die Wirkung von verschiedenen Inhalationsnarkosetypen auf die Gehirndurchblutung 153



Wirksam:

a. myotonolytitisch bei hypertonischen Zuständen der Quergeschtreifem Muskulatur

b. durchblutungsfördernd bei obliterativen Gefässerkrankungen

Hauptindikationen:

I. Periphere Durchblutungsstörungen
Bürgersche Krankheit, Raynaudsche Krankheit u. A.

II. Durch Spastizität oder Kontrakturen bedingte Zustände
Pyramidenbahnläsionen
Disseminierte Sklerose
Myelopathien
Enzephalomyelitis
Muskelhypertonie
Muskelspasmen
Rigor
Spinale Automatismen
Zur Unterstützung der Therapie bei postenzephalitischem und arteriosklerotischem Parkinsonismus
Bei Elektroschock zur Linderung der Krämpfe
Zur Ausschaltung des das Ekg störenden Muskelzitterns
Mundsperre

MYDOCALM®

Dragées Ampullen

1-Piperidino-2-methyl-3-p-tolyl-propan-3-on

GEDEON RICHTER AG
Budapest • Ungarn

Information und Literatur von MEDIMPEX · Budapest 5 · Postfach 126

ACTA MEDICA

ТОМ 24 — ВЫП. 1—2

РЕЗЮМЕ

ДАННЫЕ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМУ ДИАГНОЗУ ОСТРОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ БРЮШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

И. БАРТА

В течение 1965 и 1966 года в отделение автора было принято несколько больных с острой лимфаденопатией с лихорадкой, без характерного изменения картины крови, причем и проба по Паул—Бунеллю неоднократно давала отрицательный результат. Подобные случаи были описаны как нетипичная форма инфекционного мононуклеоза. У больных была проведена также биопсия лимфатических узлов, которая, однако, не выявила существенного отклонения, тогда как при нетипичной форме инфекционного мононуклеоза можно обнаружить изменения величины, формы и структуры разрастающихся ретикулярных клеток. Это своеобразное заболевание, предположительно, вызывается вирусами, хотя еще не удалось изолировать патогенного агента. Для дифференциации от лимфаденопатии, сопровождающей известные вирусные заболевания, правильнее всего применять название: острая доброкачественная генерализованная лимфаденопатия.

В связи с хронической лимфаденопатией автор указывает на диагностические трудности заболевания брюшных лимфатических узлов. При помощи лимфаденографии в трех случаях удалось доказать, что жалобы больных были вызваны изолированным туберкулезом ретроперитонеальных лимфатических узлов. При генерализованном заболевании лимфатических узлов, прежде всего при лимфогрануломатозе, даже если поражение клинически локализуется лишь в наружной области, сравнительно быстро можно выявить также изменение ретроперитонеальных лимфатических узлов. В 1-ой стадии саркоидоза легких ретроперитонеальные лимфатические узлы также увеличиваются и, следовательно, при этих патологических процессах распределение на стадии является ненадежным.

ИЗМЕНЕНИЯ ПУЛЬСАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ КОНСТРУКТИВНОМ ПЕРИКАРДИТЕ

Дь. БОХЕНСКИ и Ж. БОКОР

Обсуждается диагностическая ценность электрокимографического исследования больных с конструктивным перикардитом. На основании литературных данных и собственных наблюдений авторы полагают, что указанный метод предоставляет более надежные данные, чем другие способы косвенного исследования пульсации.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ЭРИТРЕМИИ

Т. БУРГЕР, Ф. ГАЛЛЯШ, Й. САНТО, Б. КЕСТХЕИ и Я. КОПА

У больных эритремией было исследовано церебральное кровообращение методом разведения изотопов. У всех больных было выявлено повышение объема крови и гематокрита. У 5 больных минутный объем крови был выше чем в норме, у 5 — количество крови, протекающей через головной мозг, оказалось пониженным, а у 5 больных содержание крови в головном мозге было повышенным. Время кровообращения было у всех больных значительно повышенным, в частности у тех, у которых величина гематокрита достигла почти 70%. Артериально-венозная разность кислорода была у 4 больных повышенной, а церебральное потребление кислорода было у всех больных пониженным, хотя еще в пределах нормы.

ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ И ПЛАЗМЫ В СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Ф. ГАЛЛЯШ, Я. КОПА, Ф. МЕРЕИ и Й. САНТО

Скорость циркуляции эритроцитов и плазмы в сосудах мозга человека исследовалась методом Нилина по разведению изотопов, модифицированным авторами. Плазма протекала через сосудистую систему мозга в среднем на 8,0% медленнее чем эритроциты. При исчислении на основании радиоактивности плазмы внутренний объем сосудистой системы головного мозга оказался на 8,4% большим, чем в случае исчисления на основе меченых эритроцитов. Между скоростью циркуляции мелких и гигантских молекул плазмы не было найдено оценимого отклонения.

ДИАГНОЗ МЕТАСТАЗА ОПУХОЛИ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

И. НАДЬ

Сообщаются данные опухолевых больных, у которых метастазы в костном мозге и в печени сопровождались характерными изменениями свертывания крови. Причиной тяжелого и трудно поддающегося лечению геморрагического диатеза были тромбоцитопения, повышение фибринолиза и уменьшение количества фибриногена. В случае тромбоцитопении и расстройства свертываемости крови невыясненной причины результаты комплексных исследований свертывания крови могут указать на метастаз опухоли.

ДАННЫЕ К КЛИНИКЕ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ ВИРИЛИЗУЮЩЕЙ АДЕНОМЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Л. ЛАЙОШ, Л. КЕЧКЕШ, Ф. МУЧЛЕР и Дь. ИЛЛЕИ

Исследуются клиника и эндокринология вирилизующей аденомы надпочечников весом в 650 г. Биохимические определения гормонов проводились в сыворотке, в моче и в опухолевой ткани.

После удаления опухоли клинические симптомы сравнительно быстро улучшились и эндокринное состояние организма быстро нормализовалось. После операции больная имела 3 спонтанных аборта. При четвертой беременности при помощи операции по Широдкару родился мальчик весом в 1670 г. В однолетнем возрасте ребенок показал нормальное развитие.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ ОТ ОБРАТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧИ У СОБАК

Я. МЕТЦЛ, А. РАДЛЕР, Дь. КУСТОШ и Э. ГИМЕШ

Сообщается модифицированный метод для создания экспериментального панкреатита от обратного течения желчи. Было установлено, что методом Хермана и Ноулеса можно вызвать летальный панкреатит отечно-геморрагического характера. Недостатком метода является, что пенкреатит сопровождается прочной желтухой, усиливающейся до гибели животных, что в случае изучения результатов терапевтических мероприятий может изменить патологическую картину. Поэтому авторы модифицировали вышеуказанный метод, в целях еще лучшего подражания патофизиологическим условиям, предполагаемым при панкреатите человека, в частности временного характера застоя, вызванного ущемлением желчного камня и вторичного рефлюкса желчи. После соединения желчных путей и протоков поджелудочной железы при помощи пластмассовой трубки они создали еще добавочный так наз. стерильный анастомоз между желчным пузырем и желудком, который к 2-у — 3-у дню после операции уже стал проходимым, вызвал декомпрессию и тем самым прекратил желтуху. Этим методом авторы производили операции на 14 собаках, среди которых 11 погибли от панкреатита и 3 выжили. Патологоанатомические изменения были подобны изменениям, наблюдаемым у животных, оперированных первоначальным немодифицированным методом.

4. Авторы придерживаются того мнения, что каротинемия развивается вследствие недостаточности избирательной функции в отношение каротиноидов, механизм которой еще невыяснен и местом которой, по всей вероятности является стенка кишек, именно исключительно в отношении каротина.

На основе своих собственных наблюдений и литературных данных авторы выявляют, что в развитии клинической картины каротинодермии кожные раздражения (механические, световые) могут играть определенную модифицирующую роль: они могут усилить изменение цвета. Дается подробное обсуждения предположительного механизма этого действия.

РАННЕЕ ПРОВЕДЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В СЛУЧАЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

А. ХАМОРИ, Т. НЕМЕШ, З. БИБОР, Й. РЮЛЛ и О. ШИНКО

Авторы в 126 случаях пытались поставить ранний этиологический диагноз массивных кровотечений из верхнего отдела пищеварительного тракта. При помощи коагулограммы, немедленной эзофагоскопии, немедленной гастроскопии и раннего рентгеновского исследования в 90% случаев был получен правильный диагноз. В шести случаях диагноз оказался ошибочным, а в восьми случаях никаким способом не удалось выяснить причину кровотечения. У этих больных была обнаружена лишь поразительно гиперемическая, грубая складчатость слизистой оболочки. Предполагается, что кровотечение было вызвано умеренным алкогольным гастритом, который, однако, до проведения исследования уже излечился. Реакция связывания комплемента в связи с гриппом дала лишь в одном случае положительный результат. Грипп не является преципитирующим фактором.

Раннее комплексное диагностическое исследование было проведено без вредных последствий. Противопоказания те же, что и обычно. Геморрагический шок, преклонный возраст больных, не являются противопоказанием.

Ранний этиологический диагноз гематемеза и (или) мелены предоставляет возможность для проведения этиологической терапии. В результате этого уменьшается число частичных гастректомии, производимых по поводу кровотечения, и угроза смерти от обескровливания вследствие разрыва варикозного узла.

ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА НА КРОВОИЗЛИЯНИЕ В МОЗГ

Ф. КЕКЕШИ, Ф. ГАЛЛЬЯШ и Й. САНТО

Авторы исследовали методом изотопной дилюции действие наркоза $N_2O + O_2$ комбинированного Халотаном и Триленом на церебральное кровообращение у больных нейропсихиатрического и нейрохирургического отделений. В одной части случаев было проведено сравнение результатов, полученных у одного и того же больного под наркозом и без наркоза. В большинстве случаев минутный объем крови в мозге (церебральное кровообращение) оказался увеличенным, время кровообращения было короче. Отклоняющиеся от вышеуказанных были результаты, полученные у больных, находившихся в плохом общем состоянии. Усиление церебрального кровообращения и укорочение времени кровообращения не показали закономерной корреляции. На основании этих результатов авторы делают вывод, что исследовавшиеся комбинации наркоза не оказывают вредного действия на параметры церебрального кровообращения.

ДЕЙСТВИЕ ИСКУССТВЕННОГО ПОНИЖЕНИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ НА КРОВООБРАЩЕНИЕ МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА

Й. САНТО, Ф. ГАЛЛЯШ и Ф. КЕКЕШИ

Действие вызванного Арфонадом понижения кровяного давления на церебральное кровообращение исследовалось у 16 больных, страдающих различными заболеваниями нервной системы.

Под влиянием понижения кровяного давления во всех случаях наблюдалось уменьшение скорости кровообращения.

Под влиянием незначительного понижения кровяного давления количество крови, протекающей через мозг, показало лишь очень небольшое изменение, тогда как значительное падение кровяного давления вызывало выраженное уменьшение кровообращения.

Между размером понижения кровяного давления и изменением содержания крови в мозге не удалось выявить взаимосвязи.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОЧЕК

Й. ПИНТЕР, Й. ЧАСАР, К. МИХАЛЕЦ и Э. ВЁЛЬФЕР

На основании собственных наблюдений и литературных данных улучшение прогноза больных с острой анурией авторы приписывают правильной профилактике и усовершенствованию как наз. комплексного антиуремического лечения. Они обращают внимание на значение лечения маннитом в полиурической фазе после применения искусственной почки, а также на прекращение кровотечения во время гемодиализа при помощи эпсиаминокапроновой кислоты и Трасилола.

ПИТЬЕВАЯ ВОДА И ОБРАЗОВАНИЕ КАМНЕЙ

Ф. ГЁЦ, Э. ВЁЛЬФЕР и Л. ВАРИ

Авторы исследовали в области Баранья (Венгрия) распределение больных с почечными камнями на основании их места жительства и установили в горах Мечек так называемые зоны образования камней. В целях выяснения этого явления они проводили анализ почечных камней и питьевой воды, и исследовали больных также после нагрузки кальцием и магнием. Авторы полагают, что образование камней индуцируется высоким содержанием кальция в питьевой воде, после чего наступает уменьшение содержания магния в сыворотке со всеми его последствиями. Они выявили также, что у больных с камнями, содержащими оксалат кальция и фосфат кальция, после нагрузки магнием в существенной мере понижается выделение кальция и фосфата. На основании этих результатов авторы пытались пероральной дачей магния растворить камни вышеуказанного состава и достигнуть профилактического эффекта.

ДАННЫЕ К ПАТОЛОГИИ КАРОТИНОДЕРМИИ

П. ГРОФ, Й. ВОДЗАИ и А. КОВАЧ

Вследствие потребления большого количества табака развивались два случая каротинодермии. В связи с анализом этих двух случаев авторы устанавливают, что

1. Уровень каротиноидов в сыворотке больных каротинодермией многократно превышает величины в норме; у одного исследовавшегося больного эта величина составила 2480 мкг%.

2. Ответственным за повышение уровня каротина в сыворотке является β-каротин; соотношение каротин : ксантофилла в сыворотке 9:1.

3. Каротин является преобладающей частью смеси каротиноидов, накопившихся в роговом слое (90%), значит состав идентичен с составом сывороточных каротиноидов. Поглощенные питательными веществами каротиноиды проникают через эпителий и попадают в роговой слой без всякого химического изменения.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИ ДИАГНОЗЕ И ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЗМОЦИТОМЫ

А. ПАТАКФАЛЬВИ и Р. БАКХАУС

Дается анализ данных анамнеза, исследований костного мозга, рентгеновского исследования, исследования сывороточных белков и мочи 17 больных плазмоцитомой и обсуждаются критерии диагноза плазмоцитомы. Сообщаются результаты исследования синтеза противотел и возможности лечения. В исследованиях авторов иммунный электрофорез давал 100%-ный положительный результат, и поэтому они обращают внимание на значение этого метода исследования в атипичных или олигосимптомных случаях. Плазмоцитомы часто проявляются в виде синдрома отсутствия противотел. Авторы почти без исключения выявляли тяжелое нарушение образования антител. В случае профилактической дачи гамма-глобулина они получали хорошие результаты.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В МОЗЖЕЧКЕ

Дь. ПОР

1. Кровотечения в мозжечке у гипертоников происходят из ветвей верхней артерии мозжечка, снабжающих зубчатое ядро мозжечка. Результаты исследований автора подтверждают утверждение А. Томаса (1925), согласно которому артерия зубчатого ядра имеет в мозжечке то же значение, что и a. lenticulostriata в головном мозге.

2. Встречаются две формы массивного кровотечения, вызванного гипертонией, а именно массивное разрушающее кровотечение и «линейное» кровотечение, рассекающее белое вещество.

3. На основе данных гистологического исследования можно делать заключения о патомеханизме возникновения кровотечения.

4. У больных с массивными кровотечениями в мозжечке вследствие гипертонии не было обнаружено симптомов, указывающих на локализацию кровотечения.

СТИРАНИЕ ЗУБОВ У ДРЕВНЕГО ЧЕЛОВЕКА И У ЧЕЛОВЕКА НАШИХ ДНЕЙ И ЗНАЧЕНИЕ ЖЕВАНИЯ ДЛЯ ЗУБНОВРАЧЕБНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Д. ШРАНЦ

Данные исследования челюстей ископаемых черепов и человека наших дней доказывают, что у наших предков в результате сильного жевания не наблюдаются признаков кариеса, и если они не перегружали зубы чрезмерно сильным жеванием, то у них не развивались заболевания зубных альвеол. Следовательно настоящее значительное распространение кариеса зубов и заболевания зубных альвеол отчасти обуславливаются несоответствующим питанием, отклоняющемся от естественных условий. Поэтому уже молодых детей следует приучить к соответствующему жеванию.

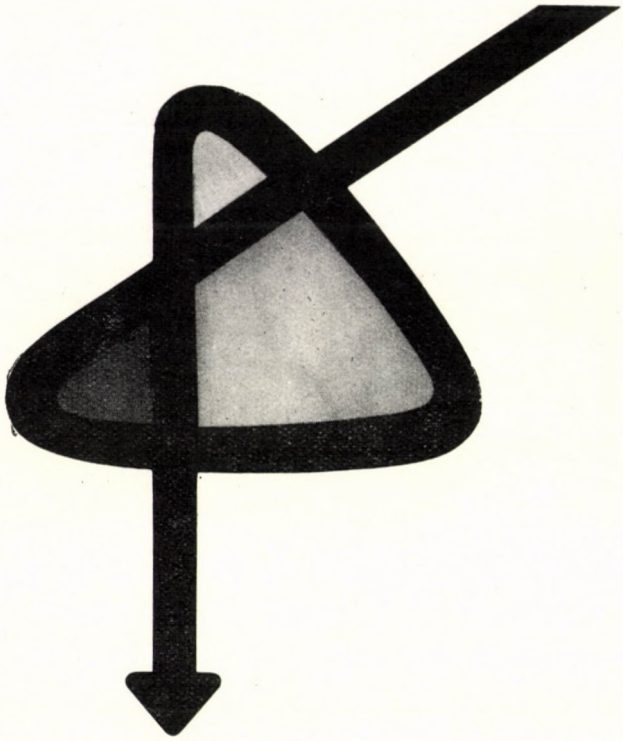
СОВРЕМЕННОЕ ВОЗЗРЕНИЕ НА ЭНДОДОНТИЮ В СВЕТЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Я. УЙ

На основе литературных данных сообщаются результаты новейших исследований по вопросу лечения заболевания зубной мякоти. Сообщаются также собственные исследования автора, проведенные в связи с прямым лечением зубной пульпы.

В первой серии опытов автор проводил клиническое и гистологическое исследование действия комбинированного применения антибиотиков неомицин + хлороцид на пульпу зубов молодых людей.

Во второй серии опытов автор исследовал и оценивал клинические и рентгенологические данные прямого лечения зубной мякоти пастой $Ca(OH)_2$ при одновременном применении компрессии.



no-spa®

BRAND OF DROTAVERINE

tablets · ampoules

A POTENT NEW SPASMOLYTIC FOR RELAXATION
OF SMOOTH MUSCLES
AND
DILATION OF ARTERIES

Indications: gastrointestinal spastic conditions
cholelithiasis
dysmenorrhoea
angina pectoris
peripheral vascular disorders

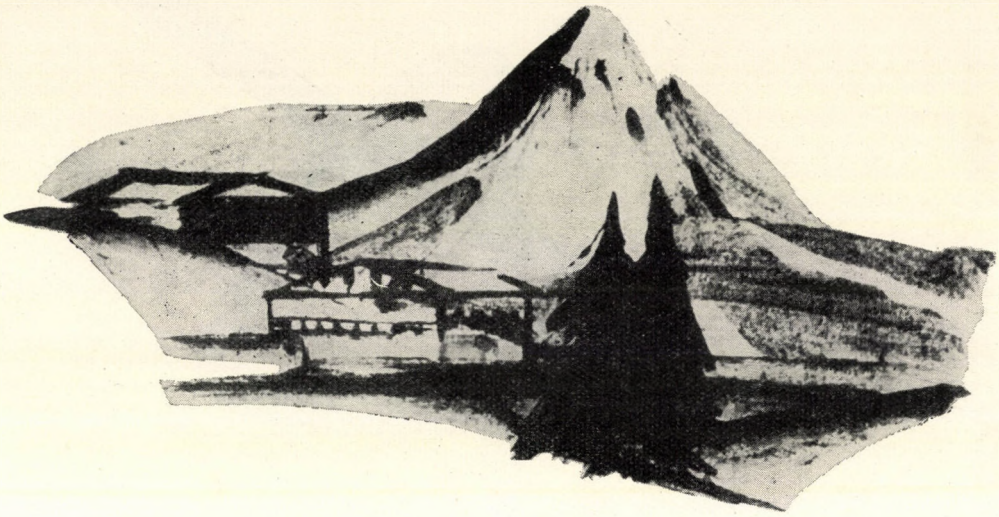
NO SIDE EFFECTS

FOR SHORT- AND LONG-TERM TREATMENT

6, 7, 3', 4'-Tetraethoxy-1-benzal-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride
tablets and ampoules 0.04 g. each

Chemical and Pharmaceutical Works CHINOIN · Budapest

Information and literature by MEDIMPEX · Budapest, 5 · P. O. B. 126



Rigenicid®

Äthionamid

Tabletten Trockenampullen Zäpfchen

Das Tuberkulostatikum der Wahl der zweiten Reihe

Bei Kombinationen verzögert die Ausbildung einer Resistenz!

α-Aethyl-isonicotinoyl-thioamid

GEDEON RICHTER AG · BUDAPEST

Information und Literatur von MEDIMPEX · Budapest 5 · Postfach 126

HAEMATOLOGIA

International Quarterly of Haematology

A new journal published by AKADÉMIAI KIADÓ,
Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest
Editor-in-chief: S. R. HOLLÁN
Editor: I. BERNÁT

Editorial Board: G. A. ALEKSEEV (Moscow), A. ANDRÉ (Liège), A. ANTONINI (Rome), J. ARNAUD (Tours), G. ASTALDI (Tortona), I. BARTA (Pécs), G. BAST (Rostock), H. BEGEMANN (Munnich), E. BENEDEK (Budapest), J. BERNARD (Paris), E. BEUTLER (Duarte, California), H. BRAUNSTEINER (Innsbruck), W. DAMESHEK (New York) E. DEUTSCH (Vienna), G. DISCOMBE (London), C. A. FINCH (Seattle, Washington), L. GARBY (Uppsala), G. GÁRDOS (Budapest), J. GERGELY (Budapest), I. GONZÁLEZ-GUZMÁN (Mexico-City), F. GRÁF (Budapest), A. GRAFFI (Berlin), G. C. DE GRUCHY (Melbourne), A. HÄSSIG (Bern), L. HEILMEYER (Freyburg/Br.), L. P. HOLLÄNDER (Basel), J. HOREJŠI (Prague), M. HRUBIŠKO (Bratislava), I. A. KASSIRSKY (Moscow), E. KELEMEN (Budapest), A. E. KISELJEV (Moscow), E. KOWALSKI (Warsaw), P. J. LAH (Belgrade), H. LEHMANN (Cambridge), J. J. van LOGHEM (Amsterdam), G. W. LÖHR (Marburg/Lahn), A. E. MOURANT (London), C. T. NICOLAU (Bucharest), E. NOVÁK (Budapest), P. A. OWREN (Oslo), L. A. PÁLOS (Budapest), K. RÁK (Szeged), S. RAPOPORT (Berlin), F. REIMANN (Istanbul), J. ROSKAM (Liège), G. RUHENSTROTH-BAUER (Munich), V. SERAFIMOV-DIMITROV (Sofia), I. SIMONOVITS (Budapest), J. P. SOULIER (Paris), S. STEFANOVIĆ (Belgrade), E. STORTI (Modena), M. C. VERLOOP (Utrecht), A. VIDEBAEK (Copenhagen), S. I. de VRIES (Amsterdam)

HAEMATOLOGIA wants to provide the reader complex and up-to-date information on the international development of haematology and related sciences by publishing original papers in English, French, German and Russian. Comprehensive reports are also given on topical questions and a lively debate is to be encouraged in the column Open Forum on problems including theoretical research work as well as clinical practice. Reviews on books and periodicals and a regular documentation of the more important and the less accessible journals are to make up a part of the contents.

HAEMATOLOGIA is published in quarterly issues making up a yearly volume of some 500 pages. Size: 17 × 24 cm. Subscription rate per volume $12.00; DM 48.– ; £4 8s

Distributors: KULTURA, Budapest 62. P. O. Box 149

Editorial Office: Budapest V. Alkotmány utca 21

Pemphigus—Occupational Dermatoses due to Chemical Sensitization

Proceedings of the Dermatological Congress
Edited by **E. Liebner** and **E. Flórián**

Papers in English, French, German and Russian · Approx. 640 pages · 17 × 24 cm Cloth

The Congress held in Budapest was devoted to two main topics: occupational dermatosis due to chemical sensitization on one hand and the current problems of various syndromes belonging to the pemphigus group on the other. Factors responsible for the susceptibility to various occupational skin diseases as well as problems of allergy and prevention were discussed. Of the syndromes pertaining to the pemphigus group, pemphigus vulgaris was given the greatest attention. — The volume contains 141 papers, i.e. the texts of all the lectures delivered at the Congress.

I. Rodé

Clinical and Radiobiological Properties of Melanoblastoma

In English · Approx. 320 pages · 188 figures · 17 × 24 cm · Cloth

Based on some 20 years' profound oncological research, the author presents the results obtained on this special type of tumour. In a genuine chapter dealing with spontaneous melanuria characteristic of melanoblastoma he convincingly demonstrates the differential diagnosticvalue of the so-called melanuria phenomenon resulting from radiation effect. Besides reviewing the methods applied so far, several original ideas are disclosed with a view to assisting future development. Some 2000 reference works are exploited in clarification of the problems of melanoblastoma, further a full survey is given on its tumorous epidemiology, pathomorphological characteristics, clinical behaviour, diagnosis and therapy.

AKADÉMIAI KIADÓ

PUBLISHING HOUSE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES
BUDAPEST 502. P. O. B. 24

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., Szigony u. 43. 9 P.O.B 67

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

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 165 forints a volume. Orders may be placed with "*Kultúra*" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest I., Fő utca 32. 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 que seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B 67

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 165 forints par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux »Kultúra« (Budapest I., Fő utca 32. — 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., Szigony u. 43. 9 P.O.B 67

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

Подписная цена «*Acta Medica*» — 165 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultúra*» (Budapest I., Fő utca 32. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA
Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA
A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA
Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

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

BULGARIA
Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA
Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA
Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA
Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tisku
Vinohradska 46
Praha 2
Madarská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tlace
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK
Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND
Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC
Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC
Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN
Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough. Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

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

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

ITALY
Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN
Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central
Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA
Chulpanmul
Phenjan

NORWAY
Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND
RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA
Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION
Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN
Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA
Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003
Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM
Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA
Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslavenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

T. BAKÁCS, P. GÖMÖRI, M. JULESZ, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA, I. SIMONOVITS, J. SÓS, E. STARK

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XXIV FASCICULUS 3

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

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
Dr. Stark Ervin
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120 forint, külföldre 165 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 I., Fő utca 32. Bankszámla 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

Abonnementspreis pro Band: 165 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »*Kultúra*« (Budapest I., Fő utca 32. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 163-172 (1967)

ERFAHRUNGEN ANLÄSSLICH DER BEHANDLUNG CHRONISCHER NIERENKRANKEN

Von

F. BALOGH, J. PINTÉR, A. KARÁTSON und T. SZELESTEI

UROLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. F. BALOGH) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, PÉCS

(Eingegangen am 10. September 1966)

Die Einführung der Mannittherapie gab der Behandlung der Urämie eine neue Wendung. Die Anwendung der mit Mannit ergänzten komplex-antiurämischen Therapie bzw. die guten Resultate der unter Mannit-Schutz durchgeführten Operationen ermöglichte die Überprüfung der Frage der renalen Kontraindikation einiger Operationen. Die Patienten, bei denen die akute Aufflackerung der chronischen Urämie infolge interkurrenter Erkrankungen, fiebriger Zustände besonders aber eines chirurgischen Eingriffs nicht zu kompensieren war, können mit Hilfe der rechtzeitig angewandten Mannit-Behandlung über die kritische Periode hinweggeholfen und zumeist auch am Leben erhalten werden. In Anbetracht, daß das Mannit sowohl den Elektrolythaushalt als auch das Herz und den Kreislauf beeinflußt, müssen die Patienten im Laufe der Behandlung — zwecks Vorbeugung eventueller Komplikationen — sorgfältig kontrolliert werden. Die Vorbedingungen der erfolgreichen Mannit-Behandlung sind die Auswahl der entsprechenden Fälle, die Behandlungszeit, die Dosierung sowie die Gleichstimmung der übrigen Behandlungsweisen und der eventuellen Operation.

Die sich auf dem Gebiet der Therapie vollgezogene Entwicklung brachte es mit sich, daß die mit der Behandlung der chronischen Nierenkranken verbundenen Fragen in der letzten Zeit im Mittelpunkt des Interesses stehen. Über die mit der chronischen Hämodialyse ermittelten guten Ergebnisse [3, 4, 5, 9, 13] berichten zahlreiche Mitteilungen. Dieses Behandlungsverfahren befindet sich in einigen Ländern (Schweden, Frankreich) in derartig fortgeschrittenem Stadium, daß eine mehrjährige Lebensverlängerung sozusagen nur von der finanziellen Lage abhängt. Einen weiteren Fortschritt in der Behandlung der chronischen Nierenkranken würde die erfolgreiche Lösung der mit den Problemen der Nierentransplantation verbundenen Probleme bedeuten. Mit der chronischen Hämodialyse und der Nierentransplantation wollen wir uns hier nicht befassen und möchten nur die vorangehenden Behandlungsprobleme erörtern.

Trotz ihrer verschiedenen Ätiologie stehen im Endstadium sämtlicher chronischer Nierenerkrankungen die wohlbekannten urämischen Symptome im Vordergrund; so sind in einem Teil der urämischen Fälle die Behandlungsmöglichkeiten wesentlich beschränkt. An unserer Klinik wurde bei diesen Kranken die komplex-antiurämische Behandlung — unabhängig von der Ätiologie des Prozesses — mit Mannitverabfolgung ergänzt.

Bei einer Gruppe unserer Kranken mit chronischer Urämie (RN-Wert: 80—120 mg%) bewirkten strenge Diät, gesteigerte Flüssigkeitszufuhr (Infu-

sion) und Bettruhe im allgemeinen binnen 14—18 Tagen die Normalisierung des Reststickstoffwertes, während bei der anderen Gruppe mittels der erwähnten Therapie weder die Verminderung des Reststickstoffwertes noch die Besserung des Allgemeinzustandes zu erzielen war. In diesen Fällen wurde als Ergänzung der komplex-antiurämischen Therapie (reichliche Flüssigkeitszufuhr, Infusionen, anaboles Hormon, Vitamine, N-arme Diät, Normalisierung des Elektrolytgleichgewichts) die Mannitverabfolgung erprobt. Da der Wirkungsmechanismus des Mannits wohlbekannt ist [2, 7, 10, 12], wollen wir auf diese Frage in vorliegender Arbeit nicht eingehen. Die zahlreichen Einwendungen im Zusammenhang mit unseren anfänglichen Ergebnissen [1, 11] veranlaßten uns zur erneuten Erörterung unserer bei einem großzahligen Material gewonnenen Erfahrungen.

Nach einer der Einwendungen kann durch Mannitverabfolgung das Leben der an chronischer Urämie Leidenden nicht verlängert werden. Diese Feststellung ist vollkommen stichhaltig, allerdings nur in Fällen, in denen bereits keine funktionierende Nierensubstanz vorhanden ist. In diesen Fällen haben wir die Mannitbehandlung auch niemals empfohlen. In Fällen dagegen, in denen ein Teil des Nierenparenchyms noch funktioniert, vermag das Mannit durch osmotische Diurese den Reststickstoffwert herabzusetzen, d. h. die Besserung der Urämie bzw. des Allgemeinzustandes zur Folge haben. Die Besserung hält in diesen Fällen so lange an, bis wegen einer erneuten Aufflackerung (Fieber, körperliche Anstrengung, schwerer Diätfehler) der Prozeß abermals progrediert.

Um das Gesagte zu unterstützen wollen wir einen unserer Fälle darstellen:

Der 72jährige Patient wurde wegen perinealer Urininfiltration in fiebrigem, hinfälligen, urämischen Zustand aufgenommen. Aufnahmebefund: Reststickstoffwert 140 mg%, Diurese 400ml/Tag, spezifisches Gewicht 1009, Se—K 5,6 mÄq/l, Na 138 mÄq/l, Cl 97 mÄq/l. Der Zustand wurde durch eine infolge der Harnröhrenstriktur entstandene perineale Phlegmone verursacht. Trotz eines Dauerkatheters und Erhöhung der zugeführten Flüssigkeitsmenge (2500—3000 ml/Tag) blieb die 24-Stunden Harnmenge im wesentlichen unverändert (500—600 ml). Auf Wirkung der nach 3 Tagen begonnenen Mannitbehandlung (2×50 g) betrug die Diurese bereits in den ersten 24 Stunden 1500 ml, sodann nach Erhöhung der zugeführten Flüssigkeitsmenge 2500—3000 ml/Tag (spezifisches Gewicht 1006). 5 Tage später normalisierte sich der Reststickstoffwert (38 mg%), da sich jedoch Hypokaliämie (3,3 mÄq/l) entwickelte, wurden täglich 3×1 g KCl verabreicht. Nach 4 Tagen begann die Besserung des Allgemeinzustandes und allmählich gewann Patient auf Wirkung der verabreichten Roboranzien auch seine Kondition zurück. Nach 1 Monat wurde Patient mit einem Dauerkatheter in befriedigendem Zustand entlassen. Unseres Erachtens beweist der dargestellte Fall eindeutig die günstige Wirkung des Mannits.

Selbstverständlich kann von der Mannitbehandlung nicht in sämtlichen Fällen ein günstiges Ergebnis erwartet werden. Ähnlich, wie die Antibiotika nicht unbedingt jeden septischen Prozeß heilen, ist in gewissen Fällen auch das Mannit wirkungslos, dies bedeutet jedoch nicht, daß auf die Mannitbehandlung in Erfolg versprechenden Fällen verzichtet werden soll.

Eine weitere Einwendung lautete, daß das Mannit eine akute Kreislaufinsuffizienz, genauer Lungenödem verursacht. Auch diese Behauptung ist wahrheitsgemäß, falls in dem gegebenen Fall keine bzw. eine hochgradig verkleinerte Filtrationsfläche vorzufinden ist. In diesen Fällen kommt die osmotische Wirkung des Mannits — da das Mittel nicht mit dem Harn ausgeschieden wird — intravasal zur Geltung und das Herz kann den Kreislauf wegen der wesentlichen Erhöhung der zirkulierenden Plasmamenge nicht aufrechterhalten.

Die Mannitbehandlung wurde an unserer Klinik bisher bei 140 chronischen Nierenkranken angewandt, eine Kreislaufinsuffizienz kam jedoch in keinem Fall zustande. Es sei allerdings betont, daß durch strenge Beachtung der Vorschriften (die Behandlung ist mit einer Testdosis zu beginnen und darf nur im Falle einer entsprechenden Antwort, d. h. Steigerung der Diurese nebst gleichzeitiger, dem Flüssigkeitsgleichgewicht entsprechender Flüssigkeitszufuhr sowie Verabfolgung kreislaufaktiver Mittel fortgesetzt werden) die Gefahr dieser Komplikation verhütet werden kann.

Anschließend wäre es noch zu erwähnen, daß durch entsprechende Infusion bzw. Transfusion der Entstehung der Kreislaufinsuffizienz in den erwähnten Fällen vorgebeugt werden kann.

Die Opponenten der Mannitbehandlung haben auch darauf hingewiesen, daß das Mittel die Entwicklung einer hydropischen Tubulusdegeneration zur Folge haben kann. Nach der Ansicht der Pathologen ist die mannitbedingte reichliche Diurese selbst in der Gegenwart einer hydropischen Tubulusdegeneration — die für eine reversible Veränderung zu betrachten ist — vorzufinden. Bei unserem Krankenmaterial lagen die klinischen Symptome dieser Veränderungen in keinem der Fälle vor. In unseren Tierexperimenten, in denen bei mit mehrfachen menschlichen Mannitdosen behandelten Kaninchen die eventuelle Entstehung der hydropischen Degeneration untersucht wurde — konnte diese Veränderung nur auf einem kleinen Nierengebiet bzw. vereinzelt beobachtet werden. Anhand des histologischen Bildes, der experimentellen Erfahrungen und der bei klinischem Material wahrgenommenen Diuresesteigerung kann demnach behauptet werden, daß der Prozeß auch klinisch für reversibel zu betrachten ist, zumal laut einiger Literaturangaben [6, 8, 14] für die Entstehung der Veränderung nicht das Mannit sondern die vorübergehende Nebenwirkung einiger hyperosmotischen Anelektrolytlösungen verantwortlich ist.

Die Erörterung der erwähnten Einwendungen sowie unserer diesbezüglichen Gegenargumente hielten wir im Interesse der Feststellung des notwendigen Mittelwegs für wichtig. Jede extreme Anschauung — gleichwohl ob pessimistisch oder optimistisch — kann nämlich schädliche Folgen haben, während die entsprechende Anwendung des Mannits unter Umständen die Heilung der Kranken ermöglicht.

An unserer Klinik wurde die Mannitbehandlung (1—8 Tage hindurch 10—20%ige Mannitlösung: Tagesdosis 40—150 g) bei 140 Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion angewandt. In 93% der Fälle bewirkte das Mannit — bei entsprechender Flüssigkeitszufuhr — den Anstieg der Diurese, während eine Verminderung des Reststickstoffwertes nur in 71% der Fälle zu beobachten war. In 16% der Fälle — vornehmlich bei Patienten mit Zystenniere bzw. fortgeschrittener, schwerer chronischer Pyelonephritis — verminderte sich trotz der gesteigerten Diurese (2000—2500 ml/Tag; spezifisches Gewicht 1010) der Reststickstoffwert nicht. Falls auf die Mannitbehandlung keine Diuresesteigerung und Reststickstoffverminderung folgten, wurde die Verabreichung des Mittels nach 3—4 Tagen eingestellt. Die sorgfältige Kontrollierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes ist aber auch im Falle einer entsprechenden Diuresesteigerung und darauffolgender Reststickstoff-Verminderung unerläßlich, da eine reichliche Diurese binnen kurzer Zeit zur Dehydration bzw. zu Elektrolytdefizit führen kann.

In den letzten Jahren verfügen wir bereits über genügende Erfahrungen, um das Mannit in entsprechenden Fällen bzw. anhand der richtigen Indikation anwenden zu können und dadurch die Behandlung der chronisch urämischen Kranken zu erleichtern.

Bei den an chronischer Urämie leidenden Kranken, bei denen anhand der eingehenden urologischen Untersuchung eine Operation indiziert wurde, konnte der Eingriff ohne vorangehende Hämodialyse durchgeführt werden. Die Entwicklung der urologischen Chirurgie ermöglichte anderseits auch die Durchführung von Operationen, die früher wegen der schwer geschädigten Nierenfunktion nicht für ratsam schienen. Da die Flüssigkeitsaufnahme 8—12 Stunden vor der Anästhesie beschränkt wird, sind die vor der Operation stehenden Patienten stets dehydriert. Bekanntlich kommt es bei in Narkose durchgeführten Eingriffen — teils wegen der direkten Wirkung des Narkosemittels, teils wegen des postoperativen Erbrechens — selbst bei Personen mit intakter Nierenfunktion zu bedeutender Verminderung der Diurese. Die Anästhesie und der chirurgische Eingriff führen außerdem besonders bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion — wie das ebenfalls wohlbekannt ist — zur akuten Verminderung der Nierenfunktion, mit einer annähernd 50%igen Abnahme der Nierendurchblutung und Glomerularfiltration.

Wir wandten die präoperative Mannitbehandlung bei 60 urologischen Patienten an, bei denen die Nierenfunktion entweder bereits vermindert war

Tabelle I

Verteilung der Fälle

Eingriff	Wirkung der Mannitverabfolgung					
	verbessert		unverändert		verschlechtert	
	präventiv	therapeutisch	präventiv	therapeutisch	präventiv	therapeutisch
Prostatektomie	3	8	—	—	—	1
Nephrolithotomie	6	20	1	—	—	3
Eingriff an Einzelniere	3	1	—	—	—	1
Verschiedene Eingriffe: COFFEYsche Operation	3	1	—	—	—	—
Verschiedene Eingriffe: Ureterokutaneostomie	—	1	—	1	—	—
Verschiedene Eingriffe: Pyelumplastik	—	2	—	1	—	—
Verschiedene Eingriffe: Sonstige Eingriffe	1	1	1	—	1	—
Insgesamt	16	34	2	2	1	5

oder bei denen mit der postoperativen Verschlechterung derselben gerechnet werden konnte (Tabelle I).

Die Einführung der mit Mannit ergänzten komplex-antiurämischen Behandlung bzw. die guten Resultate der unter Mannit-Schutz durchgeführten Operationen veranlaßten uns zur Überprüfung der Frage der renalen Kontraindikation in Zusammenhang mit einigen urologischen Eingriffen.

Seit Einführung der Mannitbehandlung wurde bei 12 azotämischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Prostatektomie durchgeführt. Die präoperativen Laboratoriumsbefunde (endogene Kreatinin-Clearance 15—35 ml/min, Verdünnungsversuch 1008, Konzentrationsversuch 1011, Harnausscheidung in 4 Stunden 250—350 ml) wiesen auf infolge der chronischen Harnretention entstandene schwere glomerulo-tubuläre Schädigung hin.

In 9 der 12 Fälle wurde das Mannit therapeutisch und in 3 prophylaktisch angewandt. In Anbetracht, daß die Mannit-Verabfolgung einen beträchtlichen Anstieg der Diurese (1500—2500 ml/Tag) zur Folge hatte, war in der postoperativen Phase keine beachtenswerte Erhöhung des Reststickstoffwertes vorzufinden. Die sorgfältige Kontrollierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts trug dazu bei, daß die Nierenfunktion der Patienten im Gleichgewicht blieb. Falls in der postoperativen Phase irgendeine Komplikation (Fieber, Pyelonephritis usw.) auftrat, wurde zwecks Vorbeugung einer Urämie die Komplexbehandlung selbstverständlich abermals verordnet.

Bei 35 urämischen Steinkranken erwies sich eine Operation für erforderlich. Die mit Mannit ergänzte komplex-antiurämische Therapie bewirkte die Normalisierung des Reststickstoffwertes und sicherte das Gleichgewicht der

Nierenfunktion in der postoperativen Phase. Angesichts der Tatsache, daß anläßlich der Steinentfernung die chirurgische Manipulation ein ohnehin lädiertes uropoetisches System betrifft, und es infolge der Operationsbelastung unter Umständen zur weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. manchmal zur Entwicklung einer eventuell irreversiblen Urämie kommt, ist die günstige Wirkung des Mannits in diesen Fällen besonders augenfällig.

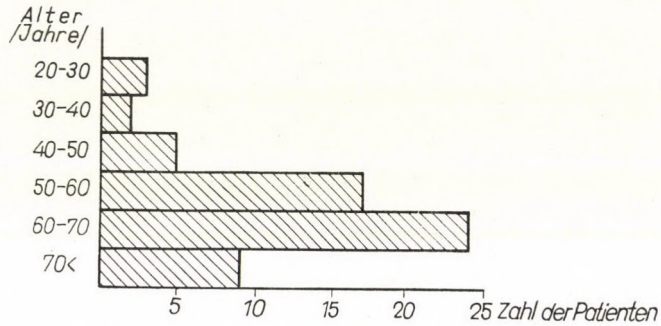


Abb. 1. Altersverteilung

Von besonderer Bedeutung ist das Gesagte bei Patienten mit Einzelniere. Wir wandten die komplexe Behandlung insgesamt bei 5 urämischen Steinkranken mit Einzelniere und fortgeschrittener Pyelonephritis sowie hydronephrotischer Nierenläsion an. Die mit Mannit ergänzte komplexe Behandlung ermöglichte in sämtlichen Fällen die Durchführung der geplanten Operation und auch die postoperative Kunstnierenbehandlung erübrigte sich. Im Zusammenhang mit diesen Fällen wollen wir darauf hinweisen, daß bei den urologischen Operationen die entsprechende bzw. die osmotisch gesteigerte Diurese nicht nur zwecks Entgiftung des Organismus von Bedeutung ist. Die durch Mannit-Verabfolgung auf eine Tagesmenge von 1500—2000 ml gesteigerte Diurese ermöglicht nebst postoperativer Anwendung eines Nierenbecken-, Ureter- bzw. Blasenkatheters die fast vollkommene Verwirklichung des »geschlossenen Drainage«-Prinzips. Es erübrigt sich also die Einspritzung der Spülflüssigkeit, ein Verfahren, das häufig eine Infektion der Harnwege zur Folge hat.

Bekanntlich steigert eine stark verminderte Harnmenge die Gefahr der aszendierenden Infektion. Die »innere Durchspülung« fördert die Entleerung der Stauung verursachenden Elemente (Koagula, Gewebsdetritus, zurückgebliebene Konkremente), wodurch auch die akute Aufflackerung der bereits bestehenden Pyelonephritis verhindert werden kann. Dies ist besonders in den Ureterosigmoideostomie-Fällen von Bedeutung. Die folgenden Abbildungen veranschaulichen einige charakteristischen Daten unserer unter Mannit-Schutz operierten Kranken.

Abb. 1 enthält die Altersverteilung unserer Fälle; auffallenderweise handelte es sich in der Mehrzahl um Patienten über 60 Jahre, bei denen wegen der altersbedingten kardialen Veränderungen die Kunstnierenbehandlung nicht anzuwenden ist (Abb. 1).

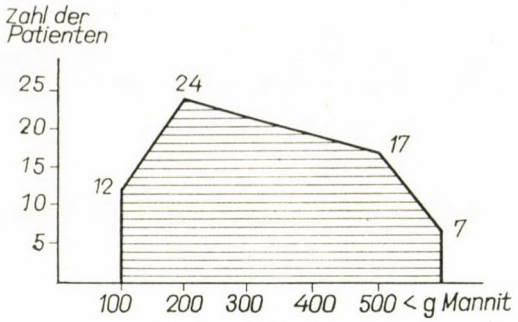


Abb. 2. Gesamtmenge von Mannit

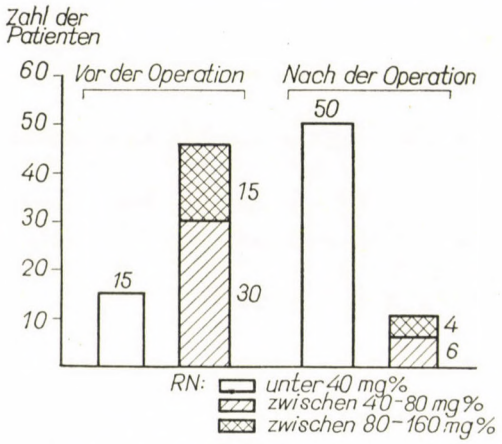


Abb. 3. Reststickstoffwerte

In Abb. 2 sind die den operierten Patienten verabfolgten Mannitdosen dargestellt. Wie ersichtlich, wurde in der Mehrzahl der Fälle 4 Tage hindurch täglich 50 g Mannit (insgesamt 200 g) verabreicht. In einigen komplikationsfreien Fällen wurde das Mannit länger als 10 Tage (Gesamdosis über 500 g) verabfolgt (Abb. 2).

Abb. 3 veranschaulicht die Gestaltung der prä- und postoperativen Reststickstoffwerte. Vor der Operation ließen sich in 15 Fällen Werte unter 40 mg%, in 30 zwischen 40—80 mg% registrieren, während in 15 Fällen der Reststickstoffwert zwischen 80 und 160 mg% schwankte. Nach der Operation betrug der Reststickstoffwert in 50 Fällen weniger als 40 mg%, in 6 Fällen

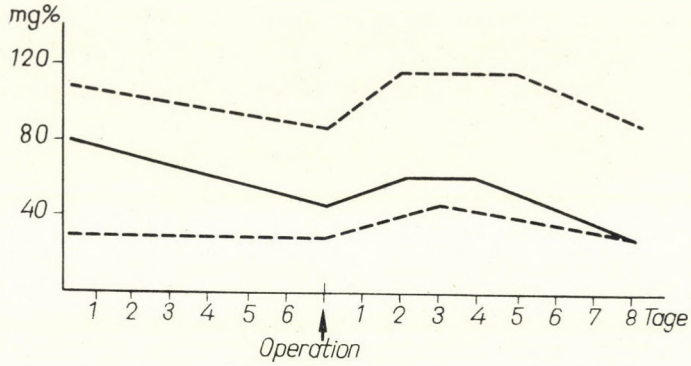


Abb. 4. **Reststickstoffwerte während der Behandlung**

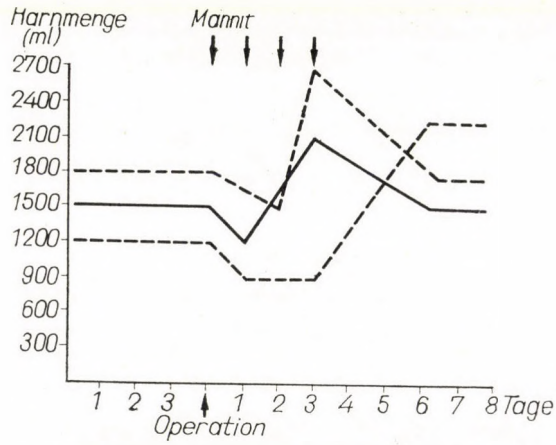


Abb. 5. **Harnmenge nach präventiver Mannitbehandlung**

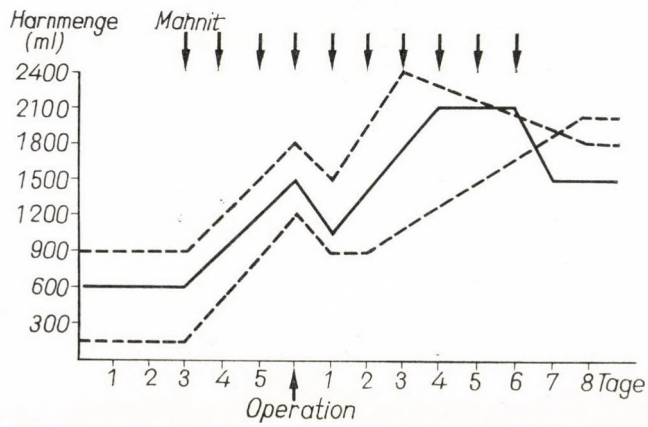


Abb. 6. **Harnmenge nach therapeutischer Mannitbehandlung**

durchschnittlich 60 mg% (40—80 mg%) und nur in 4 Fällen 80—160 mg% (Abb. 3).

In Abb. 4 ist die Gestaltung der Reststickstoffwerte im Laufe der Behandlung ersichtlich. Die untere bzw. obere gestrichelte Linie zeigt die bei unseren Patienten mit der besten bzw. schlechtesten Nierenfunktion ermittelten Rest-

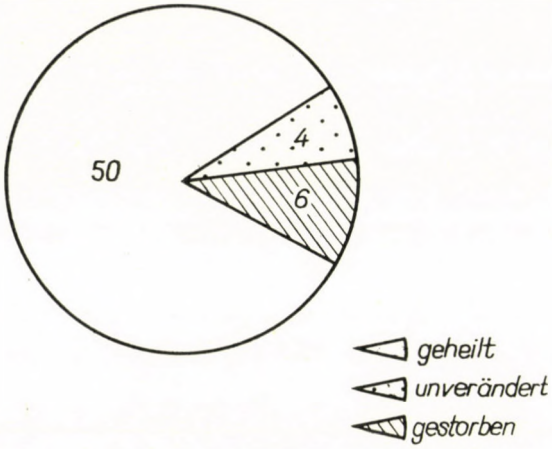


Abb. 7. Ergebnisse

stickstoffwerte in der Funktion der Zeit. Die mittlere fortlaufende Linie veranschaulicht den Durchschnittswert unserer 60 Patienten (Abb. 4).

In Abb. 5 ist die Gestaltung der Diurese unserer präventiv mit Mannit behandelten Patienten dargestellt. Die untere bzw. obere gestrichelte Linie zeigt die Änderungen der täglichen Harnmenge der Kranken mit der schlechtesten bzw. besten Nierenfunktion, während die fortlaufende Linie die Durchschnittswerte unserer 60 Kranken demonstriert. Die Kurven zeigen deutlich, daß sich die Diurese trotz der Mannit-Verabfolgung nach der Operation vorübergehend verminderte und nur nachher wieder anstieg. Bei den Patienten mit schlechter Nierenfunktion kann diese vorübergehende Verminderung auch 3—4 Tage lang anhalten (Abb. 5).

Abb. 6 zeigt die Gestaltung der Diurese nach therapeutischer Mannitbehandlung. Wie ersichtlich, ist die 24-Stunden-Harnmenge nach Mannit-Verabfolgung erhöht, postoperativ dagegen vermindert. Bei oligurischen Kranken ist die Harnausscheidung längere Zeit hindurch vermindert (Abb. 6).

Abb. 7 demonstriert das Schicksal unserer 60 Patienten, bei denen die Operation unter Mannit-Schutz durchgeführt wurde. 50 Kranken heilten, der Zustand von 4 Patienten blieb unverändert und 6 starben (Abb. 7).

Die angeführten Angaben sprechen eindeutig dafür, daß bei einer wesentlichen Prozentzahl der unter Mannit-Schutz operierten Fälle die Diurese nach

vorübergehender Verminderung ansteigt und der Reststickstoffwert sich nach vorübergehender Erhöhung normalisiert bzw. in bedeutendem Maße vermindert. Anhand dieser Feststellungen kann behauptet werden, daß die Mannitbehandlung bei azotämischen Patienten mit schlechter Nierenfunktion sowohl in der prä- als auch in der postoperativen Periode unbedingt berechtigt ist.

LITERATUR

1. Balogh, F., Pintér, J., Szelestei, T., Karátson, A.: Urol. int. (Basel) **21**, 28 (1966).
2. Bálint, P.: Lehrbuch der Physiologie. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965.
3. Buchborn, E.: Internist **6**, 174 (1965).
4. Hampers, C. L., Mentl, J. P., Cameron, E.: Trans. Amer. Soc. artif. int. Organs, **11**, 3 (1965).
5. Kolff, W. J., Nakamoto, S., Scudder, J. P.: Trans. Amer. Soc. artif. int. Organs **8**, 292 (1962).
6. Lampe, W.: Angiology **16**, 271 (1965).
7. Lilien, O. M., Jones, S. G., Mueller, C. B.: Surg. Gynec. Obstet. **117**, 221 (1963).
8. Maunsbach, A., Madden, S. C., Latta, H.: Lab. Invest. **11**, 421 (1962).
9. Merrill, J. P., Schupak, E., Cameron, E., Hampers, C. L.: J. Amer. med. Ass. **190**, 468 (1964).
10. Murphy, G. P., Pearson, W. T., Johnston, G. S.: Invest. Urol. **1**, 394 (1964).
11. Pintér, J., Balogh, F., Karátson, A., Szelestei, T.: Urol. int. (Basel) **21**, 54 (1966).
12. Powers, S. R.: Surg. Gynec. Obstet. **117**, 229 (1963).
13. Scribner, B. M., Caner, J. E., Buri, R., Quinton, W.: Trans. Amer. Soc. artif. int. Organs **6**, 88 (1960).
14. Zettergren, L.: Acta chir. scand. **123**, 439 (1962).

Prof. Dr. Ferenc Balogh
Dr. József Pintér
Dr. András Karátson
Dr. Tamás Szelestei

Pécs, Urológiai Klinika,
Munkácsy u. Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 173-184 (1967)

ÜBER DIE WIRKUNG DER INTRAVENÖSEN TRIJODIERTEN GALLENKONTRASTMITTEL AUF DAS KARDIORESPIRATORISCHE SYSTEM

Von

L. SZLÁVY und P. LENGYEL

RADIOLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. Z. ZSEBÖK) DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 25. November 1966)

Anläßlich der Untersuchung der auf das kardiorespiratorische System ausgeübten Wirkung der Gallenkontrastmittel vom Adipiodon und Diglykolsäure Typ konnte folgendes festgestellt werden:

Die Schwere der Symptome wird durch Richtung und Stelle der Injizierung sowie Dosierung bzw. die chemische Struktur der angewandten Verbindungen beeinflußt. Das kardiorespiratorische System wird am bedeutendsten durch die Adipiodon-Mg--Verbindungen belastet. Das lediglich in Form von Adipiodon in den Handel gelangende Derivat verursacht wesentlich geringere Blutdruck- und Atemveränderungen. Die Inanspruchnahme des kardiorespiratorischen Systems ist bei Anwendung der Diglykolsäurederivate am geringsten.

Am Zustandekommen der elektrokardiographischen Veränderungen sind die Dosis des zugeführten Kontrastmittels und die Injizierungsstelle entscheidend. Der Pathomechanismus der Blutdruckverminderung ist dem des BEZOLD—JARISCHschen Reflex ähnlich. Das vor der Untersuchung verabfolgte Atropin trägt zur Vorbeugung bzw. Abwehr der Atem- und EKG-Veränderungen bei. Die Dosis der gegenwärtig gebräuchlichen Gallenkontrastmittel beträgt, 1,0—1,3 ml/kg Körpergewicht. In der Praxis haben sich die Diglykolsäure und lediglich Adipiodon enthaltenden Verbindungen am besten bewährt.

Im Zusammenhang mit der i. v. Cholangio-Cholezystographie melden sich zuweilen Begleitsymptome bzw. Komplikationen. Mit der Zunahme der mit Kontrastmitteln durchgeführten Gallenwegsuntersuchungen erhöhte sich die Häufigkeit der Komplikationen.

Obwohl laut statistischen Angaben die primäre Mortalität der obigen Untersuchungsmethode niedrig ist, ergibt sich die Frage, ob es berechtigt sei, die Patienten einer diagnostischen Untersuchung zu unterwerfen, die zu — unter Umständen tödlichen — Komplikationen führen kann. Der Radiologe kann die Verantwortung für die Untersuchung nur in dem Fall tragen, wenn er sämtliche Eigenschaften des Kontrastmittels (Wirkungsmechanismus, Entstehungs- bzw. Vorbeugungsmöglichkeiten der Begleitsymptome und Komplikationen) genau kennt.

Die bei Anwendung der intravenösen Gallenkontrastmittel entstehenden Begleiterscheinungen bzw. Komplikationen betreffen in der Mehrzahl der Fälle das kardiorespiratorische System.

Vor der eingehenden Analyse der durch die Gallenkontrastmittel ausgelösten unerwünschten Erscheinungen, wollen wir die wesentlicheren Etappen des pharmakochemischen Forschungsprozesses — dessen Endresultat die

gegenwärtig gebräuchlichen, trijodierten Gallenkontrastmittel sind — darlegen.

Die von ABEL und ROWNTREE [1] 1909 veröffentlichte Beobachtung, nach der das Tetrachlorphenolphthalein durch die Leber ausgeschieden wird, brachte GRAHAM [2] auf den Gedanken, die erwähnte Verbindung zur radiologischen Darstellung der Gallenblase anzuwenden. Die neue Verbindung Tetrajodphenolphthalein entstand durch die Ersetzung des weniger strahlenabsorbierenden Chlors mit Jod. Diese Verbindung war bei der Untersuchung der Gallenblase und des Gallenwegssystems länger als 20 Jahre das allein gebräuchliche Mittel, das jedoch wegen seiner schädlichen Nebenwirkungen — Magenreizung bzw. Leberschaden — keine weitverbreitete Anwendung fand.

ZSEBŐK und Mitarb. [3, 4, 5] haben darauf hingewiesen, daß die i. v. Anwendung des Na-Salzes von Tetrajodphenolphthalein in einem Teil der Fälle die Funktion der Leberzellen hemmt. Die in diesen Fällen beobachtbare unzulängliche Gallenblasenfüllung kann mit der durch die neurogene Leberzellblockade verursachte Störung der Leberfunktion erklärt werden. Die i. v. Injizierung des Tetrajodphenolphthalein-Na führt zuweilen einen Schock herbei. Die beobachtete Blutdrucksenkung ist der bei Vaguserregung vorgefundenen ähnlich.

All dies veranlaßte die Pharmakochemiker zur Herstellung eines neuen Gallenkontrastmittels, das keine unerwünschte Nebenwirkung verursacht.

Bei der Untersuchung des zwischen der Molekularstruktur und des cholezystographischen Effekts bestehenden Zusammenhanges wurde festgestellt, daß die renale bzw. hepatische Ausscheidung gewissermaßen von der Länge der Seitenkette abhängig ist. Im Kenntnis dieser Angabe wurde die Herstellung eines, folgenden Anforderungen entsprechenden Gallenkontrastmittels angestrebt:

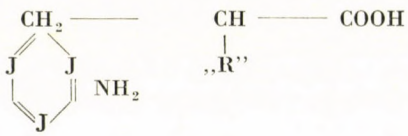
1. Es soll über einen hohen Jodgehalt verfügen;
2. es soll durch die Leber ausgeschieden werden (im Interesse dieser Vorbedingung wurde in das Molekül eine lipophile Gruppe von mittlerer Größe eingebaut);
3. es soll aus dem Darm gut resorbiert werden (entsprechendes Gleichgewicht zwischen der hydrophilen und lipophilen Gruppe).

Zwecks Verwirklichung dieser Anforderungen wurden die trijodierten Gallenkontrastmittel synthetisiert; bei ihrer Herstellung stützten sich die Chemiker auf die vorangehenden guten Erfahrungen und hielten sich außerdem die Grundthese vor Augen, nach der die Molekularstruktur eines gewissen Präparats die Funktion der Verwendungsweise ist.

Um die Ausscheidung durch die Leber zu sichern, wurde in das Molekül eine lipophile Gruppe von entsprechender Länge eingebaut. Die Größe der lipophilen Gruppe vermag die cholezystographische Aktivität zu beeinflussen.

Dementsprechend welche Substanz in die R-Gruppe der Grundformel eingebaut wurde, ließen sich folgende Aktivitätsschwankungen beobachten:

R	Aktivität
H	56
Methyl	120
Äthyl	144
Propyl	116
Butyl	16



Am ausgeprägtesten war die cholezystographische Aktivität jener Verbindungen, in die eine Äthyl-Gruppe eingebaut wurde. Bei Methyl- und Propyl-Seitenketten ließen sich geringere Aktivitätswerte verzeichnen; Seitenketten aus H- bzw. Butyl- oder anderen Verbindungen mit einer höheren C-Atomzahl ergaben eine verhältnismäßig niedrige Aktivität.

Die in der täglichen Praxis angewandten, intravenösen trijodierten Gallenkontrastmittel können vom chemischen Standpunkt aus in zwei Gruppen geteilt werden:

I. Adipiodon-Gruppe

Innerhalb derselben unterscheidet man:

a) Verbindungen Adipiodon-Typs (N,N-adipyl-bis-amino-2,4,6 trijodbenzoesäure) und

b) Methylglukamin-Adipiodon-Derivate (N,N-adipyl-bis) 3 amino-2,4,6 trijodbenzoesäure). Methylglukamin-Salz: 49,8%.

II. Diglykolsäure-Gruppe

Diglykolsäure bis (3 carboxy-2,3,6 trijodanilid).

Mit den nach der Einspritzung gesetzmäßig auftretenden Begleiterscheinungen haben sich zahlreiche Mitteilungen befaßt.

Mit Hilfe des von Zsebők und Mitarb. [5] aufgestellten Schemas, das die der klinischen Anwendung vorangehende eingehende Analyse der Gallenkontrastmittel ermöglicht, kann das im gegebenen Fall geeignetste Mittel ausgewählt werden. In diesem Sinne setzten wir unsere Experimente in Gang, wobei folgende Fragen gestellt wurden:

1. Hat die Einspritzung des Kontrastmittels aus verschiedenen Richtungen — von der V. femoralis bzw. V. jugularis externa her — auf die Funktion des kardiorespiratorischen Systems eine unterschiedliche Wirkung, bzw. läßt sich zwischen der Schwere der Symptome ein Unterschied feststellen?

2. Vermag das in Richtung des Atem- und Vasomotorzentrums injizierte Kontrastmittel die Atmung, den Blutdruck bzw. das Elektrokardiogramm des Versuchstieres zu beeinflussen?

3. Welche Veränderungen verursachen die unter identischen Bedingungen zugeführten Kontrollösungen (frisches, hepariniertes Blut, physiologische Kochsalzlösung) sowie Dextroselö sung, deren Molekularkonzentration der der Gallenkontrastmittel entspricht, im kardiorespiratorischen System der Versuchstiere?

4. Wieviel ml/kg werden von den einzelnen Gallenkontrastmitteln nach intravenöser Zufuhr toleriert, bzw. kann die Entstehung der bei Überschreitung dieser Dosis beobachtbaren Symptome verhindert werden?

5. Besteht zwischen den beobachteten Symptomen und der chemischen Struktur der angewandten Gallenkontrastmittel ein Zusammenhang?

Methodik

Die Untersuchungen wurden bei 37, 20—25 kg wiegenden Hunden beiderlei Geschlechts in Barbituratnarkose) 0,05—0,08 g /kg Körpergewicht) vorgenommen. Die intravenöse Injizierung erfolgte durch einen in die V. jugularis externa bzw. V. femoralis fixierten Katheter.

Das Kontrastmittel wurde in Richtung des Vasomotor- bzw. Atemzentrums durch die A. vertebralis eingespritzt. Die oberflächlichen und tiefen Halsmuskeln wurden freigelegt, unterbunden und durchgetrennt. Vor Durchtrennung der tiefen Halsmuskeln wurde der zervikale Ösophagusabschnitt reseziert und in die Trachea eine Kanüle fixiert. Zwecks Registrierung der Atemveränderungen wurde an die Kanüle mit Hilfe eines Gummischlauches eine MAREYsche Trommel montiert. Schließlich wurde der Wirbelkanal in der Höhe des IV. Halswirbels eröffnet und in die A. vertebralis ein Polyäthylenkatheter eingeführt.

Die Registrierung des Blutdrucks (arteriellen Mitteldrucks) erfolgte auf blutigem Weg in der A. femoralis bzw. A. carotis. Das EKG wurde mit einem Siemens-Cardiomat bzw. zusammen mit der Femoralis- bzw. Radialiskurve mit Hilfe eines direktschreibenden Apparats (Hellige) registriert.

Um die maximal tolerierte bzw. tödliche Dosis/kg Körpergewicht feststellen zu können, wurden die verschiedenen Gallenkontrastmittel durch die V. femoralis in Mengen von 0,8 ml/kg Körpergewicht bis 2 ml/kg in, mit 0,2 ml zunehmenden Dosen injiziert.

Zwecks Entscheidung der Frage, welche Rolle beim Entstehen der beobachteten Symptome der Vagus-Reiz spielt, wurde bei einigen Versuchstieren noch vor der Untersuchung der N. vagus in der Höhe des V. Halswirbels durchtrennt bzw. den Tieren i. v. Atropin injiziert.

Zur Erprobung kamen folgende Kontrollösungen bzw. Gallenkontrastmittel:

Frisches, hepariniertes Blut
Physiologische Kochsalzlösung
20%ige Dextroselösung
A.: Adipiodon
B.: Adipiodon-Methylglukamin (MG) 30%
C.: Adipiodon-Methylglukamin 30%
D.: Diglykolsäure

Tabelle I

Untersuchungsmaterialien

Kontrollösung bzw. Gallenkontrastmittel	Menge der Kontrollösung bzw. des Gallenkontrastmittels (ml/kg)	
	Intravenöse Injizierung (V. femoralis bzw. V. jugularis externa)	Intraarterielle Injizierung (A. vertebralis)
Frisches, hepariniertes Blut	1,0	0,1
Physiologische Kochsalzlösung	1,0	0,1
20%ige Dextroselösung	1,0	0,1
A-Kontrastmittel	1,0	0,1
B-Kontrastmittel	1,0	0,1
C-Kontrastmittel	1,0	0,1
D-Kontrastmittel	1,0	0,1

Ergebnisse

I. v. injiziertes, frisches, hepariniertes Blut und physiologische Kochsalzlösung hatten nur geringe Blutdruck- und Atemveränderungen zur Folge

Die Injizierung von 20%iger Dextroselösung durch die V. femoralis verursachte eine 7—8 Sekunden lang dauernde Blutdruckabnahme von etwa 10—12 mmHg. Die in die V. jugularis externa eingespritzte 20%ige Dextroselösung verursachte eine um 20 mmHg größere Blutdruckverminderung. Während des Blutdruckabfalls war eine mäßige Verminderung der Atemamplitude zu beobachten. EKG-Veränderungen traten in keinem der Fälle in Erscheinung.

Die anläßlich der Injizierung der, lediglich in Form von Adipiodon in den Handel gebrachten Kontrastmittel durch die V. femoralis beobachteten Erscheinungen veranschaulicht Abb. 1.

Die Injizierung des obigen Kontrastmittels in die V. jugularis externa bewirkte lediglich geringe Atem- und Blutdruckveränderungen, während das EKG auf gestörte Reizbildung wies.

Im Falle der peripheren (V. femoralis) Injizierung der Adipiodon-MG-Verbindungen kam es zu einer bedeutenderen Blutdruckabnahme als bei der Adipiodon-Gruppe und auch die Atemveränderung schien ausgeprägter zu sein.

Die periphere und zentrale Einspritzung dieser Verbindungen hatte keine nennenswerten Veränderungen zur Folge; das durch die V. jugularis externa zugeführte Gallenkontrastmittel verursachte eine 2—3 Minuten lang dauernde Bigeminie.

Die unterschiedliche Zufuhr (von der V. jugularis externa bzw. V. femoralis her) der Diglykolsäure-Verbindungen beeinflußte die Gestaltung der kontrastmittelbedingten Veränderungen nicht.

Nach Injizierung von Diglykolsäure durch die V. jugularis externa war im EKG eine 2—3 Minuten lang bestehende Extrasystolie zu beobachten.

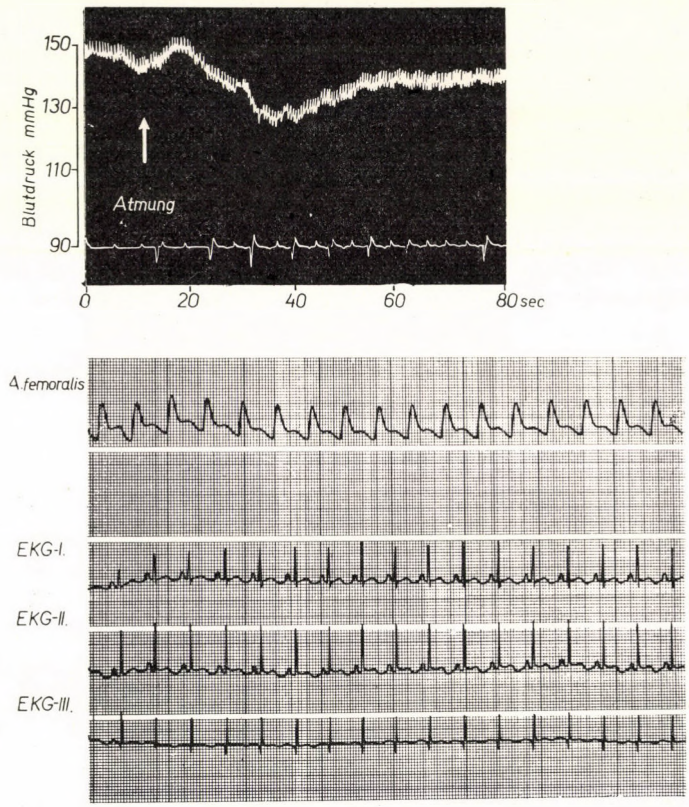


Abb. 1. Auf Wirkung von Adipiodon entstandene Blutdruck-, Atem- und EKG-Veränderungen

Während die auf Wirkung der i. v. Injizierung von Adipiodon und Diglykolsäure-Gallenkontrastmitteln entstehende Blutdruckabnahme mittels Vagotomie bzw. vor der Untersuchung verabfolgten Atropins nicht abzuwehren war, konnte das Zustandekommen der Atem- bzw. EKG-Veränderungen mit Hilfe der obigen Eingriffe in sämtlichen Fällen verhindert werden.

Die in zentraler Richtung eingespritzten Kontrollösungen (physiologische Kochsalzlösung, frisches, hepariniertes Blut) verursachten bei den Versuchstieren keine beachtungswerten kardiorespiratorischen Veränderungen. Auf Wirkung 20%iger Dextroselösung erfolgte ein vorübergehender Blutdruckabfall von einigen mmHg, der Atemcharakter blieb jedoch unverändert.

Die Gallenkontrastmittel Adipiodon-Typs bewirkten im Falle intraarterieller Zufuhr eine um 10—12 mmHg geringere Blutdruckverminderung als nach intravenöser Injizierung.

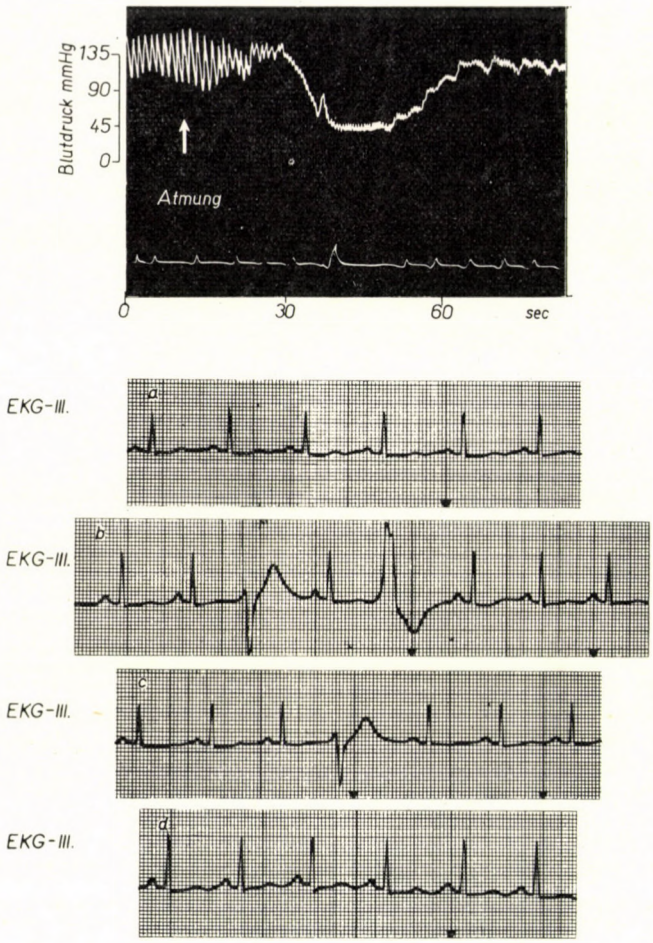


Abb. 2. Auf Wirkung von Adipiodon-MG entstandene kardiorespiratorische Veränderungen: *a)* Vor der Injizierung: Normalkurve. *b)* Während der Blutdrucksenkung: Bigeminie. *c)* 30 Sekunden nach der Injizierung: stellenweise beobachtbare ventrikuläre Extrasystole. *d)* 2 Minuten nach der Injizierung: Normalkurve

Das Adipiodon-MG verursachte eine 7—12 Sekunden lang anhaltende Atempause. Das kein MG enthaltende Derivat beeinflußte den Atemrhythmus nicht. Nach Injizierung der Diglykolsäureverbindungen meldete sich eine — ohne Atemveränderung einhergehende — vorübergehende geringe Blutdruckverminderung.

Vor der Injizierung durchgeführte Vagotomie bzw. Atropingabe verhinderten die Entstehung der Blutdruck- und Atemveränderungen. Die EKG-Kurve veränderte sich weder vor noch nach der Vagotomie.

Tab. II veranschaulicht die Dosen der obigen Kontrastmittel, die Hunden durch die V. femoralis risikofrei zugeführt werden können.

Falls größere Dosen (B: 1,3 ml/kg, A, C, D: 1,6 ml/kg Körpergewicht) der Gallenkontrastmittel i. v. (V. femoralis) injiziert werden, bestehen die

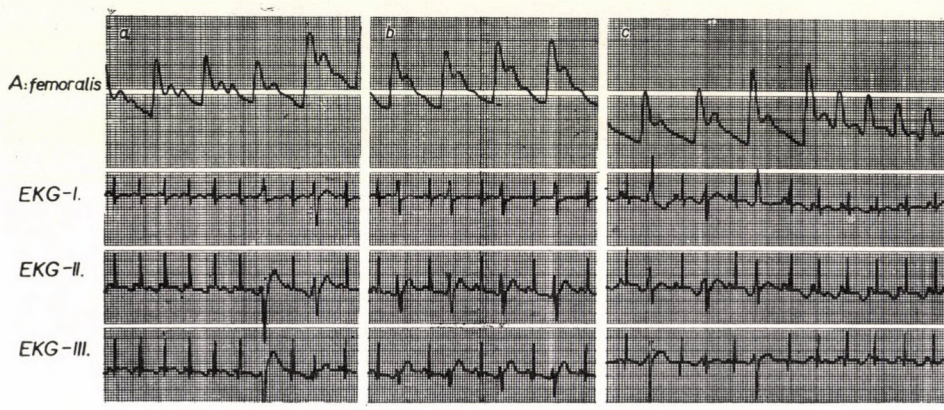


Abb. 3. EKG-Veränderungen nach Einspritzung von Adipiodon-MG durch die V. jugularis externa. *a)* vor und unmittelbar nach der Injizierung: Normalkurve, sodann Bigeminie. *b)* 2 Minuten nach der Injizierung: Bigeminie, *c)* 3 Minuten nach der Injizierung: Normalkurve

Symptome für eine bedeutend längere Zeit (besonders ausgeprägt sind die Atemveränderung und die Blutdrucksenkung). Auf dem EKG läßt sich in sämtlichen Fällen eine Reizbildungsstörung erkennen. Die angeführten Symptome können mit Noradrenalin bzw. 1-piperidino-methylciclohexanon (Spiractin) abgewehrt werden. Durch vorangehende Atropinverabfolgung wird die Entstehung der Atem- und EKG-Veränderungen verhindert.

Tabelle II

Kontrastmitteldosen bei Hunden

Kontrastmittel	Kontrastmitteldosen (ml/kg) (V. femoralis)
A-Kontrastmittel	1,2—1,4 !
B-Kontrastmittel	0,7—1,1 !
C-Kontrastmittel	0,9—1,2 ml
D-Kontrastmittel	1,2—1,4

Die intravenöse (V. femoralis) Injizierung von 1,8—2,0 ml/kg Körpergewicht Gallenkontrastmittel führte zum Verenden der Versuchstiere, in diesen Fällen erwies sich die beschriebene Therapie für wirkungslos. Die Gestaltung des Blutdrucks und des EKG veranschaulicht Abb. 5.

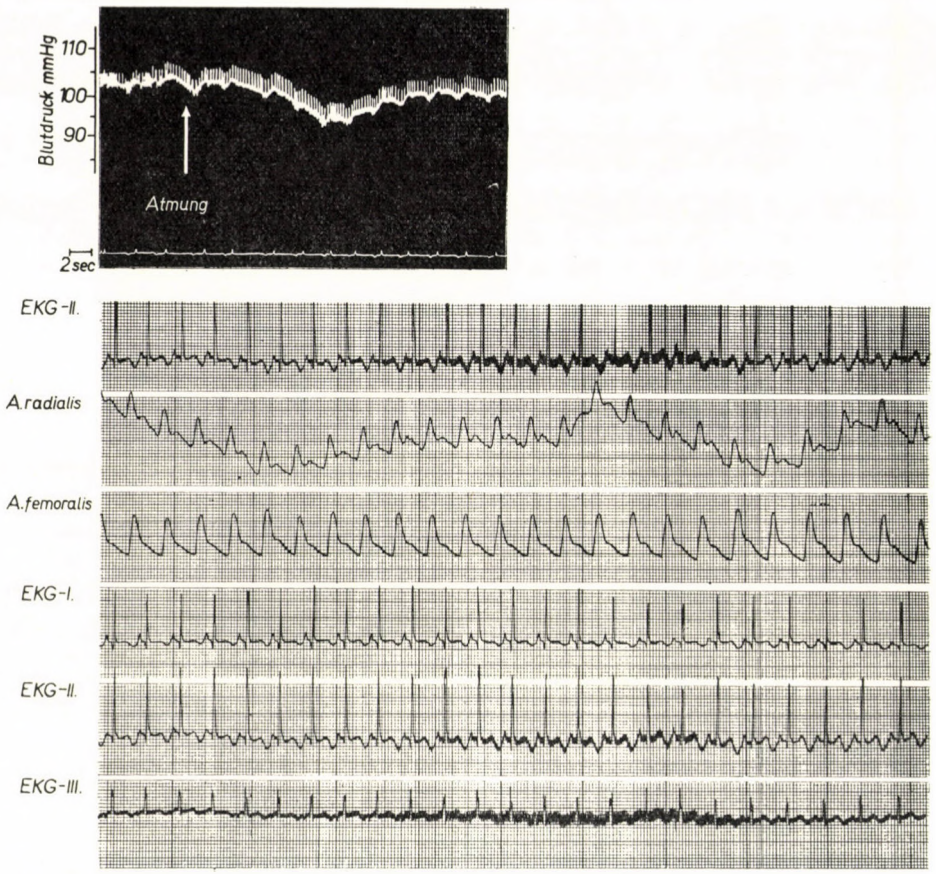


Abb. 4. Auf Wirkung von Diglykolsäure entstehende EKG-, Atem- und Blutdruckveränderungen

Besprechung

Die tierexperimentellen Ergebnisse können selbstverständlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, da die Empfindlichkeit der verschiedenen Rezeptoren bei Mensch und Tier nicht vollkommen identisch ist. Angesichts der wohlbekannten Empfindlichkeit der Hunde den trijodierten Kontrastmitteln gegenüber dürften jedoch die, anläßlich dieser Versuche ermittelten Angaben ohne Vorbehalt in das Klinikum übernommen werden können.

Die intravenöse und intraarterielle Injizierung der angewandten Kontrollösungen (physiologische Kochsalzlösung, frisches und heparinriertes Blut) verursachte keine nennenswerten kardiorespiratorischen Veränderungen.

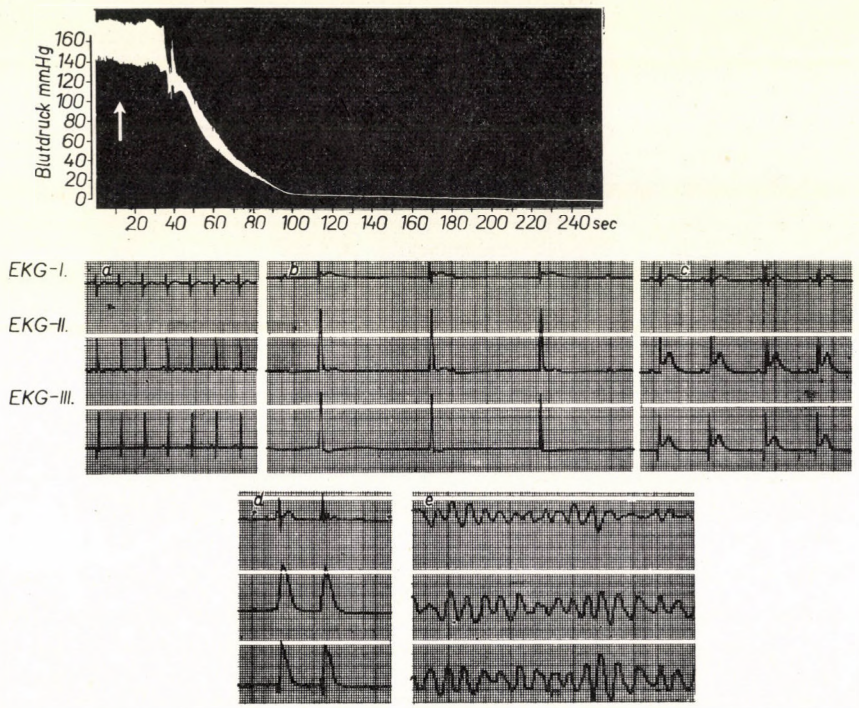


Abb. 5. Auf Wirkung einer tödlichen Gallenkontrastmitteldosis entstehende Blutdruck- und EKG-Veränderungen. *a)* Vor der Injizierung: Normalkurve. *b)* 25 Sekunden nach der Injizierung: atrioventrikulärer Block. *c)* 70 Sekunden nach der Injizierung: auf dem posterolateralen Gebiet infarktähnliches Bild. *d)* 120 Sekunden nach der Injizierung: Kammerwellen, Vorhof Kammer-Dissoziation. *e)* 240 Sekunden nach der Einspritzung: Kammerfibrillation

Die auf Wirkung der Dextroselösung — deren Molarkonzentration der der Gallenkontrastmittel entsprach — entstehenden Veränderungen waren von ähnlichem Charakter, jedoch von geringerer Intensität, als die nach der Injizierung der durch die Leber ausgeschiedenen Kontrastmittel beobachteten Abweichungen.

Die Schwere der durch die Gallenkontrastmittel ausgelösten Symptome wird durch die Richtung der Injizierung und die chemische Struktur (Kationverbindung) der angewandten Verbindung beeinflußt.

Die bedeutendsten Blutdruck- und Atemveränderungen waren — im Falle intravenöser Zufuhr (V. femoralis) von identischer Richtung — bei den Adipiodon-MG-Derivaten (B- und C-Kontrastmittel) zu beobachten. Nach Adipiodon-Einspritzung (A-Gallenkontrastmittel) war die Inanspruchnahme

des kardiorespiratorischen Systems wesentlich geringer. Unter den gebräuchlichen Kontrastmitteln verursachte das Diglykolsäure-Derivat (D-Gallenkontrastmittel) die geringste Belastung des kardiorespiratorischen Systems.

Anläßlich der Injizierung der Gallenkontrastmittel durch die V. jugularis externa waren auch bezüglich der Intensität ähnliche Veränderungen (Blutdruck, Atem) zu beobachten. Nach Einspritzung durch die V. jugularis externa in Herznähe waren auf dem EKG in sämtlichen Fällen auf Reizbildungsstörung weisende Zeichen (Extrasystolie, Bigeminie, Trigeminie) vorzufinden, während die Zufuhr durch die V. femoralis vom Herzen entfernt lediglich bei Anwendung der, ausschließlich Adipiodon-MG enthaltenden Derivate eine Extrasystolie zur Folge hatte.

Nach intraarterieller Injizierung (A. vertebralis) ließ sich in bezug auf die Schwere der Symptome eine ähnliche Reihenfolge feststellen: Blutdrucksenkung und Atemveränderung waren geringer als nach i. v. Verabfolgung, auf dem EKG konnten jedoch keine Zeichen einer Reizbildungsstörung nachgewiesen werden.

Mittels vor der Untersuchung durchgeführter Vagotomie bzw. i. v. verabfolgten Atropins können die Atem- und EKG-Veränderungen sowohl bei i. v. als auch bei i. a. Injizierung abgewehrt werden. Während die sich zur i. a. Einspritzung gesellende Blutdruckverminderung mit Hilfe der obigen Eingriffe ebenfalls verhindert werden kann, beeinflussen diese Maßnahmen die nach i. v. Zufuhr auftretende Blutdrucksenkung nicht.

Die Schwere der Reizbildungsstörung ist mit der Konzentration des Kontrastmittels im rechten Vorhof und mit der pro kg Körpergewicht injizierten Menge desselben proportional. Damit kann auch die Erscheinung erklärt werden, daß die durch die V. femoralis (vom Herzen entfernt) injizierten Kontrastmittel, mit Ausnahme der Adipiodon-MG-Derivate, keine EKG-Veränderungen verursachten, während die Einspritzung derselben Verbindungen durch die V. jugularis externa gesetzmäßig Reizbildungsstörungen zur Folge hatten.

Die die Blutdrucksenkung auslösende Reaktion kann laut Zsebők und Mitarb. [5] damit erklärt werden, daß das Vasomotorzentrum nicht nur unmittelbar durch den Blutstrom, sondern auch durch die viszeralen und afferenten Fasern zu beeinflussen ist, und der auf diese Weise ausgelöste Reflex (z. B. die Blutdruckverminderung), der Größe des der Reflexwirkung ausgesetzten Gebiets entsprechend, mehr oder minder intensiv sein kann. Anhand dieser Auffassung gelangten wir zur Folgerung, daß jenen Reiz, der eine dem Bezold—Jarisch-Reflex ähnliche Blutdruckverminderung zur Folge hat, die afferenten Fasern der in den großen Blutgefäßen befindlichen chemosensiblen Rezeptoren übermitteln. Diese Annahme wird auch von dem Umstand unterstützt, daß mittels Injizierung hypertonischer Lösungen durch den depressiven Reflexbogen eine ähnliche Blutdruckverminderung herbeizuführen ist, falls

die angewandten Lösungen von derselben Molarkonzentration sind wie die Gallenkontrastmittel.

Die ohne das geringste Risiko injizierbare Dosis der gegenwärtig gebräuchlichen Gallenkontrastmittel vom Adipiodon und Diglykolsäure Typ beträgt 1,0—1,3 ml/kg Körpergewicht. Die größten Dosen (ml/kg Körpergewicht) können von den Gallenkontrastmitteln A- und B-Typs zugeführt werden, da diese Verbindungen die geringsten Reaktionen verursachen.

Werden die angeführten durchschnittlichen Dosen um 15—17% überschritten, so sind die Symptome (Blutdruck- und Atemveränderung) wesentlich ausgeprägter. In diesen Fällen tritt nach der Injizierung eines jeden Kontrastmittels eine Reizbildungsstörung in Erscheinung. Durch 1-piperidinomethylciclohexanon (Spiractin) bzw. Noradrenalin-Gabe können die Blutdruck- und Atemveränderungen behoben werden, das vor der Untersuchung verabfolgte Atropin vermag die Entstehung der Atem- und EKG-Veränderungen auch in diesen Fällen zu verhindern.

Die Überdosierung der Gallenkontrastmittel hat bei den Versuchstieren Blutdruckabnahme, Dyspnoe und Apnoe zur Folge. Die auf dem EKG registrierbaren Erscheinungen — atrioventrikuläre Leitungsstörung mit zunehmender Hypoxie und schließlich Kammerfibrillation — verursachen das Eingehen der Versuchstiere. In diesen Fällen ist die oben beschriebene Therapie vollkommen wirkungslos.

Anhand unserer Ergebnisse halten wir es für zweckmäßig, daß den Patienten vor der i. v. Zufuhr der Gallenkontrastmittel Atropin verabfolgt werde (0,5 mg i. v. oder i. m.), da sich diese Prämedikation zur Vorbeugung der Atem- und EKG-Veränderungen eignet.

Die Prämedikation der Blutdruckverminderung kann nur anhand weiterer Untersuchungen geklärt bzw. festgestellt werden.

LITERATUR

1. Abel, J. J., Rowntree, L. G.: J. Pharmacol. exp. **1**, 231 (1909)
2. Graham, E. A.: Amer. J. Surg. **12**, 330 (1931).
3. Zsebők, Z., Kozma, T., Láng, B.: Radiol. clin. (Basel) **20**, 135 (1951).
4. Zsebők, Z.: Orv. Hetil. **93**, 471 (1952).
5. Zsebők, Z., Gergely, R., Gergely, M.: Orv. Hetil. **105**, 352 (1954).

Dr. László Szlávy
Dr. Pál Lengyel
Budapest VIII. Üllői út 78,
Radiológiai Klinika, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 185—194 (1967)

SOME PROBLEMS OF THE ADULT FANCONI-SYNDROME

(DE TONI–DEBRÉ–FANCONI SYNDROME)

By

F. KERTÉSZ

HUNGARIAN ARMY MEDICAL CORPS

(Received December 8, 1966)

Observation of osteoporomalacia and of renal glycosuria in a 63-year-old woman has led to investigations for other signs of the FANCONI-syndrome, which resulted in the finding of cystinuria combined with normal phosphaturia, increased phosphorus clearance and reduced tubular phosphate reabsorption. Questions of steroid excretion, cystinuria, and some diagnostic issues have been discussed. The present observation seemed to be of interest, since adrenocortical activity and excretion of steroids in AFS are poorly documented in the literature. Though in the present case the adult FANCONI-syndrome was in all probability the consequence of chronic pyelonephritis, nevertheless the possibility of hereditary factors could not be ruled out.

The adult DE TONI–DEBRÉ–FANCONI-syndrome, i.e. the association of glucose-amino acid-phosphate diabetes with bone atrophy is a rare condition. Literature contains 60 cases, though the list may be incomplete. This figure has been derived from the references listed by KUHLENCORDT [1], VARESE et al. [2], and WETZELS et al. [3] and from the papers [4] to [13] of the present references. None of these papers are from Hungarian authors.

The first proven case of adult FANCONI-syndrome (AFS) was supposedly that reported by STOWERS and DENT in 1947 [14]. The reports on adult osteomalacia back to 1930 were submitted to critical analysis by WALLIS and ENGLE in 1957 [15], and by KUHLENCORDT in 1958 [1]. From this retrospective study the diagnosis of AFS clearly emerged in 18 instances though some of the cases had been interpreted otherwise by the original authors.

The main features of AFS are as follows:

(1) bone atrophy due in the majority of cases to osteomalacia, rarely to osteoporosis [48, 8, 11, 1], osteoporomalacia or osteodystrophy;

(2) renal glycosuria;

(3) increased amino-aciduria.

As additional features, hyperphosphaturia, hypophosphataemia, hypopotassaemia, acidosis, hypouricaemia, nephrolithiasis, and nephrocalcinosis may occur. A hereditary character or more precisely, a familial occurrence, was noted in 6 cases of AFS [10, 14, 16 to 19]. A permanent disturbance of cystine metabolism was not demonstrable in adults.

The pathogenesis of AFS is generally ascribed to primary or secondary damage to the proximal tubules of the kidney. Certain authors [8, 19 to 23]

point to the possible role of malabsorption of calcium, phosphates, and amino acids. The primary causes of FANCONI-syndrome include multiple myeloma, WILSON's disease, hepatic cirrhosis or carcinoma, poisoning by heavy metals or by cadmium, therapeutic use of degraded tetracycline [4 to 7], nephrosis and glucogenosis [1, 3, 15, 24, 44].

It is not only the rarity of the syndrome which has prompted us to discuss the case to be reported, but also certain diagnostic aspects as well as theoretical issues, particularly that of cystinuria, raised by the findings of urinary steroid and amino acid excretion.

Case report

The 63-year-old female patient was admitted in November, 1965, for low back pain from which she had been suffering for more than 30 years. In 1926 and 1927 she had been in hospital for nephritis, and in 1952 for pyelitis. All over these years her pains attributed to osteoporosis had been growing in severity and made permanent medical care as well as repeated hospitalizations necessary. Fracture of the XIIth dorsal vertebra, unconnected with any injury had been recognized in 1963. She had been menopausal since 1945 and was suffering from hot flushes. She had received digitalis glycosides, diuretics, and antihypertensive drugs for hypertensive disease and congestive heart failure. Her parents and seven siblings were no longer alive. She was not aware of any hereditary abnormality. Her only daughter and two grandchildren were in good health.

On admission, there were obesity, bilateral tenderness of the lumbar and paravertebral musculature, the adductors and the thoracic cage. The spinous processes of the vertebrae were sensitive to percussion. There was a slight thickening with deformity of the proximal interphalangeal and the metatarsal joints and of the knees and slight rigidity of the hips on passive movement. The left cardiac border was one fingerbreadth outside the medioclavicular line. Heart sounds were dull, the IInd aortic sound was accentuated. The liver was palpable one fingerbreadth below the costal margin. Blood pressure was between 150/90 and 200/120 mm Hg.

Clinical examinations in November, 1965, repeated in February and March, 1966, and in October, 1966, failed to reveal any primary or metastatic tumour or tuberculous process as a cause of the fracture. Radiograms showed generalized osteoarthrosis with deposits, everywhere moderate decalcification, discopathy between the Vth and VIth cervical vertebrae, furthermore spondylolisthesis of the Vth lumbar vertebra and flattening of the XIIth dorsal vertebra to one third of its original height.

Serum and urine electrolytes as well as serum alkaline phosphatase were in the normal range. Blood sugar values were not indicative for diabetes. There was an intermittent though slight glycosuria which did not coincide with the ingestion of tetracycline or of any other drug which might have been responsible for the appearance of reducing substances in the urine and was found, on the evidence of the fermentation test, to be due to the presence of glucose. After a restriction of calcium and phosphorus in the diet for a period of three days, calcium excretion in the urine was under 100 mg per 24 hrs. (normal, over 100 mg per 24 hrs.). In response to an intravenous calcium loading test carried out by the method of NORDIN and FRASER [25], 22.5 per cent of the 15 mg/kg total calcium load infused intravenously was excreted in the urine in 12 hrs., a finding consistent with osteomalacia. (The normal values are between 33 and 53 per cent those in osteomalacia less than 27 per cent). Serum citrate was 1.5 mg per 100 ml.

Chromatogram of the urine according to KISFALUDY and BRAUN [46] revealed a moderate increase of cystine, lysin, arginine, and histidine; the other amino acids were normal. As to an eventual tumour, contrast-X-rays, cystography, upper and lower intestinal passage, rectoscopy, gynaecological examination, chest X-rays, serum diastase, liver function tests, proved negative throughout. Tubular phosphate reabsorption, as examined by the method of SCHAAF and KYLE [26], was 76 per cent. Phosphate clearance was 21.7 ml per minute. Urinary phosphate excretion varied between 420 mg and 840 mg per 24 hrs On dietary phosphorus restriction, serum phosphorus declined from between 3.1 and 3.7 mg per 100 ml to between 2.2 and 2.3 mg per 100 ml. The bony structure revealed by biopsy was consistent with age (Dr. H. JELLINEK). Slit lamp study of the eye, bone marrow biopsy and examination of the uri-

Table I

Findings I

Investigations	November–December 1965	February–March 1966	October 1966
Sedimentation rate	5—15—45—10 mm/hr.	8 mm/hr.	8 mm/hr.
Leukocyte count	7000—5000—6100	5800	6000
Erythrocyte count	4.2—4.0—4.4 mill.	4.2 mill.	4.1 mill.
Wassermann reaction	negative	negative	
Serum calcium	9.9 mg per 100 ml	10.8 mg per 100 ml	10.4 mg per 100 ml
Serum phosphorus	3.6—3.1 mg per 100 ml	3.6—2.2—2.3—3.7 mg per 100 ml	3.6 mg per 100 ml
Serum alkaline phosphatase	3.0 B.U.	2.4 B.U.	3.9 B.U.
Serum sodium		138 mEq/l	132 mEq/l
Serum potassium		4.8 mEq/l	4.4 mEq/l
Serum chlorides		102—105—107 mEq/l	105 mEq/l
Blood sugar	86—96—72 mg per 100 ml	69 mg per 100 ml	92 mg per 100 ml
Diurnal blood sugar curve	79—77—88—88 mg per 100 ml		
Glucose tolerance test	92—134—172—131 mg per 100 ml 102—159—155—155 mg per 100 ml	103—160—167—106—90 mg per 100 ml	92—115—129—139—88 mg per 100 ml
Serum citrate	1.5 mg per 100 ml	2.7 mg per 100 ml	
Non-protein nitrogen	37—35 mg per 100 ml	40—44 mg per 100 ml	28 mg per 100 ml
Serum creatinine	0.9—1.0 mg per 100 ml	1.3—0.94 mg per 100 ml	0.78 mg per 100 ml
Creatinine clearance		98—94 ml/min	
Total serum proteins; albumin, globulin, electrophoretic pattern		6.8 g per 100 ml; alb.: 4.05 g per 100 ml; glob.: 1.75 g per 100 ml; EPhP.: normal	
Serum cholesterol		217 mg per 100 ml	
Serum bilirubin	0.5—0.44 mg per 100 ml	0.8 mg per 100 ml	
Thymol turbidity test	1 U. 2 U.	3 U.	
Goldsol test	Ø	Ø	
Latex fixation test	negative		
Thorn's test			I: 180 eosinophils II: 100 eosinophils
Serum uric acid		3.8 mg per 100 ml	4.9 mg per 100 ml
Diastase			Se.: 64 W.U. U.: 64 W.U.
Microscopy of stools			Granules of undigested starch
Gastric acidity			normal

nary sediment revealed no cystine crystals. Excretion pyelography showed normal conditions. The chromosomal pattern was normal (SCHULER [47]). The patient's daughter and two grandchildren were examined for any evidence of FANCONI-syndrome but none was found. Steroid excretion figures are shown in Table III.

The patient received a total of 90 mg of vitamin D_2 till March 16, 1966, supplemented with anabolic steroids (Norandrostenol), analgetics, calcium and phosphates, adenosine triphosphate, and physicotherapy. The urinary infection required two courses of tetracycline to

Table II

Findings II

Investigations	November—December 1965	February—March 1966	October 1966
Urine. Specific weight	1020—1010—1018	1020—1017—1012	1020—1020
Glycosuria	traces, traces 0.5 g per 100 ml 0.5 g per 100 ml traces, acetone: ∅	negative, traces, traces, negative	negative
Urinary phosphates	840—540—420 mg/24 hrs.	756—616—540 mg/24 hrs.	
Urinary calcium	113—97 mg/24 hrs.	80 mg/24 hrs.	
Tubular phosphate reabsorption		76 per cent	
Amino acid excretion (chromatogram)	cystine, lysin, arginine, histidine	cystine, lysin, arginine, histidine	
Amino acid excretion (chromatogram)		cystine, lysin, arginine, histidine	
Proteinuria	negative	opalescence	negative
Pyuria	negative	traces, traces	traces
Urinary sediment	occasional leukocytes, erythrocytes, epithelial cells	4—6 leukocytes, occasional erythrocytes, 20—40 leukocytes, occasional erythrocytes	2—4 leukocytes, occasional erythrocytes; 20—30 leukocytes, 4—6 erythrocytes
Urinary culture	negative, negative	Enterococcus + E. coli (twice): negative, negative, negative	
Addis count		leukocytes: 8.0 mill./12 hrs; erythrocytes: 1.5 mill./12 hrs.	leukocytes: 11.0 mill./12 hrs; erythrocytes: 3.0 mill./12 hrs.
Urinary pH		6.4	
Blood pH		7.3	
pCO_2		41 mm Hg	
Standard bicarbonate		19.5 mEq	
Phosphorus clearance		21.7 ml/min.	

Table III

*Steroid excretion**

Study	Normal values (from literature)*	Basic value of the patient	After ACTH	After Norandrostenol
BOG	6—16 mg/24 hrs.	24.2 mg/24 hrs.	21.4 mg/24 hrs.	8.8 mg/24 hrs.
17-OH-corticoids (PORTER—SILBER)	3—16 mg/24 hrs.	7.1 mg/24 hrs.	9.9 mg/24 hrs.	4.8 mg/24 hrs.
17-ketosteroids (ZIMMERMANN)	6—15 mg/24 hrs.	12.4 mg/24 hrs.	16.3 mg/24 hrs.	8.7 mg/24 hrs.

* The methods used have been described previously [28, 29].

which the agent had proved sensitive. At the end of 1966 she was given further 3 injections of 15 mg vitamin A + D_2 at six-week intervals. She felt great improvement and was able to attend to her household duties.

Discussion

AFS has been amply discussed from its patho-aetiologic, clinical and therapeutic aspects in the literature; recently, WILSON and YENDT [45] have dealt with the subject in detail. The present study is confined to the questions of steroid and amino acid excretion by the urine and to certain diagnostic aspects.

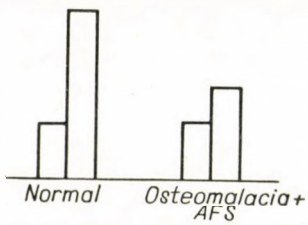


Fig. 1. Responses of steroid excretion to ACTH in osteomalacia and in AFS. Normal response [29], consisting of a two- or threefold rise (17-OH-corticoids > BOG > 17-total ketosteroids) remained absent in the present case of AFS as well as in the former cases of osteomalacia

1. Urinary steroids in AFS

The only evidence concerning this point was found in the report of COTTIER et al. [27] on a case where a reduced excretion of 17-ketosteroids, phenolsteroids, and gonadotrophin was associated with dwarfism, a small sella, and ovarian dysgenesis. These changes were ascribed to pituitary hypofunction. It is through our investigations into osteomalacia pursued over the last two years that we have come to study the question of ketosteroid excretion more closely. A normal response to ACTH of urinary steroid excretion, i.e. its two- or threefold increase, was absent in the present case, similarly as it had been in 6 cases of osteomalacia due to various other causes. This may have been due to a reduced responsiveness of the adrenal cortex [28, 29] in the cases of osteomalacia, whereas in AFS, a consequence of the tubular damage. Information on this point is, however, too scanty to be conclusive. Another point of interest is that the 24 hr. urinary output was 1770 ml; in a single instance, and subsequent values were invariably far less. Occasional diuretic peaks are by no means incompatible with the possible pathomechanism of FANCONI-syndrome [24].

NORDIO et al. [30, 31] found an increased 17-ketosteroid output in a child with FANCONI-syndrome. In the phase of restoration of puerperal

osteomalacia the present author has noted a reduced proportion of butanol-soluble glucoronates and of 17-ketosteroids. The ethiocholanolone-androsterone ratio was also reduced, but it could be restored to normal by the administration of ACTH [28]. HOLLÓ et al. [32] noted a normal 17-ketosteroid ethiocholanolone and androsterone output in 4 cases of postmenopausal osteoporomalacia. In a male patient with MILKMAN-syndrome reported by NORTH [33] and in one observed by us [34] no change was noted in the excretion of steroids and of steroid metabolites.

Literature on the subject is too scarce and inconsistent to allow insight into the relationships between the FANCONI-syndrome and the adrenal cortex, or, in other words, between osteomalacia and steroid excretion.

2. *Amino acid excretion*

Typical cases of AFS are characterized by *generalizated hyperamino-aciduria*. Exceptions have, however, been recorded. From 50 cases collected of the literature are summarized, it emerges that this was the first case of AFS characterized by cystinuria.

Under cystinuria we understand an increased urinary excretion of cystine together with that of the basic amino acids (lysin, arginine and ornithine). In healthy subjects, 98 per cent of the filtered amino acids are reabsorbed by the renal tubules. Increased amino-aciduria whether affecting the totality of the amino acids or confined to cystinuria, occurs if the plasma amino acid level is too high or — if it is normal — because their deficient reabsorption by the proximal tubules. Cystinuria may be secondary to various acute and chronic conditions including infections, toxic damage or developmental anomalies [35]. According to DENT et al. [36] cystinuria may indicate a hereditary defect leading, under certain conditions, to the formation of cystine stones. The part played in cystinuria by the alimentary tract and the tubular apparatus has been discussed in detail by BARTTER et al. [37].

Certain authors [38, 39, 40] make a sharp distinction between *cystinuria* and *cystinosis*, applying this latter term to conditions characterized by corneal, lymphoglandular, intestinal, hepatic, and other systemic deposits of cystine. Excretion of cystine by (and its deposition in) the renal tubules may account for the clinical manifestations of the FANCONI-syndrome. In 10 out of 17 closely investigated families both cystinosis and cystinuria were demonstrable [35]. While certain authors claim on these grounds the possibility of genetic connections between the two defects [41, 42], some others ascribe their common occurrence to mere coincidence [38, 39, 40]. The question closely affects the classification of the FANCONI-syndrome into the infantile and the adult type which is made, apart from the age at its manifestation, on the

ground of the lack or the occurrence of cystine metabolism disorder [10, 38, 43, 44].

In a 38-year-old woman with pyelonephritis observed for seven years, COTTIER et al. (1962) [27] noted the manifestations of AFS in three periods. Renal glycosuria was observed in 1953, renal glycosuria combined with hyperphosphaturia and slight cystinuria with unchanged urinary excretion of the other amino acids in 1957. Three years later, in 1960, increased amino-aciduria was

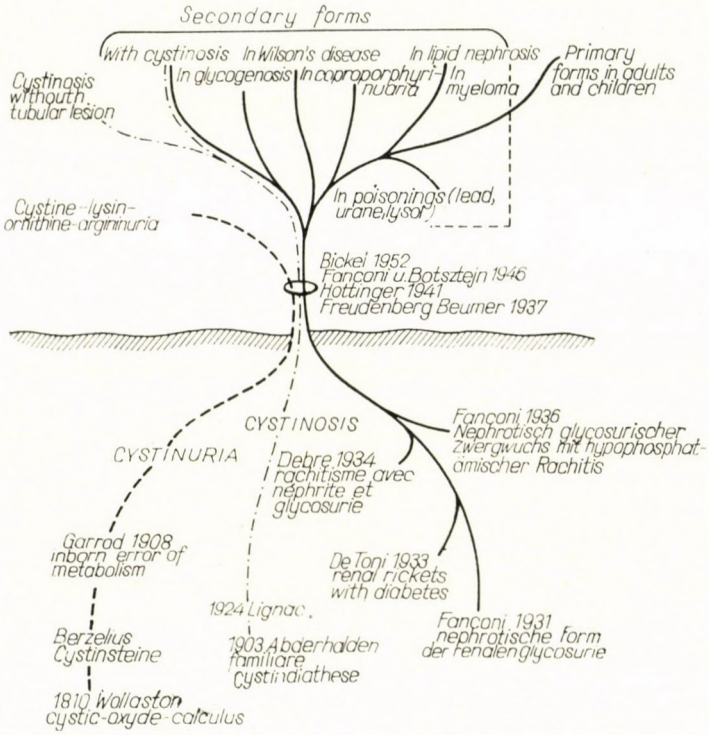


Fig. 2. Proximal tubular disturbance (FANCONI [24]). The FANCONI-syndrome is represented as a tree with three roots. The first two are cystinuria and cystinosis dating back to 1810 and 1903, the third is made up of FANCONI's observation from 1931, DE TONI's from 1933, and DEBRÉ's from 1934. FANCONI (1936) integrated these and two own cases into the syndrome of vitamin D-resistant rickets associated with hypophosphataemia, renal glycosuria, nephrosis, excretion of organic acids, i.e. amino acids, and dwarfism. The trunk of the tree has primary and secondary branches in the directions of childhood and adult types. The distinctive features of the present case — adult FANCONI-syndrome with cystinuria — are symbolized by the ring on the trunk

found, save for that of cystine. The urinary chromatogram revealed a normal amino acids pattern.

In the case of a 44-year-old woman reported by MULLAN in 1966 [12] slit lamp examination revealed cristal deposits in the cornea and conjunctiva. Since no biopsy was made, the crystals could not be identified. With the excep-

tion of cystine, there was an increased urinary excretion, of all amino acids. No cystine crystals were detectable in the bone marrow and examination of the relatives proved likewise negative. In the present case, isolated cystinuria was the only classical sign. Nephrolithiasis, nephrocalcinosis were absent, nor were cystine crystals detectable either as medullar or corneal deposits or in the urinary sediment. Investigation of the relatives indicated no hereditary cause. The chromosomal study proved likewise negative, which, however, does not rule out the possibility of a recessive hereditary transmission, as also conversely, in case of recessive transmission no enzyme defect is demonstrable in this manner in more than 5 to 10 per cent of the cases. Though we feel justified in connecting the syndrome in the present case with chronic pyelonephritis, nevertheless, in view of the characteristic amino-aciduria we cannot exclude the possibility of hereditary factors with certainty: to do so, we would have to resolve substantial methodical difficulties. The fact remains that in *this case of AFS, amino-aciduria was of the infantile type.*

3. Diagnosis

Among the 50 cases collected from the literature, daily urinary phosphate excretion was increased in 10 cases, whereas in 24 it was between normal limits. Phosphorus clearance was increased in 13 out of 16 cases where it had been investigated and tubular phosphate reabsorption was reduced in all of the 7 cases where it had been examined. In the present case a normal urinary phosphate excretion was associated with increased phosphorus clearance and reduced phosphate reabsorption. The patient on a mixed diet had serum phosphorus values of 3.1 to 3.7 mg per 100 ml and, on a phosphorus-restricted diet these values declined to 2.2 or 2.3 mg per 100 ml (Table II). This constellation where normal phosphaturia and low serum phosphorus levels combine with an increased clearance of phosphorus has been termed relative hyperphosphaturia by BICKEL [20]. Hyperphosphaturia has not been found to belong to the early signs of the infantile-type FS [20]. In the adult type, KUHLENCORDT [1] does not regard it as obligatory. From the results it seems that tubular phosphate reabsorption might be a more sensitive indicator of functional proximal tubule deficiency than is the urinary excretion of phosphates.

Renal glycosuria was constant in 36 and intermittent in one out of the 50 cases. In 3 cases glycosuria ceased together with the other signs. In 10 cases the records fail to supply information concerning the character and degree of glycosuria. In our case — just as in that reported by WILSON and YENDT [45] — glycosuria was intermittent.

For the identification of skeletal involvement, namely of osteomalacia, we have to rely on bone biopsy, calcium loading test and serum citrate values,

particularly of the X-rays show osteoporosis only and if neither the calcium and phosphorus values in serum and urine nor the serum alkaline phosphatase levels are characteristic of osteomalacia. On the evidence of these tests, the skeletal lesion in the present case has been identified as osteoporomalacia. According to the established view, the term osteoporomalacia is applied to bone atrophy with the characteristic features of osteoporosis as revealed by the pattern of normal serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels associated with a retention of calcium in response to the calcium infusion test. In the present case it was the joint finding of osteoporomalacia and of intermittent glycosuria which led us to a search for further evidence of tubulopathy and to the eventual diagnosis of AFS.

Table IV

Clinical forms of proximal tubular disturbance

(according to FANCONI [24])

Urine	Glucose	Total amino acids	Glycine	Citric acid	P	Syndrome
+	+	+		+	+	DE TONI—DEBRÉ—FANCONI
	+				+	"Diabetes glucophosphaticus" (MCCUNE)
	+	+				"Diabetes glucoaminicus" (JUILLARD—PIGUET)
			+		+	"Diabetes phosphoglycinicus" (DENT)
	+		+			"Diabetes glucoglycinicus" (KÄSER)
		+		+	+	"Diabetes phospho-amino-citricus" (NORDIO—DE TONI)

+ represents increased urinary excretion.

Diagnosis of AFS should not pose any major difficulty once the functional defect of the proximal tubules has been recognized. Table IV shows the signs of proximal tubular insufficiency and its various combinations, as summed up by FANCONI (1962) [24]. Our case represents a combination of glucose-phosphate-cystine diabetes with osteoporomalacia. From Table IV it emerges that this is the first case of AFS with classical cystinuria. Should this pattern of amino-aciduria remain unchanged, then the cystine-phosphate-glucose diabetes of which it would be a sign, might represent a new variety in the polymorphous picture of adult-type proximal tubular insufficiency.

*

Acknowledgements. We are indebted to Dr. M. CSILLAG (Second Department of Gynaecology) for the steroid determinations, to Dr. S. KISFALUDY for amino acid chromatograms, and Dr. D. SCHULER for chromosome studies.

REFERENCES

1. KUHLENCORDT, F.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **9**, 622 (1958).
2. VARESE, D., VERCELLONE, A., LINARI, F., PAGANO, P. G.: Arch. Sci. Med. **120**, 331 (1965).
3. WETZELS, E., AMELUNG, D., DEUPMANN, F. J.: Dtsch. med. Wschr. **90**, 1847 (1965).
4. GROSS, J. M.: Ann. intern. Med. **58**, 523 (1963).
5. FRIMPTER, G. W., TIMPANELLI, A. E., EISENMENGER, W. J., STEIN, H. S., EHRLICH, L. J.; J. Amer. Med. Ass. **184**, 111 (1963).
6. WEGIENKA, L. C., WELLER, J. M.: Arch. intern. Med. **114**, 232 (1964).
7. CLEVELAND, W. W., ADAMS, W. C., MANN, J. B., NYHAN, W. L.: J. Pediat. **66**, 333 (1965).
8. AMARI, M., HANASATO, S., SHIROZAKI, T.: J. jap. Soc. intern. Med. **54**, 48 (1965).
9. ARLET, J., VIDAL, R., SEBBAG, D.: Rev. Rhum. **32**, 380 (1965).
10. GOUTTAS, A., MICHAELIDES, G. J., PAPANICOLAU, N., PRATRIKA, K., YATZIDES, H.: N. Y. St. J. Med. **65**, 295 (1965).
11. NANDA, C. N., BOSE, S. L.: J. Indian med. Ass. **45**, 206 (1965).
12. MULLAN, D. P.: Postgrad. med. J. **42**, 55 (1966).
13. SOLANKI, S. V., RAGHINE, P. R., ROY, P. B.: J. Indian med. Ass. **46**, 206 (1966).
14. STOWERS, J. M., DENT, C. E.: Quart. J. Med. **16**, 275 (1947).
15. WALLIS, L. A., ENGLE, R. L.: Amer. J. Med. **22**, 13 (1957).
16. BEN-ISHAY, D., DREYFUSS, F., ULLMANN, T. D.: Amer. J. Med. **31**, 793 (1961).
17. DENT, C. E., HARRIS, H. (1951) cit.: DENT, C. E., HARRIS, H.: J. Bone Jt. Surg. **38b**, 204 (1956).
18. LINDER, C. C., BULL, C. M., GRAYCE, J.: Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.) **8**, 1 (1949).
19. STANBURY, S. W., LUMB, G. A.: Medicine **41**, 1 (1962).
20. BICKEL, H.: Helv. paediat. Acta **10**, 259 (1959).
21. DAVIES, H. E. et al. (1959) cit.: 45.
22. JUSTIN-BESANCON, L., LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARILLON, S., DELAVIERRE, PH., BODIN, F.: Presse méd. **71**, 227 (1963).
23. DE SÉZE, S., LICHTWITZ, A., HIOCO, D., BORDIER, PH., MIRAVET, L.: Ann. rheum. Dis. **23**, 33 (1964).
24. FANCONI, G.: Dtsch. med. Wschr. **87**, 981 (1962).
25. NORDIN, B. E. C., FRASER, R. A.: Lancet **1**, 823 (1956).
26. SCHAAF, M., KYLE, L. H.: Amer. J. med. Sci. **228**, 262 (1954).
27. COTTIER, P., HODLER, J., KÄSER, H., OETLIKER, O., BÜTIKOFFER, E.: Helv. med. Acta **29**, 658 (1962).
28. KERTÉSZ, F.: Honvédorv. **18**, 106 (1966).
29. CSILLAG, M., KERTÉSZ, F., FEHÉR, G. K.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **7/4**, 403 (1966).
30. NORDIO, S., LAMEDICA, G., LOTTI, G., CORREALE, L.: Minerva pediat. **11**, 1426 (1959)
31. DE TONI, E., NORDIO, S.: Arch. Dis. Childh. **34**, 371 (1959).
32. HOLLÓ, I., BÜKKI, B., FEHÉR, T., KOREF, O.: Orv. Hetil. **107**, 591 (1966).
33. NORTH, K. A. K.: Amer. J. Roentgenol. **97**, 672 (1966).
34. Unpublished observation.
35. PFÄNDLER, U.: In BECKER, P. E. (Ed.): Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden. Springer, Berlin 1964. Vol. 3, Part 1, Pp. 85—93.
36. DENT, C. E., SENIOR, B., WALSHE, I. M.: J. clin. Invest. **33**, 1216 (1954).
37. BARTTER, F. C., LOTZ, M., THIER, S., ROSENBERG, L. E., POTTS, J. T. jr.: Ann. intern. Med. **62**, 796 (1965).
38. FOURMAN, P.: Kalziumstoffwechsel und Knochenkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1963, Pp. 198—199.
39. DENT, C. E., HARRIS, H. (1951) cit.: 35.
40. BICKEL, H. et al. (1952) cit.: 35.
41. HOOFT, C., HERPOL, J. (1957) cit.: 35.
42. PFÄNDLER, U., BERGER, H. (1956) cit.: 35.
43. CASTLEMAN, B., KIBBEE, B. U.: New Engl. J. Med. **259**, 392 (1958).
44. SCHWAB, M.: Dtsch. med. J. **12**, 264 (1961).
45. WILSON, D. R., YENDT, E. R.: Amer. J. med. **35**, 487 (1963).
46. KISFALUDY, S., BRAUN, P.: Z. ges. inn. Med. **9**, 699 (1954).
47. SCHULER, D.: Orv. Hetil. **106**, 2366 (1965).
48. HUNTER, D.: Proc. roy. Soc. Med. **28**, 1619 (1935).

Dr. Frigyes KERTÉSZ, Közp. Honv. Kórház, Budapest XIII.
Róbert K. krt. 44, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 195-205 (1967)

ÜBER DIE WIRKUNG DER KORTIKOIDE AUF DIE UROBILINOIDAUSSCHEIDUNG IKTERISCHER KRANKEN

Von

B. FELKAI und I. LÁSZLÓ-KAHÁN

mit der technischen Assistenz von I. B. GARDIÁN

I, MEDIZINISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. M. JULESZ) DER UNIVERSITÄT SZEGED

(Eingegangen am 20. Dezember 1966)

Die Gesamt-Harnurobilinausscheidung sowie die i-Urobilin–Sterkobilin Proportion wurden im Laufe der Kortikoidtherapie bei akuten Virushepatitisfällen und im extrahepatischen Verschlußikterus untersucht.

Bei akuten Hepatitiden gesellte sich während der Kortikoidverabfolgung zur Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels der Anstieg der Harn-Urobilinoidausscheidung, außerdem veränderte sich — zu Gunsten des Sterkobilins — auch die Urobilinoidproportion. In Bezug auf die Urobilinoidausscheidung waren sowohl in der Periode der Kortikoidverabfolgung als auch in der Periode der Spontanbesserung bzw. -heilung parallel der Verminderung der Serumbilirubinwerte vollkommen ähnliche Verhältnisse vorzufinden.

Anhand der ermittelten Resultate wird die auf Kortikoidwirkung zustandekommende Serum-Bilirubinverminderung mit dem Umstand erklärt, daß der Gallenfarbstoff — infolge der Lösung des intrahepatischen Verschlusses — in den Darmtrakt gelangt. Mit dieser Theorie stimmen die bei mechanischem extrahepatischem Verschluß ermittelten Angaben, nach denen sich während der Kortikoidzufuhr weder die Urobilinoidausscheidung noch die Serum-Bilirubin konzentration verminderten, überein.

Aus der Zeit, in der bei der Behandlung der Virushepatitis die Wirkung von Cortison und ACTH erprobt wurde, stammt die Beobachtung, daß sich im Laufe der Kortikoidtherapie Ikterus und Serum-Bilirubinspiegel rasch vermindern, falls jedoch für den Ikterus ein extrahepatischer Verschluß verantwortlich ist, bleibt dieser Effekt vollkommen aus bzw. meldet sich nur in unbedeutendem Maße. Der Pathomechanismus der Serum-Bilirubinverminderung ist zur Zeit teilweise noch ungeklärt; über die Untersuchung des Bilirubinstoffwechsels berichten wenige Mitteilungen und auch die enthalten keine eindeutigen Ergebnisse.

Das abweichende Verhalten einiger Ikterustypen auf Wirkung von Cortison schien derartig charakteristisch zu sein, daß einige Verfasser die Kortikoide zu differentialdiagnostischen Zwecken, namentlich zur Absonderung des hepatozellulären Ikterus gegenüber dem extrahepatischen Verschluß empfahlen [1, 2, 3]. Das eigentliche Problem ist die Differenzierung der intra- und extrahepatischen Obstruktion, d. h. die Klärung der aus therapeutischem Standpunkt wichtigen Frage, ob es sich um einen »internistischen« oder »chirurgischen« Ikterus handelt. Das Endresultat der Steroidwirkung bei Hepatitis war dem Anschein nach die Sicherung der Gallenpassagesteigerung und die Lösung des intrahepatischen Verschlusses, Erscheinungen also, die im Falle eines extrahepatischen Verschlusses nicht zustandekommen können [4, 5, 6].

CHALMERS und Mitarb. [7] stellten jedoch den diagnostischen Wert dieses Tests in Abrede, da ihrer Ansicht nach es im Laufe der ACTH-Kur auch im Falle einer extrahepatischen Obstruktion zur Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels kommen kann. KATZ und Mitarb. [8] gelangten im Zusammenhang mit Cortison-Verabfolgung zu ähnlichen Feststellungen. Widersprechende Untersuchungsergebnisse werden auch heute noch veröffentlicht: PRUZANSKI [9] fand in bezug auf Maß und Geschwindigkeit der Serum-Bilirubinverminderung zwischen der mit Prednisolon behandelten und unbehandelten Gruppe keine signifikanten Unterschiede; über ähnliche Ergebnisse berichteten anhand statistisch bewerteten Untersuchungen auch DERITIS und Mitarb. [10]. In einigen Mitteilungen wurde auch darauf hingewiesen, daß sich bei extrahepatischer Gallenwegsobstruktion die Serum-Bilirubinkonzentration — ohne daß sich dazu der Anstieg der Stuhl- [7, 8] und Harn-Urobilinoidausscheidung [7] gesellen würde — zu vermindern vermag. WILLIAMS und Mitarb. [11] fanden bei Virushepatitis lediglich einen unbedeutenden Urobilinoidanstieg vor; diesem Umstand zufolge schien die bisherige Auffassung in bezug auf den Wirkungsmechanismus nicht mehr stichhaltig zu sein, was die Forscher zur weiteren Untersuchungen veranlaßte. Über diesbezügliche Beobachtungen wurden jedoch bisher nur spärliche Angaben veröffentlicht.

Um der Frage näher zu kommen, haben wir die Gestaltung der Harn-Urobilinoidausscheidung registriert. Ähnlich wie in unseren vorangehenden Untersuchungen [3, 12] haben wir die Harn-Urobilinoidausscheidung während des ganzen Krankheitsverlaufes, d. h. während der klinischen Beobachtungsperiode bzw. im Laufe der Kortikoid-Kur täglich bestimmt. Anschließend wurden auch die Gesamt-Urobilinoidausscheidung und die i-Urobilin und Sterkobilin Proportion untersucht.

Material und Methodik

An Hepatitis epidemica leidenden 8 Patienten wurden Kortikoide verabfolgt, als Kontrolle dienten 12 unbehandelte Kranke. Die Steroide erhielten die Patienten am annehmbaren Gipfelpunkt der Krankheit, d. h. während der im allgemeinen mit Acholie oder Hypocholie einhergehenden Periode. Dosierung: Cortison 150—100 mg/Tag, 4—6 Tage hindurch; Prednisolon 30 mg/Tag, 4—6 Tage hindurch; ACTH 40 E/Tag 6—8 Tage hindurch.

In 3 tumorbedingten Ikterusfällen extrahepatischen Obstruktionstyps wurden die auf Wirkung von Cortison zustandekommenden Änderungen der Serum-Bilirubinkonzentration und der Harn-Urobilinoidausscheidung registriert.

Die Bestimmung der Serum- und Harn-Bilirubinwerte erfolgte nach JENDRASSIK und GRÓF [13, 14]; in einigen Fällen wurden im Serum auch die direkte und die indirekte Serum-Bilirubinfraktion bestimmt. Bei der Untersuchung der Harn-Urobilinoidkonzentration bedienten wir uns der in unseren vorangehenden Mitteilungen beschriebenen Methode [15, 16].

Ergebnisse

I.

Hepatitisfälle

Bezüglich der Aufarbeitung der Untersuchungsergebnisse und der Nomenklatur sei auf eine vorangehende Arbeit hingewiesen [12].

Im Einklang mit den Literaturangaben war im Laufe der Kortikoidtherapie eine vorübergehende Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels und der Harn-Bilirubinausscheidung zu beobachten (Abb. 1). Nach Einstellung

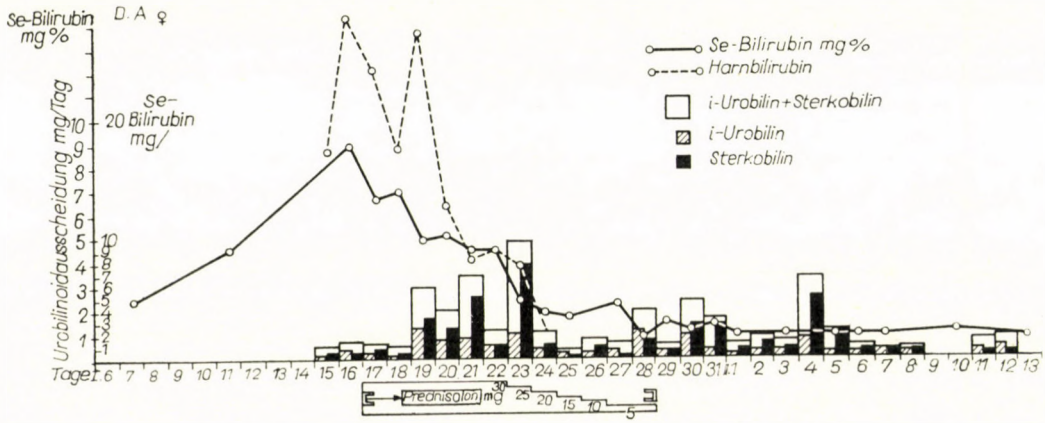


Abb. 1

der Kortikoidverabfolgung stiegen in einem Teil der Fälle die Werte der Serum-Bilirubinkonzentration und der Harn-Bilirubinausscheidung wieder an (Abb. 2). In den Fällen, in denen auch die direkten und indirekten Serum-Bilirubinwerte bestimmt wurden, konnte beobachtet werden, daß die Harn-Bilirubinausscheidung der *direkten* Serum Bilirubinkonzentration parallel verlief. Der Harnbilirubinspiegel blieb trotz dem Anstieg verhältnismäßig niedrig, in diesen Fällen war aber auch der Wert der direkten Serum-Bilirubinfraktion niedrig (Abb. 3).

Zwischen den maximalen Durchschnittswerten der Serum-Bilirubinkonzentration der beiden Gruppen war keine wesentliche Abweichung festzustellen: Kontrollgruppe 7,8 mg%, mit Kortikoiden behandelte Gruppe 7,7 mg%. Bei den sich spontan bessernden Kontrollpatienten verminderte sich der Serum-Bilirubinspiegel 3 Tage nach dem Maximum durchschnittlich auf 6,0 mg% (23%ige Verminderung), während bei den mit Kortikoid behandelten Kranken nach 3 Tagen ein Durchschnittswert von 4,7 mg% zu verzeichnen war (40%ige Verminderung). Nach Cortisonverabfolgung war die

Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels — während einer gewissen Zeiteinheit — somit einigermaßen bedeutender als das Maß der Spontanverminderung.

Bei den 8 fortlaufend untersuchten Hepatitiden konnte während bzw. kurz nach der Kortikoidtherapie ein bedeutender Anstieg der Harn-Urobili-

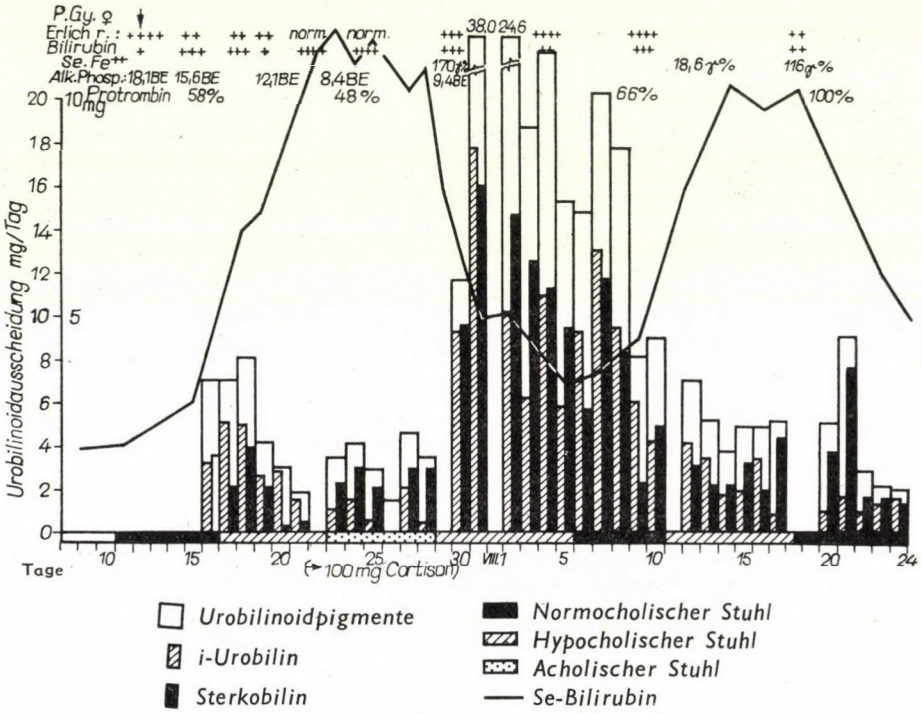


Abb. 2

noidausscheidung beobachtet werden. Diese Erscheinung fiel auf die Periode — im allgemeinen an den 3—4. Tag — der Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels. In einem Fall ließ sich trotz den fortlaufenden Bestimmungen keine wesentliche Steigerung der Harn-Urobilinoidausscheidung erkennen.

Werden die in den einzelnen Perioden — Gipfelpunkt des Ikterus (Werte, die in der der Kortikoidverabfolgung bzw. der Spontanbesserung vorangehenden Periode ermittelt wurden), Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels (maximale Urobilinoidwerte während der Kortikoidtherapie bzw. am 3. Tag der spontanen Verminderung ermittelten Urobilinoidwerte) — bei den beiden Gruppen (Kortikoid-Gruppe bzw. unbehandelte Gruppe) gewonnenen Urobilinoidausscheidungswerte verglichen, so ergibt sich folgendes:

Kontrollgruppe: Durchschnittswert der Urobilinoidausscheidung am Gipfelpunkt des Ikterus: 2,8 mg/Tag, innerhalb dieses Werts war das i-Urobilin 1,9 mg/Tag (68%) und das Sterkobilin 0,9 mg/Tag (32%). Am 3. Tag der

Periode der Serum-Bilirubinverminderung betrug der Wert des Gesamturobilinoids 5,9 mg/Tag, während der i-Urobilinwert 1,8 mg/Tag (31%) und der Sterkobilinwert 4,1 mg/Tag (69%) ausmachten (Abb. 4).

Kortikoidgruppe: Durchschnittswert der Urobilinoidausscheidung unmittelbar vor der Kortikoidverabfolgung: 0,93 mg/Tag, innerhalb dieses Werts

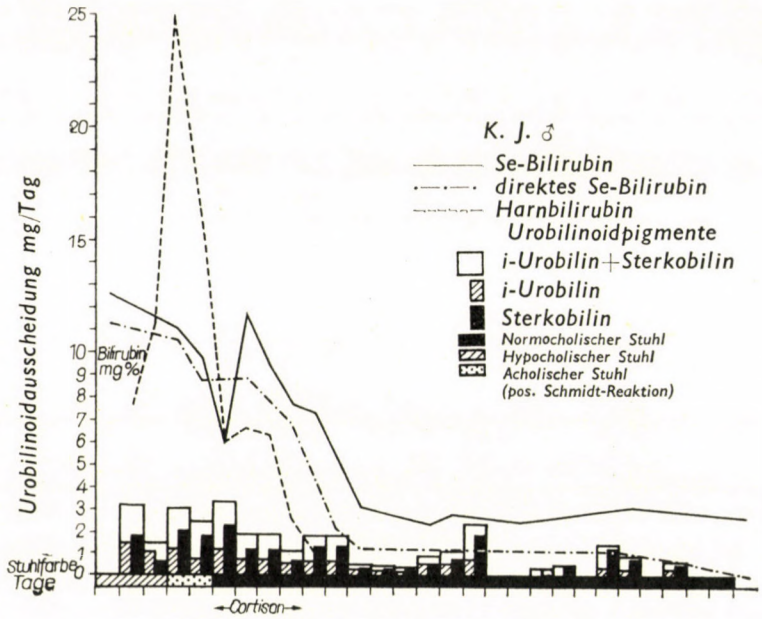


Abb. 3

war das i-Urobilin 0,58 mg/Tag (62%) und das Sterkobilin 0,35 mg/Tag (38%). Der Durchschnitt der maximalen Urobilinoidwerte während der Kortikoidtherapie betrug 7,8 mg/Tag, während der i-Urobilinwert 2,0 mg/Tag (26%) und der Sterkobilinwert 5,8 mg/Tag (74%) ausmachten (Abb. 5).

Wie ersichtlich, erhöhte sich im Laufe der Kortikoidtherapie parallel mit der Verminderung des Bilirubinspiegels die Harn-Urobilinoidausscheidung um das Vielfache. Das Maß dieser Erhöhung übetraf in der Mehrzahl der Fälle den Normalwert, außerdem änderte sich auch die i-Urobilin–Sterkobilin-Proportion. Der Umstand, daß das Sterkobilin an Übergewicht gewann, hatte es zur Folge, daß sich die Proportion (und ausschließlich die Proportion) der Urobilinoide annähernd normal gestaltete. In der auf Wirkung der Kortikoide zustandekommenden, mit Serum-Bilirubinverminderung einhergehenden Periode gestaltete sich die Urobilinoidausscheidung — sowohl in Bezug auf die Tendenz der Steigerung der Gesamt-Urobilinoidausscheidung, als auch hinsichtlich der i-Urobilin–Sterkobilin-Proportion — ähnlich wie in der Periode

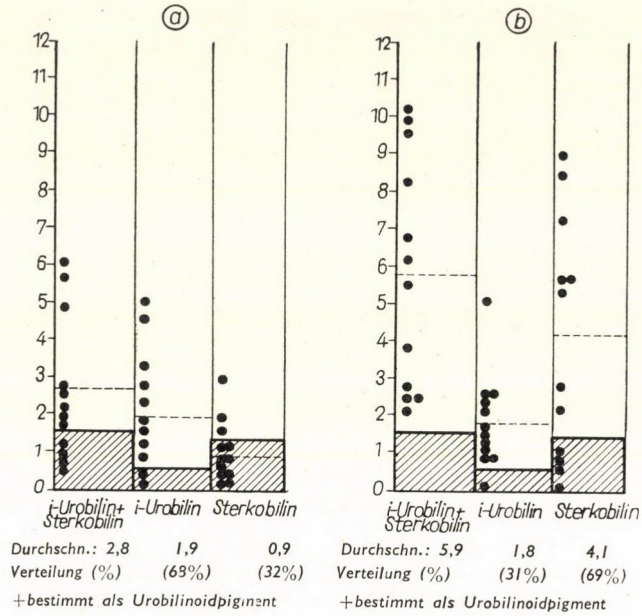

a
b
i-Urobilin+ Sterkobilin
i-Urobilin
Sterkobilin
Durchschn.: 2,8 1,9 0,9
Verteilung (%) (69%) (32%)
+bestimmt als Urobilinoidpigment
Durchschn.: 5,9 1,8 4,1
Verteilung (%) (31%) (69%)
+bestimmt als Urobilinoidpigment

Abb. 4

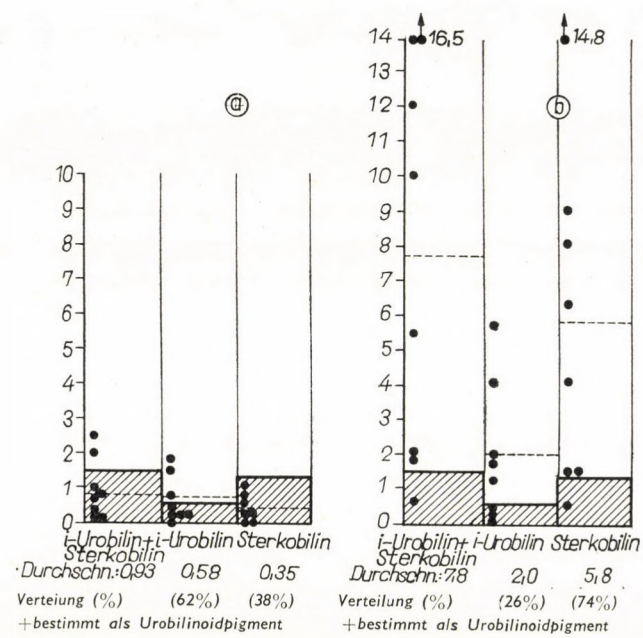

a
b
16,5
14,8
i-Urobilin+ Sterkobilin
i-Urobilin
Sterkobilin
Durchschn.: 0,93 0,58 0,35
Verteilung (%) (62%) (38%)
+bestimmt als Urobilinoidpigment
Durchschn.: 7,8 2,0 5,8
Verteilung (%) (26%) (74%)
+bestimmt als Urobilinoidpigment

Abb. 5

der Spontanbesserung (eine geringe Abweichung zeigten lediglich die absoluten Werte, außerdem war der Anstieg der Urobilinoidausscheidung während der Kortikoidtherapie in der untersuchten Gruppe etwas bedeutender als in der Kontrollgruppe).

In einigen Fällen fiel der auf Kortikoidwirkung zustandekommende Anstieg der Urobilinoidausscheidung und innerhalb desselben die Veränderung der i-Urobilin-Sterkobilin Proportion zu Gunsten des Sterkobilins in die Periode, in der indirekte Serum-Bilirubinwerte zu registrieren waren.

II.

Fälle der extrahepatischen Gallenwegsobstruktion

In dieser Gruppe waren in Bezug auf die kortikoidbedingte Urobilinoidausscheidung im Verhältnis zur Kontrollgruppe abweichende Resultate zu verzeichnen.

In den 3, durch tumoröse extrahepatische Obstruktion verursachten Ikterusfällen war im Laufe der Kortikoidtherapie nicht einmal eine vorübergehende Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels vorzufinden (die Harn-Bilirubinausscheidung zeigte — von einer vorübergehenden Schwankung abgesehen — keine anhaltende Verminderung). Die Urobilinoidausscheidung wies keine Veränderung auf, die Werte blieben niedrig und überschritten den Normalwert in keinem Fall (Abb. 6, 7).

Besprechung

Während in den sich mit der Kortikoidwirkung befassenden Arbeiten [8, 11] vornehmlich die Stuhl-Urobilinogenausscheidung zur Bearbeitung kam, befaßten wir uns mit der Untersuchung des Harns.

Anhand der ermittelten Ergebnisse gelangten wir zu einigen Folgerungen:

1. Die Kortikoidwirkung ist kein direkter — pharmakologischer — Effekt: Die Urobilinoidausscheidung steigt nicht während der Kortikoidtherapie an, sondern — ebenso wie in den sich spontan bessernden Fällen — in jener Periode der Krankheit, in der die Lösung des Verschlusses beginnt (Abb. 2). Falls die Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels während der Kortikoidzufuhr kleingradig oder nicht anhaltend ist, bleibt die Urobilinoidausscheidung im wesentlichen unverändert. Aus dem Gesagten folgt, daß eine Korrelation nicht zwischen der Kortikoidtherapie und der Urobilinoidausscheidung, sondern eher zwischen der Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels und der Änderung der Urobilinoidausscheidung besteht.

2. Die, in der Periode der Serum-Bilirubinverminderung vorgefundenen Erscheinungen — Anstieg der Harn-Urobilinoidausscheidung, Änderungen der Proportion der Urobilinoidfraktionen — waren im Laufe der Kortikoid-

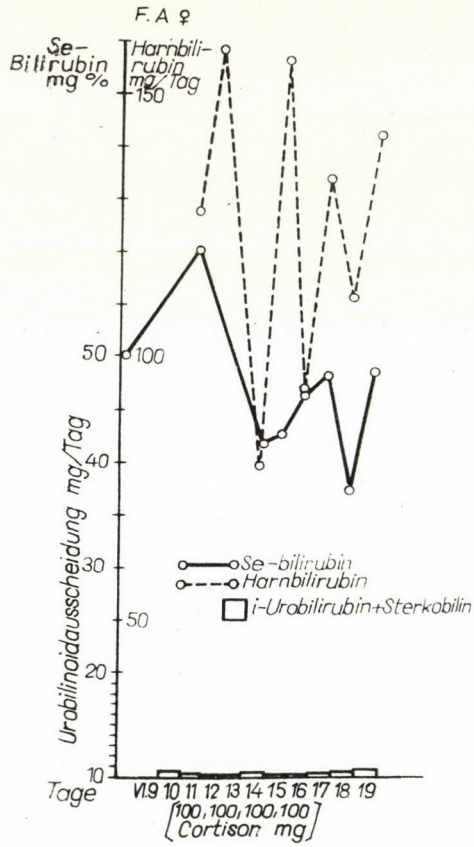


Abb. 6

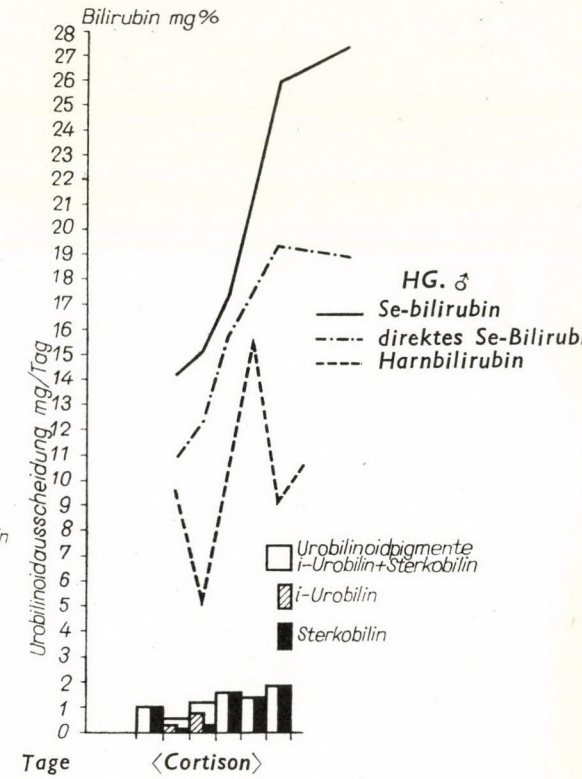


Abb. 7

behandlung und während der Spontanheilung (Besserung) einander vollkommen ähnlich. Die, bei der letzterwähnten Gruppe ermittelten Resultate haben wir bereits veröffentlicht [12].

3. In den durch extrahepatischen Gallenwegverschluß verursachten Ikterusfällen waren weder eine Verminderung des Ikterus, noch auf die Besserung der Gallenpassage weisende Zeichen oder der Anstieg der Urobilinoidausscheidung vorzufinden.

Dem Anschein nach bewirken somit die Kortikoide letzten Endes — obwohl die Einzelheiten des Wirkungsmechanismus anhand unserer klinischen Untersuchungen nicht geklärt werden konnten — nur einen Abfluß des Gallen-

farbstoffs in das Duodenum. Diese Erscheinung kann aber — zumindest in der Mehrzahl der Fälle — nicht als ein echter therapeutischer Effekt betrachtet werden, was eben jene Fälle beweisen, in denen nach Einstellung der Kortikoidverabfolgung der Serumbilirubingehalt abermals ansteigt, d. h., daß es sich nicht um eine definitive Heilung der Krankheit (Hepatitis) handelt. Die Kortikoidwirkung ähnelte auffallend der Spontanheilung in Bezug der Urobilinausscheidung (obwohl die Entscheidung der Frage, ob es sich nicht etwa um eine Spontanheilung handelt, eigentlich immer auch recht schwierig ist), dies bedeutet aber keinesfalls, daß das Cortison die Hepatitis heilen würde, sondern nur, daß es auf irgendeine Weise — falls ein intrahepatischer Gallenwegverschluß vorliegt — die Besserung der Gallenpassage bewirkt, welche Erscheinung als Endresultat mit der, im Laufe der spontan heilenden Hepatitis wahrnehmbaren Lösung des extrahepatischen Verschlusses identisch ist. In dieser Periode ist aber die Harnurobilinoidausscheidung — unabhängig davon, ob die Lösung des Verschlusses spontan oder auf Kortikoidwirkung zustandekommt — charakteristisch und übereinstimmend.

In den Fällen, in denen zwischen dem Zeitpunkt der Verminderung des Serum-Bilirubingehalts und der Urobilinoidausscheidung eine zeitliche Verschiebung zu beobachten war, dürfte es sich nicht um das Fehlen der Korrelation, sondern um eine durch den verzögerten Gallenfarbstofftransport und den Darmpassage- bzw. Resorptionsstörungen verursachte Zeitverschiebung handeln. Auch diese Annahme spricht dafür, daß der Gallentransport in den Darmtrakt einen wesentlichen Faktor darstellt. Mit diesem Mechanismus kann auch unsere Erfahrung in Einklang gebracht werden, nach der gleichzeitig mit dem Anstieg der Urobilinoidausscheidung und der Verminderung der Serum-Bilirubinkonzentration das Serum-Bilirubin — in Anbetracht, daß das direkte (konjugierte) Bilirubin in den Darm gelangt und im Blut lediglich das indirekte Bilirubin zurückbleibt — indirekt wird. Die Gallenfarbstoffentleerung erfolgt somit auf intestinalem Wege während die renale Bilirubinausscheidung im Zeitpunkt der Kortikoidwirkung annehmbar lediglich die Funktion der Serumbilirubinkonzentration ist; mit dieser Beobachtung können auch die Änderungen des Serum-Bilirubinspiegels erklärt werden.

Die Gestaltung der Urobilinoidausscheidung spricht außerdem dafür, daß mit den Kortikoiden eine — wenn auch nur vorübergehende — Verringerung der intrahepatischen Obstruktion bzw. Behebung der acholischen Phase (d. h. die Erscheinung des Gallenfarbstoffs im Darmtrakt) erzielt werden kann. Dies bedeutet weder eine anhaltende therapeutische Wirkung noch die bedeutende Verkürzung des Krankheitsverlaufes [9, 10]. In den bioptischen Untersuchungen von EVANS und Mitarb. [18] war in bezug auf den Hepatitisverlauf zwischen den mit ACTH behandelten und unbehandelten Kranken kein Unterschied festzustellen.

Im Schrifttum finden sich einige, unseren Ergebnissen widersprechende Daten. CHALMERS und Mitarb. [7] fanden z. B. bei cholangitischer Hepatitis auf Steroidwirkung verminderte Serum-Bilirubinwerte ohne die Steigerung der intestinalen und renalen Urobilinoidausscheidung; KATZ und Mitarb. [8] beobachteten ferner bei Obstruktionsikterus nebst Serum-Bilirubinverminderung unveränderte Urobilinoidausscheidungswerte. Die von WILLIAMS und BILLING [11] bei 2 akuten Hepatitiden durchgeführten Harn-Urobilinoiduntersuchungen zeigten — ähnlich wie unsere Untersuchungen —, daß im Zeitpunkt der Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels die Urobilinoidausscheidung gesteigert war. Da jedoch anhand des verhältnismäßig geringen Anstiegs der Urobilinoidausscheidung die quantitative Verminderung des Serum-Bilirubingehalts — besonders in der ersten, mit rascher Serum-Bilirubinverminderung einhergehenden Phase der Virushepatitis — nicht zu erklären war, nahmen genannte Verfasser an, daß in der Steroidwirkung auch ein anderer, teilweise ungeklärter Mechanismus eine Rolle spielt.

In der Literatur finden sich bezüglich der Steroidwirkung folgende gangbare Theorien: gesteigerte Gallenausscheidung, genauer gesagt Sicherung der freien Gallenpassage; gesteigerte renale Gallenfarbstoffausscheidung, verminderte Bilirubinproduktion infolge des verminderten Abbaus der roten Blutkörperchen bzw. des Hämoglobins; andere Mechanismen, z. B. Veränderung des Metabolismus. In den verschiedenen Ikterustypen kommen außerdem wahrscheinlich verschiedene Pathomechanismen zur Geltung, unter denen im gegebenen Fall der eine oder der andere im Vordergrund steht.

Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß bei akuter Virushepatitis — zu der sich zumeist auch intrahepatischer Gallenwegverschluß gesellt — aller Wahrscheinlichkeit nach der ersterwähnte Pathomechanismus vorliegt. Dieser Auffassung entsprechen auch die bei unseren mechanischen extrahepatischen Gallenverschluß-Fällen gewonnenen Daten. Die Literaturangaben sprechen ebenfalls dafür, daß die Steroidtherapie bei akuter Hepatitis den Serum-Bilirubingehalt vornehmlich in dem Fall herabsetzt, in dem auch die Symptome der intrahepatischen Gallenwegsobstruktion nachzuweisen sind [2,3, 19, 20]. Wir haben auch eine Verminderung der alkalischen Phosphateasenaktivität in der Zeit der Steigerung der Urobilinausscheidung bei gegenwärtiger Verminderung des Serum-Bilirubins erfahren. Das kann auch die Ursache verschiedener Resultate sein. Daß es sich in diesen Fällen nicht um eine »choleretische« Wirkung handelt, haben die bei Hunden mit Gallenfistel durchgeführten Untersuchungen von SUMMERSKILL und Mitarb. [19] bewiesen, in denen ein auf Kortikoidwirkung zustandekommender Anstieg der Gallensekretion (d. h. Menge und Bilirubingehalt der Galle) nicht eindeutig nachzuweisen war. Die erwähnten Verfasser fanden ferner — im Einklang mit unseren Ergebnissen — bei experimentellem extrahepatischem Verschluß nach Steroidverabfolgung keine Verminderung des Serum-Bilirubinspiegels, woraus

folgt, daß die Steroide keine direkte Wirkung auf die Hyperbilirubinämie ausüben.

Die gleichzeitige Teilnahme eines anderen Mechanismus — z. B. die Veränderung des Gallenfarbstoffmetabolismus, welche Erscheinung Zerfallprodukte verursachen kann, die mit unserer Methodik nicht nachweisbar sind — dürfte anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Diese Möglichkeit erschwert gleichzeitig auch die quantitative Auswertung des Gallenfarbstoffwechsels. In Anbetracht der Resultate der quantitativen Harn-Urobilinoidausscheidung können wir diese Frage nicht beantworten.

LITERATUR

1. MAGYAR, I.: Orv. Hetil. **100**, 1497 (1959).
2. SBOROV, V. M., GIGES, B., PLOUGH, I. C., MANDEL, W.: J. Lab. clin. Med. **43**, 48 (1954).
3. SOLEM, J. H., OLSEN, A.: Acta med. scand. **146**, 281 (1953).
4. HUBER, T. E., WILEY, A. T.: Ann. intern. Med. **42**, 1011 (1955)
5. JOHNSON, H. C., DOENGES, J.: Ann. intern. Med. **44**, 589 (1956).
6. PATTERSON, P. R., DINGMAN, J. F., SCHWACHMAN, H., THORN, G. W.: New Engl. J. Med. **251**, 502 (1954).
7. CHALMERS, T. C., GILL, R. J., JERNIGAN, T. P., SVEC, F. A., JORDAN, R. S., WALDSTEIN, S. S., KNOWLTON, M.: Gastroenterology **30**, 894 (1956).
8. KATZ, R., DUCCI, H., ALESSANDRI, H.: J. clin. Invest. **36**, 1370 (1957).
9. PRUZANSKI, W.: Gastroenterologia (Basel) **104**, 225 (1965).
10. DE RITIS, F., GIUSTI, G., MALLUCCI, L., PIAZZA, M.: Lancet **1**, 533 (1964).
11. WILLIAMS, R., BILLING, B. H.: Lancet **2**, 392 (1961).
12. KAHÁN, I. L., FELKAI, B.: Acta med. Acad. Sci. hung. **17**, 277 (1961).
13. JENDRASSIK, L., GRÓF, P.: Biochem. Z. **297**, 81 (1938).
14. JENDRASSIK, L., GRÓF, P.: Biochem. Z. **296**, 71 (1938).
15. KAHÁN, I. L.: Kísérl. Orvostud. **9**, 654 (1957).
16. KAHÁN, I. L.: Studia med. Szegediensia (Szeged) **1**, 16 (1961).
17. SHALDON, S., SHERLOCK, S.: Brit. med. J. **2**, 734 (1957).
18. EVANS, A. S., SPRINZ, H., NELSON, R. S.: Ann. intern. Med. **38**, 1115 (1963).
19. SUMMERSKILL, W. H. J., CLOWDUS, B. F., BOLLMAN, J. L., FLEISHER, G. A.: Amer. J. med. Sci. **241**, 555 (1961).
20. SUMMERSKILL, W. H. J., JONES, F. A.: Brit. med. J. **2**, 1499 (1958).

Dr. Béla FELKAI
Dr. Ilona LÁSZLÓ KAHÁN

I. Chirurgische Klinik und Augenklinik der medinizinischen Universität Szeged, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24, (3) pp. 207-212 (1967)

ZEITLICHE SCHWANKUNGEN DER ^{132}J-SPEICHERUNG DER SCHILDDRÜSE BEI EUTHYREOSE, HYPERTHYREOSE UND BEI VEGETATIVER DYSTONIE

Von

S. FAZAKAS und GY. PETRÁNYI

II. Medizinische Klinik (Direktor Prof. Dr. Gy. PETRÁNYI) der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 19. Januar 1967)

Die Jodspeicherung der Schilddrüse weist zeitliche Schwankungen auf. Während bei euthyreotischen Personen die Schwankungen innerhalb der Normalgrenzen bleiben, lassen sich bei Hyperthyreotikern oberhalb der Normalgrenze liegende, gleichfalls schwankende Werte registrieren. Bei Patienten mit vegetativer Neurose sind die Schwankungen beträchtlich: Im Gegensatz zu dem bei der ersten Bestimmung ermittelten hyperthyreotischen Wert, ergibt die zweite Untersuchung in der Mehrzahl der Fälle Normalwerte. Die Untersuchungsergebnisse erlauben die Folgerung, daß die wiederholte Bestimmung der Jodspeicherung, nebst gleichzeitiger Berücksichtigung der übrigen Befunde, zur Differenzierung der vegetativen Neurose der Hyperthyreose gegenüber, geeignet ist.

Wie darauf die unterschiedlichen Ergebnisse der bei ein und derselben Person wiederholt durchgeführten Untersuchungen hinweisen, ist die Radiojodspeicherung der Schilddrüse nicht gleichmäßig. Da sich in dieser Frage keine einheitliche Anschauung entwickelte — während die Radiojodspeicherung der Schilddrüse nach einigen Verfassern [1, 2, 3, 4, 5, 6] zeitliche Schwankungen aufweist, stellt die andere Gruppe diese Beobachtungen in Abrede [7, 8] — setzten auch wir diesbezügliche Untersuchungen in Gang und stellten dabei fest, daß sich die Radiojodspeicherung der Schilddrüse bei euthyreotischen Personen unterschiedlich gestaltet [9]. Des weiteren setzten wir unsere Untersuchungen bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Schilddrüse und bei an vegetativer Dystonie leidenden Kranken fort. Die Durchführung der Experimente erleichterte der Umstand, daß inzwischen das ^{132}J mit einer Halbwertszeit von 2,4 Stunden, in Form eines entsprechenden Generators beziehbar wurde, weshalb die Bestimmungen nach kurzen Intervallen bzw. nötigenfalls auch mehrmals wiederholt werden konnten.

Krankenmaterial und Methodik

Das Krankenmaterial gliederte sich in 3 Gruppen: 1. 24 sicher euthyreotische Personen, ohne neurotische Anlage oder endokrine Erkrankung; 2. 20 an typischer Hyperthyreose leidende Kranken (die Diagnose wurde in sämtlichen Fällen durch klinische und Laboratoriumsbefunde bestätigt); 3. 19 neurotische Patienten mit vegetativer Dystonie nicht hyperthyreoiden Typs (Tachykardie, Struma, Augenveränderungen, signifikanter Körpergewichtsverlust meldeten sich bei den Kranken dieser Gruppe nicht, im Vordergrund der Beschwerden standen subjektive Nervosität, Palpitationsgefühl, sudomotorische Labilität, wechselnder Appetit, labiler Blutdruck und psychoneurotische Symptome).

Bei den Patienten wurde die ^{132}J-Speicherung der Schilddrüse wiederholt bestimmt. Da die Untersuchungen wegen der kurzen Halbwertzeit des Isotops verständlicherweise nicht in späteren Zeitpunkten, z. B. nach 24 Stunden durchgeführt werden konnten, wurden am ersten Tag bei sämtlichen Kranken 2stündige Speicherungstests verfertigt und diese 24 Stunden später wiederholt. Die Patienten erhielten 10—20 μC ^{132}J in trägerfreier Form. Zur Messung der Schilddrüsen- bzw. Oberschenkelaktivität diente der SIEMENSsche Nukleograph.

Die Ausschaltung der eventuellen ^{131}J-Verunreinigung erfolgte mittels Differential-Diskrimination. Die durchschnittlichen vor und nach der Bestimmung der Schilddrüsenaktivität ermittelten Standardaktivitätswerte dienten zur Errechnung der prozentualen Speicherungswerte.

Ergebnisse

Die Resultate der wiederholten 2stündigen ^{132}J-Speicherungsbestimmungen sind in Tabelle I dargestellt.

Wie ersichtlich, war die Radiojodspeicherung der Schilddrüse sogar bei euthyreotischen Personen nicht stabil. Die anläßlich der Wiederholung der Untersuchung ermittelten Werte zeigten, im Verhältnis zu den Resultaten der ersten Bestimmung gewisse — allerdings keine bedeutende — Abweichungen. Der absolute Unterschied zwischen den beiden Werten betrug $2{,}41 \pm 0{,}54\%$.

Bei den Hyperthyreotikern waren bedeutendere Abweichungen der Werte zu registrieren. Der Durchschnitt des zwischen den beiden Ergebnissen bestehenden absoluten Unterschiedes machte $8{,}71 \pm 1{,}69\%$ aus. Bei den an vegetativer Dystonie leidenden Euthyreotikern war die zwischen den beiden Werten beobachtete Abweichung bereits ausgeprägt, der absolute Unterschied betrug $12{,}39 \pm 2{,}65\%$.

Werden die bei den einzelnen Gruppen erzielten Resultate verglichen, so läßt sich folgendes feststellen: Im Verhältnis zur 1. Gruppe (Euthyreose) waren die Abweichungen bei der 2. und 3. Gruppe (Hyperthyreose bzw. vegetative Neurose) signifikant höher ($P < 5\%$, mit der WILCOXONschen Methode berechnet). Bei den vegetativen Neurotikern waren zwar im Durchschnitt bedeutendere Abweichungen vorzufinden als bei den Hyperthyreotikern, der Unterschied war aber nicht signifikant ($P > 5\%$).

Die angeführten Angaben sprechen dafür, daß die ^{132}J-Aufnahmewerte der Schilddrüse Schwankungen aufweisen; zahlenmäßig sind diese Schwankungen bei den euthyreotischen Personen gering, bei den Hyperthyreotikern, besonders aber bei den an vegetativer Neurose leidenden Kranken dagegen ausgeprägt.

Außer dieser veränderlichen Jodspeicherungsbereitschaft der an vegetativer Neurose Leidenden, führen die in der Tabelle I summierten Daten zu einer weiteren interessanten Feststellung.

Laut unserer, bei einem großzahligen Material gewonnenen Erfahrungen liegt der 2stündige Radiojodspeicherungswert in unserer Gegend unter normalen Verhältnissen unter 26%; dieser Wert stellt somit in der Praxis unserer Klinik die obere Grenze der Norm dar. Werden demnach die Angaben der

Tabelle I

rozentuelle Ergebnisse der wiederholten 2stündigen Radiojodspeicherungstests bei Euthyreose, Hyperthyreose und vegetativer Dystonie

Nr.	Name	2stündige ^{132}J-Speicherung der Schilddrüse (%)		Unterschied
		1. Bestimmung	2. Bestimmung	
1.	G. F.	14,7	14,4	0,3
2.	J. V.	19,1	19,2	0,1
3.	J. N.	19,4	18,3	1,1
4.	L. P.	15,2	21,5	6,3
5.	J. A.	10,8	11,1	0,3
6.	M. S.	23,4	22,0	1,4
7.	M. B.	8,8	8,9	0,1
8.	L. N.	15,4	13,0	2,4
9.	L. V.	18,4	17,1	1,3
10.	O. B.	16,0	26,4	10,4
11.	J. T.	23,7	21,0	2,7
12.	A. L.	26,5	22,5	4,0
13.	M. G.	20,2	20,1	0,1
14.	L. S.	19,5	25,4	5,9
15.	J. L.	13,4	20,7	7,3
16.	L. K.	16,1	13,7	2,4
17.	I. S.	14,8	14,3	0,5
18.	S. B.	20,3	17,6	2,7
19.	M. B.	20,6	16,8	3,8
20.	J. S.	22,2	23,6	1,4
21.	I. V.	16,7	14,8	1,9
22.	S. B.	6,5	7,0	0,5
23.	F. M.	6,6	5,8	0,8
24.	Á. Sz.	5,8	5,9	0,1
		Hyperthyreotische Gruppe		
25.	V. C.	30,5	36,7	6,2
26.	I. L.	64,0	62,0	2,0
27.	K. K.	37,7	32,0	5,7
28.	J. T.	38,0	27,0	11,0
29.	S. H.	69,0	78,0	9,0
30.	I. S.	50,8	54,1	3,3
31.	J. B.	44,6	34,9	9,7
32.	J. B.	35,5	33,0	2,5
33.	J. S.	83,0	50,0	33,0

Nr.	Name	2stündige ^{132}J-Speicherung der Schüilddrüse (%)		Unterschied
		1. Bestimmung	2. Bestimmung	
34.	J. H.	66,0	56,6	9,4
35.	K. B.	36,2	27,1	9,1
36.	E. L.	45,0	53,0	8,0
37.	R. K.	39,6	42,2	2,6
38.	L. O.	52,3	41,0	11,3
39.	S. B.	31,1	29,6	1,5
40.	G. B.	38,5	39,8	1,3
41.	F. T.	55,0	40,0	15,0
42.	G. P.	66,6	78,2	11,6
43.	J. K.	34,9	54,5	19,6
44.	I. R.	23,8	26,2	2,4
	Vegetative neurotische Gruppe			
45.	L. D.	36,0	13,4	22,6
46.	M. G.	64,8	13,2	51,6
47.	Z. K.	25,6	38,5	12,9
48.	G. Z.	30,0	17,6	12,4
49.	J. V.	39,5	20,7	18,8
50.	G. F.	35,0	19,0	16,0
51.	L. C.	15,2	28,5	13,3
52.	J. P.	22,0	33,0	11,0
53.	G. K.	22,0	12,0	10,0
54.	A. B.	18,7	12,2	6,5
55.	S. S.	13,5	18,3	4,8
56.	A. D.	13,3	11,6	1,7
57.	K. T.	23,5	31,6	8,1
58.	M. T.	7,3	30,5	23,2
59.	P. H.	6,5	7,5	1,0
60.	M. D.	14,8	20,0	5,2
61.	L. K.	11,5	9,5	2,0
62.	J. J.	8,5	13,6	5,1
63.	V. S.	24,8	15,6	9,2

euthyreotischen Gruppe unter Berücksichtigung dieser Tatsache betrachtet, so ergibt sich, daß die Werte stets innerhalb der normalen Grenzen bleiben, d. h. daß die ermittelten Resultate dem euthyreotischen Zustand entsprechen.

Die bei den Hyperthyreotikern registrierten bedeutendere Schwankungen aufweisenden Radiojodspeicherungswerte waren dagegen, in sämtlichen Fällen höher als 26% und entsprachen somit dem hyperthyreotischen Zustand. Eine Ausnahme bildet der Fall von I. R., in dem wiederholt euthyreotische Werte ermittelt wurden; beachtenswert ist jedoch die Tatsache, daß die Schwankungen innerhalb der euthyreotischen Zone blieben. Für die bei Hyperthyreotikern wiederholt vorgefundenen niedrigen Radiojodspeicherungswerte kann eine iatrogene Einwirkung (der Patient erhielt vorangehend Jod) verantwortlich sein.

Anhand dieser Angaben dürfte demnach behauptet werden, daß die Radiospeicherung der euthyreotischen und hyperthyreotischen Personen innerhalb der Grenzen einer gewissen (euthyreotischen oder hyperthyreotischen) Zone bleibt.

Was dagegen die entsprechenden Angaben der zur 3. Gruppe (vegetative Neurose) gehörenden Patienten anbetrifft, läßt sich feststellen, daß konsequent hohe, hyperthyreotische Werte in keinem der 19 Fälle zu registrieren waren, und daß die in 9 dieser Fälle erhaltenen Speicherungswerte abwechselnd in die hyperthyreotische bzw. in die euthyreotische Zone fielen. Die Untersuchungsergebnisse weisen somit darauf hin, daß die physiologischen Schwankungen — die sich ähnlich wie bei den anderen biologischen Parametern auch bei der Jodspeicherung der Schilddrüse melden — bei vegetativer Dystonie zuweilen von derartig bedeutendem Ausmaß sind, daß vorübergehend auch auf Hyperfunktion weisende Werte in Erscheinung treten.

Besprechung

Wie wir darauf in einer vorangehenden Mitteilung [9] hingewiesen haben, schwankt die Radiojodspeicherung der Schilddrüse — ähnlich wie die übrigen biologischen Parameter — um einen individuell charakteristischen Durchschnittswert. Bei den an vegetativer Dystonie bzw. vegetativer Regulationsstörung leidenden Kranken sind diese Schwankungen bzw. die Streuung bedeutender, welcher Umstand die in diesen Fällen zeitweise ermittelten pathologischen Werte erklärt. Die gesteigerte Labilität der Radiojodspeicherung ist unter den Symptomen der vegetativen Dystonie keine alleinstehende Erscheinung; während MARK [10] bei diesen Krankheitsbildern eine hochgradige Tagesschwankung des Wasserhaushalts vorfand, ist nach POLICZER und Mitarb. [11] der Verlauf der EKG-Kurve außerordentlich unterschiedlich.

Seit den Untersuchungen von POLITZER und Mitarb. [12] ist es bekannt, daß bei vegetativer Dystonie die Bestimmung der Radiojodspeicherung der Schilddrüse unter Umständen pseudo-hyperthyreotisch hohe Werte ergibt. Dieser Umstand bedeutet vom Gesichtspunkt der klinischen Diagnostik eine

nicht geringe Schwierigkeit, da die Untersuchung der Jodspeicherung meistens bei der Differentialdiagnostik der vegetativen Dystonie in Frage kommt. Unsere, sich auf die Labilität der Jodspeicherung beziehenden Angaben sind eben deshalb auch vom klinischen Standpunkt bedeutend.

Zur Differenzierung der vegetativen Dystonie hat GREER [13] die Wiederholung der Radiojodspeicherungsbestimmung nach vorangehender Thyroidhormonbelastung empfohlen. Anhand unserer Ergebnisse dürfte jedoch angenommen werden, daß die differentialdiagnostischen Probleme auch auf einfachere Weise gelöst werden können.

Wie in Tabelle I ersichtlich, ergaben die wiederholten Untersuchungen bei vegetativer Dystonie nur einen pathologisch erhöhten Wert, während der zweite Wert sich normal gestaltete; dies liegt auch auf der Hand, angenommen, daß es sich um die Schwankung um einen Durchschnittswert handelt (das gehäufte Vorkommen extremer Randwerte ist unwahrscheinlich). Bei den Hyperthyreotikern ließen sich dagegen stets pathologisch erhöhte Speicherungswerte verzeichnen. Aus diesen Feststellungen ergibt sich die oben erwähnte differentialdiagnostische Möglichkeit: Werden nämlich anläßlich der Untersuchung der Radiojodspeicherung verdächtig hohe Werte gefunden, empfiehlt es sich die Bestimmung zu wiederholen; falls die Ergebnisse der zweiten Untersuchung normal ausfallen, so spricht dies gegen Hyperthyreose. Zur Diagnostisierung der vegetativen Dystonie bzw. zur Ausschließung einer eventuellen anfänglichen Hyperthyreose sind naturgemäß noch weitere ergänzende Untersuchungen und die sorgfältige Beobachtung des Patienten erforderlich. In einem unserer Fälle (L. D.) ergaben die an vier nacheinander folgenden Tagen durchgeführten 2stündigen ^{132}J-Speicherungsuntersuchungen folgende Resultate: 36—13—19—31%. Auch dieser eine Fall demonstriert eindeutig das Verhalten der Jodspeicherung bei vegetativer Dystonie.

LITERATUR

1. POCHIN, E. E.: Clin. Sci. **11**, 441 (1952).
2. HAIRE, E. H., HAIGH, C. P.: Clin. Sci. **14**, 441 (1955).
3. FELLINGER, K., HÖFER, R., VETTER, H.: Wien. klin. Wschr. **67**, 712 (1955).
4. FRANÇOIS, P. E., GOLDBERG, I. J., GOOLDEN, A. W., MCKINNEL, A., MALLARD, J. R.: Clin. Sci. **17**, 546 (1958).
5. HALNAN, F. F. R., POCHIN, E. E.: Brit. J. Radiol. **31**, 581 (1958).
6. GOOLDEN, A. W., MALLARD, J. R.: Brit. J. Radiol. **31**, 589 (1958).
7. SKANSE, B.: Acta med. scand. Suppl. **235** (1949).
8. FREDERIKSON, D. S., FORSHAM, P. H., THORN, G. W.: J. clin. Endocr. **12**, 541 (1952).
9. FAZAKAS, S., KERTÉSZ, L., PETRÁNYI, GY.: Acta med. Acad. Sci. hung. **14**, 287 (1959).
10. MARK: cit. 11.
11. POLICZER, M., MÁTHÉ, Z., BARCA, S., FIALA, E., SCHWIMMER, K., KOVÁCS, G.: Orv. Hetil. **97**, 1159 (1956).
12. POLICZER, M., FIALA, E., MIKE, T., BALASSA, M., SÁFRÁNY, L.: Orv. Hetil. **100**, 785 (1959).
13. GREER, H., SMITH, J. L.: J. clin. Endocr. **14**, 1347 (1959).

Dr. Sándor FAZAKAS
Prof. Dr. Gyula PETRÁNYI
Debrecen 12. II. Belklinika, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 213—220 (1967)

FUNCTIONAL DIAGNOSIS OF CHRONIC COR PULMONALE, I

P-PULMONALE, P_{2-3}, AND THEIR PATTERNS OF RESPONSE

By

F. ENDERSZ, E. PEKÓ, J. WALTER and T. DEBRŐCZI

STATE HOSPITAL, BALATONFÜRED

(Received February 16, 1967)

Changes in the P_{2-3}-deflections under various influences have been studied in patients with chronic cor pulmonale. The P-deflections were defined by their amplitude and also by their area; the latter was assumed to be trapezoid in shape for the purpose of measurements, and was expressed in Ashman-units. Area measurement was found 20% more sensitive than that of the amplitude.

The P-pulmonale was found to represent an important sign of chronic cor pulmonale. The area and the amplitude are believed to reflect different grades of severity. A P-pulmonale recognizable by the height of the deflection is held to be indicative of typical advanced changes. If on the other hand area measurement on exercise fails to demonstrate a P-pulmonale, then the likelihood of chronic cor pulmonale is slight. Still, a positive response revealed by P-area measurement only, though not specific of typical chronic cor pulmonale, may nevertheless draw attention to the possibility of right heart involvement. A transitory disappearance of the P-pulmonale during O_2-inhalation points to the significance of reversible factors in the induction of P-pulmonale. A reduction of P_{2-3} during O_2-inhalation and its increase on ergometric exercise corroborates the diagnosis of chronic coı pulmonale, but a lack of these responses does not exclude its presence. Both responses provide not more than contributory information, but even to do so they must be evaluated together. No informative value of the P_{2-3}-response to hypoxia was demonstrable. Discussing the possible causes of the P_{2-3}-response to oxygenation and to ergometric tests, the haemodynamic changes have been pointed out as the most probable factors.

The electrocardiographic responses to exercise have been utilized for the identification of certain clinical conditions and for the assessment of their severity. On the basis of experimental and clinical evidence, the P_{2-3}-pattern is the most sensitive electrocardiographic indicator of the clinical condition and of the accompanying strain in chronic cor pulmonale (ChCP). This has prompted us to study the P_{2-3}-pattern under various conditions [1, 2, 3, 4].

Method

The P_{2-3}-deflections were defined in two ways. The first was to measure the amplitudes, the generally accepted upper limit of the normal range being 0.25 mV in standard lead II and 0.2 mV in standard lead III [1, 5]. Responses to various stimuli unless amounting to 0.05 mV have not been considered, since the changes recorded by MELLEROVICZ in healthy individuals as a response to ergometric tests of 100 w, i. e. the same as we have been using, were inside this limit [6]. Owing to the informative value attributed to the time relations and the shape of the P-deflection apart from its amplitude [1, 7, 8, 9], we have measured its area formed with the base line on the basis of suitable equations according to whether the area tended to be trapezoidal or triangular. Recording must be faultless to yield evaluable figures. Calculations were facilitated by using square-ruled Hellige-type paper.

Part of the tracings was made, instead of the usual speed of 25 mm/sec and a standardization of 1 mV = 10 mm, at 50 mm/sec and a standardization of 1 mV = 15 mm. The figures thus obtained divided by three give the average normal results. The enlarged P-deflections have the same size or are even larger than the normal T-deflections whose area is computed by the well-known though not generally accepted calculation [10]. The areas thus obtained were expressed in Ashman-units, one Ashman-unit (AU) being 4, Vsec [10]. The measurements were reproducible within deviations of ± 0.25 AU. The deviations between the measured areas and of the enlarged and of routinely recorded P-deflections were also within 0.25 AU.

The P-deflection had to attain 3 AU in the IInd and 2 AU in the IIIrd standard lead in order to be regarded as being consistent with a P-pulmonale pattern, and the responses were evaluated only if the differences amounted to 0.50 AU. These criteria have been derived from comparing the P-area with P-pulmonale measured by current procedures where the P-area ranges between 3 and 5 AU in standard lead II and between 2 and 3 AU in standard lead III, the mean being 4 and 2.5 AU, respectively, whereas we found no reference to a P-pulmonale below 3 and 2 AU.

The tracings were made with a three-channel direct recorder Hellige-type ECG, in the recumbent position, at rest, as well as in the 5th minute of inhalation of O_2, and in the 5th minute of inhalation of a gas mixture of 10 per cent O_2 and 90 per cent N, furthermore one minute after an ergometric pedalling test of 100 watt under O_2 inhalation.

Grouping of cases

The material was selected from patients with respiratory symptoms. The presence or the likelihood of cardiac disease of other kind, e. g. valvular disease, arterial hypertension, coronary sclerosis, lesions due to rheumatic factors, scarlet fever, hyperthyroidism, etc. excluded the patients from the study. Since premature beats associated with chronic cor pulmonale are ascribed by many clinicians to coronary sclerosis, patients with abnormal impulse production were not included either [11].

The investigations comprised outside the physical examination and the routine laboratory tests, fluoroscopy and radiography, a 12-lead ECG, vital capacity, timed vital capacity, Valsalva-tests, oxymetric measurements and exercise ECG.

The primary condition was pulmonary emphysema in 90 per cent of the cases, prevalently with chronic bronchitis, kyphoscoliosis in 6 per cent, extensive pleural callus or adhesions in 4 per cent. This, being a selected material, does not reflect the actual distribution of the primary causes of ChCP.

The cases were divided into three groups, i. e. 1 typical confirmed ChCP; 2 questionable evidence of ChCP; 3 no evidence of cardiac abnormality. Since ChCP has no specific symptom its diagnosis was based on clinical evaluation relying on the following evidence.

1. The presence of ECG signs consistent with the pattern judged by VIDIMSKY [7] to be diagnostic of ChCP. Our reason for accepting these criteria was that they are based on a sound evaluation of the ECG-changes according to their significance as well as to their possible pathomechanism, and substantiated by measurements of intracardial and intrapulmonary pressure.
2. Radiological evidence of right ventricular hypertrophy.
3. Vital capacity reduced to 50 per cent of the predicted value. Timed vital capacity below 50 per cent of the vital capacity in the 1st sec.
4. Arterial O_2-saturation less than 80 per cent at rest or upon exercise.
5. Circulatory failure.

The presence of the typical ECG pattern with two additional signs was considered conclusive of ChCP. The patients with none of the signs 1 to 5 and an ECG not suggestive of the pattern indicated by VIDIMSKY, moreover with an arterial O_2-saturation exceeding 90 per cent at rest were listed with group 3. Signs 1, 4 and 5 were never found to occur alone. The features of the individual groups are shown in Table I.

In all of the cases in group 1, dyspnoea at rest, a typical ECG-pattern, impaired ventilatory functions, a low arterial O_2-saturation, dilatation of the truncus intermedius of the pulmonary artery were present and in the majority there was evidence of congestive heart failure. In agreement with general experience [15] the radiological finding of an enlarged heart was often absent. The data presented above refer to the state of restored compensation, not only in the interest of comparative possibilities but also because the initial condition of the patients was incompatible with the exercise tests.

In group 3, only the ventilatory functions were impaired. The radiologic appearance of an enlarged heart encountered in 20 per cent of these cases was invariably associated with a

Table I

Group	Mean age (yrs.)	Congestive heart failure %	Radiographic evidence of heart enlargement %	ECG evidence of ChCP			Mean vital capacity %	Mean timed vital capacity %	Mean resting arterial O_2-saturation %	Mean arterial O_2-saturation on exercise %	Dyspnoe during	
				typical %	uncertain %	none %					rest %	exercise %
1	54	70	65	100	0	0	49	44	87	80	100	100
2	52	0	65	0	90	10	65	57	91	90	30	100
3	51	0	20*	0	0	100	70	67	95	96	0	100

1st = ChCP typical
2nd = ChCP questionable
3rd = Pulmonary emphysema with no evidence of ChCP
* = Relative cardiac enlargement (for details, see text)

high diaphragm and horizontal rotation of the heart and it disappeared when suitable diaphragmal corrections were applied.

In group 2, the cases yielded results intermediate between those of groups 1 and 3.

Results

Table II shows the incidence of P-pulmonale in each group expressed in mm and Ashman-units, at rest, during O_2-inhalation, after ergometry and hypoxic tolerance test. Fig. 1 presents these data graphically.

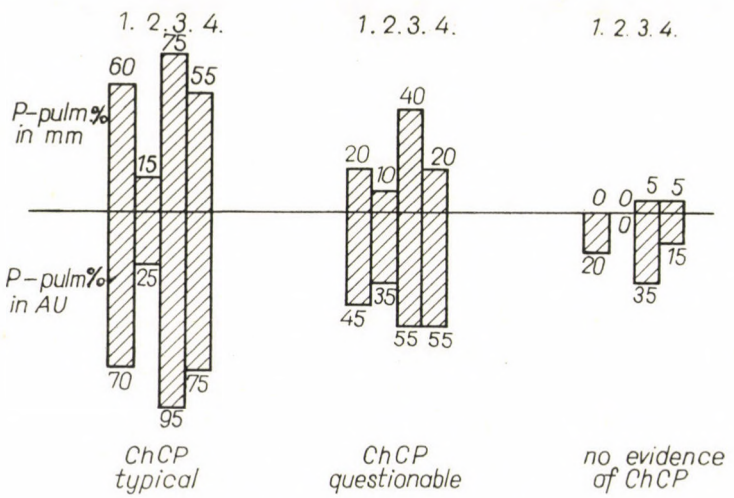


Fig. 1. Diagram of the data seen in Table II, in per cents
ChCP = chronic cor pulmonale, mm = millimeter, AU = Ashman-unit, 1 = at rest, 2 = during O_2-inhalation, 3 = one minute after ergometric test, 4 = during hypoxia tolerance test

Table II

P-pulmonale under various conditions, defined in mm and in Ashman-units

		Total number of cases	Number of P-pulmonale patterns			
			1.	2.	3.	4.
ChCP typical	in mm	20	12	3	15	11
	in AU		14	5	19	15
ChCP questionable	in mm	20	4	2	8	4
	in AU		9	7	11	11
no evidence of ChCP	in mm	20	0	0	1	1
	in AU		4	0	7	3

Table III and Fig. 2 show the P-response to O_2-inhalation, exercise and hypoxia, expressed in mm and in Ashman-units. Only those cases were classed into this group where the responses of P_2 and P_3 were of the same direction and attained 0.5 mm and 0.5 AU, respectively. In 1.6% of the cases the changes of P_2 and P_3 were opposed or evaluable in a single lead only. These cases were denoted as "unchanged".

Table II and Fig. 1 clearly illustrate that the area of the P-deflection defines the pattern of P-pulmonale more sensitively than does its amplitude. This is obvious, since measurement of the P-area comprises, in addition to

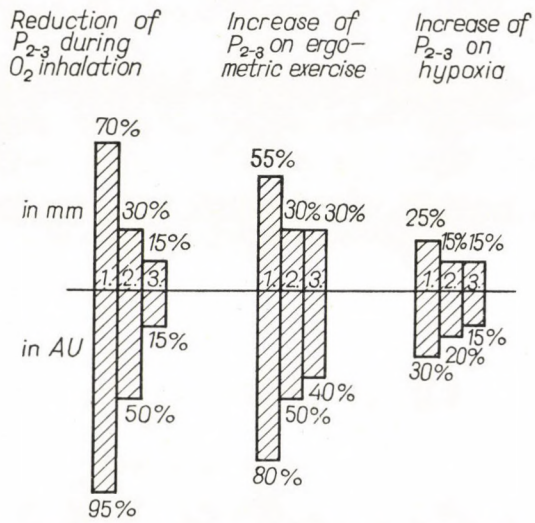


Fig. 2. Percentual relationships of the responses seen in Table III. The columns over the horizontal line represent the changes in mm, those below it, in AU. Column 1 = group of typical ChCP; Column 2 = group of questionable ChCP; Column 3 = group with no evidence of cardiac lesion. AU = Ashman-unit, mm = millimeter, ChCP = chronic cor pulmonale

Table III

Eva luable P_{2-3}-responses in the three groups

		Total number of cases	Reduction of P_{2-3} during O_2-inhalation	Increases of P_{2-3} in ergometric test	Increase of P_{2-3} on hypoxia
ChCP typical	in mm	20	14	11	5
	in AU		19*	16	6
ChCP questionable	in mm	20	6	6	3
	in AU		10	10	4
no evidence of ChCP	in mm	20	3	6	3
	in AU		3	8	3

Note: Reduction of P_{2-3} occurred in three cases during hypoxia, and an increase, in one case during oxygenation. These paradoxical reactions have not been included. In the other cases which do not figure in the Table no evaluable response was demonstrable.
* = In the 20th case the tracing was affected by severe kyphoscoliosis

the amplitude of the wave also its width, in other words its time relationships and, to a certain extent, also its shape. In this manner, certain signs which separately may be insignificant, add up and become evaluable.

Both methods of measurement showed the incidence of P-pulmonale definitely higher on exercise and definitely lower under O_2-inhalation in every group. Hypoxia elicited no P-pulmonale and even if it did, the changes were insignificant and not of the same direction. Transitory disappearance of the P-pulmonale under O_2-inhalation occurred with a remarkable frequency in the cases with typical ChCP.

Table III which summarizes the P_{2-3}-responses to various influences shows that the P-deflections become definitely smaller under the influence of O_2-inhalation in all cases with ChCP, but in one seventh only in group 3. Under the influence of hypoxia a slight increase in P_{2-3} of nearly the same extent was seen in a few cases equally divided over the three groups; there were only three instances in which the deflection became smaller. On ergometric exercise an increase in P_{2-3}-amplitude was recorded with a significant frequency in every group.

Discussion

The P-deflection is the resultant of atrial depolarization. Hypertrophy of the atrial musculature is reflected by an increase in the transmissible potentials, while its dilatation prolongs the spread of the impulses, there being no preformed conductive system for their transmission. These two factors are

believed to be responsible for the increase in amplitude and widening of P_{2-3} making up the P-pulmonale pattern [1, 4, 12]. Certain authors ascribe a significant part to positional changes [7, 13]. The P_{2-3} is fairly sensitive to exercise; its amplitude may increase even on standing up.

During exercise the deflections may become taller and wider, but in healthy individuals a 100 w load elicits a change of not more than 0.05 mV [14, 6, 5, 11].

As to the influence of hypoxia, an increase of P_{2-3} was observed by the majority of authors, but there are reports on diminished amplitudes or unchanged findings [5].

The foregoing changes are poorly explained by the theories ascribing a significant part to the heart rate and, in general, to sympathetic tone. Even HOLZMANN, one of the advocates of nervous influences has stressed the importance of haemodynamic factors in the P_{2-3}-changes [12].

From the present findings it appears that reversible functional components combine with irreversible factors (myocardial hypertrophy, dilatation) in the production of P-pulmonale, as illustrated by the observation that in ChCP patients O_2-inhalation led to a transitory reduction to 1/3 or 1/4 of the original incidence of the characteristic pattern.

Definition of the P-area is a more reliable indicator of the P_{2-3}-pattern than a simple measurement of the amplitudes. By defining the areas it was possible to demonstrate in nearly all the patients of group 1 a P-pulmonale after exercise and the reduction of the P_{2-3}-amplitude under O_2-inhalation. Absence of these signs thus makes the presence of a typical ChCP highly improbable. In group 3 no P-pulmonale pattern was demonstrable by amplitude measurement, and during O_2-inhalation even area measurement failed to reveal a P-pulmonale. On these grounds, P-pulmonale demonstrable by amplitude measurement at rest or by area measurement during O_2-inhalation is suggestive of ChCP.

Since in group 3 the P-areas measured at rest and under loading showed a typical P-pulmonale in a considerable number of cases and an increase in P_{2-3} during exercise was also frequent whereas its decrease under O_2-inhalation was rare, one may well ask whether these changes are pathologic or still in the range of the normal results yielded by an all too sensitive method. To decide this question we submitted 15 healthy volunteers to the same investigations without, however, being able to demonstrate a P-pulmonale by any of the tests or an evaluable P_{2-3}-reduction under O_2-inhalation. There was only one exception where an increase in the P_{2-3}-area over 0.5 AU was observed after ergometry.

The correlations between the radiological appearance of the truncus intermedius of the pulmonary artery and the P_{2-3}-pattern seemed worth studying, since DEJDAR found a definite direct correlation between the width

of the truncus intermedius measured in mm on the teleradiogram and mean pulmonary artery pressure. He found no pulmonary hypertension in his material when the truncus intermedius measured less than 14 mm, while in all of the cases where it was wider than 16 mm mean pulmonary artery pressure was abnormally high [15]. Where a P-pulmonale was present, the truncus intermedius was invariably dilated, on the other hand in 8% of the cases with evaluable P_{2-3}-responses its width was in the normal range.

The above results together with those of the Valsalva-test to be discussed in the following paper justify us in regarding a P-pulmonale determined by measurement of the amplitude at rest and reduction of the area during O_2-inhalation, as indicative of ChCP. Other methods of measuring the P-area are also suited for the demonstration of a cardiac overstrain, but these methods are not specific enough, being liable to indicate minor changes as well.

The response to O_2-inhalation and that to exercise are of the same diagnostic value. Their presence confirms the diagnosis of ChCP whereas their absence calls for further investigations without being decisive in any direction. By themselves, the tests only corroborate the evidence. As to the response of P_{2-3} to hypoxia, we found it of no diagnostic value.

What are the possible explanations for the P_{2-3}-changes? The figures for the heart rate and those for the P-changes revealed definite numerical correlations. In most cases, P_{2-3} diminished and the heart rate was reduced by 10 per minute under O_2-inhalation, while exercise was found to cause an increase in P_{2-3} and generally also in the heart rate in a great number of cases. When, however, the changes in frequency were individually studied in relation to those of the P-deflections, no close correlation was found. Reduction of P_{2-3} was not necessarily associated with a slowing of the heart rate. On the other hand, an increased P_{2-3} was found in a number of cases with the heart rate remaining at 80 per min, and, conversely, a frequency of 110 to 120 per min was recorded without any increase in the P_{2-3}. On these grounds, heart rate may be eliminated from the possible factors.

It is well known that, when the circulatory-respiratory reserve is reduced, increased cardiac output consequent upon exercise goes hand in hand with an increase in pulmonary artery pressure. Increase in both venous return and pulmonary vascular resistance may lead to atrial engorgement and subsequent dilatation. On the other hand, as it is known from EULER's studies, arterial O_2-saturation is inversely related to pulmonary arterial pressure and similar correlations were recorded in respect to central venous pressure [16, 17]. In this manner, the right atrium may be relieved to a certain degree as an indirect consequence of improved oxygenation. On the same grounds, increase of P_{2-3} in response to exercise may be connected with a dilatation of the right atrium due to the accompanying high pressure, while, conversely, reduction in P_{2-3} is attributable to a fall in pulmonary arterial and central venous

pressures, reducing also the reversible dilatation of the right atrium. In the light of this interpretation, increase of P_{2-3} as a response to exercise would have a meaning of right heart strain, while reduction of the deflection under O_2-inhalation would be suggestive of an elevated intraatrial resting pressure having led to a reversible atrial dilatation.

The existence of a correlation between the P_{2-3}-changes and oxygenation is supported by our observation that in those cases where a transitory disappearance of the P-pulmonale was recorded during O_2-inhalation, increase in O_2-saturation averaged 14% whereas in those where the pattern remained unchanged, the average rise in O_2-saturation attained 7% only, i.e. half the former figure. The P_{2-3}-changes and O_2-saturation revealed similar correlations also where no P-pulmonale was present. Where O_2-inhalation produced an evaluable P_{2-3}-reduction, increase in O_2-saturation attained 10%, whereas in the absence of any response, the average rise in O_2-saturation did not exceed 5%.

REFERENCES

1. Unghváry, L.: Klinikai és kísérleti elektrokardiographia. Medicina, Budapest 1958.
2. Smolarz, W.: Pol. Tyg. ler. **15**, 509 (1960).
3. Kilpatrick, J. A.: Brit Heart J. **13**, 309 (1951).
4. Matthes, K., Ulmer, W., Wittekind, D.: Cor pulmonale in: Handbuch der inneren Medicine (by Bergmann, G. T., Frey, W., Schwiegk, H.) Springer, Berlin 1960. Vol. 9, Part 4, Pp. 58—258.
5. Uhlenbruck, P.: Klinik der Herz- und Gefäßkrankheiten. Barth, Leipzig 1960. Pp. 203—306, 378—504.
6. Mellerovicz, H.: Ergometrie. Urban und Schwarzenberg, 1962. Pp. 224—226.
7. Vidimsky, J.: Cor pulmonale bei Lungentuberkulose. Fischer, Jena 1963. Pp. 16—40.
8. Gross, D.: W. Z. inn. Med. **42**, 462 (1961).
9. Scott, R. C., Kaplan, S., Fowler, N. O., Helm, R. A., Wescott, R. W., Walker, I. C., Stiles, W. J.: Circulation **11**, 927 (1955).
10. Ashman, R., Hull, E.: Essentials of electrocardiography. Macmillan, New York 1947.
11. Koralnik, O., Bergoz, R.: Cardiologia (Basel) **44**, 187 (1964).
12. Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie. Thieme, Stuttgart 1961.
13. Myers, G. B., Klein, H. A., Soofer, B. E.: Amer. Heart. J. **35**, 1 (1948).
14. Reindell, H.: Diagnostik der Kreislauffrühschäden. Enke, Stuttgart 1949.
15. Dejdar, R.: Die Röntgenologie des Herzens und des kleinen Kreislaufs bei Kranken mit Lungentuberkulose. Cit.: Vidimsky, J.: Cor pulmonale bei Lungentuberkulose. Fischer, Jena 1963. Pp. 53—114.
16. v. Euler, U. S., Liljestrand, G.: Acta physiol. scand. **12**, 301 (1946).
17. Komáromy, L., Hotovy, E.: Magy. Belorv. Arch. **6**, 177 (1960).

Dr. Frigyes Endersz
Dr. Edit Pekó
Dr. József Walter
Dr. Tibor Debrőczi

State Hospital Balatonfüred, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 221—227 (1967)

FUNCTIONAL DIAGNOSIS OF CHRONIC COR PULMONALE, II

DIMINUTION OF THE CARDIAC SHADOW IN RESPONSE TO MODIFIED VALSALVA-TEST

By

F. ENDERSZ, J. WALTER and T. BÁBICZKY

STATE HOSPITAL, BALATONFÜRED

(Received February 16, 1967)

In order to improve the chances for the X-ray diagnosis of chronic cor pulmonale, the Valsalva-test has been adapted to standard conditions providing for reliable evaluation by comparing the quotients of the original heart size by that during the test both at rest (RVi) and after exercise (EVi). Values of Vi below 12 are suggestive of chronic cor pulmonale whereas those over 13 practically rule out its possibility. Figures between 12 and 13 are regarded as uninformative. The decrease in EVi in relation to RVi is interpreted as an unfavourable sign.

The method is not specific and does not lend itself to the differentiation of chronic cor pulmonale from other heart affections, but a close correlation has been found between the response to the Valsalva-test and the previously discussed changes of the P_{2-3}-pattern.

Radiographic evidence of right ventricular hypertrophy or dilatation in chronic cor pulmonale (ChCP), particularly in its early stages, may be difficult to obtain. LENÈGRE et al. for instance were unable to identify the initial changes of ChCP in more than 20 per cent of their cases in spite of applying a most reliable technique [1]. The reason for this failure lies outside the obvious factors which make the radiographic visualization of early changes of this nature most uncertain, mainly in the prevalence of functional changes over structural ones in the early stages of ChCP. In an attempt to make use of these functional changes for diagnostic purposes, we have studied the cardiac shadow under the effect of the VALSALVA-manoeuvre as modified by TESCHENDORF. If VAN LAER is correct in his observation that the reduction of venous return and the resulting diminution of the cardiac shadow is marked in pulmonary emphysema while indistinct in right heart failure, we may gain a valuable clue to the important and difficult question, namely whether in a given case the symptoms are due to ventilatory failure alone or whether the heart is also involved [2, 3, 4]. Before describing the procedure, we must, however, emphasize that it is in no way specific of the process, and must therefore be evaluated in its full clinical context in order to be informative.

There exists a substantial literature on the Valsalva-test but evidence is rather conflicting. Since in our view the contradictions may be partly due to the lack of uniformity in the techniques and in the inconsistency of the criteria of evaluation, we sought to establish standard conditions and to eliminate, as far as possible, any subjective factor in evaluation.

Method

After a frontal and a sagittal teleroentgenogram, the Valsalva-test is performed by having the patient display an effort of 40 mm Hg checked by a manometer specially adapted for this purpose. In the 3rd second of the test a radiogram is made in the frontal plane followed by another Valsalva-test and a sagittal radiogram. This timing has been chosen for two reasons. First, diminution of the cardiac shadow during the test begins with the right ventricle and does not involve the left ventricle before the end of the 3rd second. Then the diminution of the heart shadow is complete during one or two heart revolutions [15]. In this manner, the changes of the right ventricle can be visualized within the first three seconds without being confused by those of the left ventricle. The other reason was that even patients in a poor condition had no difficulty in displaying an expiratory effort of 40 mm Hg for such short periods. For the evaluation of the responses we used LUDWIG's volumetric table from which the respective volumes can be read on the grounds of the sum of the transversal and sagittal diameters. Since, however, during the test the cardiac shadow may diminish not only in width, but also in height we used for volume estimation in the frontal plane, in addition to the transversal diameter indicated by LUDWIG which represents the sum of the right and left median diameters, also the longitudinal diameter for the measurement of the volumes, taking the arithmetic mean of the two values. The Valsalva-test was then repeated after Master's two-step test. The difference between the original volumes and those measured during the Valsalva-test were expressed in quotients and the tenfold value of these was taken for the resting Valsalva-index (RVi) and for the exertional Valsalva-index (EVi). On the basic radiogram we generally find no significant difference between the measurements on the basis of the longitudinal or of the median diameter. Since by the present method we compare values with one another in the same subject, the sources of error inherent in the original procedure or its modification do not enter into consideration. In other words — and this must be stressed — the absolute volumes are left out of account [3, 4, 7, 8, 9].

The patient material was identical with that of the previous study; the individual groups have also been presented in Part I.

In earlier studies it was found that when the Vi was more than 13, the heart was invariably intact, on the other hand, when it was less than 12, the heart was definitely affected. Values between 11 and 12 may occur in intact or affected hearts alike and are for this reason, uninformative. As to the relationships between RVi and EVi, we regarded, in accordance with TESCHENDORF and REINDELL, the finding of an EVi exceeding the RVi, i. e. a more distinct reduction of the heart shadow on exercise than at rest, as a favourable sign indicating normal heart function whereas the reverse was regarded as a sign of cardiac disturbance [3, 4, 5, 6].

Results

Table I sums up the normal, inevaluable and abnormal values in respect to the relations between RVi and EVi. Fig. 1 presents a diagram of these values expressed in per cents. The combination of them where both RVi and EVi were below 12 was regarded as definitely abnormal; a RVi between 12 and 13 with an EVi below 12, as slightly abnormal; RVi and EVi over 13, or a RVi between 12 and 13 with an EVi over 13, as normal. Any other combination was excluded from the evaluation. The group strictly regarded as not evaluable was confined to those cases where RVi and EVi were both between 12 and 13. These accounted for 10% of the total material. On closer analysis, the other excluded cases yielded information to be discussed on a later occasion.

In Group 1 (typical ChCP), both RVi and EVi were definitely abnormal in all of the cases. Slightly abnormal values were found in Group 2 (doubtful diagnosis) and Group 3 (no evidence of cardiac lesion), and normal values in Group 3 with the exception of one case belonging to Group 2. In Group 3,

Table I

Valsalva-index according to groups

Group	Vi definitely abnormal	Vi slightly abnormal	Vi normal	Vi not evaluable	Total
Typical ChCP	20	0	0	0	20
ChCP doubtful	9	3	1	7	20
No ChCP	6	1	6	7	20
Total	35	4	7	14	60

ChCP = chronic cor pulmonale
Vi = Valsalva-index

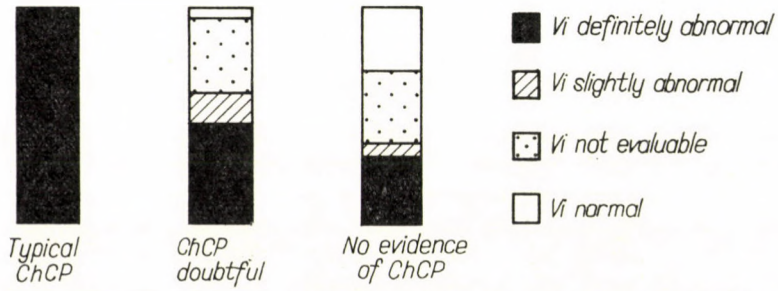


Fig. 1. Percentual representation of Table I. ChCP = chronic cor pulmonale, Vi = Valsalva-index

normal, abnormal, and uninformative values were equally represented whereas in Group 2, the values were abnormal in more than 50 per cent of the cases.

Table II shows the mean index values of the different categories of evaluation in relation to the individual groups.

Table II

Mean resting and exertional Valsalva-index values according to groups

Group	Abnormal		Not evaluable		Normal	
	mean RVi	mean EVi	mean RVi	mean EVi	mean RVi	mean EVi
Typical ChCP	10.9	10.7	—	—	—	—
ChCP doubtful	11.1	11.1	12.0	12.3	13.2	13.3
No ChCP	11.1	11.5	12.5	12.5	13.0	13.9

ChCP = chronic cor pulmonale
RVi = resting Valsalva-index
EVi = exertional Valsalva-index

In Group 1, the mean was below 11 in most cases, and EVi was lower than RVi. In other words, diminution of cardiac volume was less intensive on effort than at rest. In Group 2, mean RVi and EVi were identical, both being more than 11. In this group EVi values higher or lower than, or equal to the RVi figures were equally represented. In Group 3 the abnormal Vi-values are likewise over 11, but showed an upward tendency, and diminution of the cardiac shadow was more pronounced after exertion than at rest. On the other hand, if the values were normal, EVi always exceeded RVi. In order to check the possible sources of error involved by the technique and by the evaluation of the findings, we have repeated the tests in 10 cases, bringing the total to 30 examinations that is 3 tests per patient. The tests were reproducible within deviations of 0.5 Vi. As shown in Table II, even when the sources of error were taken into account, the individual categories remained practically the same. 89 per cent of the Vi-values considered normal or abnormal remained in the same groups even after adjustments had been made for ± 0.5 limits of error, and only 11 per cent passed into Group 2. Translated into practical terms this means that abnormal Vi-values over 11.5 or normal values below 13.5 likewise call for repeated tests.

Discussion

Reduction of the cardiac shadow in response to the Valsalva-test and the absence of this response must be interpreted in the light of two factors, *viz.* reduction of the venous return and adaptation of the heart muscle to the reduced blood volume. If the myocardium is intact, the heart becomes smaller while adapting itself to the reduced blood volume. If, however, elevated central venous pressure interferes with the reduction of venous return or if, as a consequence of hypertrophy or dilatation, the ventricle is incapable of sufficient contraction, the Valsalva-test fails to elicit an adequate reduction of the heart shadow [2, 4, 7, 10].

The heart meets the strain of exercise which does not exceed its performance, by mobilizing reserve blood and thus diminishing its volume. If, however, it has become insufficient either because the strain is too excessive or because it has suffered severe damage, it will respond to the Valsalva-test with further dilatation [5, 3, 11].

On the basis of these considerations we may assume that an abnormal Vi-pattern reflects a haemodynamic disturbance made up of abnormal venous return and affected myocardial adaptation.

A decrease of Vi on exercise indicates that the heart is inadequate to meet the strain of increased volume and pressure, therefore it dilates further instead of decreasing its volume. If, however, Vi increases on exercise, either the heart still possesses mobilizable energy, or the strain — in this case pul-

monary hypertension — subsides. In the cases under study the only possible mechanism of this latter eventuality can be a more favourable distribution of ventilation and circulating blood. In respiratory disease, reduced ventilation at rest may accentuate the discrepancy between ventilated and perfused areas which is a decisive factor of hypoxia and pulmonary hypertension. The changes of ventilation and circulation induced by exertion may reduce the discrepancy and relieve in this manner the strain of pulmonary hypertension, as reflected by an increase in the EVi-value [12].

The Vi supplies no indication concerning the extent to which each of these factors participate in a favourable response of this kind. It is, however, the overall effect of these factors rather than their individual share which concerns the practical issue under study.

The Vi-values were assessed in the following manner: a RVi with an EVi below 12 was regarded as definitely abnormal, in the present material suggestive of ChCP. An uninformative RVi of 12 to 13 with an EVi less than 12 was regarded as slightly abnormal presuming that the abnormal regulation only manifests itself when a strain is imposed on the heart. In our experience, all the cases with ChCP carry abnormal Vi-values, on the other hand normal values ranging over 13 are never encountered in typical ChCP and hardly ever in doubtful cases. Therefore, a normal Vi practically excludes the possibility of ChCP.

Within the individual categories, we regard it as a favourable sign if the EVi exceeds the RVi, and vice versa. A Vi below 11 is assessed as a sign of severity.

Since abnormal Vi-values were found in a considerable number of cases of Group 3 whether with a definite P-pulmonale or with P_{2-3}-abnormality according to the measured area, we had to examine the question whether an abnormal Vi is necessarily a sign of cardiac abnormality. Therefore we repeated the tests in 15 healthy subjects. In agreement with earlier findings [14] none of the cases had a Vi of less than 12, in fact it was more than 13 throughout with the exception of one patient where it was between 12 and 13.

The findings were correlated with the diameter of the truncus intermedius of the pulmonary artery, measured by the method of DEJDAR [13]. In cases with an abnormal Vi, the diameter of the truncus intermedius was invariably over 17 mm, averaging 21 mm whereas in all of the cases with normal Vi-values the diameter was below 15 mm. In the patients with a not evaluable Vi, we found normal as well as abnormal diameters these being in the range of 12 to 22 mm, a finding which lends support to our interpretation of the Vi falling between the values of 12 and 13.

As to the connection between the P-deflections and the Vi-values, no complete congruence can be expected between the two findings owing to the different techniques employed. The P_{2-3}-pattern was studied under O_2-inha-

lation in ergometric tests corresponding to 100 w whereas the EVi was examined by Master's two-step test without O_2-inhalation.

Table III shows the percentual correlations of the P-pulmonale and the Vi.

Table III

Valsalva-index and P-pulmonale

		Exertional Valsalva-index in per cents				
		<11	11—12	12—13	>13	Total
P-pulmonale on exertion	measurable in mm + AU	69	31	0	0	100
	measurable in AU only	37	55	8	0	100
	Total	57	40	3	0	100

AU = Ashman-unit
mm = millimeter

Vi-values indicative of advanced heart lesion were more frequent if the P-pulmonale was estimated on the basis of its amplitude than if it was defined by the area. In this latter group the Vi-values were also outside the normal range with the exception of a single case where it was not evaluable, being between 12 and 13.

In 80 per cent of the cases with evaluable P_{2-3}-responses, the Vi was abnormal; in 10 per cent it was not evaluable, and in 10 per cent it was normal.

This agrees well with our observation discussed in Part I that, if the P-pulmonale is assessed by its height it indicates a cardiac involvement of greater severity than does a P-pulmonale defined by the area alone, while in the absence of a definite P-pulmonale the P_{2-3}-changes supply merely additional evidence. From the other aspect, in 84 per cent of the cases with a P-pulmonale the EVi was less than 11, in 75 per cent it was abnormal. On the other hand in 94 per cent of the cases with an abnormal EVi, evaluable P_{2-3}-responses were obtained.

REFERENCES

1. LENÈGRE, J., MAURICE, P., SCEBAT, L.: Acta cardiol. (Brux.) **9**, 314 (1954).
2. VAN LAER, P.: Arch. Kreisl.-Forsch. **29**, 258 (1959).
3. TESCHENDORF, W.: Lehrbuch der röntgenologischen Differentialdiagnostik der Erkrankungen der Brustorgane. Barth, Leipzig 1939.
4. TESCHENDORF, W.: cit. ZDANSKY, E.: Röntgendiagnostik des Herzens und der großen Gefäße. Springer, Wien 1949. Pp. 126—128.
5. REINDELL, H.: Diagnostik der Kreislauffrühschäden. Enke, Stuttgart 1949.
6. REINDELL, H.: cit. UHLENBRUCK, P.: Klinik der Herz- und Gefäßkrankheiten. Barth, Leipzig 1960. Pp. 192—197.

7. LUDWIG, H.: Fortschr. Röntgenstr. **59**, 1 (1939).
8. LUDWIG, H.: Fortschr. Röntgenstr. **63**, 311 (1941).
9. MASTER, A. M.: Amer. Heart J. **10**, 495 (1935).
10. BÜRGER, M., PETERSEN, P. F.: cit.: ZDANSKY, E.: Röntgendiagnostik des Herzens und der großen Gefäße. Springer, Wien 1949. P. 107.
11. DONHOFFER, SZ.: Kórélettan. Medicina, Budapest 1961. Pp. 80—207.
12. MATTHES, K., ULMER, W., WITTEKIND, D.: Cor pulmonale. In: Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin 1960. Vol. 9, Part 4.
13. DEJDAR, R.: Die Röntgenologie des Herzens und des kleinen Kreislaufs bei Kranken mit Lungentuberkulose. Cit.: VIDIMSKY, J.: Cor pulmonale bei Lungentuberkulose. Fischer, Jena 1963. Pp. 53—114.
14. LÜTHY, E., SHEU, H., ALSLEBEN, N., ROTHLIN, M., KRAYENBÜHL, P. H., KAKO, K.: Schweiz. med. Wschr. **20**, 692 (1964).

Dr. Frigyes ENDERSZ
Dr. Tibor BÁBICZKY
Dr. József WALTER
State Hospital, Balatonfüred, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 229—235 (1967)

O_2-SATURATION IN CHRONIC COR PULMONALE

By

F. ENDERSZ, J. WALTER and T. DEBRŐCZI

STATE HOSPITAL, BALATONFÜRED

(Received February 16, 1967)

The estimation of O_2-saturation at rest and of O_2-desaturation during hypoxia offers additional evidence for or against the presence of chronic cor pulmonale.

The behaviour of O_2-saturation in the ergometric test was more informative. O_2-desaturation to less than 80% during exercise may be regarded as definite proof of chronic cor pulmonale. Values below the initial level registered after the 3rd minute of exercise and a failure of O_2-inhalation to ensure 100% saturation are also suggestive of chronic cor pulmonale.

Return of O_2-saturation to the initial level by the end of the 3rd minute of exercise and a 100% O_2-saturation under the effect of O_2-inhalation make the presence of any significant haemodynamic or respiratory involvement highly improbable.

Persistence of arterial O_2-saturation below the initial level after the 3rd minute of exercise with a 100% value during O_2-inhalation, points to the prevalence of respiratory failure, while the reverse to that of cardiac involvement.

Reduced alveolar O_2-tension, in other words, reduced alveolar capillary O_2-saturation, by leading to pulmonary hypertension, is a decisive factor in the development of chronic cor pulmonale (ChCP). Since arterial O_2-saturation depends on pulmonary capillary oxygenation, measurement of the former has been adopted as one of the diagnostic procedures in ChCP.

The connections between arterial O_2-saturation and ChCP are as follows. According to the general view, arterial desaturation is closely connected with pulmonary hypertension. In severe arterial hypoxia there is always hypertension, and inhalation of a gas mixture of low O_2-content leads, through arterial O_2-desaturation, to pulmonary hypertension [1, 2, 3, 4, 5]. According to COURNAND [7] the critical value of arterial O_2-saturation below which cardiac output and pulmonary pressure likewise increase, corresponds to 80%.

Healthy individuals do not respond to physical exertion apart from the first one or two minutes by arterial O_2-desaturation before a maximal strain in the order of 500 w has been reached [6]. Patients with pulmonary emphysema generally also maintain their levels of O_2-saturation unless the strain involved exceeds the individual tolerance [1].

We have studied arterial O_2-saturation in our patient material at rest and on exercise.

Method

O_2-saturation was measured indirectly by means of an Atlas type oxymeter. For the measurement of O_2-saturation at rest O_2-inhalation was applied for 5 minutes. By this means we expected to gain evaluable results, as owing to the increased O_2-uptake of the plasma O_2 inhalation results in 100% O_2-saturation even in the presence of major shunts involving an O_2-desaturation in the order of 10% [8].

For the study of O_2-saturation under hypoxic conditions, the patients were made to inhale a gas mixture of 10% O_2 and 90% N during five minutes, and arterial O_2-saturation was registered parallel with ECG tracings at five-minute intervals.

As excercise, a bycicle ergometer was used with the patient in the sitting posture, the load corresponding to 100 w. Arterial O_2-saturation was measured continuously. From the fourth minute onward exercise was continued under O_2 inhalation until O_2-saturation had stabilized.

Three groups of 20 patients were observed. The first comprised cases of typical ChCP, the second those with doubtful ChCP, and the third group patients with ventilatory disturbance due to pulmonary emphysema or other conditions (kyphoscoliosis, pleural adhesion) who had no demonstrable cardiac lesion.

The following findings were regarded as definite signs of ChCP.

(1) A typical ECG pattern fulfilling the criteria laid down by VIDIMSKY.

(2) X-ray evidence of right ventricular hypertrophy.

(3) A vital capacity below 50 per cent of the predicted value, or a timed vital capacity less than 50 per cent of the total VC in the 1st sec.

(4) Cardiac failure unexplained by other causes.

Dyspnoea at rest and increased diameter of the truncus intermedius of the pulmonary artery measured by the method of DEJDAR [15] indicating a high pulmonary arterial pressure were regarded as suggestive of ChCP.

Results

Table I

	Initial O_2-saturation				O_2-saturation in hypoxia		
	below 80%	80—90%	over 90%	mean	below 60%	60—69%	70—79%*
Typical ChCP	15% — 3	35% — 7	50% — 10	87%	20% — 4	35% — 7	30% — 6
Doubtful ChCP	0% — 0	15% — 3	85% — 17	92%	0% — 0	15% — 3	10% — 2
No evidence of cardiac lesion	0% — 0	0% — 0	100% — 20	95%	10% — 2	0% — 0	50% — 10

The upper figures in each quadrant express the percentage, the lower figures, the absolute number of cases. Mean values have been derived from the values for initial O_2-saturation and those found during the hypoxic test. Horizontally, the percentage values add up to 20 in each group and to 100 in total.

* None of the values falling between 70% and 79% exceeded 75%.

If beside the typical ECG-pattern either two definite or one definite with both suggestive signs were present, the patient was listed with Group 1. The cases where the ECG was not even suspect of ChCP and none of the signs listed under 2, 3 and 4, respectively were present, fell into Group 3, whereas those with either of these two alternatives or with a suspect ECG finding were classed into Group 2.

The presence of cardiac lesion attributable to any other origin (e. g. valvular lesion, hypertensive disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, scarlet fever, rheumatism, coronary disease) excluded the case from the study. Since the occurrence of premature beats in ChCP is attributed by certain authors to coronary sclerosis, patients with abnormal impulse production were likewise excluded [14].

Mean age was 54 years in Group 1, 53 in Group 2 and 51 in Group 3. During the studies, the patients were in a fully compensated circulatory state.

Differences of significance in resting O_2-saturation between the three groups were confined to mean values, whereas the individual figures, particularly those in the upper range, were overlapping. Nevertheless, an O_2-saturation below 80% was found only in Group 1, and in Group 3 the value was invariably over 90%. It follows that, as demonstrated by COURNAND, an arterial O_2-saturation below 80 % is associated with typical ChCP, but even in the range of 80 to 90% suitable tests may detect definite signs of functional disturbance. In other words, resting levels of less than 80% are bound to cause an increase in pulmonary pressure and cardiac output [7] which certainly affects the heart. The reverse is, however, not true, and a resting O_2-saturation of over 90% does not exclude the presence of ChCP.

In the 5th minute of hypoxia the divergence between the values increased in each group. The scatter found by KOMÁROMY and HOTOVY [9] on the use

at 5 minutes			O_2-saturation in ergometric test at 3 minutes					O_2-saturation in ergometric test combined with O_2-inhalation	
80—89%	over 90%	mean	below initial value	initial value	over initial value	below 80%	over 80%	less than 100%	equal to 100%
15%	0%		100%	0%	0%	60%	40%	85%	15%
—	—	66%	—	—	—	—	—	—	—
3	0		20	0	0	12	8	17	3
60%	15%		50%	15%	35%	0%	100%	65%	35%
—	—	80%	—	—	—	—	—	—	—
12	3		10	3	7	0	20	13	7
40%	0%		0%	50%	50%	0%	100%	0%	100%
—	—	77%	—	—	—	—	—	—	—
8	0		0	10	10	0	20	0	20

of an identical gas mixture was similar; this was attributed by the authors to a multitude of factors influencing O_2-saturation. Our earlier studies also suggested that the response of O_2-saturation to hypoxia reflects certain factors

of the changed haemodynamic regulation rather than cardiac performance. In mitral stenosis, for instance, arterial O_2-saturation is definitely lower than in mitral failure, regardless of the degree of compensation [10].

O_2-saturation during hypoxia in Group 1 was sharply different from the figures obtained in the other groups. In the former, in the 5th minute of hypoxia, the value was below 75% in more than 80% of the cases. In this manner, tolerance to hypoxia contributes to a certain degree to the informative value of the resting O_2-saturation. While an impaired cardiac performance resulting from a disturbance of circulatory regulation is suggested by resting values below 90%, an O_2-saturation over the critical level of 75% in response to hypoxia is rare in typical cases of ChCP, though lower values are not conclusive.

On these grounds the value for resting O_2-saturation and its response to hypoxia provides a reliable clue as to the possibility of ChCP. Resting values over 90% which do not fall below 75% during hypoxia, plead against the presence of ChCP, whereas the reverse, i.e. resting values below 90%, reduced to less than 75% during hypoxia, are suggestive of its possibility.

The behaviour of arterial O_2-saturation during ergometric tests was found more informative. The most significant of the possible factors incriminated by GROSSE-BROCKHOFF [11] for ergometric O_2-desaturation are probably respiratory failure including hypoventilation and impaired diffusion as well as the slowing of blood circulation.

The disturbance in blood distribution, a common feature of ChCP, may manifest itself in two distinct patterns of response to exercise. In severe cases, exercise may elicit alveolar hypoventilation with consecutive arterial hypoxaemia. If, however, the compensatory mechanisms spring into action in response to exercise, i.e. if adequate bronchial dilatation ensues and reserve areas of the pulmonary vasculature open up thus leading to an improvement of blood flow, then O_2-saturation is not only maintained during exercise [1], but, in theory, it may even increase.

As seen in Table I, a reduction of O_2-saturation to less than 80% found in the 3rd minute of exercise is confined to the cases of typical ChCP. Therefore, in agreement with the findings quoted earlier in this paper, it would be a definite sign of ChCP; since, however, it was observed in not more than 60% of the patients suffering from the condition, its absence does not exclude the possibility of ChCP.

In all of our cases of pulmonary emphysema with no demonstrable cardiac lesion, O_2-saturation had returned to the initial level by the end of the 3rd minute of exercise. Similar findings have been recorded in the literature in respect to healthy subjects. On the other hand, we had no case of typical ChCP where O_2-saturation had returned to the initial value by the end of the 3rd minute of exercise. On these grounds, a finding of arterial desaturation

persisting in the 3rd minute of the ergometric test is suggestive of cardio-respiratory failure. Though it is not possible to differentiate the cardiac from the respiratory factors, yet the evidence of a declining O_2-saturation during exercise is indicative of an incipient or manifest ChCP [1].

In 33% of the cases in Group 2, and in 50% of those in Group 3, O_2-saturation in the 3rd minute of exercise was higher than the initial value. This favourable haemodynamic sign has been ascribed to a shifting of blood circulation.

O_2-inhalation combined with exercise gives further information, since it practically eliminates the respiratory factor, thus yielding figures which reflect the haemodynamic conditions proper. Therefore an exercise tolerance test performed in this manner is equal in its informative value to KNIPPING's spiroergometric test [13]. In this test, O_2-saturation was 100%, in 15% of the cases in Group 1, 35% in Group 2, and 100% of those in Group 3. As seen in Table I, arterial desaturation in the 3rd minute of exercise, and a failure of arterial saturation to reach 100% under O_2-inhalation were observed in most cases. Doubtlessly, the load involved by the test exceeded the limits of cardio-respiratory tolerance.

If arterial O_2-saturation falls during exercise whereas it attains 100% when exercise is combined with O_2-inhalation, this indicates that the respiratory functions are primarily at fault and, when proper oxygenation is ensured, heart performance is still adequate. This alone obviously does not exclude the possibility of ChCP, which complicates the presence of respiratory failure and consecutive pulmonary hypertension; it only indicates a favourable constellation where the haemodynamic equilibrium can still be maintained by adequate oxygenation. This agrees well with the observation that O_2-inhalation alone may often suffice for improving the congestive heart failure in ChCP [12].

If O_2-saturation returns to the initial value by the end of the 3rd minute of exercise whereas it fails to reach 100% in response to O_2-inhalation, then it is probably a haemodynamic failure rather than the respiratory condition which limits the tolerance to exercise. A finding of the initial saturation after 3 minutes of exercise, with 100% O_2-saturation on O_2-inhalation indicates an adequate cardio-respiratory performance.

The load imposed by the exercise was relatively high. We dispensed with the steady state during the test, since it was not O_2-uptake but O_2-saturation which was estimated and this did not exceed a certain limit even though O_2-inhalation was continued. KNIPPING [13] too stressed that the point of practical significance was the activity at which arterial O_2-desaturation becomes manifest. The present method allows to estimate cardio-respiratory performance without imposing an undue strain on the patient. In fact, it was well tolerated apart in cases of extreme severity where no tolerance test was needed to confirm the diagnosis and to assess the degree of haemodynamic failure.

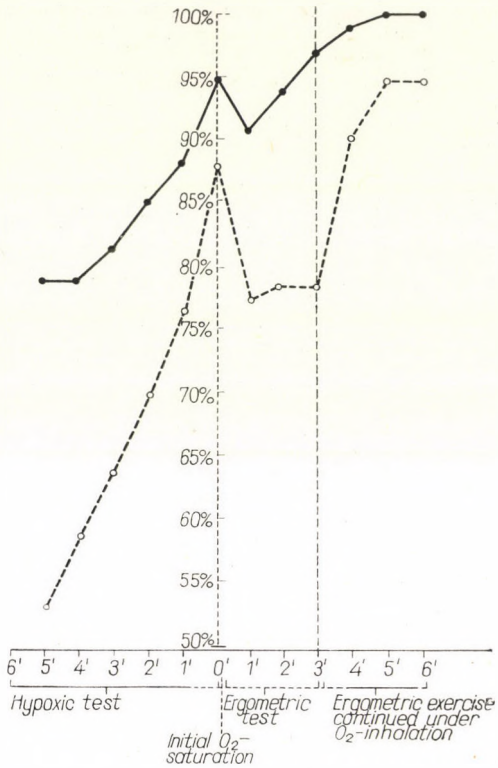


Fig. 1. ●—●—● Patient T.A. normal curve (minor impairment of distribution). ○---○---○ Patient F. A. definitely abnormal curve

Fig. 1 shows a diagram of a definitely normal and of a definitely abnormal pattern of O_2-saturation.

REFERENCES

1. MATTHES, K., ULMER, W., WITTEKIND, D.: Cor pulmonale In: Handbuch der inneren Medizin. BERGMANN, G. T., FREY, W., SCHWIEGK, H.: Springer, Berlin 1960. Vol. 9, Part 4, Pp. 58—258.
2. LEVIS, B. M., GORLIN, R.: Amer. J. Physiol. **170,** 574 (1952).
3. v. EULER, U. S., LILJESTRAND, G.: Acta physiol. scand. **12,** 301 (1946).
4. MOTLEY, H. L., COURNAND, A., WERKŐ, L., HIMMELSTEIN, A., DRESDALE, D.: Amer. J. Physiol. **150,** 315 (1947).
5. VIDIMSKY, J.: Cor pulmonale bei Lungentuberkulose. Fischer, Jena 1963. Pp. 186—204.
6. MELLEROVICZ, H.: Ergometrie. Urban und Schwarzenberg, München 1962. Pp. 203—211.
7. COURNAND, A.: Circulation **2,** 641 (1950).
8. MÜRTZ, R.: Physiologie und Pathologie des Gasaustausches in der Lunge. In: Bad Oeynhausener Gespräche. IV. Springer, Berlin 1961. P. 107.
9. KOMÁROMY, L., HOTOVY, E.: Magy. Belorv. Arch. **6,** 177 (1960).
10. DEBRŐCZI, T., ENDERSZ, F., BÁRTFAI, J.: Acta secundi conventi. medicinae internae hungaricae. Budapest 1963. P. 696.
11. GROSSE-BROCKHOFF, F.: Klin. Wschr. **23,** 145 (1944).

13. KNIPPING, H. W., BOLT, W., VALENTIN, H., VENRATH, H.: Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Enke, Stuttgart 1955.
14. KORALNIK, O., BERGOZ, R.: Cardiologia (Basel) **44**, 187 (1964).
15. DEJDAR, R.: Die Röntgenologie des Herzens und des kleinen Kreislaufs bei Kranken mit Lungentuberkulose. Cit. 16.
16. VIDIMSKY, J.: Cor pulmonale bei Lungentuberkulose. Fischer, Jena 1963. Pp. 16—40.

Dr. Frigyes ENDERSZ
Dr. József WALTER
Dr. Tibor DEBRŐCZI
State Hospital Balatonfüred, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (3), pp. 237—262 (1967)

ENVIRONMENTAL HYGIENE

ITS PRESENT EVALUATION AND PROSPECTS IN HUNGARY

By

T. BAKÁCS

NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH, BUDAPEST

(Received June 20, 1967)

The tremendous rate at which technological development is proceeding has brought many advantages that render man's life easier, but has — on the other hand — produced also apparently irreconcilable contradictions.

Technological progress is too fast to be followed by the adaptation of man. The threatening dangers of increasingly artificial environment constitute no special problems of hygiene but form an integral part of the complex problem of urbanization.

The increasing saturation of our environment with biologically active substances is a direct consequence of accelerated urbanization. Noxae caused by detergents, plastic substances and by the chemization of agriculture belong to this category.

We must try to select, in the course of chemization, only those substances (or else, to choose those from the existing ones) that — while useful for the yield and efficacy of the people's economy — do not increase the biological load that burdens man in his more and more artificial urban or urbanizing environment. The essay discusses these possibilities in detail.

I

In comparison with the basic disciplines of medicine, environmental hygiene is a young branch, a bare 70 years old. It is usually considered to have started in the year 1892, on the occasion of an outbreak in Hamburg of a drinking-water-borne cholera epidemic and its successful control by means of sanitation (water disinfection) measures. Despite its young age, this field has seen during the past 10 years a new period, a special phase of progress, one of sudden improvement.

Prior to this, research and practical work in this field were essentially limited to problems of water hygiene (supply of the population with good quality drinking-water, soil and water protection, protection of recipients, and later on, canalization, sewage treatment as the most essential measures). As a result of large-scale industrialization and the resulting acceleration of urbanization, the problems of air hygiene have been added.

Looking back today we may say that this stage of development was the so-called classical period of environmental hygiene. Normative activities were certainly instituted but, owing to shortcomings of attitude, they were sufficient as a whole only for creating empirical norms. What was missing from this work was a complex yet uniform, integrated view that could have led to physiologically founded norms, the only correct and necessary ones today.

By the time research in environmental hygiene had outgrown these limitations — which characterized the classical phase and its attitude — by

the time it was at last realized that the various problems that had existed independent from one another — water and air hygiene — are dependent on one another and can be dealt with successfully only together and integrated, a qualitative leap forward took place; this was the beginning of the modern and new period of progress of which now all of us are the witnesses.

Yet progress resulting from a livelier rhythm of life did not stop here; many entirely novel hygienic problems arose meanwhile, such as the problem of stress — including noise control — and that of cancerogenic substances, to mention but the most important ones.

It was in this way that a modern environmental hygiene of uniform principles has emerged from the classical field. And it is within the scope of this uniform, new conception of environmental hygiene that the various problems treated before independently (e. g. water and air hygiene) are studied in a complex manner; horizons never hoped for are opening up, and so it happened that the normative conclusions of this new conception assumed more and more of the physiological content.

In addition, the new horizons allowed the scientific study of a number of new questions of environmental hygiene which before had been beyond our reach and existed not even as suggestions, such as the problems of urban life, environments rich in stimuli, and their effects on man, the increasing use of chemicals and its biological effects on the human organism, etc.

All this gave birth to a most important field, the set of hygienic problems of urbanization, still recent, but already producing a literature that fills libraries. (It is within this novel conception that the hygienic problems of the urbanizing village will be dealt with).

So this qualitative step forward not only broadened our basis of research, not only widened our horizon — it also revealed a number of new questions which have already become grave and timely problems of our days, and will grow in proportion in the immediate future.

In the following I should like to discuss these new problems as part of the whole and, within these, one of the most problematic categories, that of the biologically active materials, which appear increasingly in our environment, and their effect on environmental hygiene. (The aspects of occupational hygiene and nutrition hygiene as well as research in these fields, are subjects of other special papers.)

II

After such preliminaries, let us have a closer look at the question.

As a result of the industrial revolution of our century, more and more biologically active substances appear in our immediate environment; their use yields considerable returns to national economies (e. g. through pesticides),

but their extensive application has revealed that they are not biologically indifferent to the human organism.

If we make an attempt at some arrangement in this multitude of compounds, they may be divided into two principal groups according to the effect they exert on man.

Table I

A) Inorganic substances	*These are:*
Their effect is a direct one for the most part; they are more or less toxic, also to higher warm-blooded organisms, consequently also to man. Their indirect effect, affecting the ecological dynamic equilibrium massively, is usually low and limited to a narrow field.	1. Trace elements, radicals and gases *a)* certain trace elements (e. g. fluorine, vanadium, etc.); *b)* certain active radicals (e. g. nitrates, cyanides, etc.); *c)* certain gases (e. g. CO, SO_2) 2. Radioactive substances *a)* fission products of atomic bombs, *b)* radioactive isotopes
B) Organic substances	*These are:*
Their local, immediate effect on warm-blooded higher organisms is usually low; they are hardly or not toxic (to lower animals they are). Their indirect effect manifests itself with a violent, lasting and extensive disruption of the ecological dynamic equilibrium.	1. Detergents } used in the micromilieu, the home, 2. Plastics } the household 3. Certain chemicals of agricultural use { *a)* fertilizers, *b)* pesticides, *c)* food mixtures 4. Phenols, Tars } the toxic end-products of modern industries

It is evident from this categorization that the common characteristic of the inorganic substances in category *A)* is a direct, toxic effect; their indirect, environmental effect is relatively slight, especially since the presence of these substances is limited to a few areas (e. g. fluorine to the vicinity of aluminium furnaces). So they produce only minor regional accumulations, endemic areas on the map of a country.

The members of group *B)*, the organic substances, on the other hand, are practically non-toxic to higher warm-blooded organisms, e. g. man; if this were not so, they would not be released for distribution. Their indirect effects are, however, considerable, as they endanger man's environment, the ecological equilibrium, mainly if they act over longer periods.

The menace is all the more considerable, since their national-economic usefulness is extremely high, as a result of which their application is spreading at a rapid rate (see Table II).

Paradoxically, the main danger of these substances lies in their usefulness (Table III) as the field of application is constantly widening; irreparable damage may result to man living in such environments since the natural ecological balance, left intact so far, may be upset.

Table II

*Production trends of plant-protective agents and preparations**

Denomination	Annual production				
	1960	1961	1962	1963	1964
	Tons				
Plant-protective agents total	9,351	10,396	10,511	10,189	12,657
of which:					
DDT	842	929	1 200	1 427	1 563
HCH	250	315	519	695	590
Dikonirt	941	1,022	1,019	1,170	1,438
Dinitroorthocresol	115	214	229	401	485
Aktinit	—	450	792	989	620
Plant protective preparations	10,155	18,674	26,867	30,928	38,954
	Index year 1960 = 100				
	Tons				
Plant-protective agents total	100.0	111.3	112.4	109.0	135.4
of which:					
DDT	100.0	110.3	142.5	169.5	185.6
HCH	100.0	126.0	207.6	278.0	236.0
Dikonirt**	100.0	108.6	108.3	124.3	152.8
Dinitroorthocresol	100.0	186.1	199.1	348.7	421.7
Aktinit**	—	100.0	176.0	219.8	138.7
Plant-protective preparations	100.0	183.9	264.6	304.6	383.6

* not including the production of powdered sulphur (in Hungary)
** Nitrokémia, Hungary
(Based on data by ORMAI—OROSZ [1]

Table III

Consumption of plant protectives in Hungary in 1962

Denomination	
Quantity applied	55 thousand tons
Value of applied agents	680 million forints
Total cost of chemical protection	1030 million forints
Number of approved substances in 1963	136
Protected area as the percentage of all cultivated areas	25%
Estimated value of crop saved through plant protection	4—5 thousand million forints
Annual average damage at present level of protection	7—8 thousand million forints

(Data of State Office of Technical Development [2])

It should be noted that subcategory 4 of the organic substances, phenols and tars, which occur in our environment as the end-products of modern industry, are difficult to classify taxonomically; they represent a transition from group *A)* to *B)* since they have not only a direct toxic effect on warm-blooded organisms but also a considerable indirect one by upsetting the ecological balance. So it seemed reasonable to list them with group *B)*.

Summing up, we may conclude that the biological activity and danger of group *B)* is worse as concerns human life than that of group *A)*. The substances of group *B)* upset the biological balance of the natural environment through their indirect effect. This applies especially if possible cumulative effects of several decades, and the fact that the number of compunds applied is growing as a result of their economic usefulness, are also taken into account (Table IV).

Table IV

Number of plant protectives approved and sold

Country	1961	1962	1963
Hungary	96	125	136
German Democratic Republic	173	183	186
German Federal Republic	·	1080	1090
United States of America	9072	.	9487

(Data of State Office of Technical Development [2])

So if we do not interfere in due time, damage will prevail eventually as a result of a complete collapse of the ecological balance, regardless of any rapid economic gains — and this threatens us with irreparable losses. Not a trifling dilemma, indeed.

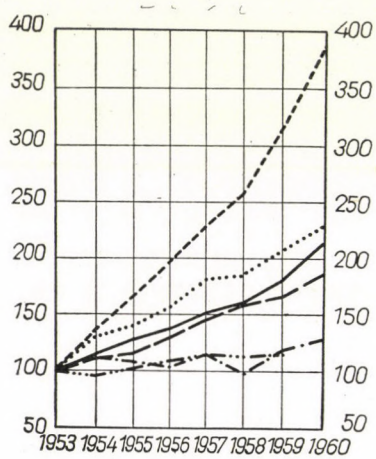
III

To discuss the question in more detail: Owing to limits of space and time, it is not possible here to give a hygienic analysis of all the biologically active substances that occur in our environment. So I shall limit myself to discussing group *B)* and even within this scope, the principal factors of the chemization of our environment, i. e.

1. the detergents
2. the plastics
3. certain important chemicals used in agriculture, such as fertilizers, pesticides, and food mixtures.

The presence of chemicals in our environment proceeds at a tremendous rate. This fact is a main characteristic of our days. The ammunition to do all this, the compounds, the raw materials, are being produced by the chemical industry. To meet requirements, which practically increase at the rate of an arithmetical progression, this branch of industry is in an incredible upswing, and perhaps the most rapidly expanding industry of the world.

This is especially impressive if shown by indices. World output of the chemical industries, including West Europe, has doubled from 1953 to 1960.



chemical industries total of which:
plastics
soaps and detergents
drugs
nitrogen fertilizers
dyes

Fig. 1. Progre ss of chemical industries in West Europe 1953 = 100

The situation is similar in Hungary; although industrialization had started later than in the highly developed industrial countries, the rate of progress is even more rapid in several branches in Hungary, where industrial progress as a whole was 315.5% from 1949 to 1964 while that of the chemical industry amounted to 888.3% during the same period.

Now let us consider the various substances, the subcategories.

1. Detergents

a) Their increasing role and importance in our environment

The popularity of detergents, the synthetic washing agents, has been increasing within general chemization in industrial countries since 1950 — in Hungary especially since 1960 — and the rate of increase exceeds that of general chemization. Further progress is expected to be even more rapid.

Taking the 1960 production of detergents as 100%, this figure amounted in Hungary to 262% by 1964, so the rate of increase within general chemization was more rapid in Hungary too, than in fertilizer (189%), or plant protective (226.9%) production.

This rapid increase in the ratio of synthetic washing ingredients naturally reduced the use of the conventional soaps considerably. Soap production, for instance, was 37.8% less in 1964 than in 1960.

Presented in a Table, the picture is this:

Table V

	Soap production	*Detergent production*
	laundry—toilet	powder—paste
	tons	
1960	28 009	8 086
1961	26 195	11 086
1962	24 613	14 022
1963	21 831	17 723
1964	22 555	21 179
1966	20 732*	22 000 (about)
by 1970	.	40 000 (estimated)

* Data of Hungarian Statistical Office
(Based on data by ORMAI—OROSZ [1])

b) The technical effect of detergents

Their technical effects consist in their wetting ability, and their ability to increase solubility.

c) The biological effects of detergents

This can be analysed from several points of view.

Direct (toxic) effect. If this is considered in the context of phylogenic succession (as has been done so far), two subcategories can be established:

α) effect on lower organisms. This is usually direct, toxic (e. g. on certain foods of fish, such as daphnia, algae) or disinfecting (see the various types of bacteria);

β) effect on higher, warm-blooded organisms (e. g. man). This is direct, but practically harmless (no direct toxicological effect on these organisms).

For instance, to 6 persons 100 mg of ABS (alkylbenzenesulphonate) was administered daily for four months by FREEMAN [3]. Body weight, urine, etc. were checked regularly, but no significant damaging effect was found.

Detergents may have a direct effect if their presence renders soluble certain compounds that otherwise are insoluble in the organism. By such mediation they may be a severe, toxic, teratogenic, possibly genetic, mutagenic menace, or may induce such changes, especially if exposure is chronic. (This property is being applied deliberately in the case of drugs which are not readily absorbed in the organism.) This has been demonstrated in BORNEFF's (4) experiments. For 400 days he administered to mice benzpyrene in combination with detergents. As a result, the incidence of benzpyrene-induced carcinoma increased significantly in the population.

In recent years, this hazard of the solubility-increasing effect has been promoted by the wide use of detergents in dish-washing, whereby detergent residues enter the human organism directly.

Yet, we may state that as to our best knowledge, detergents have no direct, substantial toxic effect on higher warm-blooded organism.

d) The effect of detergents on environmental hygiene

This consists essentially in their indirect effect, the upsetting of the ecological balance of the biological environment.

α) Floating on living waters the detergents form foam and thus impair ventilation; as a consequence, the oxygen supply of organism living in water (e. g. fish) is reduced. Foam formation on water surfaces in some highly industrialized countries has reached such a proportion that the foam of detergents formed metre-thick layers on some rivers. Foam formation could not be controlled even by biological waste-water treatment, as the so-called hard detergent molecule is difficult to split, and "survives" therefore even the most up-to-date treatment methods, while at the same time it inhibits biological waste treatment. So it is not by chance that in the German Federal Republic, where this "contamination" of waters became practically intolerable, a Detergent Act had to be promulgated; it provides that only soft detergents may be used, whose molecules can be broken down up to 80% in the course of sewage treatment. Foam formation has been reduced substantially since this Act has come into force.

After the realization of this substantial endeavour, another problem presented itself and has yet to be solved: trace elements were found in these non-decomposed residues which turned out to be of considerable biological harmfulness — so the means of their destruction must be studied.

Detergents may cause damage also to

β) *The soil.* For example, detergents getting into the soil may contaminate the wells of village homesteads.

Table VI

In 1958 ABS was detected in 1/3 of the rural wells of the United States

up to 8 m depth	64% of the analysed wells were contaminated
up to 9 m depth	42% of the analysed wells were contaminated
up to 13 m depth	25% of the analysed wells were contaminated

From the contaminating source

wells at 13 m distance were contaminated at	60%.
wells at 20 m distance were contaminated at	48%.
wells at 23 m distance were contaminated at	22%
wells at 24 m distance were contaminated at	0%

Detergents also affect the self-purification of soil by damaging the microflora, and thereby the nitrifying capacity;

γ) they may cause further damage to health by getting linked into the nutritional chain (a detailed discussion is beyond the scope of our paper).

Summing up all this, our duties in respect to detergents are as follows:

a) technological tasks (their detailed description is not a hygienic subject);

b) duties of environmental hygiene.

What are these? A list should be drawn up of detergents

α) whose direct, local effect — i. e. toxicity — is minimal (e. g. does not affect the food of fish);

β) which do not deteriorate the biological condition of live waters even indirectly by the formation of foam: the so-called soft detergents;

γ) whose chronic biological effect involves no teratogenic, or genetic (mutagenic) hazards.

It is this latter question that will be the most difficult to answer, as evaluation would require the observation of human populations over several decades. (Experiments with higher doses made in short-lived warm-blooded organisms cannot be regarded as fully valid for human populations.) Thus, to say the last word in this respect is not only difficult, but would be premature as well.

Considering all this, joint and co-ordinated hygienic and technological research will be required to reconcile the interests of national economy with technological and hygienic targets.

2. *Plastics*

Plastics have been known for more than 100 years; their wide use, however, began early in the thirties. World output was 110 thousand tons in 1933; this grew to one and a half million tons by 1950, to reach 7 million 400 thousand tons in 1960. It has surpassed this level considerably since.

The greatest quantities of plastics are applied as structural materials (e. g. for substituting metals) but likewise great quantities are used in electrical engineering, in the iron and machine industries.

In man's immediate environment, plastics appear mainly as packaging material, as water-clearing coagulants; they are increasingly used in the building trade, e. g. as wall covers, floors, wall paints, plumbing material; but

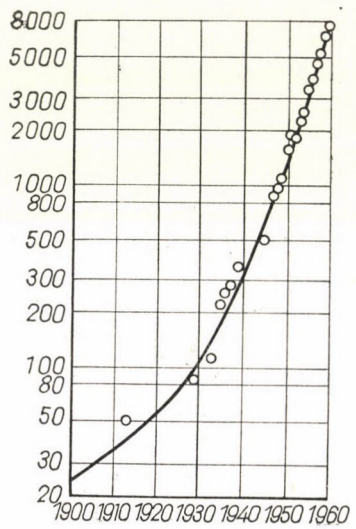


Fig. 2. Progress in plastics world output [5]
(Ordinate in log scale—Output in 10^3 tons)

they play a role also in household appliances such as refrigerators, among others.

Plastics may enter the human organism in several ways, as water-clearing coagulants, from plumbing fixtures, wrapping materials, etc.

Analysing their environmental, hygienic, biological activities, we find that

a) they have practically no direct, local, toxic effect (marketing of toxic materials is prohibited in several countries);

b) they have a considerable indirect, long-range effect by upsetting the ecological balance; their tumorigenic effect has been proved in animal experiments.

As early as 1942, TURNER [6] called attention to the tumorigenic role of these macromolecules; OPPENHEIMER did so in 1948 [7].

On the other hand, their cancerogenic effect in man has not been ascertained; yet their biological activity must be considered, especially in cases of chronic exposure, and mainly if the solubility of poorly dissolving macro-

molecular substances is increased by the presence of some other macromolecular agent, a detergent.

The oncogenic action of plastics is regarded by some authors as being independent of the chemical structure, and is derived from the given physical condition. For instance, American authors have repeatedly shown that the oncogenic action becomes manifest if square, plastic platelets are implanted, but does not appear in the case of spherical implants. On the other hand, HUEPER [8] warned that, in addition to their physical characteristics, the chemical action of the compounds must play a role in the oncogenic process.

As concerns this country, we achieved some similar results in our Institute. For example, Sedosan*, recommended as a coagulant in surface water purification, was found to induce sarcoma in the rat; residues of the compound were detected in the tumour in every case.

Experiments conducted at the Physiological Department of the Institute would seem to prove that the tumourigenic effect was due to a previous chemical action of the Sedosan molecule; the tumour then developed as the resultant of the combined physical and chemical effects.

3. Substances of agricultural chemization. The increasing role of synthetic organic compounds in agriculture

The chemization of agriculture has set off a world-wide revolution during the past twenty years by an abrupt increase of crop yields. The progress of chemization is clearly reflected by the production of these substances. In the United Kingdom the production of synthetic organic compounds grew so considerably during 13 years that there was a rise from 124 million pounds sterling in 1947 to 637 million by 1960.

The process of chemization then was applied in animal husbandry where special types of animal food mixture — e. g. substitution of proteins by carbamide, hormone preparations accelerating growth, etc., have been introduced.

It seems practical to discuss some subcategories within the overall chemization of agriculture.

a) Fertilization and its ecological reactions (the majority of these compounds is inorganic, and only a minor proportion represents organic compounds);

b) pesticides (herbicides, insecticides applied for animal parasites); and, finally,

c) synthetic food mixtures.

a) Fertilization. — Rapid spreading can be explained only by the marvelous results. In the U. S., for instance, the yield of maize rose by hardly 7

* Nitrokémia, Hungary

quintals per hectare, during the 30 years from 1923 to 1953, despite tremendous efforts, despite an increase of the tractor pool from 100 thousand to 4 million, and despite the introduction of hybrids yielding a higher crop. Yet from 1953 to 1964, a bare 12 years when chemization spread on a large scale, the yields per hectare grew by 19 quintals. So the efficiency grew nearly threefold if compared to the results of the previous 30 years.

The rate of progress was similar in Europe. In Holland, for instance, the country that uses the highest quantity of fertilizers on this continent, it has become possible to meet most of the agricultural demand from domestic production, despite of a high population density and a small arable territory. The case is similar with Belgium, also with a high population density. Next come the German Federal Republic, Norway, Denmark, Austria, etc,. with equally good crop results, although a relatively lower consumption of fertilizers (Tables VII/a and VII/b).

Table VII/a

Fertilizer consumption 1962—1963

Country	kg per hectare
Holland	226
Belgium	223
German Federal Republic	183
Norway	150
Denmark	142
United Kingdom	116
Switzerland	104
Austria	97
France	90
Sweden	80
Hungary	59
Italy	53
Ireland	51
Greece	49
Portugal	34

Progress was similar in the socialist countries, although it started somewhat later. At present, these countries produce nearly 1/4 of the world output of fertilizers, and the planned rate of progress will be even more rapid. In the U.S.S.R., for instance, 30 million tons of fertilizer were produced in 1966 — 20 million more than in the fifties — and 55 millions are envisaged for 1970.

Table VII/b

Extreme values of wheat crop per hectare in countries applying various quantities of fertilizer

0—50kg/ha		50—100 kg/ha		100—150 kg/ha		150—200 kg/ha	
USA	9—15 ql/ha			U. K.	27—34 ql/ha		
Australia	7—13 ql/ha	Austria	19—23 ql/ha			Holland	
Bulgaria	12—14 ql/ha	Czecho-		GDR	26—30 ql/ha		30—40 ql/ha
Yugoslavia	8—16 ql/ha	slovakia	16—21 ql/ha			Belgium	
Canada	7—17 ql/ha	France	21—24 ql/ha	Switzer-			32—37 ql/kh
Poland	13—15 ql/ha			land	26—34 ql/ha		
Hungary	12—16 ql/ha						
Italy	15—20 ql/ha						
Rumania	8—10 ql/ha						
Spain	9—11 ql/ha						

* 1 ql = 100 kg

b) The pesticides. — These chemicals greatly add to the effect of fertilizers; without their application, part of the expected crop is destroyed by weeds and parasitic insects.

Weeds draw on the water reserves of the soil, on the nutritive contents, and thereby affect the cultivated plants, in addition, they propagate fungous diseases and are hosts of a number of parasitic insects. So the weeds and parasites consume part of that nutritive material ensured by fertilizers (Table VIII).

According to reliable estimates, the world is losing by the action of weeds and other parasites about 46 million tons of wheat, and 36 million tons of maize every year. (Hungary's losses amount to an annual 7—8 thousand million forints; see Table III.)

The national economic efficiency of chemical weed control is even better than that of fertilizers. While each forint invested in fertilizers returns about 4 to 7 times as much every year, the money spent on weed control may pay 15—20 times its value; provided the chemicals are properly chosen and applied.

c) Recently, chemization is gaining ground also in animal husbandry; hormones increasing the yield of eggs, milk, meat, etc. are administered in increasing quantities. Special food mixtures are prepared, that contain protein substitutes such as carbamide, or growth-stimulating hormones, etc.

Within the general chemization of agriculture, the biological effects of pesticides (herbicides and insectides) deserve some more detailed discussion.

Their general characteristic is that

a) their *direct effect* on lower organisms is toxic, on higher warm-blooded organisms however, practically non-toxic.

Table VIII [2]

Damage done by parasites, diseases, and weeds

Culture	Damage in per cent			Total damage per cent
	parasites	diseases	weeds	
Maize	10—15	5—8	15—20	35—40
Potato	3	27	10	40
Beet	5	20	10	35
Rice	2	10	15	27
Wheat	5	15	15	35
Other cereals	4—6	5—7	10—15	20—25
Tobacco	5	7	8	20
Papillaceous fodder plants	20	—	15	35
Other field crops	5—10	5—10	10	20—30
Pastures, meadows	10	—	40—50	50—60
Vegetables	3—7	5—10	5—10	18—22
Wine	8	20	7	35
Apple	30—32	17—20	1—2	50—52
Other fruits	10—20	5—10	—	15—30

a) *Lower organisms.* In the case of preparations of non-aimed effect, the toxicity may affect a wide range, from the microorganisms ensuring the self-purification of soil, through plankton and snail to fish; toxic damage has also been found in several plants, mainly of lower order.

The mode of action of the various compounds has been studied and established, both biologically and toxicologically, first of all in the case of sub-

Table IX

DDT concentration in the population of certain countries

Location	Organism	Tissue	Concentration (parts per million)
U. S. A. (average)	Man	Fat	11
Alaska (Eskimo)			2.8
England			2.2
West Germany			2.3
France			5.2
Canada			5.3
Hungary			12.4
Israel			19.2
India			12.8—31.0

(After Woodwell, [9])

stances in widest use such as the chlorinated hydrocarbons (DDT, etc.). The extensive application of DDT dates back to World War II, when it was used to combat epidemic typhus by killing its vector, the louse, later on the agent was applied against all arthropods, for instance, mosquitoes in malaria control, so "successfully" that today we may regard our entire natural environment as practically contaminated; populations are usually "infected" from this direction, even the Eskimos with no arthropods in their environment, as they come into contact with DDT through contaminated animals they consume, e. g. seals, fish, etc.

β) Experiments were performed also in *mammals* to study the immediate toxic effect of pesticides. It has been found that these (e. g. chlorinated hydrocarbons) are toxic only in massive, non-conventional doses, but they may accumulate in fatty tissue being fat-soluble chemicals. In such cases they are deposited in the liver and the central nervous system and are damaging these. Certain organic phosphates proved to be irreversible cholinesterase inhibitors in addition. Hepatic lesions were found in rats after the administration of fodder with high DDT content; but tumourigenic effects could be produced only if the dose was increased and the time of exposure prolonged considerably.

DDT may affect higher nervous activity. This was summed up in a report by MEDVED et al. [10], who showed that the chlorinated hydrocarbons, the organic phosphates, and certain organic mercury compounds, inhibit conditioned reflex activity even in low doses.

In 1966 Sós [11] reported that 2 : 4 dichlorophenoxy-acetic acid has a neurotoxic effect and disturbs thyroid function.

b) Indirect biological effect

In higher warm-blooded organisms this effect results from the upsetting of the ecological balance. Let us make a brief analysis of the way in which this balance is upset, and what response it elicits in higher warm-blooded organism including man, and let us find the explanation of this effect.

Each regional unit — and the soil of the given area within it — of the natural environment has a capacity to maintain a certain population both quantitatively and qualitatively. As a result of the cultivation of this given soil unit and depending on the manner of cultivation, a certain quantity of cultivated plants will grow as determined by the given microflora and microfauna of the soil; there will also be present weeds destroying those plants, parasites living on them, etc., all in a certain order of magnitude. This population, made up of various species and varieties, balanced against one another, will undergo a change if we interfere with the biological population equilibrium in order to increase crops, e. g. by means of pesticides. The result will be an upsetting of the biological balance.

In favourable cases, the yield of cultivated plants will rise, especially if the additional nutrition introduced into the soil by means of fertilizers can be

protected by using pesticides and insecticides; weeds and parasites will die —but the plant and animal population living on these will change simultaneously, including populations whose artificial changing was not our intention. But, eventually, if selection and dosage of the substances was well directed, the result of the ecological changes will be a positive one despite the shifts of internal proportions, and will entail no harmful consequences. This state of changed balance will last no longer, or hardly longer, than the intervention itself; as soon as the latter has ceased, the original population equilibrium will be restored.

But if the case is unfavourable, if wide-range non-target chemicals are applied, upsetting of the balance may assume such an extent that the quantitative changes in populations of various species, the internal shifts of proportions, may have qualitative consequences (see Fig. 3).

As a result of such intervention with chemicals not only the parasites, but also the parasites of these parasites may be destroyed; the consequence may be that useful animals and plants suffer and parasites become predominant in an effort to restore the population balance. Propagating along the biological chain reaction of events, these parasites may eventually become so powerful — even if the crop increases meanwhile — that damage even the higher warm-blooded organisms, even man living in such environment.

CARSON [13] was the first to draw attention to the ideas raised here by showing that the upsetting of the ecological balance in such an unfavourable direction takes place as a chain reaction.

Pesticides applied on the surface enter the soil, penetrate into the ground water or may be swept by rain into surface waters. The first consequence will be that lower aquatic organisms begin to die, followed by crayfish and fish feeding on them. An extensive destruction of fish in Hungary's Lake Balaton took place through a similar chain of events in 1965 (see Figs 4, 5 and Table X).

It has been shown, for instance, that floating unicellular organisms concentrate the pesticides, and that such concentrations may be 25 times higher than that of the water in which they live and from which they had ingested and accumulated the pesticides. The next link of the chain is small fish feeding on these unicellular organisms. In these the concentration may be even 30 times higher than it has been in the planktons they consumed. Accumulation continues in fish feeding on these small fish, and concentration may become 8 times as high as it had been in the latter. The result is an extensive destruction of crayfish and fish, followed by that of birds, especially of those which feed on rainworms that are also able to concentrate large quantities of DDT. (To kill a tern or a robin, 10 such rainworms suffice — and these greedy birds can eat so many rainworms in a matter of minutes) (Fig 6).

S — summer 1957
W — winter 1957/58

		Parathion	Diazinon	Malathion	Metasystox	Endrin	Kelthane	Benzene sulphonate	Chloro benzylate	Pure mineral oil
Scindapsus aureus	S	○	○	○	●	⊙	⊙	●	⊙	⊙
	W	⊙	⊙	○	●	○	⊙	●	○	⊙
Scindapsus aureus "Marble Queen"	S	○	○	○	○	○	⊙	●	⊙	○
	W	○	○	○	○	○	⊙	⊙	○	○
Scindapsus pictus argyraeus	S	●	○	○	○	○	○	○	○	⊙
	W	⊙	⊙	○	○	○	●	○	○	○
Philodendron scandens	S	○	⊙	○	○	○	○	○	⊙	●
	W	○	⊙	○	○	○	○	○	○	●
Syngonium auritum	S	○	○	○	○	○	○	○	⊙	⊙
	W	○	⊙	○	○	○	○	○	⊙	○
Peperomia glabella	S	○	○	○	○	○	⊙	⊙	○	●
	W	○	⊙	⊙	○	○	⊙	⊙	⊙	⊙
Peperomia glabella fol. var.	S	○	○	○	○	○	⊙	○	○	●
	W	○	⊙	○	○	○	○	○	⊙	⊙
Peperomia tithymaloides fol. var.	S	○	○	○	○	○	⊙	○	○	⊙
	W	○	○	○	○	○	○	○	○	⊙
Peperomia hederifolia	S	○	○	○	○	○	⊙	⊙	⊙	●
	W	○	●	○	○	○	⊙	⊙	⊙	●
Schefflera actinophylla	S	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	W	○	○	○	⊙	○	○	○	○	○
Fatsia japonica	S	○	○	○	○	○	○	○	○	⊙
	W	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ficus elastica decora	S	○	○	○	○	○	○	○	○	⊙
	W	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Asparagus sprengeri	S	○	⊙	●	⊙	○	○	●	⊙	●
	W	○	○	⊙	⊙	○	○	○	○	●

Effect of spraying with various insecticides on various ornamental plants (data by SAUTHOFF, 1960, [12])

○ six sprayings at double concentration caused no damage

⊙ three sprayings at prescribed concentration were tolerated; six sprayings or double concentration proved to be harmful

● even three sprayings at prescribed concentration were not tolerated.

Fig. 3. 12

If the aforesaid organisms are exposed to lower, sublethal concentrations of pesticides (e. g. DDT), the biological consequences are not so violent; organisms that ingested such doses, only turned sterile.

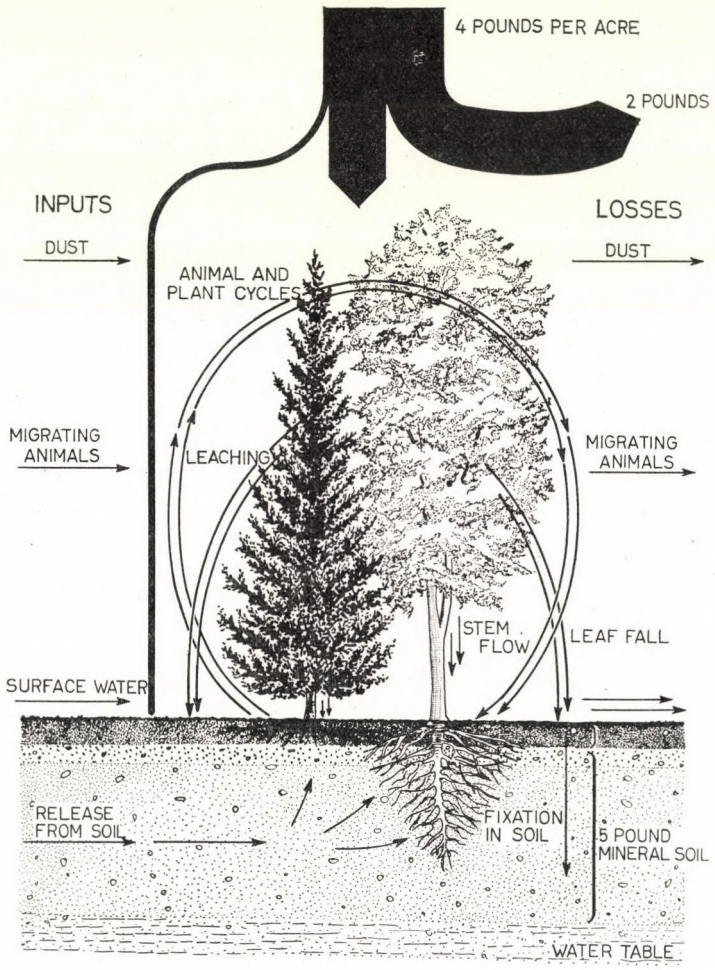


Fig. 4

Beyond all this, the upsetting of the ecological balance has been observed also in that not only insects, but even some rodents, and the smaller animals feeding on the latter, died in forests after excessive spraying with DDT.

The question of the oncogenic effect of pesticides was raised by Oser [14] in 1962. He was able to induce tumour of the liver in 15 rats by keeping them for 18 months on a diet containing excessive quantities of DDT (100—800

mg/kg). FITZHUGH [15] in 1964 reported that the administration of massive doses of aldrin and dieldrin caused hepatoma in mice, and liver cancer in rats.

The biological effect of synthetic premix is less clear, but that much seems certain that the surplus yield of meat, obtained in this way, is not indif-

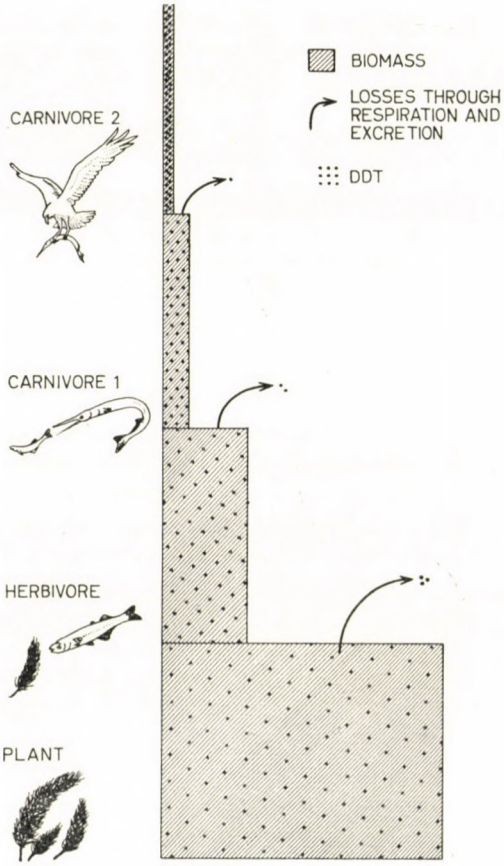


Fig. 5

ferent biologically. From the economic point of view the results cannot be questioned; the surplus production of meat is accelerated, and the expenditure reduced, but the biological value of meat obtained in this way is highly disputable and may even have detrimental effects. The problem is aggravated by recent "meat factory" practices to slaughter young animals rather than old ones; but the young animals are still saturated with growth hormone!

A good illustration of these concerns was the "chicken war" between the U.S.A. and the German Federal Republic: making reference to biological considerations, the food industries of the German Federal Republic protested

Table X

Some data on the distribution and concentration of DDT residues after WOODWELL [9]

Location		Organism	Tissue	Concentration (parts per million)
U. S. A.	California	Plankton		5.3
	California	Bass	Edible flesh	4—138
	California	Grebes	Visceral fat	up to 1,600
	Montana	Robin	Whole body	6.8—13.9
	Wisconsin	Crustacea		.41
	Wisconsin	Chub	Whole body	4.52
	Wisconsin	Gull	Brain	20.8
	Missouri	Bald eagle	Eggs	1.1—5.6
	Connecticut	Osprey	Eggs	6.5
	Florida	Dolphin	Blubber	about 220
Canada		Woodcock	Whole body	1.7
Antarctica		Penguin	Fat	.015—.18
Antarctica		Seal	Fat	.042—.12
Scotland		Eagle	Eggs	1.18
New Zealand		Trout	Whole body	.6—.8

against the importation of such "factory chicken" raised on a special diet at less cost than in Germany. This chicken war was in all probability mainly an economic controversy, but to deny the possibility of biological hazards is certainly not justified. But we need not look for examples abroad. In Hungary, in County Baranya, the meat of pigs sterilized with hormones had to be withdrawn from distribution as this meat proved to be biologically active in female consumers !

What is to be done?

a) Chlorinated hydrocarbons tending to produce toxic and cumulative effects must not be sold. (Orders have been issued and time limits set in this respect, only the deadline for carrying out these measures seems somewhat long in case of certain exempt preparations, such as Lyndan.)

It should be noted that the hazards of chlorinated hydrocarbons are increased by the resistance of these compounds. Microbial effects are hardly, if at all, able to decompose them, while even normal doses of such pesticides can rapidly destroy a considerable proportion of the soil population, paralyzing thereby the mineralizing, self-purifying, nitrifying ability. The effect may last from a few weeks up to 3 months; after application has been discontinued, the microbial population gradually returns to normal and the self-purification capacity of the soil will be restored.

b) Concerning direct effects, potentially teratogenic (oncogenic) and mutagenic preparations must be eliminated.

c) Priority should be allotted to the co-ordination of scientific agricultural research and practical activity with biological and environmental hygienic research.

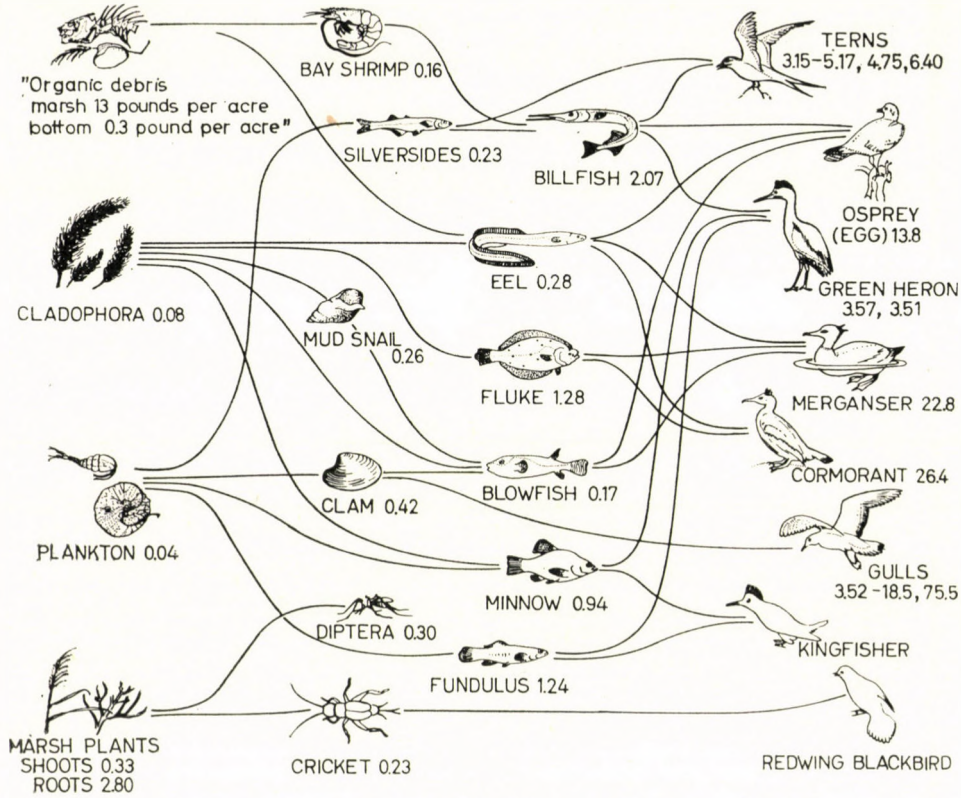


Fig. 6

IV

Conclusion

Technical progress has ensured not only advantages that render civilized man's life easier, but also brought difficult new problems, even irreconcilable contradictions.

Which are these?

Perhaps the gravest problem is that technological progress is too fast to be followed by the adaptation of man. This "development apart", with the environment becoming more and more artificial, and having increasingly violent denaturing effects, threaten to engulf man himself.

Can this contradiction be resolved? Is there a way out of this dead alley?

The dangers threatening from more and more artificial environments have been hinted at in an earlier formulation of our set of problems, in connection with an analysis of the public health hazards of urbanization. No detailed proofs are required to show that what we have discussed so far does not represent isolated, novel problems of environmental hygiene, but is closely connected with the problems of urbanization.

How?

The biologically active substances we have discussed appear in our environment in increasing quantities as a result of intensified industrialization and the connected acceleration of urbanization; this is valid likewise if we consider the biologically active inorganic substances, or the organic compounds which are still more problematical as concerns the hazards. The most essential are

1) detergents,
2) plastics, and
3) chemization of agriculture.

Let us see after these preliminaries whether there exists a way out of the contradiction that seems irresolvable biologically.

The answer is brief and unequivocal: there exists such a way.

How? — Within the scope of general chemization we must produce — or select from the existing ones — only substances which are useful for increasing economic efficiency, but do not at the same time increase with new denaturizing effects the biological load that burdens man in his more and more artificial urban environment and in his urbanizing village environment.

In more detail:

1) Detergents. — In this field, only compounds should be permissible in the future which are not directly toxic to man, do not damage the self-purification of water and do not impair aquatic life, and do not affect the ecological equilibrium. Consequently, the detergents must be made up of molecules that are easy to decompose biologically in the course of sewage treatment, so that not even the end-products should constitute a danger to the recipient, to its natural self-purification.

These requirements are met only by soft detergents. These hygienic requirements get increasing acceptance all over the world, and must be taken into account at the production of basic substances; existing industrial production must be redesigned in this direction. This is all the more urgent since we must avoid a delay in their introduction to avoid biological damage caused by hard detergents.

2) Plastics. — This large group of compounds appears in our environment, in our micromilieu, and is applied in our homes as water-flocculants (see Sedosan), wall paints and covers, plumbing fixtures, in household devices, etc.

In selecting the compounds to be used, care should be taken that their water-solubility be low, so that they should not poison man using them and coming into contact with them.

3) The problems of chemization, the related questions of hygiene and their solution, are even more difficult and more complex than the others.

This applies especially to the pesticides, which act mainly through the upsetting of the ecological balance, and may cause irreparable damage especially if exposure is lasting.

Yet, despite all complications, it has become increasingly clear and evident during the past 10 years what we have to do here. For it has become obvious that we are able to interfere chemically with ecological balance in our environment and may accomplish temporary increase in yields — but if all this is done without due circumspection, the result will be a general biological destruction and cannot therefore be lasting; as time passes, the results decrease and the parasitic effect becomes dominant.

This applies especially to chlorinated hydrocarbons. For example, the widely used *dieldrin* is a potent insecticide, but not only of parasites ! Yet this has appeared only after many years of use, by the time it has become evident that the compound can cause damage in the fauna. This is why after recognizing this property some authors termed the murderous effect of dieldrin as the "biological atomic bomb".

So it is a laudable decision that among the first in the world, in Hungary the use of these preparations (except Lyndan) will be prohibited from January 1, 1968. This measure is a most timely one, since in this way we eliminate from the process of chemization those contact poisons which, even if they mainly affect lower organisms, plants, insects, etc., — do not decompose within the organism, may accumulate there, and may therefore become a menace to higher warm-blooded organisms including man, especially if the average life-span of seven decades is taken into account.

In addition, the danger involved in these compounds is increased by the fact that they are deposited in fatty tissue, and if the volume of this tissue is suddenly reduced by some factor, they may cause severe, possibly fatal, auto-intoxication without any additional charge from external sources. This is especially evident at the end of winter, at the time of partial starving due to difficulties in finding food. With their reduced volume of fatty tissue, fish and even certain mammals, may die in masses without any apparent reason, without any new exposure to DDT.

Consequently, when producing new compounds, chemical industry must be aware of all this in the future. It is therefore that preparations of a general and extensive killing effect are being gradually eliminated from among the pesticides, and that preparations of selective action are gaining ground. These act in an aimed manner, their spectrum is narrow, directed against some given

parasite, and do not upset drastically the ecological balance; compared to dieldrin, this is a considerable accomplishment.

It seems, however, that we must not stop even here. For it is increasingly evident that the maintenance of a deliberate, positive ecological balance — or possibly its improvement — can best be approached by biological means.

How? For example, by causing artificial microbiological epidemics and attack the parasite, or prevent its reproduction by sterilization, e. g. by irradiating the males. Plant improvement, plant genetics, etc., also belong to this field.

If these procedures would become more successful as a result of our research activities in this domain, part of the chemicals used at present might become unnecessary.

When we shall have reached this phase of progress, we shall speak of the biologization of agriculture rather than of its chemization; and chemization, the chemicals — limited to those of aimed action — will have only to complete the accomplishments of this new trend. And this would be no small achievement, indeed, as concerns the reduction of environmental harm.

Did we resolve in this way the fundamental contradiction that exists between man and his environment becoming more and more artificial — or, more exactly, between man's adaptability and the technological revolution that threatens to engulf him with its diseases of civilization, harms of urbanization?

We did so only *in part*.

For it is obvious that if these suggestions were realized, part of the denaturizing harms that threaten man in his more and more artificial environment, and perhaps the most dangerous ones, could be eliminated, or at least reduced, but this is not all.

Much can be done in addition to resolve this contradiction, even on the part of man himself by increasing his resistance, to make him fit for taking and warding off the external, environmental, denaturizing impacts with a better endurance, with a broader spectrum of adaptation.

How?

With conditioning, training, to make the organism stronger psychosomatically, to maintain it in a state of positive health, that is, to ensure an overall functioning, a biological dynamic balance that render the organism more suitable for resisting external, denaturizing harms.

To give an itemized list of the tasks that ought to be done for this purpose would be beyond the scope of our paper. Suffice it to say therefore that to approach all these targets, modern man must change his way of living. He must live in a way that ensures the optimal biorhythm of the given population.

How are we to accomplish this? In what respects must we change our way of life led so far?

a) *Daily work* must be in proportion with the organism's tolerance, both in quality and time; within this, work should not only be a means of earning, but should satisfy the ambitions of the individual, to compensate him both psychically and somatically for the possible longest time.

b) *Active recreation.* Daily fatigue resulting from occupation must be resolved by active recreation. Recreation should consist of activities satisfying cultural needs, of exercise, amusement, etc.

c) *Complete rest, sleep.* — This should be realized during 8 hours of the day by means of healthy, restful sleep that ensures complete regeneration.

Is the dicipline of hygiene able to resolve all these contradictions, to realize all these promising endeavours?

Not at all!

We have taken many and long steps forward by the modern theoretical development in our specialized branch of science — but this will not do in itself.

Fortunately, hygiene communicates with practically all natural sciences over a wide field, and with nearly all related research work in basic disciplines, and maintains relationships also with the social sciences, mainly with social hygiene and economics. The discipline of hygiene must be integrated with these, to make the best approximation to the fundamental purpose to keep man healthy up to the limits of biological possibilities.

So our activities must be extended to include the important branches of biology, of technology and the social sciences, and to proceed at a livelier rate. If this co-operation will really be working, we shall be able to multiply our achievements and enrich our field with accomplishments that could not have been achieved by going separate ways.

For we are the contemporaries of a social and scientific revolution never dreamt of in past centuries, and we are in possession of tremendous powers. These have the simultaneous potentiality of becoming destructive but also of becoming our best allies if we harness them for serving a fuller, more humane, healthier life.

That this be so depends very much on us. The discipline of hygiene serves this purpose; and so does this paper by raising some ideas for consideration.

REFERENCES

1. ORMAI, L., OROSZ, L.: Stat. Szle. **44**, 158 (1966).
2. A műtrágyázás és növényvédelem fejlesztése. OMFB 11—301/a—K. Budapest, 1966.
3. FREEMAN, S., BURIL, M. V., LI, T. W., JOY, A. C.: Gastroenterology **4**, 332 (1945).
4. BORNEFF, J.: Arch. Hyg. **147**, 28. (1963).
   BORNEFF, J., KUNTE, H.: Arch. Hyg. **147**, 401 (1963).
5. Műanyag zsebkönyv. 3. kiad. Szerk. L. Kovács. Műszaki Kiadó, Budapest, 1964.
6. TURNER, F.: J. nat. Cancer Inst. **2**, 81 (1941).
7. OPPENHEIMER, B. S., OPPENHEIMER, E. T., DANISHEFSKY, J., STOUT, A. P.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **67**, 33 (1948).
8. HUEPER, W. C.: Arch. Path. **67**, 589 (1959).
9. WOODWELL, G. M.: Sci. Amer. **216**, Nr. 3. 24 (1967).
10. MEDVED', L. J., SPYNU, E. J., KAGAN, JU. S.: Residue Rev. **6**, 42 (1964).
11. SÓS, J.: Egészségtudomány **10**, 88. (1966).
12. SAUTHOFF, W. cit.: Handbuch der Insektizidkunde. Hrsg. W. Eichler, Verl. Volk u. Gesundheit, Berlin, 1965.
13. CARSON, R.: Silent Spring. Hamilton, London 1962.
14. OSER, B. L.: Residue Rev. **1**, 1 (1962).
15. FITZHUGH, O. G., QUAIFE, M. L.: Food Cosmet. Toxicol. **2**, 551 (1964).

Dr. Tibor BAKÁCS; Budapest, IX. Gyáli u. 2, Hungary

RECENSIO

A. I. Sviridov: *Anatomic Atlas of the Lymph Capillaries.* Zdorovya, Kiev 1966. 150 pages, 256 figures

This excellently presented volume deals with the lymph capillary system of mammals and man, based prevalently on microphotograms of injected material. On the first pages there are some sketches showing the structure and innervation of lymph capillaries. The illustrations showing that the reduction of the lymphatic system with advancing age considerably precedes senile involution are of particular interest. Other microphotograms illustrate that it is the structure and function of the individual organ which determine the evolution and organization of its lymphatic network, in fact the lymphatic apparatus is even more dependent on the organ it supplies than are the blood capillaries. On the grounds of his structural observations the author further claims that in the course of evolution the lymphatic apparatus had originated from a separate vascular unit independent of the organs of blood circulation.

It is to be regretted that such a remarkable work should rely on the intraparenchymal injection technique alone, though the sources of error inherent in this procedure are all too well known. We would have welcomed the additional evidence supplied by some other method which might have convinced us that the vascular network thus visualized was actually made up of lymph capillaries.

INDEX

Balogh, F., Pintér, J., Karátson, A. und *Szelestei, T.:* Erfahrungen anläßlich der Behandlung chronischer Nierenkranken 163

Szlávy, L. und *Lengyel, P.:* Über die Wirkung der intravenösen trijodierten Gallenkontrastmittel auf das kardiorespiratorische System 173

Kertész, F.: Some Problems of the Adult Fanconi-Syndrome (De Toni—Debré—Fanconi Syndrome) 185

Felkai, B. und *László-Kahán, I.:* Über die Wirkung der Kortikoide auf die Urobilinoidausscheidung ikterischer Kranken 195

Fazekas, S. und *Petrányi, Gy.:* Zeitliche Schwankungen der ^{132}J-Speicherung der Schilddrüse bei Euthyreose, Hyperthyreose und bei vegetativer Dystonie 207

Endersz, G., Pekó, E., Walter, J. and *Debrőczi, T.:* Functional Diagnosis of Chronic Cor pulmonale, I. P-Pulmonale, P_{2-3}, and their Patterns of Response 213

Endersz, F., Walter, J. and *Bábiczky, T.:* Functional Diagnosis of Chronic Cor Pulmonale, II. Diminution of the Cardiac Shadow in Response to Modified Valsalva-Test 221

Endersz, F., Walter, J. and *Debrőczi, T.:* O_2-Saturation in Chronic Cor pulmonale 229

Bakács, T.: Environmental Hygiene. Its Present Evaluation and Prospects in Hungary 237

Recensio 263

ACTA MEDICA

ТОМ 24 — ВЫП. 3

РЕЗЮМЕ

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПОЧЕЧНЫХ БОЛЬНЫХ

Ф. БАЛОГ, Й. ПИНТЕР, А. КАРАЧОНЬ и Т. СЕЛЕШТЕЙ

Применение маннита означает новую эпоху в терапии уремических больных и в области повышения трудоспособности почечных больных. Внедрение комплексного антиуремического лечения при дополнении с маннитом и успешность произведения операции под защитой маннита предоставили возможность для пересмотра вопроса о противопоказаниях операции по поводу заболевания почек. У больных, у которых раньше ввиду хронической уремии работа почек не могла компенсировать нагрузку от интеркуррентной болезни, повышенной температуры или операции, теперь, в результате своевременной дачи маннита можно преодолеть кризис и в большинстве случаев спасти их от смерти. Ввиду действия маннита на обмен электролитов, на сердце и на кровообращение, во время терапии больные нуждаются в тщательном контроле, чтобы избегнуть все осложнения от дачи маннита. При правильном отборе больных и при согласовывании продолжительности лечения, количества маннита, прочих терапевтических мероприятий и срока эвентуальной операции у большинства больных можно достигнуть благоприятного эффекта препарата.

ДЕЙСТВИЕ ТРИЙОДИРОВАННЫХ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Л. СЛАВИ и П. ЛЕНДЬЕЛ

Авторы исследовали действие контрастных веществ типа йодипамида и дигликоловой кислоты, применяющихся для холецистографии, на сердечно-дыхательную систему. Установлено, что направление и место введения, а также количество и химическая структура препарата влияют на тяжесть симптомов. Наибольшую нагрузку для сердечно-дыхательной системы означают соединения типа йодипамида MG. Производные, имеющиеся в продаже в виде лишь йодипамида, вызывают значительно меньшее падение кровяного давления и меньшие изменения дыхания. Среди трийодированных контрастных веществ, служащих для исследования желчного пузыря, производные дигликоловой кислоты представляют наименьшую нагрузку для сердечно-дыхательной системы.

Ответственными за изменения ЭКГ являются количество контрастного вещества и место его введения.

Падение кровяного давления можно объяснить патомеханизмом, напоминающим рефлекс Бецольд—Яриша.

Дачей атропина перед проведением холецистографии можно предупредить или предотвратить изменения ЭКГ и дыхания.

Вводимое количество контрастных веществ для холецистографии, имеющихся ныне в продаже, определяется из расчета 1,0—1,3 мл на кг веса тела.

Для практики наиболее подходящим являются соединения типа дигликоловой кислоты и типа йодипамида.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ СИНДРОМА ФАНКОНИ (СИНДРОМА ДЕ ТОНИ—ДЕБРЕ—ФАНКОНИ)

Ф. КЕРТЕС

Автор искал у 63-летней больной с остеопоромаляцией и интермиттирующей гликозурией прочие симптомы синдрома Фанкони и обнаружил повышенное выделение базических аминокислот, то есть картину *цистинурии*, при нормальной фосфатурии, повышенном фосфорном клиренсе и уменьшенной канальцевой реабсорбции фосфора. В связи с этим случаем автор обсуждает вопросы выделения стероидов, цистинурии и диагноза. Он устанавливает на основе анализа литературных данных, что относительно функции коры надпочечников или выделения стероидов и нарушения обмена цистина в синдроме Фанкони взрослых имеется очень мало данных, и поэтому его случай может вызвать интерес. Хотя у данной больной в развитии патологического процесса нельзя с полной уверенностью исключить возможность наследственности заболевания, он все же рассматривает этот случай как вторичный синдром Фанкони взрослых, развившийся, по всей вероятности, на фоне хронического пиелонефрита.

ДЕЙСТВИЕ КОРТИКОИДОВ НА ВЫДЕЛЕНИЕ УРОБИЛИНОИДОВ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛТУХОЙ

Б. ФЕЛКАИ и И. КАХАН-ЛАСЛО

У больных, страдающих острым инфекционным гепатитом при внепеченочной обструкции желчных путей, авторы исследовали общее выделение уробилиногенов с мочой и соотношение уробилиногена i и стеркобилина в процессе лечения кортикоидами.

При остром гепатите в процессе лечения кортикоидами уменьшение уровня уробилина в сыворотке сопровождается повышенным выделением уробилиноидов. Меняется также соотношение уробилиноидов, повышается доля стеркобилина. При уменьшении содержания уробилина в сыворотке, наблюдаемом в процессе лечения кортикоидами, выделение уробилиноидов меняется точно так же, как и в период самопроизвольного улучшения.

На основе исследований авторов, проводившихся у больных с острым инфекционным гепатитом, для объяснения механизма действия кортикоидов выдвигается возможность, что в результате прекращения «внутрипеченочной обструкции» под влиянием кортикоидов желч попадает в кишечник и в результате этого уменьшается уровень билирубина в сыворотке. В полном согласии с этим предположением находится то наблюдение авторов, что у больных с механической, внепеченочной обструкцией в связи с дачей кортикоидов не понижается ни выделение уробилиноидов, ни уровень билирубина в сыворотке.

КОЛЕБАНИЯ ВО ВРЕМЕНИ ВЕЛИЧИН ПОГЛОЩЕНИЯ J^{131} ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ У ЕВТИРЕОИДНЫХ И ГИПЕРТИРЕОИДНЫХ ЛИЦ И У ЛИЦ С ВЕГЕТАТИВНЫМ НЕВРОЗОМ

Ш. ФАЗЕКАШ и Д. ПЕТРАНЬИ

Поглощение иода щитовидной железой показывает колебания во времени. У евтиреоидных лиц эти колебания остаются в пределах нормы, а у лиц с гипертиреозом они превышают нормальные величины. У больных с вегетативным неврозом наблюдаются очень сильные колебания. Следовательно, в случае величины, указывающей при первом определении на гипертиреоз, второе определение дает в большинстве случаев нормальный результат. Итак, повторение исследования поглощения иода может быть, наряду с прочими данными, хорошим методом для дифференциации вегетативного невроза от гипертиреоза.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

I. Значение изменений зубца P pulmonale и зубцов P_{2-3}

Ф. ЭНДЕРС, Э. ПЕКО, Й. ВАЛЬТЕР и Т. ДЕБРЁЦИ

Авторы исследовали изменения зубцов P_{2-3}, наблюдаемые при хроническом легочном сердце после различных воздействий. Для характеристики зубца P они использовали, кроме измерения высоты, также вычисление площади, при котором зубцы P рассматривались как трапеция и результаты выражались в единицах Ашмана. Метод вычисления площади был в общем на 20% чувствительнее метода измерения высоты.

На основании своих исследований авторы того мнения, что P pulmonale важный и хорошо оценимый электрокардиографический признак хронического легочного сердца. Между величиной P pulmonale, полученной при помощи измерения высоты, и величиной, полученной методом вычисления площади, авторы предполагают разницу, указывающую на тяжесть изменения: первая величина указывает на более серьезное и выраженное изменение. Если при помощи метода вычисления площади даже после нагрузки нельзя выявить P pulmonale, то это говорит против наличия хронического легочного сердца, а присутствие P pulmonale, даже в менее тяжелых случаях, обращает внимание на возможность нарушения в правой половине сердца.

В значительной части случаев во время вдыхания кислорода P pulmonale временно исчезает. Это указывает на важность функциональных, обратимых факторов.

Если при вдыхании кислорода наблюдается оценимое уменьшение, а при эргометрической нагрузке оценимое увеличение зубца P_{2-3}, то это может подкрепить диагноз хронического легочного сердца. При отсутствии этих изменений зубца P рекомендуется соблюдать осторожность. Однако, эти исследования имеют лишь дополнительное значение для постановки диагноза и исключительно лишь на их основе нельзя делать заключения.

Изменения зубца P во время гипоксической нагрузки, видимо, непригодны для диагностических заключений.

Дается краткое изложение причин возникновения изменений при вдыхании кислорода и эргометрической нагрузке и для объяснения их патомеханизма выдвигается возможность изменения гемодинамики.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

II. Значение модифицированной пробы Вальсальвы в уменьшении сердечной тени

Ф. ЭНДЕРС, Т. БАБИЦКИ и Й. ВАЛЬТЕР

Авторы использовали для уточнения рентгеновского диагноза хронического легочного сердца разработанный ими, проводимый в стандартных условиях и точно оценимый опыт Вальсальвы.

Величины ниже 12 говорят за хроническое легочное сердце, величины выше 13 практически исключают возможность его наличия, в то время как величины между 12 и 13, по мнению авторов, непригодны для оценки.

На основе практического опыта и теоретических соображений уменьшение TVi по сравнению с NVi оценивается как плохой, а его увеличение как хороший признак.

Метод авторов неспецифический и сам по себе непригоден для дифференциации хронического легочного сердца от поражений сердца другого генеза.

Полученные результаты сравниваются с результатами исследования зубца P, и между величинами, определяемыми этими двумя методами, устанавливается тесная корреляция.

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ НАСЫЩЕНИЯ КИСЛОРОДОМ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Ф. ЭНДЕРС, Й. ВАЛЬТЕР и Т. ДЕБРЁЦИ

Сравнение насыщения кислородом при покое с десатурацией, наблюдаемой при гипоксии, говорит за или против наличия хронического легочного сердца. В отдельных случаях результаты сравнения, за исключением крайних величин, не могут служить доказательством диагноза, так как в оформлении процентного насыщения участвуют многочисленные факторы.

Результаты исследования насыщения кислородом при эргометрии гораздо более пригодны для оценки. Эргоментрическая гипоксемия ниже 80% служит несомненным доказательством хронического легочного сердца. За хроническое легочное сердце говорит также, если к 3-ей мин. эргометрии насыщение кислородом остается ниже исходной величины и даже при вдыхании кислорода не достигает 100%-ной величины.

Насыщение кислородом, достигающее в 3-ной мин. эргометрии исходной, а при вдыхании кислорода 100%-ной величины, говорит против значительной сердечно-дыхательной недостаточности, против изменения гемодинамики.

Если к 3-ной мин. эргометрии насыщениекислородом остается ниже исходной величины, но при вдыхании кислорода наблюдается 100%-ное насыщение, то в понижении функции господствует фактор дыхания. Если насыщение достигает исходной величины, но нельзя добиться 100%-ного насыщения, то доминирует фактор сердца.

ГИГИЕНА СРЕДЫ — НАСТОЯЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ, ОЦЕНКА, ПЕРСПЕКТИВЫ В ВЕНГРИИ

Т. БАКАЧ

Все нарастающий темп развития техники обеспечил не только преимущества, облегчающие жизнь человека, но привел также к, по-видимому, неразрешимым противоречиям-

Темп развития технической революции столь быстрый, что человек не может приспосабливаться к изменениям условий жизни.

Опасности, угрожающие со стороны все более искусственной среды, представляют собой не особые новые проблемы коммунальной гигиены, а они тесно связаны с вопросами урбанизации.

В результате ускорения урбанизации биологически активные вещества появляются в окружении человека во все повышающемся количестве. К ним относятся также гигиенические вредности, связанные с применением детергентов, пластмасс и с химизацией сельского хозяйства.

В связи с общей химизацией главной задачей является получить такие вещества (или выбрать из уже существующих), которые полезны с точки зрения продуктивности сельского хозяйства, но, в то же время или вопреки этому, не повышают биологическую нагрузку человека со стороны все более искусственной городской или урбанизирующейся сельской среды еще новыми, изменяющими естественные условия действиями. В работе обсуждаются эти возможности.

vinblastine
richter

powder ampoules

The pure alkaloid of Vinca rosea.

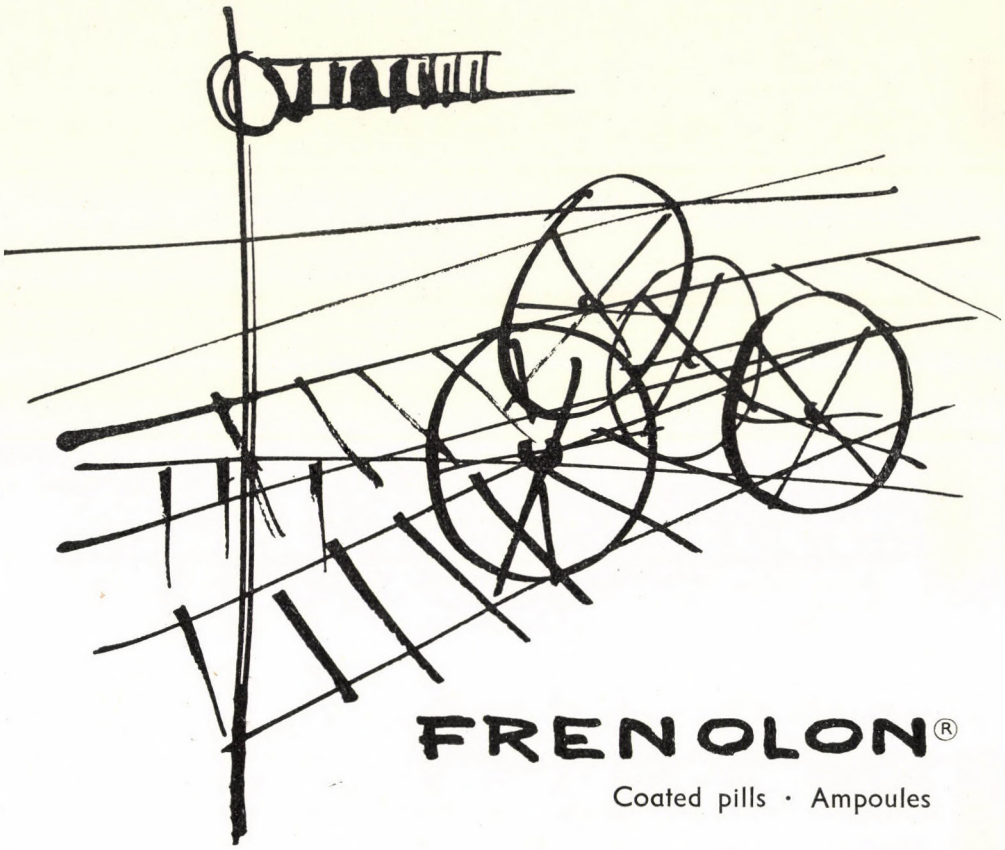
For the treatment of Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulocytic sarcoma, monocytic leukaemia, mycosis fungoides.

Effective also in cases resistant to X-ray or alkylating agents; as an adjuvant in solid tissue tumours.

VINBLASTINE brings about long-lasting remissions.

CHEMICAL WORKS OF GEDEON RICHTER LTD · BUDAPEST

Exported by MEDIMPEX · Budapest, 5. · P.O.B. 126



FRENOLON®

Coated pills · Ampoules

N-(β-Oxyethyl)-N'-[γ-(3-chlorophenothiazinyl)-propyl]-piperazinyl-3,4,5-trimethoxybenzoate

For the therapy of neuropsychiatric conditions accompanied by anxiety, nervous tension and agitation.

Well tolerated in long-term treatment of psychoses.

Useful in psychosomatic disorders.

UNITED WORKS OF PHARMACEUTICAL AND DIETETIC PRODUCTS · BUDAPEST

Exported by MEDIMPEX · Budapest, 5 · P.O.B. 126

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1967. X. 5. — Terjedelem: 9,25 (A/5) ív, 31 ábra

67.64506 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

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., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 165 forints a volume. Orders may be placed with "*Kultúra*" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest I., Fő utca 32. 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 que seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 165 forints par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux »Kultúra« (Budapest I., Fő utca 32. — 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., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

Подписная цена «*Acta Medica*» — 165 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultúra*» (Budapest I., Fő utca 32. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

41,— Ft

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

ALBANIA

Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

BELGIUM

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

BULGARIA

Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tisku
Vinohradska 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tlače
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough. Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

HOLLAND

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

INDIA

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

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN

Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central
Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
București

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA

Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003
Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

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

31. XII. 1967 Index: 26.016

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

T. BAKÁCS, P. GÖMÖRI, M. JULESZ, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. SIMONOVITS, J. SÓS, E. STARK

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XXIV FASCICULUS 4

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1967

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
Dr. Stark Ervin
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120 forint, külföldre 165 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 I., Fő utca 32. Bankszámla 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

Abonnementspreis pro Band: 165 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »*Kultúra*« (Budapest I., Fő utca 32. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 265—272 (1967)

ANGABEN ZUR ZITRATKINETIK

Von

L. Mosonyi und Éva Ács

IV. MEDIZINISCHER LEHRSTUHL (VORSTAND: PROF. DR. L. MOSONYI)
DES INSTITUTS FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNG, BUDAPEST

(Eingegangen am 23. Dezember 1966)

Es wurde festgestellt, daß bei Personen mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion die Verabfolgung von Saluretika die Verminderung des Zitratspiegels und den Anstieg der Zitratausscheidung zur Folge hat. Ketogene Diät bewirkt die signifikante Verminderung des Serumzitratgehalts und der Zitratausscheidung. Zwischen den beobachteten Erscheinungen und der gleichzeitig vorliegenden gesteigerten Kationenausscheidung war keine Parallelität festzustellen. Bei Hyper- bzw. Hypoparathyreotikern wichen die Veränderungen des Zitratstoffwechsels von jenen bei Personen mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion ab. Die Erscheinung wird mit der gleichzeitigen Erhöhung der Zitraturie und der Zitratoxydation sowie mit der Bremsung des die tubuläre Resorption des Zitrats sichernden Enzyms erklärt; im Falle einer ketogenen Diät dürfte für die beobachteten Veränderungen die Verminderung der annehmbar unter der Regelung der Nebenschilddrüse stehenden Zitrogenese verantwortlich sein.

Den jeweiligen Zitratgehalt des Organismus determinieren 4 Faktoren: 1. die Zitrogenese, 2. der Zitratzufuhr, 3. das Maß des Abbaus und 4. das der Ausscheidung.

In bezug auf die Zitrogenese hat sich ein einheitlicher Standpunkt entwickelt; dementsprechend sind die 3 Quellen der Zitratbildung: a) intrazelluläre enzymatische Zitratbildung, als Teil des Krebs-Zyklus bei dem Kohlenhydrat-, Fett- und in geringerem Maße dem Eiweißanabolismus und -katabolismus; b) die in den Osteoklasten und Osteoblasten verlaufende, mit dem Kalziumstoffwechsel einigermaßen zusammenhängende, wahrscheinlich durch das Parathormon [6] bzw. eventuell durch das Thyrocalcitonin [11] regulierte Zitratproduktion; und schließlich c) die sich im Prostataexkret in einer mit dem lokalen Kalziumspiegel parallelen Konzentration bildende Zitratmenge [13].

Die exogene Zitratzufuhr ist beim Menschen — im Gegensatz zu einigen Säugetieren (Rind) — unbedeutend; in der klinischen Praxis darf aber die mit der in Transfusionen als Antikoagulans verabfolgte Zitratmenge nicht vernachlässigt werden.

Das exogene und das im Laufe der Zitrogenese produzierte Zitrat ergänzen gemeinsam den sich mit dem Abbau und der Ausscheidung vermindernden Zitratpool, der etwa 4,7 $\pm$ 0,3 mg/kg Körpergewicht beträgt und etwa zu 70% in den Knochen zu finden ist.

Das Zitrat wird im Organismus fortlaufend abgebaut und zwar einerseits in den Knochen im Laufe der Apposition und Reabsorption, anderseits in dem

Krebs-Zyklus; der Abbau wird durch die Enzyme cis-Aconitase und Isozitronensäuredehydrogenase katalysiert. Nach LICHTWITZ und Mitarb. [6] wird die cis-Aconitase durch Na-fluorazetat gehemmt, weshalb mit Hilfe dieser Verbindung Hyperziträmie ausgelöst werden kann. Ein Teil des Zitrats wird in der Niere abgebaut (oxydiert): laut ELLIOTT und FREEMAN [3] sowie BRODWALL und LAAKE [2] ist der Zitratspiegel in der Nierenvene niedriger als in der Arterie. In gewissem Gegensatz zu diesen Angaben stehen jedoch die Ergebnisse von MARTENSSON [7], nach denen im Falle einer Ureterligatur zwischen dem Serumzitratspiegel der Arterie und der Vene kein wesentlicher Unterschied besteht sowie die von MORRISEY und Mitarb. [8] geäußerte Ansicht, daß sich der Zitratgehalt des Harns nicht einfach aus dem Unterschied ergibt, der zwischen der mit dem Glomerularfiltrat ausgeschiedenen und in den Tubuli reabsorbierten Zitratmenge vorliegt, sondern auch durch die aktive tubuläre Sekretion beeinflußt wird; prärenale Azidose oder Alkalose wirkt auf die Gestaltung des Harnzitratspiegels nicht ein.

Wie darauf die Stopflow-Untersuchungen von GROLLMAN und Mitarb. [5] hinweisen, verläuft die Zitratreabsorption in der Niere in den proximalen Tubuli. Die Zitraturie, die im Falle einer Dauerdiät zwischen 200—1000 mg/24 St. schwankt [8], wird bei intrazellulärer Azidose der Tubuli vermindert, im Falle einer Alkalose dagegen erhöht. In Anbetracht dessen, daß den Zitratstoffwechsel außer dem Kalzium auch andere Elektrolyte auf direktem (Mg) oder indirektem Weg (durch Änderung der Wasserstoffionkonzentration des Harns) zu beeinflussen vermögen, untersuchten wir die Frage, auf welche Weise sich die künstliche Verschiebung des Elektrolytgleichgewichts in der Gestaltung des Zitratspiegels und der Zitratausscheidung widerspiegelt. Unsere vorangehenden Untersuchungen führten zu der Feststellung, daß Hydrochlorothiazid bei normalem Kalziumhaushalt den Serumzitratspiegel beim Menschen herabsetzt [9]. Im Gegensatz zu dieser Beobachtung vertrat MORRISEY [8] die Ansicht, daß die Saluretika, ungeachtet dessen, daß sie das pH des Blutes in sauere Richtung verschieben, die Zitratexkretion nicht beeinflussen. In der Literatur finden sich in dieser Beziehung widerspruchsvolle Daten: Während die Zitrurie nach GORDON [4] durch Acetazolamid herabgesetzt wird, soll nach BRODWALL und LAKE [2] diese Verbindung über eine zitraturiesteigernde Wirkung verfügen. Darin sind sich jedoch sämtliche Verfasser einig, daß der Serumzitratgehalt unverändert bleibt. Die Ursache der von uns beobachteten Änderung der Ziträmie liegt demnach nicht in der Erhöhung bzw. Verminderung des Harnzitratgehalts. Im Laufe unserer, parallel mit vorliegenden Untersuchungen durchgeführten Hundeexperimenten [10] war auf Wirkung von Hydrochlorothiazid eine signifikante Erhöhung des Serumzitratspiegels zu verzeichnen. Demnach hielten wir die erneute klinische Kontrolle dieser widersprechenden Daten für angezeigt.

Nach VODNYÁNSZKY und ÁCS [14] steigt in Rattenleber- und Nieren-

homogenaten die Zitratoxydation auf Wirkung von Hydrochlorothiazid signifikant an. Laut BRODWALL und LAAKE [2] hemmt Acetazolamid in den Tubuli das die Zitratresorption fördernde Enzym. Anhand der Beobachtung, daß sich bei idiopathischer Hyperkalziurie der Sauerstoffverbrauch parallel mit dem Anstieg der Zitraturie vermindert, nahmen letztere Verfasser an, daß zwischen den beiden Prozessen ein kausaler Zusammenhang besteht.

Material und Methodik

Die Untersuchungen erfolgten bei hypertonischen, mit Hydrochlorothiazid behandelten erwachsenen Kranken mit normalem Kalziumstoffwechsel. Menstruierende Frauen wurden nur in blutungsfreien Perioden untersucht. Während der Versuchsperiode erhielten die Patienten eine Diät mit konstantem (täglich 18—20 mÄq) Kalziumgehalt. Einige Untersuchungen wurden bei an Hypo- bzw. Hyperparathyreose oder einer anderen Kalziumstoffwechselstörung leidenden Kranken durchgeführt. Nach Bestimmung des anfänglichen Zitratspiegels und des Zitratgehalts des 24-Stunden-Harns wurde den Patienten 3 Tage hindurch 100 mg Hydrochlorothiazid/Tag oder 250 mg Acetazolamid/Tag verabfolgt. Die Serum- und Harnzitratkonzentrationen wurden am dritten Tag der Diuretikumverabfolgung sowie drei Tage später bestimmt. Danach erhielt ein Teil der Patienten zwecks Herbeiführung einer metabolischen Azidose 3 Tage hindurch eine ketogene Diät, wonach Serumzitratspiegel und Zitratausscheidung abermals bestimmt wurden. In einigen Fällen wurde auch die Kalium-, Natrium-, Chlor- bzw. Natriumchlorid-Konzentration im Serum und der 24-Stunden-Harn bestimmt.

Kontrollhalber wurde der Harnzitratgehalt bei 20 an gemischter Diät gehaltenen Kranken, die keine Medikamente erhielten, 3—7 Tage hindurch täglich bestimmt.

Die Zitratbestimmung erfolgte mit der Methode von TAUSSKY und SHORR [12], die übrigen Elektrolytbestimmungen führten wir mit den üblichen Routinemethoden durch. Zur statistischen Bewertung diente die »*t*«-Test-Einstichprobe.

Ergebnisse

Die Resultate der bei 20 Kranken an aufeinander folgenden Tagen durchgeführten Zitratbestimmungen veranschaulicht Tabelle I. Die spontane Streuung beträgt 39 mg/24 St., die aus den individuellen Randwerten berechnet wurde.

In Tabelle II ist die Gestaltung des Zitratspiegels unter experimentellen Verhältnissen dargestellt. In Anbetracht dessen, daß zwischen Männer und Frauen bzw. den mit Hydrochlorothiazid bzw. Acetazolamid behandelten Gruppen keinerlei Unterschiede vorlagen, wurden die Ergebnisse in den Tabellen gemeinsam dargestellt.

Der durchschnittliche Ausgangswert des Serumzitratspiegels stimmte mit den anläßlich unserer früheren Untersuchungen bei Normalpersonen ermittelten Resultaten überein [1]. Die Verabfolgung von Saluretika hatte auch in dieser Versuchsserie — ähnlich wie in unseren früheren Experimenten — die signifikante Verminderung der Serumzitratkonzentration zur Folge. Auf Wirkung der ketogenen Diät war diese Verminderung noch ausgeprägter. Drei Tage nach Einstellung der Saluretikaverabreichung ließ sich eine nicht signifikante Erhöhung des Serumzitratspiegels beobachten.

Tabelle I

Werte der Zitratausscheidung

Name	Anzahl der Bestimmungen (Tage)	Zitratausscheidung	
		Durchschnitt	Randwerte
		mg/24 St.	
R. P.	6	352	315—390
S. K.	6	226	182—280
B. T.	5	229	210—266
K. H.	3	197	185—208
K. Sz.	6	268	264—320
G. K.	6	262	232—312
J. H.	4	242	250—360
M. K.	6	255	200—320
M. S.	6	242	180—307
K. K.	6	266	227—331
I. Ny.	5	222	167—276
B. Sz.	5	244	186—300
Gy. B.	6	271	225—320
I. K.	7	309	270—375
I. N.	6	268	240—320
J. H.	5	274	248—322
J. K.	6	259	240—286
B. T.	5	257	230—338
I. B.	4	238	208—264
G. S.	5	242	224—270

Tabelle II

Gestaltung des Serumzitratspiegels auf Wirkung von Saluretika

		Anzahl der Bestimmungen (Anzahl der Kranken)	Randwerte	Durchschnittswert	Statistische Bewertung
			mg%		
1.	Vor Verabfolgung der Saluretika	56	1,40—3,6	2,36±0,06	1 : 3 = $p<5\%$
2.	Während Verabfolgung der Saluretika	35	0,71—3,1	2,10±0,08	1 : 4 = $p<1\%$
3.	Nach Verabfolgung der Saluretika	42	1,20—3,0	2,22±0,07	2 : 4 = $p<0{,}1\%$
4.	Nach ketogener Diät	6	1,00—1,9	1,37±0,11	3 : 4 = $p<0{,}01\%$

Tabelle III

Zitratausscheidung im Harn

		Anzahl der Bestimmungen	Randwerte	Durchschnittswert	Statistische Bewertung
			mg/24 St.		
1.	Vor Verabfolgung der Saluretika	24	26,0—336,0	178,2±9,5	2 : 4 = p<1%
2.	Während Verabfolgung der Saluretika	13	39,0—462,0	200,0±25,0	3 : 4 = p<0,01%
3.	Nach Verabfolgung der Saluretika	14	26,0—563,0	264,0±40,0	
4.	Nach ketogener Diät	10	68,2—240,0	148,0±17,0	

Wie in Tabelle III ersichtlich, vollzog sich während der Saluretika-Zufuhr eine gleichmäßige und signifikante Erhöhung der im 24-Stunden-Harn entleerten Zitratmenge. Auf Wirkung der ketogenen Diät war im Verhältnis zu dem während und nach Hydrochlorothiazidverabfolgung erreichten Niveau eine signifikante Verminderung der Zitratausscheidung zu verzeichnen.

Die bei den an irgendeiner Kalziumstoffwechselstörung leidenden Kranken ermittelten Resultate veranschaulicht Tabelle IV.

Die Angaben der Tabelle IV sprechen dafür, daß die Änderung der Nebenschilddrüsenfunktion eine von der Norm abweichende Gestaltung der Ziträmie und Zitraturie zur Folge hat. Während der Serumzitratspiegel bei Hyperparathyreose, ähnlich wie bei Euparathyreose abnimmt, kommt es auf Wirkung der ketogenen Diät zur Erhöhung der Zitratkonzentration; der Harnzitratgehalt weist keine charakteristischen Veränderungen auf. Bei den Hypoparathyreotikern gestaltete sich der Serumzitratspiegel im Verhältnis zu den Hyperparathyreotikern in umgekehrter Weise. Die Ziträmie stieg an, während die ketogene Diät eine Verminderung der Werte zur Folge hatte. Die Zitratausscheidung war — ähnlich wie bei den Personen mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion — vermindert oder unverändert. Bei idiopathischer Hyperkalziurie waren, unabhängig von der Funktion der Nebenschilddrüse, keine charakteristischen Veränderungen des Serumzitratspiegels bzw. der Zitratausscheidung vorzufinden; im Einklang mit den Angaben von Brodwall und Laake [2] ließ sich bei diesen Kranken lediglich die bedeutende Erhöhung der Basalausscheidung beobachten.

Da die Zitratausscheidung durch die Natrium- bzw. Kaliumausscheidung beeinflußt wird, haben wir in einigen Fällen auch diese Werte sowie die Chloridausscheidung bestimmt (Tab. V).

Die ermittelten Werte entsprachen unseren Erwartungen, indem die K- und Na-Ausscheidung auf Wirkung von Saluretika bedeutende Abweichungen aufwies (bei den Patienten M. K. und E. A. klang die diuretische Phase offen-

Tabelle IV

Gestaltung des Serumzitratspiegels und der Zitratausscheidung bei den an Dysparathyreose oder an Kalziumhaushaltstörung leidenden Kranken auf Wirkung von Diuretika

Name	Diagnose	Serumzitratspiegel			Harnzitratgehalt			Tubuläre Phosphor Resorption (TRP)
		vor Saluretika	nach Saluretika	nach ketogener Diät	vor Saluretika	nach Saluretika	nach ketogener Diät	
		mg %			mg/24 St.			%
J. H.	Hypoparathyreose	1,4	2,1	1,7	239,0	172,2	176,0	94,0
J. V.	Hypoparathyreose	1,6	2,6	1,2	243,0	186,0	126,0	
I. B.	Hypoparathyreose	2,4	2,3	1,5	295,0	319,0	142,0	92,0
J. T.	Hypoparathyreose	1,7	1,8	1,5	186,0	32,0	420,0	88,0
Gy. G.	Hyperparathyreose	3,6	2,1	2,9	369,0	156,0	169,0	78,0
J. R.	Hyperparathyreose	3,1	2,2	2,9	294,0	353,0	297,5	
M. N.	Osteomalacia mit sec. Hyperparathyreose	2,6	2,1	2,8	78,2*	58,8	21,2	
E. A.	Renale tubuläre Azidose	2,1	2,1	2,7	90,0	200,0	240,0	57,0
L. V.	Idiopathische Hyperkalziurie	2,4	2,3	—	369,0	420,0		

* Wegen technischen Gründen lediglich 6stündige Werte

Tabelle V

K-, Na- und NaCl-Gehalt im Serum sowie im 24-Stunden-Harn vor (A) und nach (B) Saluretikaverabfolgung

Name		Serum					Harn				
		K	Na	Cl	Ca	Zitrat mg%	K	Na	Cl	Ca	Zitrat mg%
		mÄq/1					mÄq/1/24 Stunden				
L. K.	A	4,4	135,0	110,0	5,2	2,4	36,0	60,0	—	15,0	5,7
	B	3,8	135,0	100,0	4,6	1,3	53,0	147,0	159,0	7,5	5,0
M. K.	A	4,2	134,0	105,0	4,8	2,1	35,0	125,0	—	9,2	4,4
	B	3,3	137,0	100,0	5,0	2,4	17,9	79,0	129,0	4,3	3,2
M. B.	A	4,1	138,0	104,0	4,8	2,1	22,3	68,0	—	7,4	2,0
	B	4,0	134,0	99,7	5,1	1,9	40,0	145,0	139,0	8,0	2,2
E. A.	A	4,4	138,0	98,0	5,0	1,9	16,5	106,0	109,5	6,5	0,4
	B	6,1 (?)	133,0	102,0	4,6	2,3	19,2	39,5	27,4	8,3	1,4

sichtlich bereits ab); dem Anschein nach besteht zwischen der gesteigerten Kationenausscheidung und dem Maß der Zitratausscheidung keine Parallelität, so daß die Annahme, daß die auf Wirkung der Saluretika beobachtete Serum- und Harnzitratspiegeländerung die Folge der gesteigerten Kationenbindung sein könnte, keineswegs begründet erscheint.

Besprechung

Der spontane Streuungswert muß bei der endgültigen Bewertung nicht berücksichtigt werden, da in den Ergebnissen der paarweise durchgeführten Untersuchungen sämtliche Schwankungen automatisch zum Ausdruck kommen.

Anhand der in den Tabellen II—IV dargestellten, in der Mehrzahl der Fälle signifikante Abweichungen aufweisenden Angaben läßt sich abermals feststellen, daß beim Menschen auf Wirkung von Saluretika eine einheitliche Verminderung der Ziträmie zu beobachten ist. Diese Erscheinung kann bei den Patienten mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion mit der Erhöhung der Zitraturie, mit der Hemmung des in der intratubulären Resorption teilnehmenden Enzyms [2] sowie mit der sich im Nierengewebe abspielenden gesteigerten Zitratoxydation [14] erklärt werden. Die Anteilnahme dieser Faktoren weist auf die intrazelluläre, enzymhemmende Wirkung der Saluretika hin. Es sei jedoch erwähnt, daß Morrisey und Mitarb. [8] ausschließlich durch saluretikabedingtes Ansäuern keine gesteigerte Zitraturie erzielen konnten. Im auffallenden Gegensatz zu dieser Angabe steht die Wirkung der durch ketogene Diät ausgelösten pH-Verschiebung. In Anbetracht dessen, daß sich in diesen Fällen parallel mit der signifikanten Verminderung der Zitratausscheidung auch die Ziträmie vermindert, dürfte die Erklärung der beobachteten Wirkung in der gesteigerten Oxydation innerhalb der tubulären Zellen, in der Hemmung des die Resorption durchführenden Enzyms und in der allgemeinen Verminderung der Zitrogenese liegen. Annehmbar handelt es sich hierbei auch um die Regulationsstörung der entsprechenden Organe (Parathormon und/oder Thyrocalcitonin); diese Annahme unterstützen die bei an Parathyreoidendysfunktion leidenden Kranken beobachtete, von der Norm abweichende Gestaltung der Ziträmie und Zitraturie sowie die in Hundeexperimenten vorgefundenen, nach Thyreoparathyreoidektomie entstandenen, grundlegenden Änderungen des Zitrathaushalts [10].

Anhand der Vergleichung des Serumspiegels und der Ausscheidung der übrigen Elektrolyte konnte nicht darauf gefolgert werden, daß die Veränderung des Kalium- und Natriumhaushalts die Ziträmie oder die Zitratausscheidung wesentlich beeinflussen würde.

Im Laufe unserer weiteren Forschungen beabsichtigen wir einerseits die Rolle der Parathyreoidektomie in der Regulierung des Zitratspiegels und der

Zitratausscheidung, anderseits die von dem Menschen abweichenden Oxydationseigenschaften des Hundenierenhomogenats in bezug auf den Zitrathaushalt zu untersuchen.

Herrn J. FISCHER (Biometrisches Institut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften), der die statistischen Berechnungen durchgeführt hatte, wollen wir auch an dieser Stelle unseren aufrichtigen Dank zukommen lassen.

LITERATUR

1. ÁCS, É., KUCSERA, P., MOSONYI, L.: Magy. belorv. Arch. **16,** 3 (1963).
2. BRODWALL, E. K., LAAKE, H.: Acta med. scand. **181,** 725 (1967).
3. ELLIOTT, J. R., FREEMAN, S.: Endocrinology **59,** 196 (1956).
4. GORDON: zit. 8.
5. GROLLMAN, A. P., WALKER, W. G., HARRISON, H. C., HARRISON, H. E.: Amer. J. Physiol. **205,** 697 (1963).
6. LICHTWITZ, A., HIOCO, D., PARLIER, R., DE SÈZE, S.: Presse méd. **69,** 5 und 51 (1961).
7. MARTENSSON, J.: zit. 6.
8. MORRISEY, J. F., OCHOA, M., LOTSPEICH, W. D., WATERHOUSE, CH.: Ann. intern. Med. **58,** 159 (1963).
9. MOSONYI, L.: Orvosképzés **39,** 178 (1964).
10. MOSONYI, L., SZILÁGYI, G., TÓTH, B., STRÓBL, GY.: Im Druck.
11. MUNSON, P. L.: Ann. intern. Med. **64,** 1353 (1966).
12. TAUSSKY, H. H., SHORR, E.: J. biol. Chem. **169,** 103 (1947).
13. THUNBERG, A.: zit. 6.
14. VODNYÁNSZKY, L., ÁCS, É.: im Druck.

Prof. Dr. László MOSONYI
Dr. Éva ÁCS
Orvostovábbképző Intézet,
Budapest XIII. Szabolcs u. 33, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24, (4) pp. 273—277 (1967)

STUDIES ON FAT AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN CORONARY SCLEROSIS

RESPONSE TO GLUCOSE OF ^{131}I-TRIOLEIN TOLERANCE CURVE UNDER NORMAL CONDITIONS AND IN CORONARY DISEASE

By

G. ERDÉLYI, M. STÜTZEL, L. NEMESÁNSZKY and M. VÉGH

THIRD DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST
(DIRECTOR: PROF. S. GERŐ)

(Received January 18, 1967)

^{131}I tolerance test has been carried out in healthy subjects and in patients with coronary disease including a special group with a history of myocardial infarction. The test was repeated by administering orally 100 g glucose 5 hours after the ingestion of ^{131}I-triolein. Activity in whole blood and in the trichloroacetic acid precipitate was measured 5, 6 and 8 hours after the ingestion of triolein. The 6-hour measurements revealed a glucose-induced fall in the activity in healthy subjects and an increase in the patients with coronary disease. The response to glucose at 8 hr. was not distinctive of any of the groups.

The prevalence of atherosclerosis in diabetic subjects is a well-known fact which has suggested the possibility that beside the metabolism of fats also that of carbohydrates may be affected in atherosclerosis. This suggestion was supported by the abnormal glucose tolerance tests (oral, intravenous, combined with insulin, cortisone, etc.) [1—10], as well as by epidemiologic studies on large populations [11—19].

It has also been demonstrated that chronic administration of simple carbohydrates (glucose, fructose and saccharose) leads to an elevation of the lipid, particularly the triglyceride level in serum, in all likelihood by enhancing lipogenesis [20—31], while carbohydrate restriction leads to a reduction of serum lipids [32].

In contrast, a single dose of glucose causes a decrease of the serum lipid level [33, 34] and of alimentary lipaemia [35—38]. A reduction in the blood level of lipid-bound ^{131}I-triolein activity when the oil had been administered orally together with glucose, has been found by BERKOWITZ [38] in healthy individuals and by TURNER [39] in dogs.

In view of this evidence it seemed of interest to study the effect of a single dose of glucose on the activity of ^{131}I-triolein in the blood of patients with coronary disease, a condition of which an abnormal ^{131}I-triolein tolerance curve is characteristic [40].

Material and methods

The material consisted of 14 healthy individuals (5 males, 9 females, age between 17 and 67 years), 15 individuals with a history of myocardial infarction (12 males, 3 females, between 37 and 67 years), and 11 individuals with coronary disease without any indication of

myocardial infarction in the history (6 males, 5 females, between 39 and 75 years). The criteria of coronary disease and of past episodes of infarction were provided by the history, physical examination, ECG and laboratory findings. The interval between past episodes of myocardial infarction and the present investigations was more than one year.

The thyroid was blocked by administering 5 drops of Lugol's solution three times daily during the three days preceding the investigations. On the day of the test the fasting subjects were fed an oil—milk mixture containing ^{131}I-triolein-monochloride with an activity of 50 to 80 μC (0.5 ml oil per kg body-weight in 300 ml milk).

Two tests were performed on each person. The first was to determine the ^{131}I activity in whole blood as well as in the trichloroacetic acid (TCA) precipitate 5, 6 and 8 hours after the intake of ^{131}I-triolein. After 3 days the procedure was repeated with the addition of 100 g of glucose by mouth 5 hours after the intake of oil.

The ^{131}I activity of the whole blood was assayed in 4 ml samples. For the measurement of lipoprotein activity, the proteins were precipitated with trichloroacetic acid in the presence of potassium iodide according to the method of BERES [41]. In order to achieve more reliable conditions for detection, samples of 4 ml were used instead of 1 ml, with the adequate amount of the reagents. For the measurement of activity a well-type thallium-activated sodium iodide crystal of 5 ml capacity was used.

The 5-hour values were considered 100% and those obtained subsequently were expressed in the percentage of this value.

Results

In normal persons glucose administration resulted in a reduction of the mean values of the 6-hour activity both in the whole blood and in the TCA precipitate, this latter being significant. In contrast, a marked increase of the corresponding figures was found in the groups with coronary sclerosis, still more in those with a history of infarction. The increase in the activity in both the whole blood and in the TCA precipitate was markedly significant in the patients with coronary sclerosis and highly significant in those with infarction. The differences in the 8-hour values failed to reach statistical significance (Table I). Opposite changes were found in response to glucose in the normal group and in

Table I

		6-hour values			8-hour values		
		^{131}I-triolein	^{131}I-triolein + glucose	significance	^{131}I-triolein	^{131}I-triolein + glucose	significance
Norm.	blood	111.5±35.7	95.2±22.1	p>5%	85.9±22.7	73.4±33.5	p<5%
	TCA	131.1±69.7	88.6±20.0	p<5%	55.8±36.6	41.0±25.1	p<5%
Infarct.	blood	98.0±11.3	117.7±17.6	p<0.1%	85.9±13.9	88.1± 9.9	p>5%
	TCA	93.3±37.0	152.7±52.7	p<0.1%	67.4±17.9	63.7±27.6	p>5%
Cor. scler.	blood	95.2±20.1	107.7±18.5	p<1%	83.7±27.4	79.2±19.7	p>4%
	TCA	90.6±43.2	134.6±41.0	p<1%	65.9±48.5	55.1±26.8	p>7%

patients with coronary disease. This is illustrated by Fig. 1 whose columns represent the differences between the mean values without the administration of glucose and after its administration. The upward columns represent an increase, those deflected downward indicate a reduction in response to glucose. The figures above the columns indicate the extent of the respective changes.

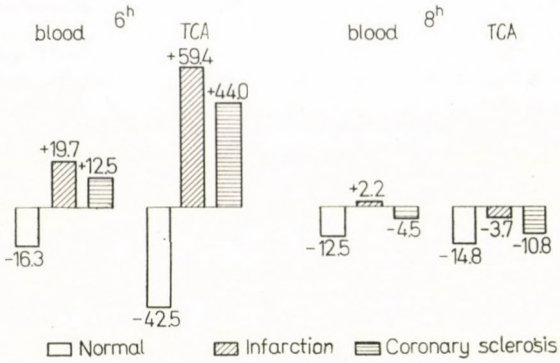


Fig. 1. Changes of activity in whole blood and in TCA-precipitate in response to glucose. The figures above the columns show the differences between the values represented in Table I

Discussion

According to the present findings, the pattern of response to glucose of ^{131}I-triolein-induced alimentary lipaemia in coronary disease differs from that exhibited by healthy subjects. ALBRINK et al. [35, 36] similarly found a decrease in serum triglyceride level in normal persons, when administered glucose several times before and after fat intake. As demonstrated by TURNER [39] alimentary lipaemia induced by ^{131}I-triolein in healthy dogs was less marked if the triolein had been administered together with glucose. BERKOWITZ et al. [38] obtained similar results while using ^{131}I-triolein in case of healthy subjects. According to TURNER glucose might reduce fat absorption either as a hypertonic solution by delaying the emptying of the stomach or as a competitive antagonist of fat phosphorylation. In the present study, glucose was administered 5 hours. after triolein. By choosing this interval we sought to avoid any possible influence of glucose during the phase of absorption of triolein.

When a healthy subject has been fasting for 12 hours., he derives his chief supplies of energy from fatty acids [42—44]; under the conditions of the present experiment this was provided not only by the adipose tissue but also by the ingested oil. Glucose is a more convenient source of energy for the tissues than are fatty acids [44]. Its ingestion may therefore lead to a rapid elimination of fats from the blood stream and to their deposition in the fat stores. Glucose seems to enhance the second phase of this process by means of one of its metabolites, alpha-glycerophosphate [45—48], a compound which forms a component necessary to the esterification of fatty acids into triglyceride in adipose tissue. In accordance with the present interpretation, ALBRINK [35, 36] also incriminates the "metabolic activity of glucose" for the effect on postprandial lipaemia.

Insulin, whose secretion is stimulated by glucose, is probably taking part in the process, partly by enhancing glycolysis and thus also the production of alpha-glycerophosphate, partly by inhibiting the release of fatty acids of the

adipose tissue [49—57]. According to some authors [58—61] insulin may directly increase the elimination of lipids from the blood stream. Recently this effect of insulin has been ascribed to the activation of lipoprotein lipase [62—65]. PERRY [34] found a direct action of i.v. administered glucose on this enzyme. NIKKILÄ [37, 66] claimed that glucose, and especially fructose, would enhance alimentary lipaemia in healthy subjects by supplying alpha-glycerophosphate. In his experiments only fructose was effective in this respect, while in the case of glucose its direct effect was masked by the action of released insulin, which led to a diminution of blood lipid level.

In coronary sclerosis glucose utilization is impaired, as revealed by the protracted blood sugar tolerance curves. On the other hand, alimentary hyperlipaemia is augmented as opposed to that in normal persons. Under these conditions glucose is not expected to cause such a fall of lipid-bound activity in the two groups with coronary disease as it does in healthy subjects. The fact that alimentary hyperglycaemia not only fails to reduce the lipid-bound activity but even leads to increased values may be connected with the insulin insensitivity supposed to exist in coronary disease [9, 67, 68], a claim substantiated by experimental evidence [69, 70]. Accepting NIKKILÄ's theory [37, 66], in case of patients with coronary disease only the direct hyperlipaemic action of glucose could be manifested, while the effect of the secondarily released insulin should be prevented.

Further studies will have to decide what may be held responsible for the effect of glucose as revealed by the present observations.

Acknowledgements. We are indebted to Mr. J. BERÉDI, chemical engineer, for the preparation of triolein, and to the Institute of Mathematical Research of the Hungarian Academy of Sciences for statistical evaluation of results.

REFERENCES

1. WADDEL, W. R., FIELD, R. A.: Metabolism **9**, 800 (1960).
2. SCHRADE, W., BOEHLE, E., BIEGLER, R.: Lancet, **2**, 1409 (1960).
3. WAHLBERG, F.: Acta med. scand. **171**, 1 (1962).
4. SOWTON, E.: Brit. med. J. **1**, 84 (1962).
5. ALEKSANDROW, D., CISWICKA-SNAJDERMAN, M., IGNATOWSKA, H., WOCIAL, B.: J. Atheroscler. Res. **2**, 171 (1962).
6. REAVEN, D., CALCIANO, A. J., CODY, R. M., LUCAS, C. H., MILLER, R.: Circulation **26**, 775 (1962).
7. HADNAGY, CS., SÁNDOR, B.: Geront. Clin. (Basel), **8**, 147 (1966).
8. MAGYAR, K., KRUTSAY, M.: Orv. Hetil. **107**, 2074 (1966).
9. SWAN, D. C., DAVIDSON, P., ALBRINK, M. J.: Lancet **1**, 60 (1966).
10. KINGSBURY, K. J.: Lancet **2**, 1374 (1966).
11. GOHEN, A. M., BAVLY, S., POZNANSKI, R.: Lancet **2**, 1399 (1961).
12. ALBRINK, M. J., LAVIETES, P. H., MAN, E. B.: Ann. intern. Med. **58**, 305 (1963).
13. ANTAR, M. A., OHLSON, M. A., HODGES, R. E.: Amer. J. clin. Nutr. **14**, 169 (1964).
14. YUDKIN, J.: Lancet **2**, 4 (1964).
15. YUDKIN, J., RODDY, J.: Lancet **2**, 6 (1964).
16. YUDKIN, J.: Lancet **1**, 1335 (1963).
17. OSTRANDER, L. D., FRANCIS, T., HAYNER, N. S., KJELSBERG, M. O., EPSTEIN, F. H.: Ann. intern. Med. **62**, 1188 (1965).
18. HERMAN, M. V., GORLIN, R.: Amer. J. Med. **38**, 481 (1965).
19. ALBRINK, M. J.: Ann. intern. Med. **62**, 1330 (1965).

20. Anderson, J. T., Grande, F., Matsumoto, J., Keys, A.: J. Nutr. **79**, 349 (1963).
21. MacDonald, I., Braithwaite, D. M.: Clin. Sci. **27**, 23 (1964).
22. MacDonald, I.: Amer. J. clin. Nutr. **16**, 458 (1965).
23. Antar, M. A., Ohlson, M. A.: J. Nutr. **85**, 329, (1965).
24. Farquhar, J. W., Reaven, C. M., Gross, R., Wagner, R.: J. clin. Invest. **42**, 93 (1963).
25. Cohen, A. M., Teitelbaum, A.: Amer. J. Physiol. **206**, 106 (1964).
26. Kuo, P. T., Basset, D. R.: Ann. intern. Med. **62**, 1199 (1965).
27. Groen, I. J., Balogh, M., Yaron, E., Freeman, J.: Amer. J. clin. Nutr. **18**, 296 (1965).
28. Cohen, A. M., Kaufmann, N. A., Poznanski, R., Blondheim, S. H.: Brit. med. J. **1**, 339 (1966).
29. Kaufmann, N. A., Poznanski, R., Blondheim, S. H., Stein, Y.: Amer. J. clin. Nutr. **18**, 261 (1966).
30. McGandy, R. B., Hegsted, D. M., Myers, M. L., Stare, F. J.: Amer. J. clin. Nutr. **18**, 237 (1966).
31. Tepperman, H. M., Tepperman, J.: Fed. Proc. **23**, 73 (1964).
32. Rifkind, B. M., Lawson, D. H., Gale, M.: Lancet, **2**, 1379 (1966).
33. Havel, R. J.: J. clin. Invest. **36**, 855 (1957).
34. Perry, W. F., Corbett, B. N.: Canad. J. Physiol. Pharmacol. **42**, 353 (1964).
35. Albrink, M. J., Man, E. B.: Amer. J. digest. Dis. **2**, 649 (1957).
36. Albrink, M. J., Fitzgerald, J. R., Man, E. B.: Metabolism **7**, 162 (1958).
37. Nikkilä, E. A., Pelkonen, R.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **123**, 91 (1966).
38. Berkowitz, D., Likoff, W., Spitzer, J. J.: Fed. Proc. **18**, 191 (1959).
39. Turner, D. A.: Amer. J. digest. Dis. **3**, 594 (1958).
40. Erdélyi, G., Keller, L., Balázsi, I.: Acta med. Acad. Sci. Hung. **85**, 19 (1963).
41. Beres, P., Wenger, J., Kirsner, J. B.: Gastroenterology, **32**, 1 (1957).
42. Dole, V. P.: J. clin. Invest. **35**, 150 (1956).
43. Gordon, R. S., Cherkes, A.: J. clin. Invest. **35**, 206 (1956).
44. Gordon, R. S., Cherkes, A., Gates, H.: J. clin. Invest. **36**, 810 (1957).
45. Kerpel, S., Shafrir, E., Shapiro, B.: Biochem. biophys. Acta (Amst.), **46**, 495 (1961)
46. Jungas, R. L., Bell, E. G.: Biochemistry **2**, 383 (1963).
47. Porte, D. Jr., Entenman, C.: Amer. J. Physiol. **208**, 607 (1965).
48. Carlson, L. A.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **131**, 119 (1965).
49. Bierman, E. L., Schwartz, I. L., Dole, V. P.: Amer. J. Physiol. **191**, 359 (1957).
50. Gordon, R. S., Cherkes, A.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **97**, 150 (1958).
51. Bally, P. R., Cahill, G. F., Leboeuf, B., Renold, A. E.: J. biol. Chem. **235**, 333 (1960).
52. Amstrong, D. T., Steele, R., Altszuler, N., Dunn, A., Bishop, J. S., de Bodo, R. C.: Amer. J. Physiol. **201**, 535 (1961).
53. Spitzer, J. J., Hohenleitner, F. J.: J. Lipid Res. **2**, 398 (1961).
54. Fritz, I. B., Kaplan, E.: Amer. J. Physiol. **200**, 1047 (1961).
55. Jungas, R. L., Bell, E. G.: Fed. Proc. **21**, 202 (1962).
56. Mahler, R., Stafford, W. S., Tarrant, M. E., Ashmore, J.: Diabetes, **13**, 297 (1964).
57. Jones, D. P., Arky, R. A.: J. clin. Invest. **44**, 1062 (1965).
58. Rony, H. R., Ching, T. T.: Endocrinology, **14**, 355 (1930).
59. Rony, H. R., Mortimer, B.: Endocrinology **15**, 388 (1931).
60. Waagstein, P. H. D.: Scand. J. clin. lab. Invest. **7**, 15 (1955).
61. Waddel, W. R., Geyer, R. P.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **96**, 251 (1957).
62. Kessler, I. J.: J. Lab. clin. Med. **60**, 747 (1962).
63. Schlierf, G., Kinsell, L. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **120**, 272 (1965).
64. Páv, J., Wenková, J.: Nature (London), **185**, 926 (1960).
65. Schnatz, J. D., Williams, R. H.: Metabolism **11**, 349 (1962).
66. Nikkilä, E. A.: Scand. J. clin. lab. Invest. **18**, Suppl. 92, 76 (1966).
67. Albrink, M. J.: W. Va. med. J. **62**, 298 (1966).
68. Albrink, M. J., Davidson, P. C.: J. lab. clin. Med. **67**, 573 (1966).
69. Wallance-Owen, J., Ashton, W. L.: Lancet **1**, 1226 (1963).
70. Kammerer, L., Bretán, M., Nemesánszky, L., Virág, S., Jakab, L.: Lancet **2**, 1366 (1966).

Dr. Gábor Erdélyi
Dr. Mária Stützel
Dr. László Nemesánszky
Márta Végh

Third Department of Medicine,
University Medical School,
Budapest, VIII. Mező Imre út 17
Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 279—285 (1967)

ÜBER DIE WIRKUNG VON URETERVERSCHLUSS AUF DIE NIERENFUNKTION VON RATTEN

Von

T. HARZA, GY. KÖVÉR und É. SZŐCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT (DIREKTOR: PROF. DR. P. BÁLINT)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT BUDAPEST

(Eingegangen am 25. Januar 1967)

Bei Ratten wurde das Maß der Glomerularfiltration im Normalzustand und während Ureterverschluß bei verschiedener Hydratation untersucht. Die angewandte einfache Methode und der Gang der Berechnung werden beschrieben.

Es wurde festgestellt, daß sich der bei den Kontrolltieren ermittelte Mindest-GFR-Wert von 0,21 ml/min auf Wirkung von Ureterunterbindung auf 0,13 ml/min verminderte. Bei mit physiologischer Kochsalzlösung herbeigeführter Diurese betrug der GFR-Wert 0,13, bei Wasserdiurese 0,11 ml/min. Bei Mannitdiurese machte der GFR-Wert nach Ureterverschluß mindestens 0,023 ml/min aus.

Anschließend werden die Möglichkeiten erörtert, die während Ureterverschluß die Glomerularfiltration zu sichern vermögen.

Die Verschließung des Ureters führt Harnstauung und Druckanstieg in den Harnwegen herbei. Der Druckanstieg wird vom Pyelum auf die intratubuläre Flüssigkeit übertragen, was die Erhöhung des intrarenalen Drucks zur Folge hat [8]. Die Erscheinung, daß die Glomerularfiltration nach Ureterverschluß nicht vollkommen aufhört [1, 9, 14], findet ihre Erklärung darin, daß die tubuläre Resorption die zustandegekommene intrarenale Druckerhöhung herabsetzt [10]. Die Messung der Filtration nach Ureterverschluß erfolgt auf indirektem Weg, indem die Inulin- bzw. Kreatininextraktion mit dem Wert der durch die Niere strömenden Plasmamenge multipliziert wird [3, 19]. Die operative Freilegung des Nierenhilus kann aber eine Verletzung der Lymphgefäße herbeiführen und auf diese Weise die Veränderung der intrarenalen Reabsorption zur Folge haben.

Unser Ziel war die Ausarbeitung einer Methode, mit deren Hilfe die sich während des Ureterverschlusses abspielenden Veränderungen ohne die Verletzung der Nerven- bzw. Gefäßversorgung der Niere und der Lymphströmung untersucht werden können. Anschließend stellten wir uns die Frage, welchen Einfluß die Zufuhr von Lösungen mit verschiedener Osmolalität auf die Nierenfunktion nach Ureterverschluß ausübt.

Methodik

Die Experimente erfolgten an 150—250 g schweren männlichen, aus eigener Zucht stammenden Wistar-Albinoratten in Pentobarbitalnarkose. Die Tiere wurden in 5 Gruppen eingeteilt. Die zur ersten und zweiten Gruppe gehörenden Tieren wurden nicht behandelt. Die Tiere der dritten Gruppe erhielten in die Schwanzvene physiologische Kochsalzlösung (isosmotische Hypervolämie), die der vierten Gruppe 2,5%ige Glukoselösung (hyposmotische

Hypervolämie), während den Ratten der fünften Gruppe eine 10% Mannit enthaltende physiologische Kochsalzlösung (hyperosmotische Hypervolämie) verabreicht wurde. Die Menge der zugeführten Lösung entsprach in sämtlichen Fällen 3% des Körpergewichts. 30 Minuten nach Verabfolgung der Lösungen wurde bei sämtlichen Tieren die Blase mittels Medianlaparotomie freigelegt. In die Blase der zur ersten Gruppe gehörenden Tiere wurde zwecks Harnsammlung eine dünne Kunststoffkanüle fixiert, bei den Ratten der übrigen Gruppen wurden beide Harnleiter oberhalb der Blase unterbunden. Nach 30 min erhielten sämtliche Tiere i.v. 100 mg Inulin in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Nach anderthalb Stunden wurde die Blase der Tiere der Gruppe I mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig durchgespült und die Spülflüssigkeit mit dem gesammelten Harn vereinigt. Danach wurden sämtliche Tiere durch die Aa. carotides entblutet und das Blut in ein Heparin enthaltendes Gefäß aufgenommen. Durch Weiterführung des laparotomischen Schnitts wurden sodann die Nieren freigelegt und bei den Gruppen II—V der Nierenverschluß kontrolliert. Nach Durchtrennung der Hilusgebilde kam es zur vorsichtigen Dekapsulation der Nieren, wobei darauf geachtet wurde, daß der Harn aus den Harnwegen nicht herausfließe. Die beiden Nieren wurden mitsamt dem sich bis zum Verschluß erstreckenden Ureterabschnitt in ein graduiertes Reagenzglas gelegt.

Beide Nieren, 1 ml des zentrifugierten Plasmas sowie 2 ml 100 mg Inulin enthaltende physiologische Kochsalzlösung (verabfolgte Inulindosis) wurden mit 2 ml 10%iger NaOH-Lösung im siedenden Wasserbad zerstört.

Nach Zerstörung der Gewebe wurde das Eiweiß in den in entsprechender Weise verdünnten Lösungen mit 10%iger $ZnSO_4$-Lösung präzipitiert und das Inulin im Filtrat nach LITTLE bestimmt.

Berechnung

Der Inulingehalt des Plasmas, des Harns und der beiden Nieren wurde bestimmt. Wird aus dem Wert der zugeführten Inulinmenge die mit dem Harn ausgeschiedene bzw. die sich in den Nieren gespeicherte Inulinmenge subtrahiert, erhält man die im extrazellulären Raum des Tieres befindliche Inulinmenge. Durch Dividierung dieses Wertes mit der Inulinkonzentration des Plasmas kann der extrazelluläre Raum der Ratte ermittelt werden.

Anhand der Annahme, daß das filtrierte Inulin bei der ersten Gruppe mit dem Harn restlos ausgeschieden wurde und bei den anderen vier Gruppen sich in den Nieren und Harnwegen restlos ablagerte, gelangten wir zur Folgerung, daß durch Dividierung des Harninulingehalts (Gruppe I) bzw. des Inulingehalts der Nieren und der Harnwege (Gruppen II—V) mit dem Zeitfaktor und der durchschnittlichen Plasmakonzentration der Inulin-Clearance-Wert ermittelt werden kann. Falls im Zeitpunkt t die Inulinkonzentration des Plasmas $c(t)$ mg/ml beträgt, so ist die durchschnittliche Plasmakonzentration

$$\bar{c} = \frac{\int_0^{90} c(t)dt}{90} \tag{1}$$

und demnach die Clearance (C)

$$C = \frac{M}{90\,\bar{c}}, \tag{2}$$

wobei M die während der 90-min Versuchsperiode mit dem Harn ausge-

schiedene Inulinmenge bzw. bei den Tieren mit Ureterverschluß die in den Nieren gespeicherte und in den Harnwegen abgelagerte Inulinmenge bedeutet.

In Anbetracht dessen, daß das Inulin aus dem Plasma einerseits in Richtung des interstitiellen Raums diffundiert, anderseits durch die Glomerula filtriert wird, ergibt die Funktion $c(t)$ eine Kurve von annähernd exponentiellem Verlauf.

Unter Anwendung der Bezeichnungen $c(90) = c_{90}$ und $c(0) = c_0$ lautet die Formel der Konzentrationskurve:

$$c(t) = c_0\, 10^{\frac{t}{90} \lg \frac{c_{90}}{c_0}} = c_0 \left(\frac{c_{90}}{c_0}\right)^{\frac{t}{90}}. \tag{3}$$

Wird $c(t)$ in Gleichung (1) durch Gleichung (3) ersetzt, so lautet die Formel nach der Integrierung

$$\bar{c} = \frac{c_{90} - c_0}{\lg c_{90} - \lg c_0} \lg e\,.$$

Auf Grund der Formel (2) ergibt sich der Clearance-wert somit aus der Formel

$$C = \frac{M}{90 \lg e} \; \frac{\lg c_{90} - \lg c_0}{c_{90} - c_0}\,.$$

Zur Berechnung der Clearance ist die Kenntnis der Plasmakonzentration zu den Zeitpunkten $t = 0$ und $t = 90$ erforderlich. Den letzteren Wert ergibt die analytisch bestimmte Inulinkonzentration, während der ersterwähnte Wert in Kenntnis der zugeführten Inulinmenge berechnet werden kann, wobei der Plasmaraum als 5% des Körpergewichts angenommen wird. Bei dieser Berechnung wird die GFR untergeschätzt, weil sich die durchschnittliche Plasmakonzentration höher gestaltet als der tatsächliche Wert, d.h. daß man eigentlich die untere Grenze der Glomerularfiltration erhält. Wird bei der Berechnung der Initialkonzentration des Inulins angenommen, daß sich das gesamte Inulin unmittelbar im ganzen interstitiellen Raum verteilt, so rechnet man mit einer, im Verhältnis zu den tatsächlichen Verhältnissen niedrigeren Inulinkonzentration, d.h. daß die Inulin-Clearance übergeschätzt wird und das Ergebnis den oberen Grenzwert darstellt.

Die Ergebnisse beziehen sich auf 100 g Körpergewicht.

Ergebnisse

Tabelle I enthält die unteren Grenzen der GFR-Werte.

Bei den Kontrolltieren betrug der Filtrationswert mindestens 0,21 ml/min/100 g Körpergewicht. Am Ende des Experimentes machte der extra-

Tabelle I

		Zahl der Tiere	Inulin-Clearance, ml/min/100 g Körpergewicht		Extrazellularraum, % Körpergewicht	
			Durchschnitt	S. D.	Durchschnitt	S. D.
	Kontrolltiere	20	0,21	0,035	23,5	15,0
Tiere mit verschlossenem Ureter	Ohne Belastung	7	0,13	0,036	23,9	12,8
	Physiologische Kochsalzlösung	16	0,13	0,019	24,1	14,4
	2,5%ige Glukoselösung	24	0,11	0,021	23,5	12,4
	10%ige Mannitlösung	15	0,023	0,009	24,0	14,5

S.D. = Standarddeviation

zelluläre (Inulin-) Raum der Tiere 23,5% des Körpergewichts aus. In der zweiten Gruppe, in der während des Experiments lediglich der Ureter unterbunden wurde, war der Wert der Glomerularfiltration 0,13 ml/min/100 g Körpergewicht. Bei den Tieren der dritten Gruppe, die physiologische Kochsalzlösung erhielten, betrug der GFR-Wert während des Ureterverschlusses 0,13 ml/min/100 g Körpergewicht. Der Extrazellularraum machte 24,1% des Körpergewichts aus.

Bei den Tieren der vierten Gruppe, bei denen eine hyposmotische Hypervolämie herbeigeführt wurde, waren die Ergebnisse wie folgt: Inulin-Clearance: 0,11 ml/min/100 g Körpergewicht, Extrazellularraum am Ende des Experiments 23,5% des Körpergewichts.

Bei den letzterwähnten drei Gruppen war zwischen den ermittelten Ergebnissen — GFR bzw. Extrazellularraum — kein Unterschied festzustellen.

Bei der fünften Gruppe wurde die Hypervolämie durch Verabreichung einer 10%igen Mannitlösung zustandegebracht. Ergebnisse: Glomerularfiltrat: 0,023 ml/min/100 g Körpergewicht, Extrazellularraum: 24% des Körpergewichts. Die obere Grenze des GFR-Wertes betrug in der Kontrollgruppe 0,58 ml/min/100 g Körpergewicht, nach Unterbindung des Ureters ohne Belastung 0,34 ml/min/100 g Körpergewicht, auf Wirkung physiologischer Kochsalzlösung 0,30 ml/min/100 g Körpergewicht und bei durch 2,5%ige Glukoselösung herbeigeführter Diurese 0,048 ml/min/100 g Körpergewicht.

Besprechung

Die von mehreren Verfassern bei Ratten nebst freiem Harnabfluß durchgeführten Inulin-Clearance-Bestimmungen ergaben folgende Resultate: DICKER und HELLER [5] 0,351 ml/min/100 g Körpergewicht, FRIEDMAN und LIVINGSTONE [6] 0,27 ml/min/100 g Körpergewicht, FRIEDMAN und Mitarb. [7] 0,36

ml/min/100 cm² Körperoberfläche. Laut MUNTWYLER und GRIFFIN [17] beträgt der GFR-Wert anhand der exogenen bzw. endogenen Kreatinin-Clearance 0,72 bzw. 0,62 ml/min/100 g Körpergewicht. PULTZ und Mitarb. [18] fanden auf Grund der Mannit-Clearance einen Wert von 0,65 ml/min/100 g Körpergewicht. In unseren vorangehenden Experimenten [12] bestimmten wir die Inulin-Clearance bei Ratten mit einer anderen Methode und erhielten dabei einen Wert von 0,285 ml/min/100 g Körpergewicht. Die in vorliegender Versuchsserie ermittelte Inulin-Clearance von 0,21 ml/min/100 g Körpergewicht war etwas niedriger als die in der Literatur mitgeteilten Werte. Dies ist die logische Folge des Umstandes, daß bei der Berechnung der durchschnittlichen Plasmakonzentration die Funktion $c(t)$ für eine Kurve von monoexponentiellem Verlauf betrachtet wurde, obwohl dieselbe die Resultante von mindestens zwei exponentiellen Komponenten ist. Der sich aus dieser Vereinfachung ergebende Fehler ist desto kleiner, je niedriger die Glomerularfunktion ist, woraus folgt, daß der relative Fehler der errechneten Inulin-Clearance — im Falle der Berücksichtigung der unteren Grenzen — bei der Kontrollgruppe am höchsten und bei den mit Mannit behandelten Tieren am niedrigsten ist. Der Umstand, daß wir uns bei der Deutung der Ergebnisse auf die unteren Grenzwerte der GFR stützten, findet seine Erklärung darin, daß dieser Wert von 0,21 ml/min dem mit der anderen Methode ermittelten Wert von 0,285 ml/min näher liegt als der obere Grenzwert von 0,58 ml/min. Da der bei der Berechnung der GFR begangene Fehler selbstverständlich sämtliche Werte in identischer Richtung beeinflußt, dürfen die in den verschiedenen Gruppen ermittelten Resultate berechtigt verglichen werden.

Anschließend sei erwähnt, daß die geschilderte Methode — wie darauf die Beschreibung des Berechnungsverfahrens hinweist — den Durchschnittswert der während der Versuchsperiode bestehenden GFR ergibt und sich zur genauen Registrierung der Dynamik der sich während des Ureterverschlusses entwikkelnden Prozesse nicht eignet.

Nach Ureterverschluß hört die Filtration in den Nieren nicht auf, da ein Teil der filtrierten Flüssigkeit entweder in den Tubuli [4] oder durch die Lymphgefäße des Pyelums und Ureters [16] oder durch die pyelovenösen Wege [13] reabsorbiert werden kann.

In unseren Experimenten betrug die Inulin-Clearance bei den Tieren nach Ureterverschluß ohne Belastung 0,13 ml/min/100 g Körpergewicht. Dies ist mehr als die Hälfte des bei Normalnieren gefundenen Wertes (0,21 ml/min/100 g Körpergewicht). Falls nach Ureterverschluß auch isosmotische Hypervolämie vorlag, betrug die Inulin-Clearance 0,13 ml/min/100 g Körpergewicht, während im Falle hyposmotischer Hypervolämie ein Wert von 0,11 ml/min/100 g Körpergewicht zu verzeichnen war (Tab. I).

Nach Ureterverschluß entsteht in den Harnwegen eine Druckerhöhung, deren Maß der momentanen Glomerularfiltration und dem Ausmaß der Wasser-

reabsorption entsprechend 60—80 mmHg ausmacht. Diese Druckerhöhung wird auf die intrarenalen Gewebe übertragen und komprimiert die Nierengefäße, insbesondere die Venen. Bei Nieren mit intakter Nervenversorgung führt die akute Verschließung des Ureters in situ nicht zur Verminderung der Nierendurchblutung [19, 15]. Dies ist nur in dem Fall möglich, wenn die postglomeruläre, annehmbar venöse Widerstandserhöhung durch die präglomeruläre Widerstandsverminderung kompensiert wird. Die Erweiterung der afferenten Arteriolen hat den Anstieg des effektiven Filtrationsdrucks zur Folge; dies erklärt gleichzeitig auch die nach Ureterverschluß erhaltenen hohen Inulin-Clearance-Werte.

Der Erscheinung, daß der während des Ureterverschlusses in den Harnwegen entstehende Druck höher sein kann als der in der Normalniere herrschende Filtrationsdruck, liegt annehmbar auch die Erweiterung der Arteriolen zugrunde. Die Reabsorption der filtrierten Flüssigkeit in den Nieren nach Ureterverschluß wird aller Wahrscheinlichkeit nach durch den zustandegekommenen erhöhten Druck gefördert.

Falls der Ureterverschluß länger besteht, führt der hohe intrarenale Druck zu strukturellen Nierenschädigungen, was die Verminderung der Nierendurchblutung zur Folge hat [2].

Isosmotische bzw. hyperosmotische Hypervolämie beeinflußten das Maß der Filtration in den Nieren nach Ureterverschluß nicht.

Bei durch Mannit herbeigeführter Hypervolämie verminderte sich der GFR-Wert während des Ureterverschlusses im Verhältnis zum Normalwert in bedeutendem Maße. Die Erscheinung dürfte folgendermaßen erklärt werden:

1. Das Molekül des Mannits vermag das Tubulusepithel nicht durchzudringen und bindet somit das Wasser osmotisch im Tubuluslumen. Nach Ureterverschluß entwickelt sich in den Harnwegen infolge des erwähnten Mechanismus wahrscheinlich ein bedeutend höherer Druck als in anderen diuretischen Zuständen, weshalb die Glomerularfiltration in bedeutenderem Maße abnimmt.

2. Bei durch Mannit herbeigeführter osmotischer Diurese erhöht sich während des Ureterschlusses die RBF [20]. Nach den Angaben anderer Verfasser bringt Mannit in der Niere Vasodilatation zustande [11]. In Kenntnis dieser Daten ergibt sich die Möglichkeit, daß Mannit durch bedeutende Modifizierung der intrarenalen Kreislaufverhältnisse die Glomerularfiltration herabsetzt.

In unseren Experimenten machte der Wert des extrazellulären (Inulin-) Raums in einer jeden der 5 Gruppen annähernd 23,7% des Körpergewichts aus. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Angaben von White und Rolf [21], nach denen der Inulinraum bei Ratten 20% des Körpergewichts beträgt, annähernd überein, wenn in Betracht gezogen wird, daß unsere Tiere vor dem Experiment eine 3% des Körpergewichts entsprechende Flüssigkeitsmenge i.v. erhielten. Es sei jedoch betont, daß sich die beschriebene Methode zur genauen Be-

stimmung des Extrazellularraums — wie darauf auch die Streuung der Inulinraumwerte hinweist — wegen der sich aus der Berechnungstechnik ergebenden bedeutenden Fehlerquelle (man muß die Differenz zweier, einander nahestehenden Zahlen bilden) nicht eignet.

LITERATUR

1. Babics, A., Rényi-Vámos, F.: Das Lymphgefäßsystem der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie. Akadémiai Kiadó, Budapest 1957.
2. Báilnt, P., Forgács, I.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **246,** 517 (1964).
3. Bálint, P.: Die Nierenclearance. Fischer, Jena 1965.
4. Burns, J. G., Schwartz, E. O.: J. Urol. (Baltimore) **2,** 445 (1918).
5. Dicker, S. E., Heller, H.: J. Physiol. (Lond.) **103,** 449 (1945).
6. Friedman, S. M., Livingstone, C. A.: Amer. J. Physiol. **137,** 565 (1942).
7. Friedman, S. M., Polley, J. R., Friedman, C. L.: Amer. J. Physiol. **150,** 340 (1947).
8. Gottschalk, C. W., Mylle, M.: Amer. J. Physiol. **185,** 430 (1956).
9. Gömöri, P., Láng, E., Takácsy-Nagy, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. **13,** 101 (1959).
10. Gömöri, P., Takácsy-Nagy, L.: Urol. int. (Basel) **10,** 383 (1960).
11. Harvey, R. B.: Amer. J. Physiol. **199,** 31 (1960).
12. Harza, T., Mályusz, M., Szőcs, É.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **31,** 1 (1967).
13. Hinman, F., Brown, R. K.: J. Amer. med. Ass. **82,** 607 (1924).
14. Jancsó, N.: Speicherung, Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955.
15. Kövér, Gy., Tomka, N., Hársing, L.: Физиологический Журнал СССР **52,** 961 (1966).
16. Morrison, D. M.: Brit. J. Urol. **1,** 30 (1929).
17. Muntwyler, E., Griffin, G. E.: Amer. J. Physiol. **173,** 145 (1953).
18. Pultz, A. J., Herrold, M. R., Sapirstein, L. A.: Amer. J. Physiol. **173,** 328 (1953).
19. Schiermeister, J., Schmidt, L., Söling, H. D.: Klin. Wschr. **40,** 883—889. (1962).
20. Thurau, K., Henne, G.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **279,** 156—177 (1964).
21. White, H. L., Rolf, D.: Amer. J. Physiol. **185,** 152—158 (1956).

Dr. Tibor Harza
Dr. György Kövér
Dr. Éva Szőcs

Élettani Intézet, Budapest VIII. Puskin u. 9, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 287—297 (1967)

OXIDIZABLE RESIDUE OF BLOOD SERUM AND SERUM ELECTROLYTES IN HEPATARGIC COMA

By

J. Csapó, J. Budai and G. Nyerges

PATHOPHYSIOLOGICAL LABORATORY (HEAD: J. CSAPÓ),
LÁSZLÓ HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES, BUDAPEST

(Received January 25, 1967)

To reveal the pathomechanism of hepatargic coma, besides the levels of plasma sodium, potassium, chloride and standard bicarbonate, the so-called oxidizable residue of the serum was determined. The oxidizable residue consists of acid and nonacid constituents oxidizable with permanganate, except protein and sugar.

(i) In coma accompanying acute hepatitis the serum sodium, potassium and chloride values are not characteristic. Standard bicarbonate generally remains at a normal level in the early phase of coma; later it falls below this level or, occasionally, remains unchanged in spite of deep coma. In contrast, the oxidizable residue may attain 4- to 5-fold the normal value, but benign disturbances of consciousness may occur without any oxidative disturbance.

(ii) The icteric coma of obstructive origin shows the same characteristics.

(iii) In the course of acute hepatitis, serious vascular decompensation may occur without significant increase in the oxidizable residue.

(iv) The main factor causing increases in the oxidizable residue is an enhanced, yet incomplete, oxidation; another occasional factor is renal failure. The ratio oxidizable residue per nonprotein nitrogen provides information as to whether enhanced oxidation or insufficient excretion is predominant.

The cause of hepartagic coma is still unknown. Among the numerous theories three merit mentioning. Recently, hyperammoniaemia has been thought to be the most important factor. According to this theory the disturbance of consciousness would be due to ammonia intoxication [1, 2]. Some authors have pointed out the significance of respiratory alkalosis [3] which enhances the toxic effect of ammonia on the one hand and inhibits the dissociation of oxyhaemoglobin on the other; the consequent hypoxia would lead to coma by inhibiting the oxidative activity of the brain. Thölen and Bigler [4] attribute the reduced oxidation in the liver and brain of the comatose patient to a direct viral effect; they suggest that this was the reason why oxidation was shifted in the anaerobic direction and stopped at an intermediary stage instead of producing carbon dioxide and water.

In the present study we have investigated whether the disturbances of consciousness in connection with acute hepatitis and with biliary duct obstruction are accompanied by oxidative disturbances or not. Our attention has not been focussed on individual products of oxidation, for these are manifold and partly still unknown. Instead, the total amount of the products of insufficient oxidation, including lactic acid, butyric acid, malic acid, succinic acid, pyruvic acid, acetoin, 2,3-butyleneglycol, *etc.*, was determined. In addition sodium,

potassium, chloride, standard bicarbonate, nonprotein nitrogen, bilirubin and GPT were assayed in the plasma in order to throw light on the correlation between these and the degree of oxidative disturbances.

Methods

Blood has been taken before the drop infusion was started and antibiotics were given. Sodium and potassium were determined with the flame photometer, chloride with a modified VOLHARD method, standard bicarbonate and nonprotein nitrogen according to VAN SLYKE and RAPOPORT, respectively, and the oxidizable residue with a method evolved by us [5]. The values except nonprotein nitrogen, bilirubin and GPT were expressed in mEq per litre. Acid radical residue was calculated by subtracting the bicarbonate + chloride concentrations from the sum of the sodium, potassium, calcium and magnesium concentrations. In this calculation the calcium and magnesium concentration was taken as 5.0 and 2.0 mEq, respectively. Such a simplification was permissible because the fluctuation of the calcium and magnesium values causes no significant error as regards the acid—base equilibrium.

Results

Table I refers to cases of acute hepatitis. The sodium concentration showed a moderate fluctuation both up- and downwards. Only case 9 had an extremely low value. The potassium level ranged from 3.3 to 5.6 mEq, the chloride level between 86 and 108 mEq. A low level of standard bicarbonate indicates either metabolic acidosis or respiratory alkalosis. In our cases the value of standard bicarbonate was near the normal level early in the coma and declined only later, when illness had progressed.

The level of acid radical residue, 25—30 mEq under normal conditions, was mostly elevated. One should, however, consider that this calculated value is significantly influenced by the errors inevitably committed in the determination of the values (Na, K, Cl, *etc.*) from which it is calculated. In fact, the value of acid radical residue equals the sum of the phosphates, sulphates, organic acids and serum proteins. A direct control of this value would require a determination of all these factors, a very laborious work.

In the eleventh column of Table I the oxidizable residue, the most important factor in our study, is presented. Oxidizable residue includes all the oxidizable substances of serum, either acid or nonacid character, except protein and sugar. The level of oxidizable residue rose to 4—5-fold the normal value (about 100 mEq) when coma was progressing. Case 13 in Table I is exceptional. This child died of cerebral oedema before the collapse of metabolism.

Nonprotein nitrogen was elevated: in a few cases to a high degree, in most of the cases moderately. Exceptionally it attained the uremic level. Bilirubin concentration ranged from 11 to 36 mg per 100 ml, GPT from 520 to 1520 units.

In Table II cases that had recovered from acute hepatitis are presented. All these patients were unconscious for a longer or shorter period of time (2—4 days). These cases did not differ from those in the previous group as regards Na,

K, Cl and standard bicarbonate values. Oxidizable residue was moderately elevated in cases 1 and 2 and hardly elevated in cases 3, 4 and 5, indicating that oxidation was significantly altered only in cases 1 and 2. Bilirubin and GPT values were similar to those found in the sera of the cases presented in Table I.

Table III contains cases in which the biliary ducts were obstructed by a tumour or a great number of gallstones. In this group the serum sodium concentration behaved like in the hepatitis group, the potassium level was low in case 2, in the other cases it was normal. Chloride concentration was very low in case 5. Standard bicarbonate was usually low, the acid radical residue level was, correspondingly, high. The oxidizable residue was definitely high though some of the patients, mainly older ones, died before the collapse of metabolism, due to conditions independent of the hepatic lesion such as myodegeneration, severe arteriosclerosis, bronchial asthma, gastric and intestinal haemorrhage, *etc.* Nonprotein nitrogen was not excessively elevated except in case 2. The serum bilirubin level ranged from 12 to 44 mg per 100 ml. GPT was significantly elevated in case 1, in the other cases it hardly exceeded the normal level.

Table IV shows the results of serial tests carried out in the serum of a 15-year-old boy. When he was admitted he had a two-week history of hepatitis; ascites had developed early. On the first four days the patient was fully conscious; the serum oxidizable residue was slightly increased. On the following day the patient was unconscious and the oxidizable residue increased to high values. Standard bicarbonate, owing to the constant drop infusion, remained normal until death.

Table V shows the typical blood findings in comatose cases of different origin. These cases, except the hepatargic and diabetic ones, have already been published [5].

In our first diabetic case the serum bicarbonate value was definitely low and acid radical residue and oxidizable residue were highly elevated. In the second diabetic case the coma was associated with thrombosis of the lienal vein and acute haemorrhagic necrosis of the pancreas. The patient had been unconscious for 36 hours before admission. Blood sugar had reached incredibly high values. The standard bicarbonate value, owing to the high sodium and low chloride level, was hardly reduced in spite of the excessive oxidizable residue. Respiration rate was 20 per minute at the time of taking blood, respiration was not acidotic in character. The urine contained much sugar but no acetone. Acetonuria developed as late as 6 hours after the blood sample had been taken. The patient died 4 hours later.

In a case of chronic nephritis there was severe hyposalaemia, serum potassium level rose to a pathological level, standard bicarbonate was low, the acid radical residue, oxidizable residue and nonprotein nitrogen values reached high level. Similar values were obtained in cases with hepatorenal uremia, except that the serum potassium level was within the normal range. In comatose cases

Table I

Fatal cases of hepatargic coma

Case No.	Initials	Age, year	Diagnosis	Date of blood sampling	Na	K
					mEq per	
1	L. F.	23	A. h.*	Oct. 19	140.0	4.3
2	S. G.	62	A. h.	May 13	133.0	3.3
				May 15	146.5	4.0
3	S. Gy.	8	A. h.	Jan. 21	140.0	4.0
				Jan. 22	137.0	3.7
				Jan. 23	140.0	3.9
4	B. J.	7	A. h.	Dec. 12 a. m.	140.0	3.3
				Dec. 12 p. m.	—	—
5	B. H.	56	A. h.	May 28	141.5	4.5
6	Sz. F.	63	A. h.	March 23	142.0	4.5
				March 24	141.5	4.0
7	M. A.	65	A. h.	May 28	134.0	4.5
				May 29	131.0	3.7
				May 30	137.0	3.4
				June 1	145.0	4.0
				June 2	145.0	4.4
8	D. F.	68	A. h.	Oct. 29	148.0	4.3
				Oct. 30	146.0	5.2
9	K. Gy.	36	A. h.	Oct. 6	122.0	5.0
				Oct. 7	126.0	5.6
10	S. J.	58	A. h.	Feb. 10	145.0	3.3
				Feb. 13	143.0	3.6
11	T. G.	68	A.h.	May 31	138.5	3.6
			bronchial	June 1	140.5	3.5
			asthma	June 2	135.0	4.1
12	S. P.	76	A. h.	Jan. 22	145.0	5.3
			myodegen-			
			eration			
13	R. S.	6	A. h.	Feb. 9	142.0	4.0
			cerebral	Feb. 13	136.0	5.1
			oedema			
14	R. K.	60	A. h.	Apr. 9	133.0	4.7
			uraemia	Apr. 10	136.0	5.1
				Apr. 11	130.0	5.0

* A. h. = acute hepatitis

with acute hepatitis

Cl	Standard bicarbonate	Acid radical residue	Oxidizable residue	Nonprotein N	Bilirubin	GPT Unit
litre serum				mg/100 ml serum		
103	14.3	34	317	59	12	1520
87	25.0	31	207	117	—	—
92	11.6	54	504	189	15	620
90	23.0	37	150	22	—	—
90	27.2	31	222	30	—	—
91	14.0	45	452	57	23	1520
97	24.0	29	258	31	—	—
—	—	—	405	45	11	1520
108	8.7	36	420	72	16	520
93	20.6	40	384	136	—	—
92	16.0	44	500	180	13.6	1310
99	15.3	31	235	99	—	—
97	16.4	28	227	102	—	—
97	19.6	31	266	101	—	—
95	24.0	37	298	123	—	—
93	22.0	41	420	156	14	—
99	21.6	38	248	66	23.4	1310
100	15.0	43	508	121	18.6	—
86	20.5	27	250	66	—	—
86	15.5	37	340	120	29.0	880
104	19.0	32	176	39	18	435
106	16.3	31	298	67	—	—
105	16.7	27	170	92	—	—
103	17.4	31	194	108	—	—
100	9.9	36	323	135	36	510
101	26.7	29	227	43	18	1200
97	24.0	32	170	38	—	—
101	22.0	25	171	43	29	1520
88	17.0	39	298	108	—	—
91	17.5	39	344	190	—	—
91	13.4	38	400	226	29	1200

Table II

Recovered cases of hepatargic coma

Case No	Initials	Age	Diagnosis	Date of blood sampling	Na	K
						mEq per
1	F. T.	5 months	A. h.	Oct. 10	132.5	5.6
				Oct. 21	130.5	5.0
				Oct. 30	—	—
2	H. A.	12 years	A. h.	Sep. 26	140.5	5.5
				Sep. 30	133.0	4.2
3	Sz. L.		A. h.	Apr. 22	139.0	3.1
		42 years		Apr. 23	140.0	3.0
4	M. V.	25 years	A. h.	Jan. 6	142.0	2.8
				Jan. 11	141.0	3.4
5	L. F.	38 years	A. h.	July 14	140.0	4.0

Table III

Fatal cases of hepatargic coma

Case No.	Initials	Age, year	Diagnosis	Date of blood sampling	Na	K
						mEq per
1	H. J.	66	Obstructive jaundice	Oct. 29	148.0	3.6
2	B. R.	74	Obstructive jaundice	July 6	148.0	4.2
				July 7	154.0	2.3
				July 8	154.0	2.7
				July 9	148.5	2.7
				July 10	149.5	2.3
3	N. I.	56	Obstructive jaundice	Dec. 30	143.0	3.9
				Dec. 31	139.0	4.3
4	P. I.	50	Obstructive jaundice	June 25	134.0	3.5
				June 27	138.0	5.2
5	B.A.	61	Obstructive jaundice	Jan. 9	135.5	4.7

with acute hepatitis

Cl	Standard bicarbonate	Acid radical residue	Oxidizable residue	Nonprotein N	Bilirubin	GPT Unit
litre serum				mg/100 ml serum		
101	17.6	26	235	59	10.8	1520
101	18.6	23	195	32	—	230
—	—	—	158	28	—	280
88	22.3	42	202	42	—	—
92	22.0	31	130	44	10.9	1310
99	26.6	23	146	40	—	—
99	23.3	28	154	38	18.0	1100
105	17.5	29	135	27	—	—
101	23.0	27	121	27	11.5	1200
96	26.4	29	172	64	14.0	880

due to obstruction of biliary ducts

Cl	Standard bicarbonate	Acid radical residue	Oxidizable residue	Nonprotein N	Bilirubin	GPT Unit
litre serum				mg/100 ml serum		
102	14.8	41	436	105	22	480
113	8.7	38	228	183	—	—
111	10.6	42	296	198	44	30
109	17.0	38	282	210	—	—
103	16.0	39	226	226	—	—
104	15.0	40	243	230	—	—
105	7.8	41	407	92	—	—
104	16.4	30	266	100	12	105
92	16.0	38	273	102	—	—
97	11.2	42	318	154	32	—
81	10.0	56	522	85	16.5	105

Table IV

Serum values in the course of a fatal case of hepatargic coma

Initials	Age	Diagnosis	Date of blood sampling	Na	K	Cl	Standard bicarbonate	Acid radical residue	Oxidizable residue	Non-protein N	Bilirubin	GPT Unit
				mEq per litre serum						mg/100 ml serum		
B. B.	15 years	A. h.	Feb. 3	132.0	4.3	100	23.4	20	134	35	—	—
			Feb. 4	138.0	4.2	109	21.5	19	104	36	—	—
			Feb. 5	136.5	4.3	106	22.2	20	138	17	—	—
			Feb. 9	141.5	4.8	106	23.2	24	183	52	—	—
			Feb. 10	142.5	4.8	107	21.5	25	218	59	—	—
			Feb. 11	142.5	5.9	103	20.1	32	395	114	20.8	340

Serum protein: 7.7%
albumin: 36.0%
α_1-globulin: 3.0%
α_2-globulin: 5.0%
β-globulin: 4.5%
γ-globulin: 51.5%

Table V

Typical serum values in normal and comatose subjects

Diagnosis	Na	K	Cl	Standard bicarbonate	Acid radical residue	Oxidizable residue	Non-protein N	Bilirubin	GPT Unit	Blood sugar
	mEq per litre serum						mg/100 ml serum			
Healthy	142.0	5.0	103	23.0	28	100	30	0.8	20	80
Diabetes mellitus	137.0	4.7	99	15.0	35	277	77	—	—	309
	153.0	4.3	100	18.0	46	555	122	—	—	1410
Chronic nephritis	126.0	6.3	81	9.0	49	322	310	—	—	—
Hepatorenal uraemia	130.0	5.0	91	13.4	38	400	226	29.0	1200	—
Bacterial toxicosis	147.0	4.3	106	15.0	38	278	118	—	—	—
Acute hepatitis	140.0	3.9	91	14.0	45	452	57	23.0	1520	—

of bacterial toxicosis and septicaemia the levels of serum sodium, potassium and chloride showed no significant deviation from normal; acid radical residue and oxidizable residue were highly, nonprotein nitrogen slightly elevated. In comatose cases of acute hepatitis, though serum sodium and potassium were about normal, the low value of chloride could not prevent the bicarbonate concentration from falling in the presence of the great excess of oxidizable residue.

Discussion

The authors dealing with hepatargic coma distinguish endogenous and exogenous forms, the former being associated with acute hepatitis, the latter with chronic hepatitis complicated with spontaneous or artificial portocaval anastomosis. In the presence of a portocaval anastomosis the ammonia formed in the intestines reaches the circulation without passing the liver; its quantity largely depends on the quality of the food and the bacterial flora of the intestines.

According to former descriptions [1, 2, 3] hepatargic coma is accompanied by hyperammoniaemia, hypopotassaemia and extracellular alkalosis. In coma the blood ammonia concentration is usually high, but sometimes it is not elevated (SHERLOCK [1]). On the other hand, hyperammoniaemia may occur without coma (VANNAMEE *et al.* [3]). According to CASEY's recent investigations [6, 7] the low potassium levels in the serum and in the whole organism are in no relationship with the coma. As regards serum potassium, we have confirmed this view. Several authors (CASEY [6, 7], CHALMERS [8]) found in coma an elevated p_H, although this sometimes was unchanged. They considered the alkalosis to be of respiratory origin and suggested that the excess of ammonia excites the respiratory centre and thus increases the CO_2 loss; this is to some extent, but not completely, compensated by a bicarbonate loss; consequently the blood p_H shifts to the alkaline direction.

According to THÖLEN and BIGLER [4] the disturbances in intermediary metabolism are similar in hepatargic and uraemic coma. It has been known for long that in the blood of patients with hepatargic coma, lactic acid, butyric acid, malic acid, succinic acid and pyruvic acid attain excessive values. High levels are shown by acetoin and 2,3-butyleneglycol, too, owing to the incomplete oxidation of pyruvic acid. THÖLEN and BIGLER attribute the insufficient oxidation in the brain and liver to the direct viral effect.

What conclusion can be drawn from the present investigations? The sodium and chloride values do not exceed those occurring in connection with some diseases which do not affect consciousness, nor can the potassium level account for the coma. The standard bicarbonate value was initially at, or slightly below, the normal level and a significant decline was not observed until the late phase of coma. However, severe disturbances of consciousness may occur in spite of the normal bicarbonate level. The acid radical residue is usually high, owing to the accumulation of organic acids. Considering that the sodium/chloride ratio is an important factor in the regulation of the standard bicarbonate level, a close correlation cannot be expected to exist between standard bicarbonate and acid radical residue.

In the present study the behaviour of the oxidizable residue was of greatest importance. It attained 3 to 5 times higher levels than the normal

value, levels seldom observable in the course of other diseases, and such excessive levels occurred not only in cases of viral hepatitis but also in obstructive jaundice due to tumour or gallstones.

Case 13 in Table I, and cases 3, 4 and 5 in Table II were exceptional. Case 13 died of cerebral oedema, in the other three cases consciousness was not disturbed for more than 2 to 4 days, then the patients recovered. In these cases the coma must have been of other than metabolic origin. Cases 1 and 2 of Table II also recovered; here a moderate rise in the oxidizable residue was soon followed by a decline.

The question arose of the cause of the high oxidizable residue and of the substances involved in it. As mentioned above, accumulation of some well-known acids (lactic, pyruvic) and nonacid organic (2,3-butyleneglycol) substances have been observed by different authors. In addition, a number of unknown substances oxidizable with permanganate can accumulate in the serum. The increased oxidizable residue may be due to an excess production, but the possibility of a disturbed excretion should also be considered. In the case of renal failure, retention is a very important factor. In the case of hepatargic coma nonprotein nitrogen follows the increase of the oxidizable residue to a lesser extent; its rise is caused first of all by increased protein destruction.

The ratio oxidizable residue/nonprotein nitrogen is an index showing that increased production or impaired excretion of incompletely oxidized substances is more pronounced in certain hepatorenal condition, the ratio being relatively low in hepatorenal uraemia.

In our opinion, the high oxidizable residue of the serum in acute hepatitis is due to an increased incomplete oxidation. In the severe phase of hepatargic coma we face a complete failure of oxidation processes due not to a direct viral action but to the severely impaired function of the liver.

It has been mentioned above that in the opinion of some authors hepatargic coma mostly associates with respiratory alkalosis. The pCO_2 and bicarbonate values are relatively low, the p_H is elevated. In our cases a decline of standard bicarbonate was accompanied by a cumulation of organic acids, *i.e.* an excess of oxidizable residue. Unfortunately, the standard bicarbonate value does not reliably reflect the disturbance of oxidation. In the case of high sodium and low chloride levels the standard bicarbonate may remain unchanged even if oxidation products have accumulated in the organism. Thus, if we wish to be properly informed on the oxidative disturbances, in addition to serum sodium, potassium, chloride and standard bicarbonate, serum p_H and pCO_2 values, we should obtain data concerning the quantity of oxidizable substances in the blood.

REFERENCES

1. Sherlock, S.: Amer. J. Med. **24,** 805 (1958).
2. Phear, E. A., Sherlock, S., Summerskill, W. H. J.: Lancet **1,** 836 (1955).
3. Vannamee, P., Popell, J. W., Glicksman, A. S., Randall, H. T., Roberts, K. E.: Arch. intern. Med. **97,** 762 (1956).
4. Von Thölen, H., Bigler, F.: Schweiz. med. Wschr. **52,** 1836 (1963).
5. Csapó, J., Nyerges, G., Budai, J.: Acta med. Acad. Sci. hung. **22,** 137 (1966).
6. Casey, H., Summerskill, W. H. J., Orvis, A. L.: Gastroenterology **48,** 198 (1956).
7. Casey, H., Summerskill, W. H. J., Bickford, R. G., Rosevear, J. W.: Gastroenterology **48,** 762 (1956).
8. Chalmers, T. C.: New Engl. J. Med. **263,** 23 (1960).

Dr. József Csapó
Dr. József Budai
Dr. Gábor Nyerges
László Kórház, Budapest IX., Gyáli út 5.
Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 299—313 (1967)

THE PATHOMECHANISM OF FAT EMBOLISM

I. COMPARATIVE QUANTITATIVE STUDY OF HUMAN AND EXPERIMENTAL FAT EMBOLISM

By

GY. SZABÓ, R. JANKOVICS, ZS. MAGYAR, Á. SZABÓ and K. SZEPESHÁZY

NATIONAL INSTITUTE OF TRAUMATOLOGY, BUDAPEST

(Received March 29 1967)

The prevalence of extensive pulmonary fat embolism early after injury involving fracture of long bones has been confirmed on the grounds of quantitative histological studies comprising 84 cases with fatal injury and 77 where death had been due to other causes. By the end of the first week the fat droplets nearly disappeared from the lung.

The incidence of pulmonary fat embolism did not exceed 50% in the cases where death had not been related to some injury, and the changes were relatively mild. A state of shock before death did not affect the severity of embolism. The finding of cerebral and renal embolism was invariably associated with the presence of pulmonary embolism which was, moreover, mostly severe in character. In the majority of these cases, emboli were present in both the brain and the kidneys.

The minimum lethal dose of intravenous triolein in rabbits was found to amount to 1.50 ml/kg, and the LD_{50} to 1.02 $\pm$ 0.0022 ml/kg. After the injection of a lethal dose the lungs are packed with fat droplets and innumerable fat emboli are found in the microscopic preparations. Cerebral fat embolism was produced by 0.1 ml/kg of triolein in 66%, by 0.25 ml/kg in 75%, by still higher doses in 100% of the animals. 0.1 ml/kg or more of triolein invariably led to renal embolism. The findings are suggestive of exponential correlations existing between the dose of fat and the number of emboli demonstrable in cerebral or renal tissue.

^{131}I-labelled radioactive triolein is rapidly cleared from the blood stream. 54 to 75% of the dose is taken up by the lung. The activity of this organ as a "filter" declines, and the fraction released to other organs increases in proportion to the applied dose. Though this function of the lung is taken over to some extent by the liver which has been found to retain 10% of 1.0 ml/kg ^{131}I-triolein, the risk of systemic embolism nevertheless strongly increases, since the correlation between the magnitude of the dose and the amount escaping into the systemic circulation and producing emboli in other organs, particularly in the brain, is exponential rather than linear.

Even in human fat embolism of the severest degree the number of emboli demonstrable in the lungs scarcely attains one third of that produced by less than one tenth of the LD_{50} in the laboratory animal. On the other hand, in the presence of cerebral embolism the number of pulmonary emboli was twice that demonstrable in its absence. In experimental fat embolism a twofold increase in pulmonary fat content may be associated with a twentyfold increase in the amount of embolized fat in the brain, suggesting that pulmonary fat embolism need not appear all too severe to be accompanied by extensive cerebral fat embolism.

Though more than a century has elapsed since the first description of pulmonary fat embolism [24, 26], in the light of a recent monograph [23] there still seems to be more confusion than agreement on the questions of its incidence, pathomechanism and clinical significance. The increasing frequency of accidents over the last decades has lent particular interest to these problems.

In the first comprehensive review on the subject [19] it was stated that pulmonary fat embolism may occur after any bony injury, a statement fully

borne out by subsequent evidence. It has been confirmed on the grounds of many thousands of cases that fat droplets obstructing the pulmonary capillaries are present in 80 to 100% of the lethal injuries, particularly where fractures of long bones are involved [5, 22, 14, 16]. The opinions on the clinical significance of this finding are, however, widely divided. While certain investigators regard pulmonary fat embolism as the main cause of death [5, 6], others deny its significance and incriminate systemic, more precisely, cerebral fat embolism for the lethal outcome [1, 32]. This latter claim is supported by the finding that even in the cases of pulmonary fat embolism graded at autopsy as very severe, obstruction was confined to a small proportion of the capillaries. Moreover, the clinical manifestations of fat embolism are different from those of massive pulmonary embolism [23]. Finally it requires injections of large amounts of neutral fat, *i.e.* 1.0 to 2 ml/kg to produce lethal fat embolism in the laboratory animal [12, 4, 11, 15, 20, 10], in fact far more than it has ever been possible to extract from the human lung which on microscopic evidence was the main site of fat embolism.

The chief difficulty in appreciating the significance of fat embolism lies in the lack of quantitative data that might be confronted with the experimental findings. The comparative studies have been based thus far on the amount of fat extractable from the lung, an evidence open to misinterpretations since the results are considered in relation to the mean values derived from "normal" lungs [5, 13, 1, 3], and the fat content of the emboli is calculated from the differences thus obtained.

The significance of fat embolism has prompted us to examine the question comprehensively in all its aspects. The present study has been concerned with the following issues. (*1*) Quantitative evaluation of the severity of pulmonary and systemic fat embolism in patients dying after an injury and in non-traumatic cases. (*2*) Quantitative evaluation of the amount of fat required for the production of lethal fat embolism in laboratory animals. (*3*) Quantitative microscopic study of fat embolism in laboratory animals in relation to the amount of fat introduced into the circulation. (*4*) Study of the distribution of the injected fat in the individual organs. (*5*) Confrontation of the results obtained from studies on human and experimental fat embolism.

Methods

For the quantitative study of the emboli demonstrable in the lungs and in the brain the method described by GRANT and REEVE [8] was adopted with slight modifications. Frozen sections of 15 μ thickness were stained with Sudan III and the intracapillary fat droplets were counted in 20 visual fields under 1 : 80 magnification. Lipid seen in the alveoli or unmistakably outside the capillaries was disregarded. To obtain the number of emboli per mm^3, their average number per field was multiplied by 60. From each organ several specimens were excised and sections were cut from each. Since, however, on the evidence of the literature [1, 9, 23] and of our own observations the fat droplets spread evenly over the affected tissue in

human as well as in experimental fat embolism, the same slide was used for obtaining the counts in all the twenty visual fields. Since in our experience fat emboli in the kidney were usually confined to the glomerular capillaries, we determined the number of fat droplets in 20 glomeruli of each organ. The maximum number of droplets identifiable by this technique was 200 per microscopic field or 25 per glomerule. Beyond this limit counting was made impossible by the confluence of the droplets.

Experimental fat embolism was induced in rabbits of 2 to 3.5 kg body weight by injection of 0.25 to 1.5 ml/kg of triolein into the auricular vein. Individual groups of six animals receiving the same dose were set up. Those having been given massive doses died in a few hours, the animals alive at the end of the first 24 hr. were considered survivors. These were killed by an overdose of the anaesthetic at the end of 24 hr.

Other groups consisting of six animals each were given 30 μC ^{131}I-triolein in intravenous doses ranging from 0.1 to 1.0 ml/kg body-weight. These animals were killed 2 hr. after the injection, the individual organs were weighed and, after obtaining specimens for microscopic study, treated with 20% NaOH and scanned in a well-type scintillation detector for activity. Tissue radioactivity was thus measured in the lung, brain, kidney, liver, spleen, gastrointestinal tract, thyroid gland, muscle and skin, in the blood total and non-lipid-bound activities were also determined. The amount of radioactive triolein present in the individual organs was expressed as per cent of the administered dose and as μl triolein per g wet tissue. In the same animals the number of emboli per unit of tissue volume was determined in the lungs, brain and kidney. The results to be discussed were thus based on observations made on 66 animals.

Results

1. Incidence and severity of pulmonary and systemic fat embolism in human autopsy material

The post-mortem material included 161 cases, 84 having died after injury and 77 where death had been unrelated to trauma. The cases with injury were subdivided according to whether long bones had or had not been affected and whether death had occurred in or after the first week. This latter subdivision was prompted by the finding that fat emboli are demonstrable in the lung only for a week after injury or after the intravenous introduction of fat [23]. The cases where death had been unrelated to injury were subdivided according to whether death had been preceded by shock (*e.g.* in consequence of myocardial infarction, pulmonary embolism, septicaemia, *etc.*) or by chronic disease. This subdivision was suggested by the role attributed by certain investigators to shock in the production of fat embolism [7, 13, 25].

Pulmonary fat embolism was demonstrable in all of the 39 cases where the patient died in the first week after bone fracture. In these cases the number of emboli was 1038 ± 256 per mm^3. In the subjects where after a similar type of injury death had occurred after the first week, the number of emboli was 62 ± 1.5 per mm^3 and in 4 out of 32 cases the lungs were free from any evidence of fat embolism. The number of emboli was 284 ± 232 per mm^3 in the subjects who succumbed in the first week to an injury not involving a fracture of a long bone. In the 22 non-traumatic cases and with terminal shock the pulmonary fat emboli numbered 16 ± 4.7 per mm^3, in those 55 having died of chronic disease, 29 ± 2.6 per mm^3; the difference was not significant statistically. Systemic embolism was confined to the injuries associated with fracture and

Table I

Embolus counts in 1 mm³ of tissue

		In first week				After first week			
		No.	Lung	Brain	Kidney	No.	Lung	Brain	Kidney
Injury with fracture of long bones	M	39	1038	12.5	8.0	32	62	4.0	1.5
	S_n		256	6.8	7.7		1.5	2.7	1.2
Injury with no fracture	M	9	284	0	0	4	0	0	0
	S_n		232	0	0		0	0	0
Death unrelated to injury	M	22	16*	0	0	55	29**	0	0
	S_n		4.7	0	0		2.6	0	0

* = Death from shock
** = Death from chronic disease
M = mean

causing death within the first week, the number of cerebral emboli being 12.5 ± 6.8 per mm³ and that of renal emboli, 8.0 ± 7.7 per 20 glomeruli (Table I).

Analysis of our data was based on the classification of ROBB-SMITH [17] modified by ARMIN and GRANT [1]; accordingly we adopted the following gradation:

1. *Mild:* less than one embolus per visual field, *i.e.* less than 60 per mm³.
2. *Moderate:* 1 to 3 emboli per one field, *i.e.* 60 to 180 per mm³.
3. *Severe:* more than 3 emboli per visual field, *i.e.* more than 180 per mm³.

This was supplemented by a fourth group with over 30 emboli per visual field, *i.e.* over 1800 per mm³, this having been the lowest number of emboli produced in the present experiment by the smallest dose of lipid, 0.1 ml/kg.

By these standards in the group where injury involving fractures of long bones had been lethal in the first week, pulmonary embolism was "severe" in 30 cases (78%) and in 9 (22%) the number of emboli per mm³ was more than 1800. In those having survived similar injuries beyond the first week, fat embolism was "severe" (180 per mm³) in one single case, "mild" or "moderate" in 27 (84%), and there was no sign of embolism in 4 cases. In 67% of the subjects succumbing to an injury without fracture fat embolism was "mild" or "moderate", and in 33% it was "severe". In 50% of the cases where death was unrelated to injury but had been preceded by shock, no fat embolism was demonstrable, in the other 50% it was "mild". In 29 (53%) out of 55 cases where death had been the consequence of chronic disease, embolism was "mild", in 4 (7.3%) it was "moderate" and in 3 (5.4 %; *i.e.* two cases of malignancy and one of subacute bacterial endocarditis) it was "severe" (Table II).

In 13, *i.e.* one third of the cases where injury involving fractures had been lethal in the first week, emboli were present in the brain. A certain relationship was demonstrable between the severity of pulmonary embolism and involve-

Table II

Injury

Emb/mm³	With fracture		Without fracture		Total
	In first week	After first week	In first week	After first week	
0	0	4	1	4	9
<60	4	16	3	0	23
60—180	5	11	2	0	18
>180	30	1	3	0	34
>1800	*9*	—	—	—	—
Total	39	32	9	4	84

No injury

Emb/mm³	Shock	Chronic disease	Total
0	11	29	40
<60	11	19	30
60—180	0	4	4
>180	0	3	3
Total	22	55	77

ment of the brain. In the 13 cases with evidence of cerebral fat embolism the number of pulmonary emboli was 1525 ± 525 per mm³ as against 795 ± 191 per mm³ in the 26 cases where no cerebral embolism was detectable. The difference between the two groups was on the borderline of significance ($p \sim 5\%$). In the group of 32 subjects having survived the injury by more than one week, cerebral embolism was found in 4 cases. Renal fat embolism was demonstrable in 42% (17 cases) of those having died immediately after injury associated with fracture, but in no more than 4 of those having survived the first week. Pulmonary emboli numbered 1569 ± 511 per mm³ in the presence of renal fat embolism as against 616 ± 113 per ml in its absence, the difference being significant ($p < 5\%$). In 13 of a total of 17 cases with cerebral embolism the kidney was also affected, dissemination was thus truly systemic in character.

2. Dose of triolein producing lethal fat embolism in rabbit

Titration of the doses was carried out in groups of six animals. The lowest dose of triolein lethal to a fraction of the animals (1 out of 6) was 0.75 ml/kg. The minimum lethal dose to 100% of the animals (DLM) was 1.50 ml/kg

(Fig. 1). LD_{50} was determined by the method of BEHREND and KÄRBEN and its standard deviation by that of VAN DER WAERDEN. On these grounds the intravenous LD_{50} in the rabbit was 1.02 ± 0.022 ml/kg.

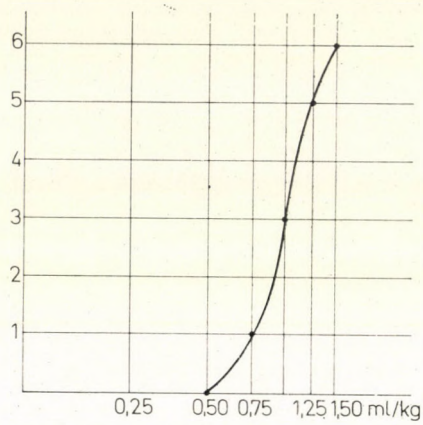


Fig. 1. Mortality of rabbits induced by intravenous injection of triolein. Abscissa: number of deaths (in group of six animals). Ordinate: dose of triolein

3. Quantitative histologic study in experimental fat embolism

Each dose of triolein ranging from 0.1 to 1.5 ml/kg was administered intravenously to two groups of six animals each; those of the first were killed 2 hrs and the survivors of the second group, 24 hrs after the injection. The two groups revealed no essential difference in respect to the number of emboli. It was observed that the lowest potentially lethal dose of triolein, *i.e.* 0.75 ml/kg, but even a smaller dose (0.5 ml/kg) produced in the lungs innumerable fat emboli exceeding 200 per microscopic field or 12 000 per mm^3 of pulmonary tissue. Even 0.1 ml/kg of triolein which was the lowest dose used in this study produced an average of 3673 ± 778 emboli per mm^3 in the lung, *i.e.* more than three times that found in cases of human bone fracture with early lethality (Fig. 2).

The doses used in the present study were large enough to produce systemic fat embolism. 0.1 ml/kg of triolein, *i.e.* the lowest dose, produced cerebral fat embolism in 4 out of 6 cases; 0.25 ml/kg in 9 out of 12; and still higher doses in all of the animals. On the evidence of quantitative evaluation, the correlations between the magnitude of the doses and the number of emboli tended to be exponential rather than linear (Fig. 3). Thus, for instance, the number of emboli produced by 0.1 ml/kg of triolein was 6 ± 2.4 per mm^3, whereas that produced by 1.0 ml/kg was as high as 284 ± 55 per mm^3.

Renal emboli were demonstrable in all of the animals whichever dose had been applied. The number of droplets occupying the glomerular capillaries was

found to increase parallel with the dose (Fig. 4). Evaluation was, however, made unreliable by the circumstance that over a dose of 0.5 ml/kg the fat droplets appear in far too massive numbers in the glomerular capillaries to be counted, in fact, over a number of 25 per glomerule they are no longer individually discernible. Evidence obtained by means of the lowest doses showed clearly an

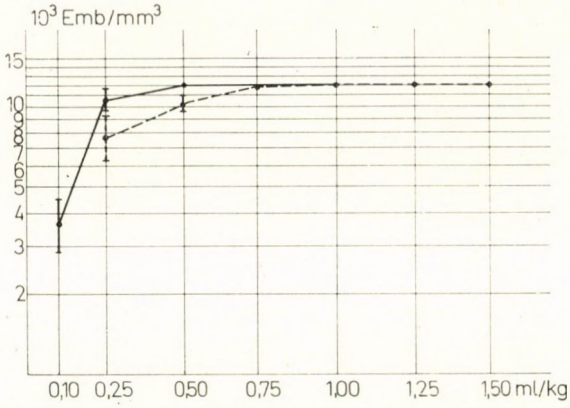


Fig. 2. Number of pulmonary emboli in rabbits after intravenous injection of triolein. Continuous line: animals killed two hr. after injection. Interrupted line: animals killed 24 hr. after injection. Abscissa: number of emboli. Ordinate: dose of triolein

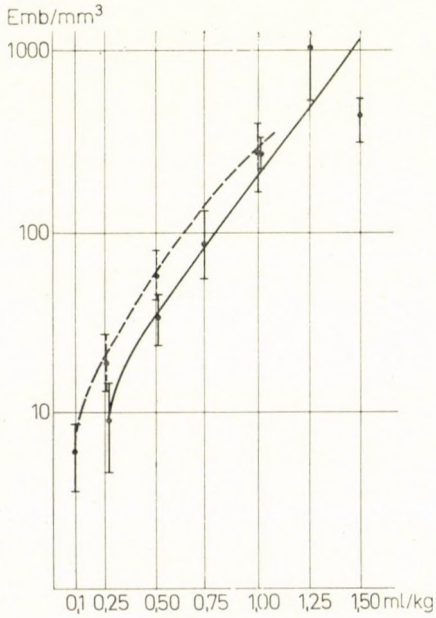


Fig. 3. Number of cerebral fat emboli. (Legend as in Fig. 2)

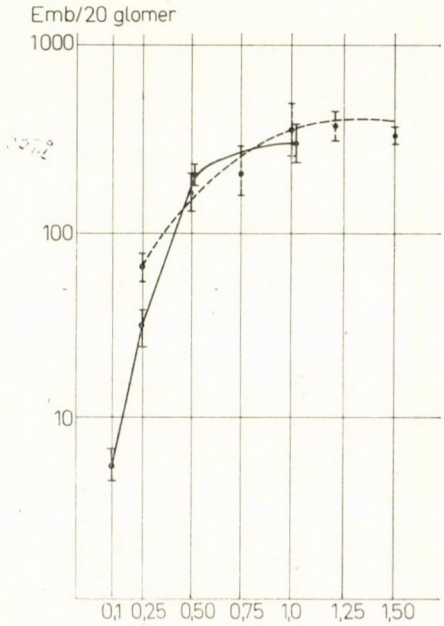


Fig. 4. Number of renal fat emboli. (Legend as in Fig. 2)

exponential correlation between the dose and the number of emboli. When the dose was increased at a ratio of 1 : 2.5 : 5, the number of emboli rose at a ratio of 1 : 6 : 30.

4. Amount of fat demonstrable in the individual organs in experimental fat embolism

^{131}I-triolein injected intravenously disappeared from the blood within 2 hr. After the administration of 0.1 to 0.5 ml/kg of triolein, mean activity in blood was 50 imp/min/ml. This, if the volume of circulating blood is assumed to

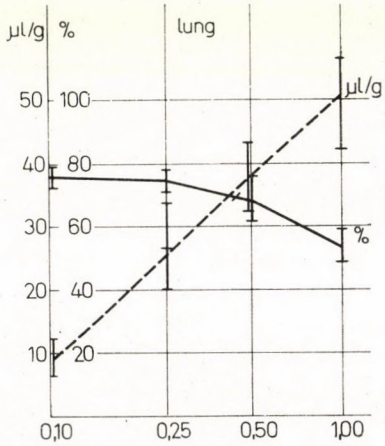


Fig. 5. Radioactive lipid content of the lungs after intravenous administration of ^{131}I-triolein, expressed in per cent of the dose, and µl per g wet lung weight. Ordinate: intravenous dose of ^{131}I-triolein, in ml per kg

be around 200 ml, amounted to approximately 10 000 imp/min, in other words, less than 1% was left of the administered 1.3 to 1.5 million imp/min. Two hours after the administration of 1.0 ml/kg with an activity of 2.34 million imp/min, the activity detectable in blood was 168 (118 to 370) imp/min/ml, *i.e.* approximately 34 000 imp/min in the circulating volume of blood, in other words, the original activity had fallen to approximately 1.5% by the end of 2 hr. The concentration of inorganic iodine in the ^{131}I-triolein was less than 1% and there was probably no significant release of iodine from the labelled oil in the organism. No iodine had been administered for the saturation of the thyroid glands, nevertheless thyroid activity 2 hours after the administration of 0.10, 0.25 and 0.50 ml/kg of ^{131}I-triolein was 99 $\pm$ 24, 142 $\pm$ 39 and 198 $\pm$ 101 imp/min/g, respectively. When 1.0 ml/kg had been given, thyroid activity amounted to 543 $\pm$ 204 imp/min/g. Specific activity was lower in the thyroid gland than in the liver or in the spleen indicating that a small fraction of the introduced ^{131}I-triolein had only been taken up by the thyroid gland weighing 1 to 2 g. Even

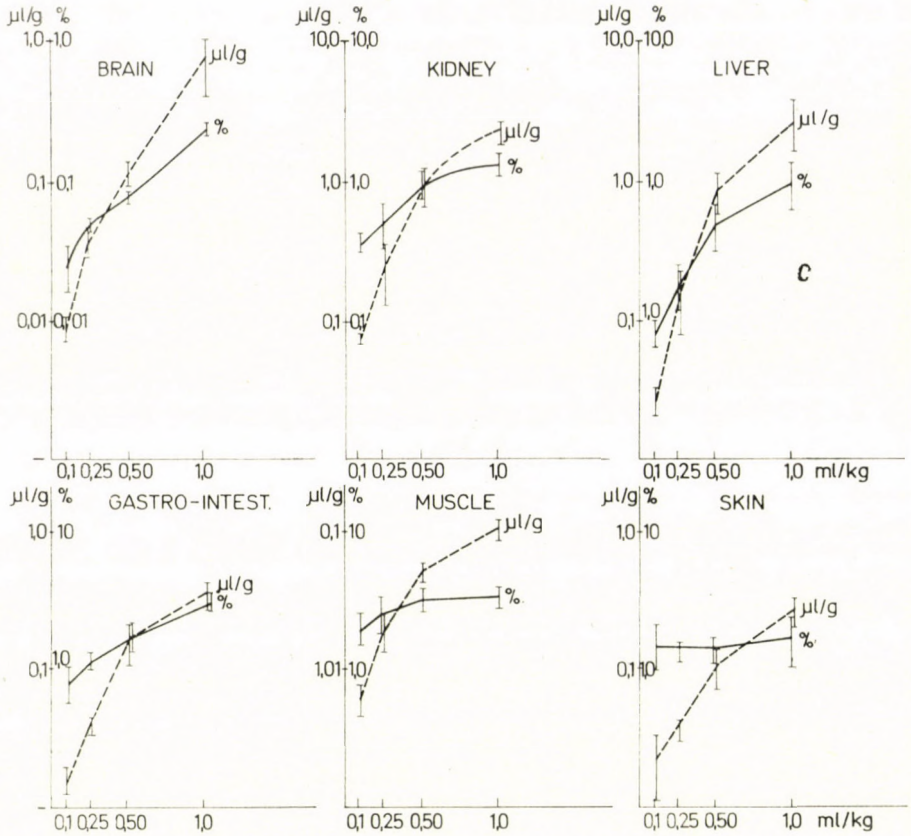


Fig. 6. Amount of labelled lipid in individual organs after intravenous administration of ^{131}I-triolein

these values may have been accounted for by the lipid-bound activity of the fat emboli present in the thyroid rather than by the activity of inorganic ^{131}I.

The most significant fraction of introduced ^{131}I-triolein was recovered from the lung (Fig. 5). When the dose of 0.1 ml/kg triolein was increased to 1.0 ml/kg, the fraction of the total dose taken up by the lung decreased from 75.5 $\pm$ 3.0 to 53.8 $\pm$ 5.3%, indicating that pulmonary uptake did not increase in proportion to the dose. The amount of trapped fat per unit weight of pulmonary tissue increased in logarithmic rather than in linear relation to the administered dose. From 0.1 ml/kg of triolein, 8.9 $\pm$2.9 μl per g lung tissue was recovered, from 1.0 ml/kg only five times that amount, *i.e.* 49.2 $\pm$ 7 μl/g.

The progressive inefficiency of the lung as a filter allowed a major fraction of the injected triolein to escape into the systemic circulation and to be taken up by other organs. Thus, 0.37 $\pm$ 0.05% of 0.1 ml/kg and 1.23 $\pm$ 0.38% of 1.0 ml/kg labelled triolein were recovered from the kidney, 0.82 $\pm$ 0.16% of

0.1 ml/kg, and 10.4 ± 4.1% of 1.0 ml/kg from the liver; 0.79 ± 0.22% of 0.1 ml/kg, and 3.04 ± 0.95% of 1.0 ml/kg from the alimentary tract. It is of high clinical interest that similar correlations apply to the brain, 0.025 ± 0.009% of the 0.1 ml/kg dose and 0.256 ± 0.121% of the 1.0 ml/kg one having been recovered from this organ. In accordance with these figures a tenfold increase of the dose resulted in a hundredfold increase of labelled fat in the brain, namely from 0.0077 μl per g to 0.78 μl per g (Fig. 5). The highest proportion of radioactive fat per unit tissue weight has been found in the lung, next in order were the kidney, the liver and the spleen. The ratio was lower in the alimentary tract, followed in order of regression by skin and muscle tissue. Distribution of the injected ^{131}I-triolein in the individual organs is shown in Table III. It can be seen that approximately 80% of the injected dose has been recovered from the tissues. The finding of massive amounts of labelled lipid in the liver exceeding 10% of the dose when 1.0 ml/kg had been administered, indicated that when the filtering function of the lung is no longer efficient, it is taken over to some extent by the liver.

Table III

Tissue recoveries after injections of various amounts of ^{131}I-triolein
(per cent of administered dose)

	0.1 ml/kg		0.25 ml/kg		0.5 ml/kg		1.0 ml/kg	
	%	S_n	%	S_n	%	S_n	%	S_n
Lung	75.00	3.00	74.90	8.50	68.20	6.90	53.80	5.30
Liver	0.82	0.16	1.88	0.97	5.15	1.82	10.42	4.14
Kidney	0.37	0.05	0.51	0.18	0.98	0.23	1.34	0.23
Gastrointestinal tract	0.79	0.22	1.13	0.14	1.71	0.43	3.04	0.95
Skin	1.53	0.57	1.35	0.18	1.40	0.29	1.72	0.71
Muscle	1.98	0.51	2.51	0.77	3.13	0.56	3.28	0.51
Brain	0.025	0.009	0.050	0.014	0.078	0.060	0.256	0.121
Blood	<1.0		<1.0		~1.0		~1.5	
Spleen	<0.1		<0.1		<0.1		<0.1	
Thyroid	<0.1		<0.1		<0.1		<0.1	
Total	82.1		83.3		81.9		74.7	

5. *Confrontation of evidence derived from human material and from animal experiments*

Pulmonary fat embolism was most extensive in subjects who died within the first week after an injury involving fracture of long bones. Though the

number of emboli was as high as 1038 $\pm$ 778 per mm^3, it was still less than one third of that observed in rabbits after the injection of 0.1 ml/kg of triolein (3673 $\pm$ 778 per mm^3). On the other hand, the number of emboli was found to exceed 1800 (from 2262 to 7560 per mm^3) in 22% of the cases where death had been subsequent to injury, in other words, pulmonary fat embolism demonstrable in these cases compared in severity with that produced by 0.1 ml/kg of triolein. The dose invariably lethal to rabbits was around 1.5 ml/kg, on the other hand, from the dose of 0.75 ml/kg downward all the animals survived. Pulmonary fat embolism produced by 10% of the LD_{50} may be regarded as the counterpart of the severest forms found in human material. The lungs contained after the injection of such doses less than 10 μl radioactive oil per gram of lung tissue (8.9 μl per g, *i.e.* 0.814 g per 100 g). This could not have accounted for a massive obstruction of the pulmonary vascular bed.

In 33% of the cases with bone fracture there was, however, evidence of cerebral embolism, the mean number of emboli demonstrable in cerebral tissue being 12.5 $\pm$ 6.3 per mm^3 as opposed to 6.0 $\pm$ 2.4 per mm^3 in experimental embolism induced by the injection of 0.1 ml/kg of triolein. The definite though statistically not significant difference ($p > 60\%$) between the two groups was due to the high number of cerebral emboli (141 and 231 per mm^3, respectively) in two of the autopsied cases. Cerebral embolism of comparable extent was not observed below doses of 0.75 to 1.0 ml/kg, considered as potentially lethal.

The present results suggest that the hazard and the severity of systemic, more specially of cerebral, embolism, increases in exponential relation to the amount of fat entering the blood stream. In humans, the quantity of fat is unknown, nevertheless it may be inferred from the extent of the pulmonary embolism. In animal experiments 27 μl/g of triolein was recovered from the lung when 0.25 ml/kg had been administered and 49 μl/g when the dose had been 1.0 ml/kg as against 0.038 and 0.78 μl per g, respectively, to be found in cerebral tissue after injection of the same doses. In other words, the same doses of triolein which doubled the lipid concentration in the lung produced a twentyfold increase in that of the brain. This would suggest that the difference between the quantity of fat producing severe or mild cerebral fat embolism or none at all is not sharply reflected by the severity of pulmonary embolism. It has been shown that in human autopsy material with cerebral fat embolism the number of emboli in the lung tissue is twice as high as in otherwise similar cases where the brain was not affected. Accordingly, this difference may well account for the presence or absence of cerebral embolism.

The number of 284 $\pm$ 232 emboli per mm^3 seen at atopsy of patients succumbing to injury without fracture represents scarcely 10% of that produced by 0.1 ml/kg of triolein, moreover, the figures recorded in this group never exceeded the limit of 1800 per mm^3. This agrees well with our failure of de-

monstrating systemic embolism in any of these cases. This is still more valid for the group where death was unrelated to injury.

As to the kidneys, the number of emboli found in the group of injury corresponded to that produced by the injection of 0.1 ml/kg lipid. In two cases with gross cerebral fat embolism the number was excessively high, *i.e.* 63 and 87 respectively per 20 glomeruli, corresponding to that produced in the laboratory animal by a dose of 0.25 ml/kg.

Discussion

It seems to be a rule that after death from injury, particularly if long bones had been fractured, the lungs contain fat emboli. In a total of 905 cases reported in 13 papers, SEVITT [23] found the incidence of pulmonary fat embolism to vary between 37 and 100%. If, however, only those publications were considered where solely or mainly cases complicated by fractures of long bones are included, the incidence was as high as 75 to 100%. In the present study fat embolism was demonstrable in all of the cases of this type, *i.e.* in all subjects who died after a trauma involving a fracture of long bones. Evidence as regards the severity of pulmonary embolism is less consistent than that relating to its incidence. In studies which have been based on a method similar to the present one the incidence of severe pulmonary embolism ranged from 32 to 62%, *i.e.* it was slightly lower than the present figure of 70%. On the other hand, the 20% incidence found in the present series of lethal injury without bone fracture agreed well with the data of others. The chief cause of the divergence between the individual figures is that they relate to different times of survival between injury and death. In case of survival beyond the first week, the present authors as well as other observers failed to demonstrate the presence of gross fat embolism in the majority of their cases.

SEVITT [23] evaluated the incidence of fat embolism unrelated to injury on the basis of 500 cases collected from the literature. Pulmonary embolism was found in a total of 120 cases, the incidence reported by the different authors varying between 0 and 50%. The figure derived from the present study corresponds to 48%, *i.e.* 37 out of 77 cases, and in 9% (7 cases) injury was "more than mild". These figures agree with the data of other authors.

There is thus general agreement on the high incidence of pulmonary fat embolism in lethal injury and also on the significance of bone fractures. There is far less agreement on the clinical significance of these findings. Reviewing 4057 cases of lethal injury collected from 10 different sources, PELTIER [16] ascribed the death to fat embolism in 101 cases, *i.e.* 2.5%. The autopsies performed in our Section of Pathology in the period 1962 to 1966 comprised 551 cases of traumatic deaths. In 8 of these death was ascribed to pulmonary fat em-

bolism on the grounds of clinical or post-mortem evidence. However, on retrospective analysis it was found that fat embolism could not have been responsible for death in more than 3 of these cases.

Even in fat embolism judged very severe at autopsy, the number of emboli present in the lungs, *i.e.* their lipid concentration, represents no more than a fraction of that produced by the injection of lethal doses of neutral fat in the laboratory animal. The lipid content in the lungs of healthy subjects have been estimated at 6.3 [13], 5.2 [1] and 4.01% [3]. The scatter was considerable, from 1.7 to 8.7%. In "severe" pulmonary embolism, the fat content of the lungs was in the average 11.1 to 11.7% (range 5.4 to 16.4%) *i.e.* twice the normal value.

Administering to rabbits 0.145 g/kg of fat, *i.e.* a dose supposed to produce pulmonary fat embolism of at least the same grade as that of severe fat embolism seen in humans, ARMIN and GRANT [1] registered an increase of the total fat content from 8.9 to 15.1% of dry lung weight; the fat content of emboli being thus assumed to be 6.2 g per 100 g dry lung weight. This is compatible with the present findings recorded after the injection of 0.1 ml, *i.e.* 0.091 g per kg of triolein. Taking the dry weight of the rabbit lung for 18% of its wet weight [1], our finding of 0.814 g per 100 g would correspond to 4.5% of the dry weight. However, confronting human and experimental fat embolism, it can be stated that the pulmonary involvement after the intravenous injection of 0.1 ml/kg of neutral fat corresponds to that observed in human cases considered to be of utmost severity and making up only 22% of the cases with bone fracture. On the other hand, it required about ten times these amounts of fat to produce lethal embolism in animals. This alone makes it more than doubtful whether the actual cause of death in humans was pulmonary embolism.

In the present series cerebral embolism was invariably associated with severe injury involving bone fractures, and occurred in 33% of these cases. The incidence of renal embolism was 44%. The percentage of cerebral embolism found by different authors varies with the criteria of diagnosis. When systemic fat embolism is diagnosed, in every case where an embolus was found in a tissue other than the lung (as it was done in the present study), the following figures for its incidence can be quoted from the literature: WARREN [25] found renal fat embolism in 73% of 63 cases with severe multiple fractures; in 50% of these cerebral embolism was also present, 11 of these cases were qualified as "significant". EMSON [6] demonstrated cerebral embolism in 24% of the cases with bone fracture, and in 45%, when correlating its incidence with multiple fractures. The incidence of systemic embolism in the case of extremital fractures is estimated at 52% by GRANT and REEVE [8] and at 40% by SAIKKU [18]. It is, however, difficult to decide whether in a given case the actual cause of death has been cerebral embolism, a question which combined clinical and post-mortem evidence will alone decide with any reasonable certainty. Judged by

these standards cerebral embolism had to be ruled out as the direct cause of death in all of the 84 cases of posttraumatic deaths reviewed in the present study.

The existence of relationships between the severity of pulmonary fat embolism and the occurrence of cerebral embolism admits no doubt. In the material of EMSON [6], systemic embolism was present in 59% of the cases of gross pulmonary embolism as against 7% of those where pulmonary embolism was less severe or only slight. In the present material the cases associated with systemic, *i.e.* renal and/or cerebral embolism displayed more pulmonary emboli than those who had no systemic embolism. While 0.1 ml/kg of fat has been found to produce cerebral embolism in 66% and 0.25 ml/kg in 75% of the animals, doses exceeding this range inevitably led to cerebral embolism in all of the cases. Renal fat embolism was demonstrable in all of the cases even where the lowest dose of fat had been administered. It is thus clear that production of systemic embolism requires large amounts of fat to pass into the blood stream. This fat is prevalently taken up by the lung, partly by its function as a mechanical filter, partly as a result of active changes in the tone of the pulmonary vessels [10]. The filtering capacity of the lung was, however, found to decline when the amount of fat it has to dispose of increases beyond a certain limit. Though in this case the liver also acts to some extent as a "filter", this is not sufficient to prevent escape of fat in the systemic circulation. The number of emboli, *i.e.* the quantity of "embolized" fat, in the brain shows an exponential increase in relation to the amount of fat entering the circulation. This accounts for the observation that pulmonary fat embolism though apparently not all too extensive may be associated with massive systemic, particularly cerebral, fat embolism.

REFERENCES

1. ARMIN, J., GRANT, R. T.: Clin. Sci. **10,** 441 (1951).
2. BÖHMER, K., KÜHNE, H.: Arch. klin. Chir. **287,** 687 (1957).
3. BRENNER, F., SZÜCS, Ö.: Kísérl. Orvostud. 281 (1954).
4. ELKES, J.: cit. SEVITT [23].
5. ELTING, A. W., MARTIN, C. E.: Ann. Surg. **82,** 336 (1925).
6. EMSON, H.: J. clin. Path. **11,** 28 (1958).
7. GOLD, E., LÖFFLER: Z. ges. exp. Med. **38,** 153 (1923).
8. GRANT, R. T., REEVE, E. B.: Observations on the General Effects of Injury in Man. Med. Res. Coun. Spec. Rep. Ser. No. 227. H. M. Stationary Office, London 1951.
9. GRÖNDAHL, N. B.: Dtsch. Z. Chir. **111,** 56 (1911).
10. HALÁSZ, N. A., MARASCO, J. P.: Surgery **41,** 921 (1957).
11. HARMAN, J. W., RAGAZ, F. J.: Amer. J. Path. **25,** 809 (1950).
12. HARRIS, R. J., PERRET, T. S., MACLACHLIN, A.: Ann. Surg. **110,** 1095 (1939).
13. KILIAN, H.: Dtsch. Z. Chir. **231,** 97 (1931).
14. KÜHNE, H.: Bruns Beitr. klin. Chir. **195,** 385 (1957).
15. PELTIER, L. F.: Surgery **40,** 665 (1956).
16. PELTIER, E. F.: Int. Abstr. Surg. **104,** 313 (1957).
17. ROBB-SMITH, A. H. T.: Lancet **1,** 135 (1941).

18. SAIKKU, L.: Acta chir. scand. **108,** 275 (1954).
19. SCRIBA, J.: Dtsch. Z. Chir. **12,** 118 (1880).
20. SCUDERI, C. S.: Surg. Gynecol. Obstet. **72,** 732 (1941).
21. SEVITT, S.: Ned. T. Geneesk. **101,** 1522 (1957).
22. SEVITT, S.: Lancet **2,** 825 (1960).
23. SEVITT, S.: Fat Embolism. Butterworths, London 1962.
24. WAGNER, E.: Arch. Heilk. **3,** 241 (1862).
25. WARREN, S.: Amer. J. Pathol. **22,** 69 (1946).
26. ZENKER, F. A.: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Lunge. Bransdorf, Dresden 1862.

Dr. György SZABÓ
Dr. Rezső JANKOVICS
Dr. Zsuzsa MAGYAR
Dr. Árpád SZABÓ
Dr. Károly SZEPESHÁZY

National Institute of Traumatology
Mező Imre út 17. Budapest VIII. Hungary.

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 315—323 (1967)

THE PATHOMECHANISM OF FAT EMBOLISM

II. BONE MARROW FAT AS A SOURCE OF EMBOLI

By

GY. SZABÓ, R. JANKOVICS and ZS. MAGYAR

NATIONAL INSTITUTE OF TRAUMATOLOGY, BUDAPEST

(Received March 29, 1967)

Intramedullary pressure in the femoral diaphysis of rabbits was found to correspond to 25 ± 3.0 mm Hg. Injection of 0.25 ml/kg of triolein into the medullary cavity raised the pressure to 36.5 ± 3.3 mm Hg. Fracturing of the bone caused a fall to 11.3 mm Hg.

Lipid contrast medium was cleared from the medullary cavity of intact bone within two hours after injection, while in the case of fracture iodinated oil flowed out from the marrow cavity and 24 to 72 hours later was still demonstrable in the adjacent tissues.

The number of pulmonary, cerebral, and renal fat emboli produced by 0.25 ml/kg of triolein revealed no significant difference whether the dose has been injected into the closed medullary cavity or directly into the venous system.

The quantity of ^{131}I-triolein demonstrable in the individual organs (expressed in per cent of the injected dose or in μl/g wet weight) after the administration of 0.25 ml/kg revealed no significant difference whether it had been introduced into the closed medullary cavity or had been injected intravenously.

Fracture of the bone subsequent to intramedullary injection of 0.25 ml/kg of triolein greatly reduced the quantity of embolized fat — both as reflected by the number of emboli in the individual organs as well as by the detectable amount of radioactive triolein.

There are two current theories concerning the pathomechanism of fat embolism. According to the first theory, fat released into the blood stream from the site of injury, particularly from fractured bones, blocks the capillaries of the lungs and, under certain conditions, also those of other organs. The other school believes that the fat droplets responsible for fat embolism are formed in the blood as a result of changes in the dispersity of blood lipids. The osteomedullary origin of fat embolism is supported first of all by the prevalence of its severest forms in cases associated with fracture of the long bones [11, 13]. There is, however, a fundamental gap in this theory, since it is not clear how the fat droplets reach the blood stream. The fact, that from the bone marrow after injury fat is released into the circulation and that it is demonstrable in the lung, still leaves the question open whether the fat forming the emboli actually originates in its totality, or at least prevalently, from the bone marrow, or, in other words, whether the amount of fat found in lung tissue under the circumstances prevailing after a fracture could escape from the medullary cavity and enter into the blood stream. The fat may well have additional sources and the small amounts of fat actually released from the bone marrow may in fact activate

some enzymatic process leading to the coalescence of chylomicra [8] or to an abnormal release of stored fat.

The first evidence of fat absorption from the bone marrow into the blood stream was presented by BUSCH more than a century ago [3]. After the intramedullary injection of a mixture of vermilion and olive oil the bone was fractured. At autopsy the lung capillaries of the animals were packed with stained fat droplets. This was, however, no quantitative evidence. There is a further widely studied but non the less obscure aspect of the subject. How does the fracture affect the intramedullary pressure, in other words, is it possible for the tissue pressure prevailing at the site of vascular injury to exceed the venous pressure [5, 10, 16]?

The aim of the present study was to examine these problems.

Method

Rabbits weighing 2 to 4 kg were used. Anaesthesia was induced by 0.30 g per kg of pentobarbital. In one of the hind legs a wire drill with a 1.2 mm tip was introduced through a small supratrochanteric cutaneous incision, and driven through the trochanter major, parallel with the shaft of the femur, across the epiphysis into the bone marrow. Then it was withrawn and through the canal a 1.5 mm cannula was advanced to approximately the middle of the shaft and attached by a non-elastic teflon tube to the pick-up of a STATHAM strain-gauge manometer.

In a number of experiments the medullary cavity was entered from the distal end of the bone as well, the drill being inserted over the lateral epicondylus. Here, a wide-bore needle, suitable for intramedullary injection of fat, was used. Care was taken to have the canal tightly closed by the needle. The amount of fat introduced was 0.25 ml/kg of ^{131}I-labelled triolein with a specific activity of approximately 30 μC. After its injection into the medullary cavity the aperture was sealed with a bee wax plug, the overlying fascia and skin were sutured in two layers carefully avoiding any reflux of oil; in some experiments the femur was fractured in the middle of the shaft. Four hours later the animals were killed by an intracardial injection of a saturated solution of potassium chloride. Portions were excised from the lung, liver and brain for histological study. The frozen sections were stained with Sudan III and the emboli in lung and brain tissue were counted at 1 : 80 magnification in 20 visual fields, and the number of emboli per mm^3 tissue was determined. The number of renal emboli was referred to 20 glomeruli. Details of the method have been described earlier [13].

The lung, brain, kidney, and liver were digested in 20% NaOH and counted for radioactivity in a scintillation well detector. The results were expressed in per cent of the introduced dose and in μl triolein per g wet tissue.

Finally, in a small group of animals 1 ml of lipid contrast medium was injected into the medullary cavity of the femoral bones. One femur was fractured in the middle of the shaft, and X-rays were made of the limb immediately after the injection and at 2, 24 and 72 hr.

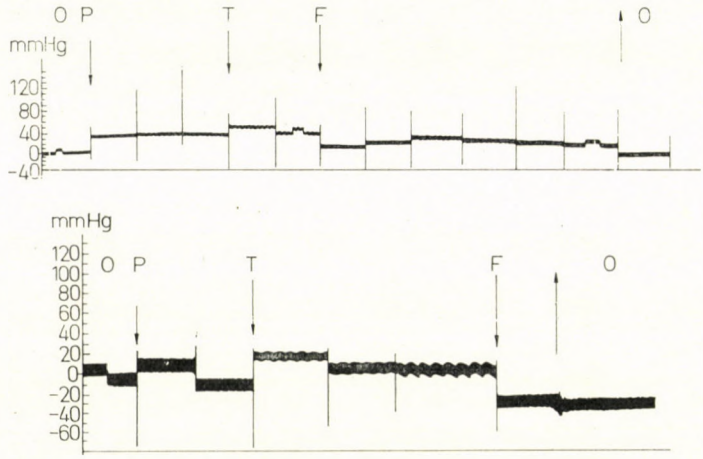
Results

1. Intramedullary pressure

Intramedullary pressure was measured in the medullary cavity of the femoral diaphysis in 17 rabbits on 25 occasions (in 8 animals it was measured on both sides). Pressure was 25 $\pm$ 3 mm Hg, with a range from 6 to 60 mm Hg. The pressure curves often revealed signs of arterial pulsation. Pressure was not constant, spontaneous variations were frequent. These were too slow to be

related either to respiratory movements or to venous pulsations, and seemed to be due to an active vasomotor function, *i.e.* changes of vascular tone.

Introduction of 0.25 ml/kg of oil into the closed cavity was followed by a significant rise of the pressure, attaining 36.5 ± 3.3 mm Hg in the 15 animals, to return then successively to the original value in at most 30 minutes. Fracturing of the bone, preceded in 5 out of 6 cases by an intramedullary injection of 0.25 ml/kg of triolein was followed by a sudden fall of the initial 52 ± 1.7 mm



Figs 1 and *2*. Intramedullary pressure in femur of rabbit. O: base line. P: measurement of intramedullary pressure. T: injection of 0.25 ml/kg of triolein into the medullary cavity. F: fracturing of femur

Hg pressure to 11.3 ± 4.6 mm Hg, depending on the location of the needle in relation to the fracture. If the tip of the needle had been quite close to the fracture or distal from it, the pressure fell to 0 to 2 mm Hg. If, however, the needle had been 10 to 20 cm above the fracture, the lowest limit was between 20 and 36 mm/Hg, and 15 to 30 minutes after fracture the pressure started to rise again reaching even 50 to 60 mm Hg (Figs 1 and 2).

2. *Absorption of contrast medium from the medullary cavity*

After 1.0 ml of contrast material had been injected into the medullary cavity to 5 rabbits, the femur was fractured and X-rays were made immediately, as well as 2, 24 and 72 hr. later. The earliest X-rays showed in the intact bone an intensive opacity, indicating the presence of contrast medium within the cavity. In the other leg the contrast medium was detected mainly in the tissues, surrounding the broken ends of the bone. Two hours later most of the contrast medium had left the medullary cavity of the intact bone. In the tissues sur-

rounding the broken bone much contrast medium was still visible. 24 hours later in the medullary cavity of the intact bone only traces of iodinated oil were left. The contrast shadows around the broken bone were still present. The finding was similar at 72 hr. (Figs 3A, B, C).

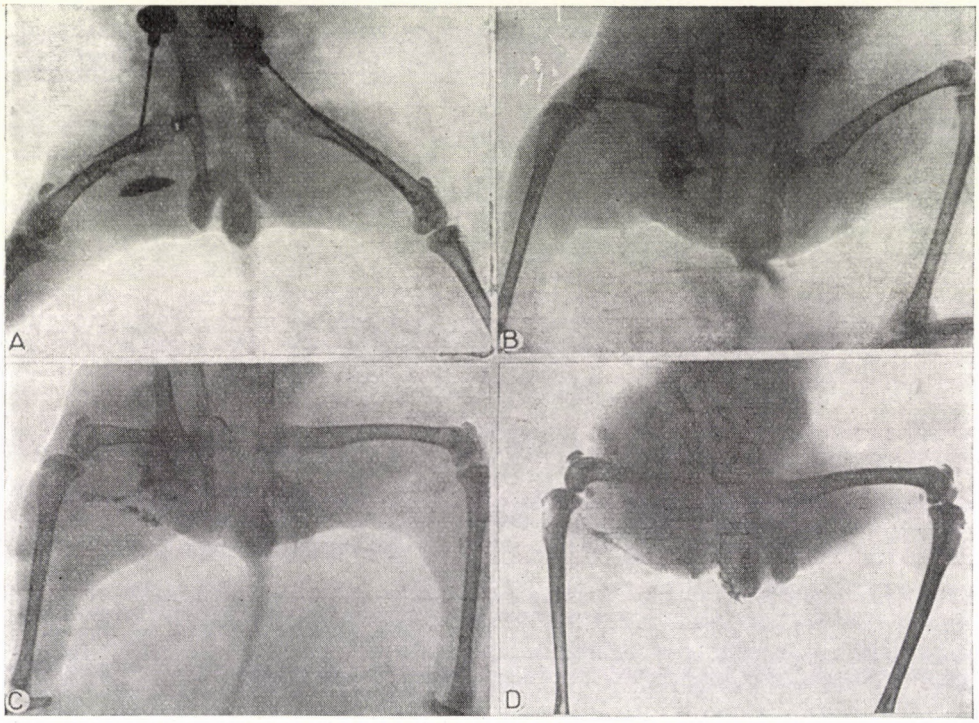


Fig. 3. Absorption of Lipiodol U. F. from the medullary cavity of intact and fractured bone. A) Immediately after injection, B) at 2 hr., C) at 24 hr., D) at 72 hr.

3. *Quantitative histologic studies*

The lungs, kidneys and brain were examined in 14 animals after intramedullary injection of triolein, and in 14 animals after a similar injection combined with fracture of the femur.

In the first group there was gross pulmonary embolism. The number of emboli was not only invariably higher, but in 11 animals it was as much as ten times that found in human cases qualified as "severe", *i.e.* 3 per high power field or 180 per mm^3, the mean value being 7030 ± 1323 per mm^3. Cerebral fat embolism was present in 10 animals and renal fat embolism in all but one. The cerebral emboli numbered 40.8 ± 18.2 per mm^3, the renal emboli 32.5 ± 14 per 20 glomeruli. When the same 0.25 ml/kg volume of triolein had been administered intravenously, the animals killed 2 hr. after the injection had $10\,730 \pm \pm 688$ and those killed at 24 hr. 7772 ± 1462 emboli per mm^3 lung tissue

(mean values of 6 animals of the respective groups). None of the values deviated significantly from those found after intramedullary injection of triolein. This applies to the brain as well. Here the respective figures obtained at 2 and 24 hr. were 20 ± 6.9 and 9.0 ± 4.4 per mm^3, respectively, which represents no significant deviation from the values of 40.8 ± 18.2 per ml found after intramedullary administration ($p > 0.30$, resp. $p > 0.40$), since the higher figures were due to two excessive values in this series. If these had been neglected the mean was not higher than 16.

The renal emboli numbered 32 ± 7.2 and 67 ± 9.5 respectively in two groups of 6 animals each, 2 and 24 hr. after intravenous administration of 0.25 ml/kg of triolein. The deviation from the respective value obtained after intramedullary administration of the same dose was not significant ($p > 0.90$ and $p > 0.10$, respectively).

In the groups where the bone had been fractured, pulmonary fat embolism was demonstrable in 12 out of 14 cases and in 4 it was severe, with over 1800 emboli per mm^3. The mean was 2321 ± 998, which represented a highly significant deviation ($p < 0.001$) from the figures obtained in the cases with no fracture. The finding of cerebral emboli was confined to 3 cases and that of renal emboli to 5 cases of this group. The number of emboli (with reference to the whole group) was 10.3 ± 7.3 per mm^3, or 8.8 ± 5.1 per 20 glomeruli. The difference of these values from those recorded in the cases with no fracture was significant statistically ($p < 0.001$).

Table I

Number of fat emboli in the individual organs after administration of 0.25 ml/kg of triolein

Route of administration	No.	Lung		Brain		Kidney	
		Emb./mm^3	S_n	Emb./mm^3	S_n	Emb./20glom.	S_n
Intramedullary, intact bone	14	7 030	1323	40.8	18.2	32.5	14.2
Intramedullary, fractured bone	14	2 321	998	10.3	7.3	8.8	5.1
Intravenous (2 hr.)	6	10 730	688	20.0	6.9	32.0	7.2
Intravenous (24 hr.)	6	7 772	1462	9.0	4.4	67.0	9.5

4. *Amount of fat in the individual organs*

$59.1 \pm 5.53\%$ of the 0.25 ml/kg of triolein injected into the medullary cavity were recovered from the lung (mean from 12 animals), as against $74.9 \pm 8.5\%$ recovered after intravenous injection of the same dose. The difference was not significant ($p > 0.10$). The quantity of embolized fat in the lung corresponded to 21.15 ± 2.56 μl per g wet weight. This again represented no significant difference from the figure of 26.6 ± 6.8 μl per g found after intravenous injection

of the same dose. The respective values for the liver, kidney and brain corresponded to 1.16 ± 0.34, 0.67 ± 0.17 and 0.041 ± 0.010%, respectively, showing no significant difference from the values recorded after intravenous administration of the same dose. This applied to the amount of triolein in relation to tissue weight as well (Table II).

Table II

Quantity of triolein in the individual organs after administration of 0.25 ml/kg of ^{131}I triolein

Route of administration	No.	Lung				Liver			
		%*	S_n	μl/g**	S_n	%	S	μl/g	S_n
Intramedullary, intact bone	12	59.1	5.53	21.56	2.56	1.16	0.34	0.084	0.023
Intramedullary, fractured bone	15	8.69	3.86	2.80	1.05	0.55	0.209	0.039	0.014
Intravenous	6	74.9	8.51	26.60	6.82	1.88	0.97	0.150	0.071

Route of administration	No.	Brain				Kidney			
		%	S_n	μl/g	S_n	%	S_n	μl/g	S_n
Intramedullary, intact bone	12	0.041	0.010	0.030	0.008	0.67	0.174	0.306	0.034
Intramedullary, fractured bone	15	0.014	0.005	0.020	0.012	0.23	0.101	0.090	0.035
Intravenous	6	0.050	0.009	0.038	0.009	0.51	0.180	0.240	0.111

* per cent of injected dose
** μl triolein per gram wet tissue

Fracturing of the bone after intramedullary administration caused a significant reduction in the quantity of fat recovered from the individual organs. The quantity recovered 4 hr. after injection from the lungs of the 15 animals in this group was 8.69 ± 3.86% of the administered dose. The difference from the values obtained in the cases with no fracture was highly significant ($p < 0.001$); 0.45 ± 0.21% of the dose was recovered from the liver, 0.23 ± 10% from the kidney and 0.014 ± 0.005% from the brain. The difference from the value for absorption from intact bone was significant for the kidney and the brain, and not significant for the liver ($p < 0.05$; $p > 0.10$).

Discussion

Intramedullary pressure in long bones is usually considered to fall between mean arterial pressure and venous pressure. Figures between 30 and 40 [7], as well as mean values of 52 [6] and of 50 mm Hg [2] have been reported. These values recorded by means of a mercury manometer are probably too high. With a strain-gauge the mean figure was 32.2 ± 2.1 mm Hg and in the epiphyseal portion as low as 18.8 ± 2.2 mm Hg [12]. The pressure of 25 ± 3.0 mm Hg

recorded in the present study tends to support the latter finding. Signs of arterial pulsation described by other investigators were often demonstrable in our tracings. The spontaneous variations of intramedullary pressure recorded in the present study were quite remarkable. In some instances the pressure was 3 to 4 mm Hg when the tip of the needle reached the medullary cavity to attain occasional values as high as 30 to 40 mm Hg in less than 20 minutes. The medullary blood vessels seem to be capable of intensive vasomotion. In perfusion studies it was noted that despite the constant pressure the flow rate may show considerable variations [4]. Intramedullary pressure is known to fall in response to vasoconstrictors such as epinephrine, pituitrin, ergotamine. Excitation of the sciatic nerve also causes a sharp fall of intramedullary pressure [2]. In this manner the intervention itself may also elicit a reflex mechanism responsible for intramedullary vasoconstriction which later gradually subsides.

Injection of 0.25 ml/kg of oil into the closed medullary cavity is obviously associated with a considerable increase in intramedullary pressure and this may have accounted for the rapid appearance of the triolein in the circulation. BLOOMENTHAL *et al.* [2] observed instantaneous death from air embolism after forcing air under high pressure into the medullary cavity.

Fracturing the bone caused a sharp fall in intramedullary pressure by opening up the closed medullary cavity. When the tip of the needle was situated at the site of the fracture or slightly distal to it, intramedullary pressure fell to nearly zero, *i.e.* to the pressure prevailing in adjacent tissues. When, however, the tip of the needle was in the bone marrow, the fall was slighter and subsequently the pressure even showed a rising tendency, probably as a result of vasomotor activity. These changes in pressure probably interfere with fat absorption and may have played a part in its reduction found in the present study. It has been shown that the contrast medium disappears rapidly from the closed medullary cavity. If, however, the cavity is opened up by a fracture, the contrast medium is pooled in the vicinity of the fracture which makes its absorption very slow. This observation is consistent with the figures resulting from the present study, both as regards the number of emboli as well as the quantity of triolein. This means that as far as the severity of fat embolism is concerned it makes little difference whether the oil has reached the blood stream from a closed medullary cavity or whether it was introduced by the intravenous route. In both cases fat embolism in the lungs as well as in other organs was of similar severity. The quantity of lipid demonstrable in the individual organs after its intramedullary injection was nearly the same as after its direct introduction into the blood stream by the venous route. That crystalloids as well as colloids are rapidly absorbed from the medullary cavity is a well-known fact. This also applies to larger particles and to corpuscular elements. For instance, the medullary route lends itself well for the infusion of plasma or whole blood [15]. As mentioned earlier, the fact that lipids may find access to the blood stream

from the bone marrow has been proved on the evidence of stained fat emboli in the lung after the intramedullary injection of stained lipid [3]. Moreover, the presence of contrast medium in the femoral vein, the vena cava inferior and the lungs was demonstrable radiographically when it had been injected slowly into the medullary cavity in quantities of 30 to 60 ml, and pulmonary fat embolism was invariably lethal in these animals [1, 2]. Morphologic studies [4, 9] have revealed the presence of wide venous capillaries in the bone marrow, opening into veins whose walls possess no muscular elements. Through these even particles of larger size may doubtlessly enter into the venous system. If a free lipid of liquid state gains access to the medullary cavity, intramedullary pressure, raised by the injected substance itself, will be high enough to force the fat into the capillaries even in the absence of any injury to the major veins. This holds, however, true only as long as the medullary cavity remains closed. If it is opened up by a fracture, intramedullary pressure suddenly drops and the introduced lipid or the fat from the medullary fat cells escapes into the surrounding tissues. Fat absorption from muscle or connective tissue is very slow, scarcely 17% being absorbed in 24 hours, and at the end of 48 hours approximately 80% are still demonstrable at the site of the intramuscular injection. Injection of the lipid in the vicinity of the broken end of a fractured bone did not affect the absorption [14].

Fracturing of bone after intramedullary injection of lipid resulted in a significant reduction in the number of emboli demonstrable in the individual organs. The same was true as regards the quantity of fat, which amounted to no more than one fifth of that demonstrable in the cases where the bone was left intact. Moreover, since in the present experiments the bone was broken after the intramedullary injection, a large portion of lipid must have reached the circulation before the medullary cavity had been opened up. All this suggests that the conditions involved by bone fracture are highly adverse to an entry of medullary fat into the blood stream. Even if we were to assume that the total fat of the bone marrow should escape into the adjacent tissues, it would be merely a small fraction which could reach the blood stream. All the findings of fat droplets in the blood clot near the site of the fracture only confirm the very fact that it has remained there without having gained access to the circulation.

REFERENCES

1. Benda, R.: Médecine **18**, 735 (1937).
2. Bloomenthal, E. D., Olson, W. H., Necheles, H.: Surg. Gynec. Obstet. **94**, 215 (1952).
3. Busch, F.: Virchows Arch. path. Anat. **35**, 321 (1866).
4. Drinker, C. K., Drinker, K. K., Lund, Ch. C.: Amer. J. Physiol. **62**, 1 (1922).
5. Cause, H.: Arch. Surg. **9**, 593 (1924).
6. Kalser, M. H., Ivy, H. K., Preuser, L., Murharger, J. P., Ivy, A. C.: J. Aviat. Med. **22**, 291 (1951).
7. Larsen, R. M.: Ann. Surg. **108**, 140 (1938).

8. LEHMAN, E. P., MOORE, R. M.: Arch. Surg. **14,** 621 (1927).
9. LEXER, E.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **73,** 481 (1904).
10. RIBBERT, H.: Dtsch. med. Wschr. **26,** 419 (1900).
11. SEVITT, S.: Fat Embolism. Butterworths, London 1962.
12. STEIN, A. H., MORGAN, H. C., REYNOLDS, F. C.: J. Bone Jt. Surg. **39—A,** 1129 (1957).
13. SZABÓ, GY., JANKOVICS, R., SZABÓ, Á., MAGYAR, ZS., SZEPESHÁZY, K.: Acta med. Acad. Sci. hung. In press.
14. SZABÓ, GY., SERÉNYI, P., KOCSÁR, L.: Surgery **54,** 756 (1963).
15. TOCANTINS, L. M., O'NEILL, J. F.: Surg. Gynec. Obstet. **73,** 281 (1941).
16. WHITSON, R. D.: J. Bone Jt. Surg. **33—A,** 449 (1951).

Dr. György SZABÓ
Dr. Rezső JANKOVICS
Dr. Zsuzsa MAGYAR
National Institute of Traumatology,
Mező Imre út 18, Budapest VIII.,
Hungary.

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 325—329 (1967)

AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ NACH KALIUMBICHROMATVERGIFTUNG

Von

S. CSATA, F. GALLYAS und M. TÓTH

UROLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. A. BABICS)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT BUDAPEST

(Eingegangen am 30. März 1967)

Es wird über 2 Fälle berichtet, in denen sich infolge von Kaliumbichromatvergiftung akute Niereninsuffizienz entwickelte. Nach kurzem Überblick der Literatur werden Toxikologie der Verbindung sowie Klinikopathologie und Therapie der Vergiftung erläutert. Eine der Patientinnen, bei der außer der Vergiftung auch Verbrennung (10% der Körperoberfläche) vorlag, starb. Schließlich werden die Notwendigkeit der strengen Beachtung der Arbeitsschutzmaßnahmen sowie der sofortigen ersten Hilfe betont.

Über die Chromvergiftung haben als erste DUNCAN [7] und CUMIN [4] berichtet, später erschienen mehrere Arbeiten, in denen durch chronische Chromvergiftung verursachte Rachen- und Tonsillengeschwür, Nasenseptumperforation und Chromekzem beschrieben wurden [1, 8, 12].

Wie darauf die von FRISTEDT [10] und FRITZ und Mitarb. [11] mitgeteilten Fälle sowie die Krankengeschichten unserer Patientinnen hinweisen, kommen trotz der zeitgemäßen Arbeitsschutzmaßnahmen akute Bichromatvergiftungen — wegen Unachtsamkeit bzw. infolge von Selbstmordversuchen — auch heute noch vor.

Unter den Chromverbindungen sind vom Standpunkt der Toxizität Chromoxyd (Cr_2O_3) und Kaliumbichromat ($K_2Cr_2O_7$) am gefährlichsten. Für die toxische Wirkung ist der saure und starke Oxydationseffekt der Verbindungen verantwortlich [14]. Die letale Dosis beträgt 1—2 g, doch löst schon 0,5 g Vergiftungssymptome aus [16, 18].

Die histologische Grundlage der akuten Bichromatvergiftung ist die »nekrotisierende Nephrose« [19]. Während im Interstitium entzündliche Infiltration und eine akute diffuse Verdickung des Vas afferens in Erscheinung treten, ist in den proximalen Tubuli Nekrose ersichtlich [15]; FRITZ und Mitarb. [11] halten die Veränderungen der Glomerula für charakteristisch.

In der Leber lassen sich Zellnekrose, Kernschrumpfung, Zellkernzerfall, perikapilläres Ödem und Hyperämie beobachten [17]. Im Gehirn entwickelte sich infolge der direkten toxischen Wirkung Meningoenzephalitis mit perivaskulärer Infiltration.

Die Vergiftung kann akut, subakut oder chronisch verlaufen.

Die akute Vergiftung kann auf verschiedene Weise entstehen:

1. Durch Trinken einer chromhaltigen Flüssigkeit [10, 18],

2. durch Einatmung von Chromdämpfen oder eines Chrompulvers [13, 18],

3. infolge von Resorption durch die Haut oder Schleimhaut [11].

Der Krankheitsverlauf bzw. die Schwere der klinischen Erscheinungsform hängen von dem Umstand, auf welchem Weg das Gift in den Organismus gelangte, sowie von der Menge der resorbierten Verbindung ab. Angesichts dessen, daß klinische Zeichen und Krankheitsverlauf der Chromvergiftung, ebenso wie die der Sublimatvergiftung, wohlbekannt sind, wollen wir uns mit dieser Frage nur kurz befassen.

Falls das Kaliumbichromat peroral in den Organismus gelangt, treten binnen kurzer Zeit Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, blutig schleimiger Durchfall auf. Der profuse Flüssigkeitsverlust und die direkte toxische Wirkung des Giftes führen nicht selten zu Kollaps, Kreislaufinsuffizienz und Tod. Falls der Patient die ersten 10 Stunden überlebt, beherrschen das Bild vorerst die Symptome der Leber- und Nierenläsion (Gelbsucht, Hämaturie, Zylindrurie usw.), später entwickeln sich Oligurie und Anurie [2, 11, 13, 16].

Nach 6—10 Tagen melden sich somatische Reflexstörungen, Parästhesien [2]; die nebst normalem Liquordruck auftretenden epileptiformen Krämpfe führen mitunter den Tod der Kranken herbei [16]. Wegen der Anurie kommt es zur Erhöhung des Reststickstoffwertes und des Serum-Kalium-Spiegels, das Erbrechen und der Durchfall können Elektrolytstörungen zur Folge haben. Die Frage, welcher Faktor — die direkte toxische Wirkung des Chroms, oder die Störung des Elektrolythaushalts — für die Entwicklung des beschriebenen Syndroms verantwortlich ist, konnte bisher nicht geklärt werden. Die Muskelschwäche bzw. die Herzmuskelentartung hängt nach BERGHAUS [2] mit der direkten toxischen Wirkung des Chroms zusammen.

Im Blutbild lassen sich, annehmbar durch den hochgradigen Flüssigkeitsverlust herbeigeführte Polyglobulie und Leukozytose beobachten. Nach der Beobachtung von BRIEGER [3] weisen die Erscheinung einiger atypischer Zelltypen — Jugendformen usw. — und der erhöhte Hämoglobingehalt im Blut auf einen giftbedingten Knochenmarkreiz hin.

Erstehilfe-Maßnahmen: Die mit Chromlösung bzw. -pulver durchtränkte Kleidung muß unmittelbar entfernt werden, außerdem wende man so rasch wie möglich ein neutralisierendes Bad an (40 g Na-Ca-EDTA auf 200 l Wasser). Falls es sich um eine perorale Vergiftung handelt, sind sofortige Magenspülung und Mundtoilette indiziert. Chirurgische Maßnahmen: Zwecks Vorbeugung der sekundären Infektion muß die verbrannte Oberfläche mit einem, mit Antibiotikum durchtränkten Gazestreifen bedeckt werden (leider kommt es in den meisten Fällen nur spät, d.h. nachdem das Gift bereits resorbiert wurde, zur Wundenversorgung). Medikamentöse Behandlung: die Verabfolgung von Na-Ca-EDTA (1 g/15 kg Körpergewicht täglich 2mal in 250 ml Dextroseinfusion) und Dimercaprol haben sich gut bewährt [14].

Falls sich nebst entsprechendem Kreislauf Oligurie oder Anurie entwikkelt, muß der Patient in eine Kunstnierenabteilung eingeliefert werden. In bezug auf die Behandlung der akuten Niereninsuffizienz weisen wir auf unsere vorangehenden Mitteilungen hin [5, 6, 9]; in vorliegender Arbeit wollen wir lediglich den Umstand hervorheben, daß bei anurischen Kranken die früher angewandten Behandlungsverfahren — Wasserstoß, paravertebrale Prokainblokkade, Diathermie — überflüssig und sogar gefährlich sind, da sich die Diurese nur nach Wiederherstellung der Nierenfunktion in Gang setzt.

Falldarstellungen

Fall 1. Frau J. P., eine 33jährige Molkereiangestellte wurde 2. X. 1961 von der Infektionsabteilung eines Landeskrankenhauses an die Kunstnierenabteilung unserer Klinik gebracht. 9 Tage vorher begann Patientin einen Selbstmordversuch, indem sie mit Hilfe einer 10 ml Pipette eine unbekannte Menge von Kaliumbichromat trank. Kurz danach meldeten sich diffuser Bauchschmerz und dünner, wässeriger, sodann blutiger Stuhl (Patientin negierte ihre Tat, weshalb sie mit der Verdachtsdiagnose Dysenterie in die Infektionsabteilung aufgenommen wurde). Zu den angeführten Symptomen gesellten sich Schwindelgefühl, straffer Bauch und sich auf das rechtsseitige Hypochondrium lokalisierende Schmerzen. Zwei Tage nach der Vergiftung trat Anurie auf, Patientin verspürte Durst, die Zunge war trocken.

Aufnahmebefund: Mittelmäßig entwickelte, gut ernährte Patientin, Haut und Schleimhaut sind blaß, am linken Rachenbogen einige stecknadelgroße Abszesse. Der Bauch ist weich und weist keine pathologische Resistenz auf; die Nieren sind weder palpierbar, noch druckempfindlich. Nervensystem: o. B.

Röntgenbefund: Auf der Leeraufnahme sind beiderseitig beträchtlich vergrößerte Nierenschatten ersichtlich.

Laboratoriumsbefunde: Reststickstoff: 245 mg%, Na: 137 mÄq/l, K: 4,5 mÄq/l, Cl: 98 mÄq/l, Erythrozytenzahl 4 500 000, Leukozytenzahl: 11 800, Gesamteiweiß im Serum: 6,5g%, Serumbilirubin: 6 mg%, Thymol: 8 E, Harnbefund: spez. Gewicht: 1012, sauere Reaktion, Eiweiß: mäßige Opaleszenz, Sediment: 15—20 Leukozyten, 2—3 Erythrozyten, Epithelzellen, Kristalle.

Da Patientin am 3. Tag nach der Aufnahme noch anurisch ist (50—60 ml Harn/Tag, Reststickstoff 285 mg%) wird eine 4stündige Hämodialyse vorgenommen; anschließend beträgt der Reststickstoffwert 65 mg%, am folgenden Tag ist ein 24stunden Harnwert von 260 ml zu verzeichnen. Am 3., 4. und 5. Tag nach der Hämodialyse entleert Patientin 760, 920, 1300 ml Harn (spez. Gewicht 1006—1010, Reststickstoffwert 130 mg%). Eine Woche nach der Aufnahme macht die tägliche Harnmenge 1600 ml aus. Von diesem Zeitpunkt an begann sich der Zustand stürmisch zu bessern; 21. X. 1961 konnte Patientin geheilt entlassen werden (Laboratoriumsbefunde: Reststickstoff: 52 mg%, Na: 139 mÄq/l, K: 4,7 mÄq/l, Cl: 114 mÄq/l, Gesamteiweißgehalt im Serum: 7 g%, Harnsediment: 6—8 Leukozyten, Epithelzellen, spez. Gewicht: 1012, Kreatinin-Clearance: 19 ml/min, Leukozytenzahl 9 000, Erythrozytenzahl 3 600 000, die perorale Flüssigkeitsaufnahme steht im Gleichgewicht zur Entleerung).

Fall 2. Frau L. B., eine 56jährige, in einem Verchromungsbetrieb tätige Arbeiterin wurde 2. IV. 1962 in urämischem Zustand an unsere Abteilung aufgenommen. Am 23. III. trat sie zufällig in ein 350 g/l Chrom + 0,6% Strontiumsulphat enthaltenden Bottich ein. Wegen der erlittenen Brandverletzungen (an dem sich bis zu den Knien erstreckenden Abschnitt der beiden unteren Extremitäten zu 10% Brandwunden zweiten Grades, zu 2% Verbrennungen ersten Grades und zu 4% Verbrennungen dritten Grades) wurde sie in ein Krankenhaus für Brandverletzte eingeliefert. Die wichtigsten Symptome waren Somnolenz, häufiges Erbrechen, Durchfall, straffer meteoristischer Bauch und nach drei Tagen Anurie. Blutdruck: 111/75 mmHg, Pulsfrequenz 90/min. Nach Versorgung der Brandverletzungen wurde Patientin in die Vergiftungsabteilung übergeliefert. Die Anurie bestand auch weiterhin; Patientin erhielt 2 ml Dimercaprol, 300 ml 10%ige Na-thiosulfatlösung sowie täglich 1 Million E Penicillin. Wegen des sich stets verschlechternden urämischen Zustandes wurde Patientin an unsere Kunstnierenabteilung gebracht.

Aufnahmebefund: Mittelmäßig entwickelte, gut ernährte Patientin, Haut normal; Zunge, Zahnfleisch und Mundschleimhaut sind trocken und belegt; sich vorwölbender, etwas straffer Bauch, keine pathologische Resistenz; Nervensystem: o. B.; Pulsfrequenz: 90/min, Blutdruck: 135/90 mmHg; die Nieren sind nicht palpierbar aber druckempfindlich.

Laboratoriumswerte: Reststickstoff: 266 mg%, Na: 136 mÄq/l, Cl: 98 mÄq/l, K: 9 mÄq/l, Erythrozytenzahl 4 000 000, Leukozytenzahl 15 000, Serum-Gesamteiweiß: 6,5 g%, Hämatokritwert: 40%, Harn: spez. Gewicht 1012, Eiweiß: mäßige Opaleszenz, saure Reaktion, Sediment: 20—25 Leukozyten, 30—40 Erythrozyten, Epithelzellen, Kristalle.

Am nächsten Tag wurden die Vorbereitungen zur Hämodialyse getroffen; während der Venenpräparierung fiel der Blutdruck plötzlich ab, eine Bluttransfusion bewirkte jedoch die Normalisierung des Kreislaufs. Am Ende der 4stündigen ungestörten Hämodialyse geriet Patientin wieder in Schock, doch konnte die Tension durch Transfusion und Noradrenalin normalisiert werden. 5—6 Stunden nach der Kunstnierenbehandlung meldeten sich abermals Blutdruckverminderung und Lungenödem. 4. IV. kam es zur Verschlechterung des Zustandes, Patientin verlor das Bewußtsein und starb schließlich an Lungenödem.

Sektionsbefund: Die stark angeschwollenen, mit einer straffen Kapsel umgebenen Nieren wiegen je 200 g. Die Struktur der angeschwollenen, lehmgelben Rindensubstanz ist verschwommen, die Schnittfläche wölbt sich vor, die Grenze der Rinden- und Marksubstanz ist ebenfalls verschwommen. In der Marksubstanz stellenweise streifenartige, im Nierenbecken punktartige Suffusionen. Mikroskopisches Bild: Die stellenweise lymphozytäre Infiltrationen aufweisende Nierenkapsel ist mäßig verdickt. Die Glomerula sind von verschiedener Größe, im allgemeinen etwas vergrößert; in den Zellkernen des parietalen Blatts der BOWMANschen Kapsel etwas blassere Kernfärbung. Die Zellkerne der gewundenen Kanälchen sind angeschwollen, stellenweise ist keine Kernfärbung zu beobachten, die Färbung der Epithelzellen ist homogen (Nekrose); im Lumen der Epithelzellen befindet sich eine mit Hämatoxylin-Eosin rosa färbende Substanz (annehmbar präzipitiertes Eiweiß). In der Umgebung der gewundenen Kanälchen intensive rundzellige Infiltration. Die Wand der Vasa afferentia ist etwas verdickt Das Gehirn ist mäßig ödematös.

Besprechung

Das mikroskopische Bild der sezierten Niere unserer verstorbenen Kranken zeigte vornehmlich Tubulusveränderungen. Die akute Anurie entwickelte sich in beiden Fällen in dem auf die Vergiftung folgenden ersten 48 Stunden. Die Heilung der ersten Patientin war den Umständen zu verdanken, daß sich ein gewisser Anteil des Giftes mit dem Erbrochenen entfernte — d. h., daß nur eine geringe Menge resorbiert wurde — und daß die Kranke rechtzeitig in ein Krankenhaus bzw. in die Kunstnierenabteilung gebracht wurde.

Bei der zweiten Patientin gesellte sich zur akuten Vergiftung eine Verbrennung, die sich auf 10% der Körperoberfläche erstreckte. In den mit Verbrennung oder anderen mit Gewebezerfall einhergehenden Prozessen ist der Krankheitsverlauf schwerer und die Mortalität höher, als in den Fällen, in denen es sich um eine perorale Vergiftung handelt [11, 16].

Die Vergiftung erfolgte in beiden Fällen in einem Betrieb. Im Interesse der Prophylaxe halten wir die strenge Beachtung der Arbeitsschutzmaßnahmen, die Aufklärung der Arbeiter in bezug auf die toxische Wirkung des Kaliumbichromats sowie — im Falle einer Vergiftung — die unmittelbare Anwendung fachgemäßer Erstehilfe-Maßnahmen für erforderlich.

LITERATUR

1. BÉCOURT, L., CHEVALIER, G.: Ann. Hyg. publ. (Paris) **20,** 83 (1963).
2. BERGHAUS, H.: Mschr. Unfallheilk. **58,** 272 (1955).
3. BRIEGER, H.: Z. exp. Path. Ther. **21,** 393 (1920).
4. CUMIN, W.: Edinb. med. J. **137** (1828).
5. CSATA, S., PINTÉR, J., TÓTH, M., FRANG, D.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **5,** 74 (1964).
6. CSATA, S., GALLYAS, F.: 7th International Congress of Gerontology, Vienna 1966.
7. DUNCAN, J.: Edinb. med. J. **136** (1826).
8. DUCATEL, J.: J. clin. Med. Pharmacol. Toxicol. **10,** 438 (1934).
9. FRANG, D., CSATA, S., HAMVASI, GY., TÓTH, M.: Z. Urol. **59,** 161 (1966).
10. FRISTEDT, B.: Acta med. scand. **177,** 153 (1965).
11. FRITZ, K. W., ROTH, F., BÖHM, P., LOWEN, C. H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **205,** 573 (1959).
12. HEATCOTE, O.: in [11].
13. ISSEKUTZ, B.: Gyógyszertan. Medicina, Budapest 1957.
14. MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme, Stuttgart 1956.
15. OLIVER, J., MACDOWELL, M., TRACY, A.: J. clin. Invest. **30,** 1307 (1951).
16. PARTINGTON, C. N.: Brit. med. J. **2,** 1097 (1950).
17. PASCALE, L. R., WALDSTEIN, S. SH., ENGBRING, G., DURIN, A., SZÁNTO, P. B.: J. Amer. med. Ass. **149,** 1385 (1952).
18. PÁLYI, M.: Ipari mérgezések. Horizont, Budapest 19
19. STAEMMLER, M.: Die Harnorgane. in: KAUFMANN—STAEMMLER: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. II. De Gruyter, Berlin 1957.

Dr. Sándor CSATA
Dr. Ferenc GALLYAS
Dr. Mihály TÓTH

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

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 331—334 (1967)

AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ NACH DICHLORÄTHANVERGIFTUNG

BERICHT ANHAND EINES GEHEILTEN FALLES

Von

S. CSATA, F. GALLYAS, D. FRANG und M. TÓTH

UROLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. A. BABICS)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT BUDAPEST

(Eingegangen am 20. April 1967)

Im Zusammenhang mit einem geheilten Fall, in dem sich nach Dichloräthanvergiftung akute Niereninsuffizienz entwickelte, werden die Toxikologie des Giftes und die Klinikopathologie der Vergiftung erörtert. Es wird erwähnt, daß in der zugänglichen Literatur kein, durch Kunstnierenbehandlung geheilter Fall vorzufinden war.

Die Dichloräthanvergiftung zählt zu den selteneren Vergiftungstypen. Während die das Material der großen Kunstnierenabteilungen umfassenden Monographien [17, 18] lediglich Hinweisungen enthalten, finden sich in der Weltliteratur nur einige Mitteilungen, in denen über Vergiftungen zumeist tödlichen Ausgangs berichtet wird [1, 7, 12, 15]. Bekannt sind aber Vergiftungen infolge der Einatmung von Substanzen die gechlorten Kohlenstoff enthalten (glue sniffing); diese können manchmal auch schwer sein (Ikterus, usw.), es werden aber keine Nierenerkrankungen (akute Niereninsuffizienz) erwähnt. [19, 20].

An der Kunstnierenabteilung unserer Klinik behandelten wir einen Patienten, bei dem die Dichloräthanvergiftung akute Niereninsuffizienz herbeiführte. Angesichts der Tatsache, daß Patient trotz Einnahme einer tödlichen Dosis erfolgreich behandelt werden konnte, schien die Erörterung der Krankengeschichte, ferner der Klinikopathologie und Therapie der Vergiftung für angezeigt.

Das ausgezeichnete Lösungs- und Extrahiermittel, Dichloräthan, eines der wirksamsten halogenierten Kohlenwasserstoffe [2], ist eine farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit, die wegen ihrer hervorragenden Eigenschaften in der Gummi-, organischen und Kunststoffindustrie eine weitgehende Anwendung findet (von historischem Standpunkt aus wäre vielleicht auch der Umstand von Interesse, daß Dichloräthan im vergangenen Jahrhundert als Narkosemittel angewandt wurde [14].)

Die Vergiftung ereignet sich zumeist infolge eines akzidentellen bzw. Betriebsunfalls, manchmal wird Dichloräthan mit Alkohol verwechselt oder von Geisteskranken getrunken [7, 13, 14].

Die letale Dosis beträgt 20 ml [7, 11].

Dichloräthan kann in den Organismus auf zweierlei Wege gelangen:

1. Durch Einatmung der Dämpfe.
2. Durch Trinken der Flüssigkeit.

ad 1. Die Einatmung der Dämpfe hat zuerst Schwindelgefühl, Kopfschmerzen sodann Brechreiz und Erbrechen — eventuell Hämatemese — zur Folge; demnach melden sich, in manchen Fällen sogar tagelang anhaltende Bauchschmerzen.

ad 2. Das Trinken des Giftes löst mit Brechreiz und Erbrechen einhergehende Kreislauf- und Atemstörungen (Kollaps, Tachykardie, Zyanose) aus, in schweren Fällen trifft der Tod in den ersten 72 Stunden ein.

Nach einigen Verfassern sind die klinischen (Kollaps, Tachykardie, Zyanose) und pathologischen (Lungenstauung, Lungenödem, Nierenschädigung, Albuminurie bzw. in schwereren Fällen Oligo-Anurie, Leberschädigung, Hämolyse) Symptome der Vergiftung unabhängig davon, auf welchem Weg das Gift in den Organismus gelangt [1, 6, 8, 9, 10, 15]. Der pathohistologische Befund zeigt Nierenhyperämie, die Verdickung der glomerulären Basalmembran, fettig-vakuoläre Degeneration, Pyknose und Karyolyse in den Zellen der proximalen Kanälchen sowie blasse Färbung der Tubuluszellen. In den Tubuli treten Pigmente und Hyalinzylinder in Erscheinung. Diese Erscheinungen wurden auch experimentell bestätigt [4, 5, 6].

Bei akuter Vergiftung sind sofortige Magenspülung, Verabfolgung von aktiver Kohle sowie — zwecks Vorbeugung der Kreislaufstörung und des profusen Erbrechens bzw. Durchfalls — Infusion oder eventuell Transfusion erforderlich. Anhand klinischer und tierexperimenteller Ergebnisse werden als Kausaltherapie vornehmlich SH-haltige Verbindungen (Methionin, Dimercaprol, usw.) empfohlen [6, 8]. Nach Hueper und Smith [8] hat sich auch l-Zystin gut bewährt.

Falls der Patient die ersten 3 Tage überlebt und nebst intaktem Kreislauf sich Anurie bzw. Urämie entwickelt, ist die Überlieferung in eine Kunstnierenabteilung erforderlich, da das Leben des Kranken in dieser Periode auch durch die infolge des hochgradigen Zellzerfalls entstandene Hyperkaliämie gefährdet wird.

Falldarstellung

Sz. A. Der 20jährige Patient wurde 28. 8. 1961 von der internistischen Abteilung eines Krankenhauses an die Kunstnierenabteilung unserer Klinik gebracht. Wichtigere anamnestische Daten: Am 23. 8. trank Patient wegen der Euphorie verursachenden Wirkung der Verbindung 50—60 ml Dichloräthan. Noch am selben Nachmittag meldete er sich wegen Brechreiz, Erbrechen, Schwäche- und Schwindelgefühl beim Arzt. Am folgenden Tag traten Anurie (Tagesharnmenge 80 ml) und Ikterus auf.

Aufnahmebefund: Mittelmäßig entwickelter und ernährter Patient, gelbliche Skleren; diffus druckempfindlicher Bauch, die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

Nervensystem: Isokorie, gute Reflexe der runden Pupillen, leichte Hyperreflexie. Die Nieren sind nicht palpierbar, die linke Niere ist druckempfindlich.

Laboratoriumsbefunde: Erythrozytenzahl: 4 200 000, Leukozytenzahl 10 200, Blutsenkung: 3 mm/Stunde, Reststickstoff: 185 mg%, Na: 130 mÄq/l, Cl: 101 mÄq/l, K: 6,5 mÄq/l, Thymol: 2 E, Serumbilirubin: 3 mg%, indirekte Reaktion; Harn: spez. Gewicht: 1010, Sediment: 40—50 zerfallene Leukozyten, 10—15 Erythrozyten, 2—4 Epithelzellen, viele Zelltrümmer.

Am auf die Aufnahme folgenden Tag, wurde wegen der weiteren Erhöhung des Reststickstoffwertes (214 mg%) eine 4stündige Hämodialyse durchgeführt, worauf der Reststickstoffwert auf 75 mg% sank. Wegen der auch weiterhin bestehenden Anurie wurde die Dialyse am 4. Tag wiederholt (Reststickstoffwert nach der Dialyse: 80 mg%).

Die Gestaltung des Reststickstoffwertes und des Harnbefundes veranschaulicht Abbildung 1.

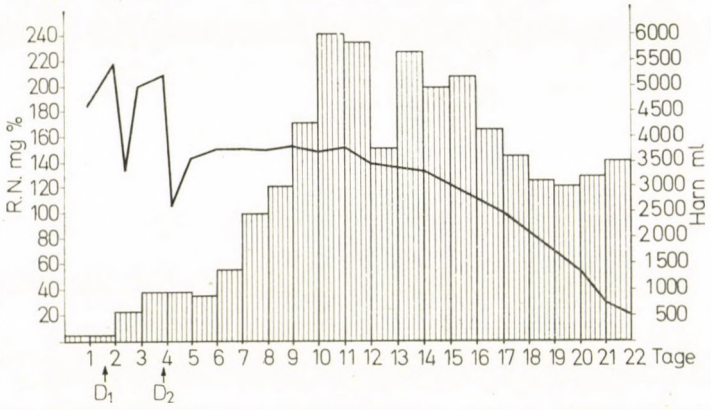


Abb. 1

Von diesem Zeitpunkt an begann sich der Zustand des Patienten stufenweise zu bessern, so daß er am 23. Tag nach der Aufnahme, zwecks weiterer Behandlung in das übermittelnde Krankenhaus zurückgeliefert werden konnte (Laboratoriumsbefunde: Reststickstoff: 24 mg%, Na: 137 mÄq/l, K: 4,5 mÄq/l, Cl: 97 mÄq/l, Serumbilirubin: 1,9 mg%, Thymol: 4 E, Kreatinin-Clearance: 47 ml/min; Harnbefund: Sediment: 6—8 Leukozyten, Epithelzellen, Kristalle, spez. Gewicht: 1010).

Besprechung

Bei dem Patienten meldeten sich unmittelbar nach der Vergiftung, d.h. nachdem er etwa das Dreifache der tödlichen Dosis trank, die Symptome der akuten Vergiftung.

Unter den vergiftungsbedingten Organschädigungen war die akute Niereninsuffizienz die schwerwiegendste Komplikation. Zwecks Bekämpfung dieses Zustandes wurde Komplexbehandlung (entsprechende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr, Antibiotika, anabolisches Hormon, Vitamine) und in der oligoanurischen Phase zweimalige Hämodialyse angewandt. Unseres Erachtens förderte diese letzterwähnte aktive Maßnahme die Heilung des Patienten in bedeutendem Maße.

LITERATUR

1. Bloch, W.: Schweiz. med. Wschr. **30,** 60 (1948).
2. Bruckner, Gy.: Szerves kémia. Tankönyvkiadó, Budapest 1961.
3. Garrison, S. C., Leadingham, R. S.: Amer. J. Physiol. **37,** 230 (1954).
4. Heppel, L. A., Neal, P. A., Endicott, K. M., Porterfield, V. T.: Arch. Ophthal. **32,** 391 (1944).
5. Heppel, L. A., Neal, P. A., Porterfield, V. T.: J. Pharmacol. exp. Ther. **84,** 53 (1945).
6. Heppel, L. A., Porterfield, V. T., Sharpless, N. E.: J. Pharmacol. exp. Ther. **91,** 385 (1947).
7. Hubbs, R. S., Prushmack, J. J.: J. Amer. med. Ass. **159,** 673 (1955).
8. Hueper, W. C., Smith, C.: Amer. J. med. Sci. **189,** 778 (1935).
9. Ienista, C., Masincescu, M. D.: Bull. Acad. Méd. Roum. **86,** 614 (1943).
10. Joachimoglu, G.: Berl. klin. Wschr. **58,** 147 (1921).
11. Locket, S.: Clinical Toxicology. Mosby, St. Louis 1957.
12. Lockhead, H. B., Close, H. P.: J. Amer. med. Ass. **146,** 1329 (1951).
13. Komissarow, M. V., Kulikow, N. T., Stschedrunow: Klin. Med. (Moskau) **46,** 138 (1965).
14. Parnas, M.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **107,** 921 (1888).
15. Roubal, J.: Čas. Lék. čes. **86,** 203 (1947).
16. von Wendel, H.: Pharmazie **3,** 398 (1948).
17. Alwall, N.: Therapeutic and Diagnostic Problems in Severe Renal Failure. Munksgaard, Copenhagen 1963.
18. Hamburger, J., Richet, G., Crosnier, J., Antoine, B., Ducrot, H., Funck-Brentano, J. L., Méry, J. P., De Montera, H.: Néphrologie. Flammarion, Paris 1966.
19. Jacobziner, H., Raybin, H. W.: New York J. of Medicine **63,** 2415 (1963).
20. Jacobziner, H., Raybin, H. W.: Ibid. **63,** 2846, (1963).

Dr. Sándor Csata
Dr. Ferenc Gallyas
Dr. Dezső Frang
Dr. Mihály Tóth

Urológiai Klinika, Budapest VIII. Üllői ut 78/b, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4) pp. 335—338 (1967)

MESSUNG DER PORTALEN TENSION MIT REKTALEM RADIOJODVERFAHREN

Von

S. FAZAKAS, T. JÁVOR und GY. PETRÁNYI

II. MEDIZINISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. GY. PETRÁNYI)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT DEBRECEN

(Eingegangen am 8. Mai 1967)

Die Halbierungszeit von in die rektale Submukosa eingeführtem ^{131}J wurde bestimmt. Bei Kranken mit normaler Leberfunktion war der Durchschnittswert 5,5 ± 0,49 min, bei Patienten mit pathologischer Leberfunktion 13,7 ± 2,65 min. Die Methode scheint zum indirekten Nachweis der portalen Hypertension geeignet zu sein.

Da die zum Nachweis der portalen Hypertension beim Menschen dienenden direkten Methoden umständlich und gefährlich sind, die indirekten Verfahren dagegen keine genauen Ergebnisse liefern, setzten wir uns das Ziel, eine neue, für klinische Zwecke zahlenmäßig entsprechende Resultate ergebende Methode auszuarbeiten. Unser Verfahren beruht auf der Zufuhr von ^{131}J durch die rektale Submukosa.

In der Leberdiagnostik finden die Radioisotope — mit Radiojod markiertes Bengalrot [1, 2], denaturierte Eiweißsuspension [3, 4, 5], kolloidales Radiogold [6, 7] zwecks Tumornachweis — eine weitgehende Anwendung. Das Ziel unserer Untersuchungen war die Registrierung der portalen Hypertension im Frühstadium bzw. während der Progression des Prozesses, da diese Veränderung bekanntlich als eines der grundlegenden diagnostischen Kriterien der Leberzirrhose gilt. Die bekanntesten der zu diesem Zweck dienenden Methoden sind die Splenoportographie, Druckmessung anläßlich Milzpunktion, Bestimmung des Okklusionsdrucks der V. hepatica, duodenale Isotop- und Ätherabsorbtionsuntersuchungen.

Unsere Methode ist eine Modifikation des FATEJEWAschen Verfahrens [8], bei dem oberhalb der Leber die Absorption des mittels einer Sonde in das Rektum eingeführten radioaktiven Jods untersucht wird. Unseren Nachuntersuchungen gemäß zeigen die Ergebnisse dieses Verfahrens eine zu große Streuung. Zwecks Standardisierung der Untersuchungsverhältnisse und Eliminierung der Fehlermöglichkeiten haben wir die folgende Methode ausgearbeitet.

Methodik

Zwei Tage vor der Untersuchung wurde zwecks Blockierung der Schilddrüse Lugollösung verabfolgt. Bei der Untersuchung wurde ein Rektoskop 10 cm tief eingeführt, sodann nach Reinigung der Schleimhaut mit Alkohol, mittels einer langen subkutanen Nadel in 0,5 ml Flüssigkeit gelöstes 50 μg $K^{131}J$ von 20—30 μC in die Submukosa eingespritzt. Zwecks Kompri-

mierung der submukösen Venen, durch die das Blut durch den unteren hämorrhoidalen Plexus in den systemischen Kreislauf gelangt, wurde 10 cm unter die Injektionsstelle ein Ballon eingeführt und bis 40 Hgmm Druck mit Luft aufgefüllt. Danach wurde die Verminderung der Radioaktivität bzw. das Tempo der Absorption mit einem kontakten Szintillationszähler sakral, der Injektionsstelle entsprechend gemessen. Die Messungsperiode betrug 30 Minuten. Die ermittelten Ergebnisse wurden in einem Semilogarithmensystem dargestellt, zur Charakterisierung der ermittelten exponentiellen Kurven diente die Halbwertszeit.

Ergebnisse

1. Mit dem FATEJEWAschen Verfahren erhielten wir die folgenden Resultate. In entsprechender Weise vorbereiteten Kranken wurde in den mittleren Mastdarmabschnitt in Form eines Mikroklistiers 30 μC trägerfreies ^{131}J verabfolgt, sodann wurde die Aktivität mit einem 10 cm über der Leber angebrachten Szintillograph 1 Stunde hindurch 3minütlich registriert. Nach Errechnung der Regressionskurven wurde der Aktivitätsanstieg bzw. das Maß der Absorption mit Hilfe des Regressionskoeffizienten der Kurve charakterisiert.

Die 22 Kranken, bei denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden, haben wir von zweierlei Gesichtspunkten aus in mehrere Gruppen eingeteilt. Den ermittelten Ergebnissen entsprechend — die zwischen 1,22 und 16,19 schwankten — wurden 4 Gruppen aufgestellt: Gruppe I = Werte über 10, Gruppe II = Werte zwischen 7 und 10, Gruppe III = Werte zwischen 4 und 7, Gruppe IV = Werte unter 4 (Tab. I). Die zweite Gruppierung erfolgte anhand der klinischen Angaben: In die erste Gruppe reihten wir diejenigen Patienten, bei denen auf Grund klinischer und Laboratoriumsbefunde eine Leberkrankheit anzunehmen war, in die zweite Gruppe wurden die Kranken eingeteilt, bei denen mit Hilfe der erwähnten Untersuchungen die portale Hypertension auszuschließen war. Die Gegenüberstellung der bei den verschiedenen Gruppen ermittelten Resultate veranschaulicht Tabelle II.

Wie darauf die Angaben der Tabelle I hinweisen, konnte die portale Hypertension bei sämtlichen zur ersten Gruppe (den Regressionskoeffizientwerten gemäß) gehörenden Kranken ausgeschlossen werden; in der zweiten

Tabelle I

Gruppierung der untersuchten Kranken den ermittelten Ergebnissen bzw. der Leberfunktion entsprechend

Gruppen	Anzahl der Fälle	
	Portale Hypertension	
	möglich	ausgeschlossen
I.	—	3
II.	1	2
III.	5	3
IV.	8	—

Gruppe war die Veränderung in 1 Fall anzunehmen und in 2 auszuschließen; in der dritten Gruppe konnten in die Rubrik »portale Hypertension ausgeschlossen« 3 Kranken gereiht werden, während 2 Patienten an Aszites litten und in weiteren 3 Fällen anhand der klinischen Daten die Verdachtsdiagnose einer Leberkrankheit bestand; bei sämtlichen zur vierten Gruppe gehörenden 8 Kranken bestand die Möglichkeit der portalen Hypertension, 3 dieser Patienten wurden sogar wegen Aszites auf unsere Klinik aufgenommen.

2. Mit unserer Methode wurden 18 Kranken untersucht: In 11 Fällen handelte es sich um Leberkranke, bei denen eine portale Hypertension anzunehmen war, bei 7 Personen war die Leberfunktion klinisch normal. Während sich die Halbwertszeit in der Normalgruppe von 3,0 bis 8,0 min. erstreckte, waren in der Gruppe der Leberkranken in 3 Fällen Halbierungswerte unter 8 min und in 8 Fällen Werte über 8 min zu verzeichnen (Tab. II).

Tabelle II

Halbwertszeit (in Minuten)

Patienten mit pathologischer Leberfunktion		Patienten mit normaler Leberfunktion	
A. T.	14,5	F. T.	4,4
P. S.	9,2	B. N. V.	5,8
J. N.	9,2	S. N.	7,0
A. K.	27,0	M. J.	5,6
S. K.	34,0	L. F.	3,0
M. Z.	6,7	L. C.	4,8
S. E.	12,4	S. R.	8,0
W. V.	4,5		
Z. K.	7,6		
B. S.	15,4		
M. P.	11,0		

Summierung

Durchschnittliche Halbwertszeit bei	
Patienten mit normaler Leberfunktion	$5{,}5 \pm 0{,}49$
Patienten mit pathologischer Leberfunktion	$13{,}7 \pm 2{,}65$

Mit dem *t*-Test berechnet ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant: $0{,}05 > P > 0{,}02$.

Besprechung

Die mehr oder minder direkten Methoden, die zum Nachweis der portalen Hypertension dienen, sind teils kompliziert, teils mit einem gewissen Risiko

verbunden, weshalb die Ausarbeitung weniger gefährlicher und einfacherer Methoden bestrebt wird. Den Wert der auch nach unseren Erfahrungen ungefährlichen und einfachen Methode von FATEJEWA setzt der Umstand herab, daß — wie darauf unsere Nachuntersuchungen hinweisen — in die Gruppen II und III zahlreiche Personen mit pathologischer und intakter Leberfunktion fallen, woraus folgt, daß die Methode eben in den diagnostisch zweifelhaften Fällen keine entscheidenden Angaben zu liefern vermag. Bei den zur ersten (normale Leberfunktion) und vierten (pathologische Leberfunktion) Gruppe gehörenden Kranken gibt es keine diagnostischen Schwierigkeiten, in die problematischen, einen Übergang bildenden Gruppen II und III fielen aber 50% der untersuchten Patienten.

Bei der Ausarbeitung unserer Methode trachteten wir einige Fehlerquellen des beschriebenen Verfahrens zu beseitigen. Durch die submuköse Injizierung der radioaktiven Substanz konnten das Herabrinnen der injizierten Lösung bzw. die Verbreitung derselben auf der Schleimhautoberfläche sowie die störende Wirkung der Absorption durch die Schleimhaut eliminiert werden. Mittels Bestimmung der Gewebe-Clearance der Darmwand waren die übrigen, den J-Gehalt der Leber regulierenden Faktoren auszuschließen, während die Anwendung des Ballons die Möglichkeit der, das portale System umgehenden Entweichung herabsetzte. Den Erfolg der Methode unterstützt die Tatsache, daß das Verhältnis der Deckungsfälle von 50% auf 27% sank und gleichzeitig keine falschpositiven Fälle vorkamen. Werte über 8,0 min waren nur bei Leberkranken zu verzeichnen, bei denen die Verhinderung des portalen Kreislaufs auch klinisch wahrscheinlich war.

LITERATUR

1. TALPIN, G. W., MEREDITH, O. M., KADE, H.: J. Lab. clin. Med. **45,** 665 (1955).
2. GARCIA, A. M., AHMAD, K., WEGAT, A. V., BEIERWALTES, W. H.: Gastroenterology **37,** 725 (1959).
3. BENACERRAF, B., BIOZZI, G., HALPERN, B. N., STIFFEL, C., MOUTON, D.: Brit. J. exp. Med. **38,** 35 (1957).
4. HALPERN, B. N., BIOZZI, G., BENACERRAF, B., STIFFEL, C., HILLEMAND, B.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **50,** 1307 (1956).
5. BIOZZI, G., BENACERRAF, B., HALPERN, B. N., STIFFEL, C., HILLEMAND, B.: J. Lab. clin. Med. **51,** 230 (1958).
6. VETTER, H., FALKNER, R., NEUMAYR, A.: J. clin. Invest. **33,** 1594 (1954).
7. RIDDEL, A. G., GRIFFITHS, D. B., MACALISTER, J. M., OSBORN, S. B.: Clin. Sci. **16,** 315 (1957).
8. FATEJEWA, I.: Persönliche Mitteilung.

Dr. Sándor FAZAKAS
Dr. Tibor JÁVOR
Prof. Dr. Gyula PETRÁNYI
II. sz. Belklinika, Debrecen, Ungarn

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 339—342 (1967)

OPHTHALMOLOGIC DIAGNOSIS OF CAROTID INSUFFICIENCY

By

P. WEINSTEIN

SECTION OF OPHTHALMOLOGY (CHIEF: PROF. P. WEINSTEIN), POSTGRADUATE MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received June 4, 1967)

The shadow of the carotid artery in the projection of the sella appearing in radiographs taken from the skull, pseudo-glaucomatous excavation in the eye ground, concentrically constricted flicker fusion frequency, a significant decrease of retinal arterial pressure on the same side, a shining yellowish plaque in the fundus (an embolus from the carotid) may facilitate the diagnosis of carotid insufficiency. Tonographic examinations revealed that the homolateral drop in intraocular tension following carotid compression fails to appear in cases of carotid insufficiency, while intraocular tension on the diseased side drops when the carotid is compressed on the normal side.

The significance of ophthalmologic examination in the diagnosis of carotid insufficiency due to arteriosclerosis, stenosis, occlusion, etc., is well known. A number of ophthalmologic examination methods have been described during recent years.

In cases of pseudoglaucomatous excavation — when the presence of glaucoma can be excluded and a nasal or binasal hemianopia is observed — the upright convex shadow of the syphon-shaped curve of the sclerotic carotid artery in the cavity of the sella is often apparent on the X-ray photographs. In such cases one can usually observe a decreased flicker fusion frequency, mainly concentrically, but often also centrally, even in those cases in which the shadow of the carotid could not be seen on the X-ray photograph. The decreased flicker fusion frequency is a sign of hypoxia which can be attributed to the sclerosis of either the ophthalmic artery or of the central artery of the optic nerve.

The results of ophthalmodynamometry show that the significant decrease of pressure in the central retinal artery observed in the course of blood pressure measuring of the eye ground is a sign of carotid insufficiency. Intermittent blurred vision as well as unilateral horizontal hemianopia can sometimes be observed in these cases, and intraocular tension may decrease on the same side.

Ophthalmodynamographic examination has lately been applied by HAGER for diagnosing carotid insufficiency. On the application of this method the oscillations of the bulb decrease on the diseased side, in other words, blood supply through the ophthalmic artery decreases.

Recent reports often mention that in cases of carotid sclerosis a yellowish shining plaque could be observed in the fundus. This plaque is considered to represent an embolus which departed from the wall of the carotid.

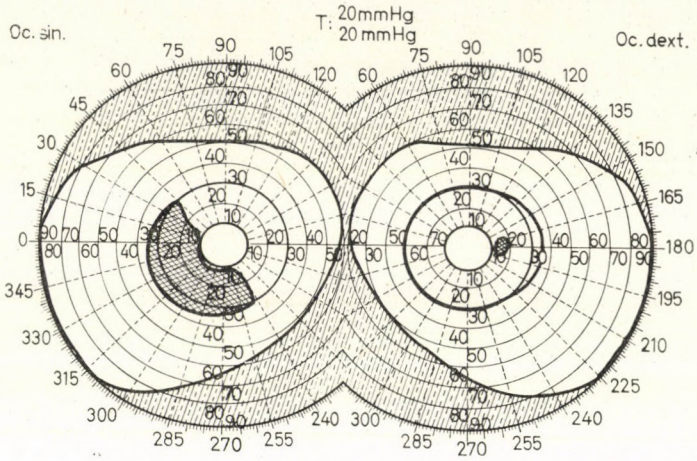


Fig. 1. Visual field of left eye

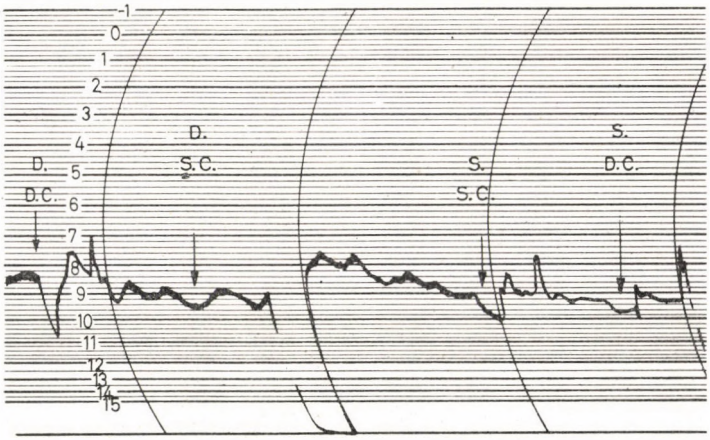


Fig. 2. Tonographic curve taken after carotid compression. Intraocular pressure decreased homolaterally and decreased slightly contralaterally after compressing the right (normal side) carotid (D = right side, C = compression). The decrease of eye tension was slight homolaterally and failed to change contralaterally after carotid compression on the diseased side (S = left side)

GALIN and HARRIS have shown that if in the course of tonographic examination the carotid is compressed, eye pressure is dropping on the homolateral side while tension of the other eye remains unchanged. In the case of carotid insufficiency intraocular tension will not fall or will fall only slightly on compressing the diseased carotid, while pressure will decrease on the contralateral sideif the healthy carotid is compressed. The reliability of this method of examination could fully be confirmed by us.

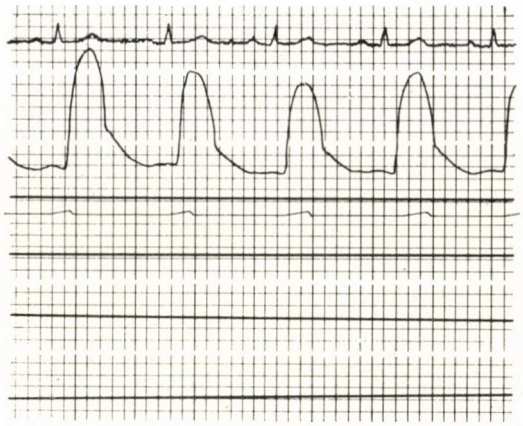


Fig. 3a. Carotid pulse on normal side

Fig. 3b. Carotid pulse on diseased side

A female patient of 64 years complained of blurred vision in her left eye. The fundus presented a normal picture. Hemianopia was observed in the lower part of the field of vision (Fig. 1). X-rays of the skull were normal, the presence of glaucoma was excluded. Intraocular pressure showed a considerable decrease on compressing the right carotid in the course of a tonographic examination, while tension in the left eye hardly changed on compressing the left carotid (Fig. 2). These symptoms have been interpreted to point to an insufficiency of the left carotid.

This has been confirmed by the carotid pulse. It was shown by DÉNES and KÉKES that the carotid pulse curve displayed definite changes in cases of carotid insufficiency. The anacrotic branch showed an elongation on the sick side, the peak time was protracted, plateau formation and manifold waves have been

observed. In our case the carotid pulse curve was normal on the intact side (Fig. 3*a*), while the descending part was dicrotic and displayed vibrations on the sick side (Fig. 3*b*).

REFERENCES

GALIN, M. A., HARRIS, L.: The ocular pulse in carotid-cavernous fistula. Amer. J. Ophthal. **61**, 1472 (1966).

McLEAN, J. M., GALIN, M. A.: Studies on the ocular pulse. Tr. ophth. Soc. U. Kingd. **86**, 609 (1966).

DÉNES, I., KÉKES, E., HORÁNYI, P.: Adatok a carotis-keringési zavar kérdéséhez. Ideggyógy. Szle. **19**, 353 (1966).

HAGER, H.: Die Diagnose der Karotisthrombose durch den Augenarzt. Klin. Mon. Aug. **141**, 801 (1962).

Dr. Pál WEINSTEIN, Orvostovábbképző Intézet, Budapest XIII, Szabolcs u. 35, Hungary

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus 24 (4), pp. 343—352 (1967)

DIE SCHOCKNIERE

Von

F. RÉNYI-VÁMOS, S. CSATA und M. TÓTH

UROLOGISCHE KLINIK (DIREKTOR: PROF. DR. A. BABICS)
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT BUDAPEST

(Eingegangen am 6. Juni 1967)

Anhand von 195 Fällen schockbedingter Anurie werden die nach den verschiedenen Schocktypen entstehenden oligo-anurischen Krankheitsbilder erörtert. Die höchste Mortalität war bei den Kranken mit postoperativem und bakteriellem Schock, die niedrigste nach posthämorrhagischem Schock zu verzeichnen.

Für die Entstehung der Anurie ist die Verminderung der Glomerularfiltration verantwortlich, an der Aufrechterhaltung der Anurie sind jedoch mehrere Faktoren (Tubulusschädigung, im Tubuluslumen präzipitierte verschiedene Zylinder, interstitielles Ödem, Entzündung usw.) beteiligt.

Der Begriff Schockniere umfaßt zahlreiche Nephropathien, deren Ätiologie verschieden, ihr Ursprung — der Schock — jedoch gemeinsam ist. Die genaue Definition der Krankheit beschäftigte eine ganze Reihe der Forscher [15, 16, 17, 6, 10, 32, 33], eine einheitliche Anschauung hat sich jedoch nicht entwickelt.

Wir vertreten die Ansicht, daß die Diagnose der Schockniere in dem Fall gestellt werden kann, in dem die Anurie nach Schock oder nach langhaltender Blutdruckverminderung (ohne Schock) zustandekommt. Der Schock hat zwar Nierenschädigung zur Folge, Anurie entwickelt sich jedoch nicht in sämtlichen Fällen (»Niere im Schock«).

In vorliegender Arbeit wollen wir das oligo-anurische Krankenmaterial unserer Kunstnierenabteilung erörtern.

Krankenmaterial

Im Laufe von 7 Jahren (II. 1960—II. 1967) wurden 519 oligo-anurische Kranken behandelt. In 195 dieser Fälle (37,6%) war die auslösende Ursache der Oligo-Anurie ein Schock. Die wichtigeren Daten unserer Patienten veranschaulicht Tabelle I.

Bei der Besprechung der einzelnen Schock-Typen wollen wir lediglich auf die mit der akuten Niereninsuffizienz verbundenen wichtigeren Fragen eingehen.

1. *Septischer Abort.* Auf den Zusammenhang zwischen postabortaler Sepsis und Anurie hat 1911 WIDAL [33] hingewiesen. Eine lange Zeit verging, bis

Tabelle I

Aufschlüsselung des Krankenmaterials

Ursache des Schocks	Zahl der Fälle	Mortalität		Zeitdauer der Anurie bei den Überlebenden (Tage)	Zahl der Hämodialysen
		Anzahl	%		
1. Septischer Abort	51	15	29,3	16,5 (3—31)	1,61 (0—4)
2. Transfusionszwischenfall	33	9	27,2	5.87 (2—12)	0,61 (0—2)
3. Trauma	27	14	51,8	9,83 (2—25)	2,45 (0—5)
4. Operation	55	40	72,7	5,9 (2—13)	0,83 (0—4)
5. Schwangerschaft	11	6	54,5	5 (2—11)	2 (2)
6. PAS	1	—	—	4	—
7. Elektrischer Strom	1	1	—	—	—
8. Sepsis	7	5	71,4	6 (5—7)	1 (0—3)
9. Blutung	7	1	14,3	4 (1—8)	Hämodialyse wurde lediglich bei 1 Kranken durchgeführt
10. Insulin	1	—	—	9	2
11. Unbekannt	1	1		—	—

die Frage zur eingehenden Untersuchung kam. HILL [18] erläuterte 1930 30 Fälle mit 63%iger Mortalität. Dann berichteten französische Verfasser über ihre Erfahrungen bei einem größeren Material: RICHET und Mitarb. [26] über 201 Fälle, HAMBURGER und Mitarb. in ihrer Niereninsuffizienz-Monographie [16] über 314 Fälle und in ihrem Buch [17] über 516 Fälle (36,6% des Krankenmaterials). Über ein kleineres Krankengut verfügen heute sämtliche Kunstnierenstationen ([14] usw.). Seit der Einführung der Hämodialyse hat sich die früher fast 50%ige Mortalität wesentlich gebessert, an unserer Abteilung beträgt der Prozentsatz der verstorbenen Kranken 29,3%, was den Literaturangaben annähernd entspricht. Der Krankheitserreger ist in der Mehrzahl der Fälle Bacillus perfringens (Clostridium welchii), seltener Staphylococcus haemolyticus. Der Nachweis des Krankheitserregers aus Blut oder Gebärmuttersekret gelang uns lediglich in 3 Fällen; die Erklärung der zahlreichen negativen Ergebnisse liegt darin, daß bei unseren Patientinnen — die von einer gynäkologischen Abteilung überwiesen wurden — die Kurettage beendet und die antibiotische Therapie bereits begonnen wurde. MERGER und Mitarb. [21] fanden ein positives Resultat in lediglich 15 von 93 Hämokulturen. An unserer Abteilung wurden 51 septische Abortfälle behandelt, was fast 10% des Gesamtmaterials und 26% der Schock-Anurien ausmacht.

Während bei dem Zustandekommen der Anurie der toxische Schock die Leitrolle spielt, können bei der Aufrechterhaltung der Anurie außer der Veränderung der intrarenalen Kreislaufverhältnisse auch die die Tubuli ausfüllenden zahlreichen Hämoglobinzylinder von wesentlicher Bedeutung sein.

Das dritte Kardinalsymptom des septischen Aborts — nebst Schock und Hämolyse — ist die am folgenden Tag der Infektion deutlich erkennbare Gelbsucht, die im Laufe der folgenden Tage weiter zunimmt. Es kommt nicht selten vor, daß die Patientinnen, besonders wenn sie die Tatsache der Fruchtabtreibung negieren, mit der Diagnose einer Hepatitis in eine Infektionsabteilung eingewiesen werden. In zweifelhaften Fällen kann die laktierende Brust entscheidend sein.

In diese Gruppe gehören unsere 5 septischen Abortfälle tödlichen Ausgangs, in denen der Sektionsbefund auf symmetrische Kortikalnekrose hinwies. Der Initialprozeß war auch in diesen Fällen der toxämische Schock, nach einem ungewöhnlichen Krankheitsverlauf (Kapillarstase, intravasale Koagulation usw.) entwickelte sich jedoch symmetrische Kortikalnekrose.

Mit Ausnahme der Fälle von symmetrischer Kortikalnekrose ist die Prognose im allgemeinen gut (an unserer Kunstnierenabteilung betrug die Gesamtmortalität 41%), doch muß man mit einer langen oligo-anurischen Periode rechnen.

Bei der Aufstellung des therapeutischen Plans muß die eventuelle Notwendigkeit der Hysterektomie erwogen werden. Unseres Erachtens indiziert der septische Abort mit akuter Niereninsuffizienz an und für sich die Hysterektomie bzw. die Adnexektomie nicht, falls sich jedoch trotz Kolpotomie bzw. entsprechender antibiotischer Behandlung septisches Fieber oder auf Peritonitis weisende Symptome melden, ist die Durchführung der Hysterektomie erforderlich. Vom Zustand der Patientin abhängig ist vor oder nach der Operation die Kunstnierenbehandlung indiziert.

2. *Inkompatible Bluttransfusion.* Der Transfusionszwischenfall ist ein wohlbekanntes Krankheitsbild der Kunstnierenstationen. Unter den 310 anurischen Fällen von DEROT und LEGRAIN [10] handelte es sich in 36 Fällen (11,6%) um eine inkompatible Transfusion. BARLAS und KOLFF [3] berichteten ebenfalls über 36 Fälle; im Krankenmaterial von GÁL und NÉMETH [13] befanden sich 10 durch Transfusionszwischenfall bedingte akute Niereninsuffizienzfälle. Im Buch von HAMBURGER und Mitarb. [17] werden 116 Fälle dargestellt. Über unsere bei durch Transfusionszwischenfall bedingter akuter Niereninsuffizienz bis 1964 gewonnenen Erfahrungen berichteten CSATA und Mitarb. [9]. Die Einführung der Hämodialyse hatte selbstverständlich auch auf diesem Gebiet die wesentliche Verminderung der hohen Mortalitätsziffern (60—70%) zur Folge. MUIRHEAD und Mitarb. [24] verloren 3 ihrer 18 Patientinnen, unter den bereits erwähnten 116 Patientinnen von HAMBURGER und Mitarb. [17] starben 40 (34%). Im Krankenmaterial von DEROT und LEGRAIN [10] beträgt dagegen die Letalität 64%. In unserem 33 Fälle umfassenden Krankenmaterial — was 6,3% des Gesamtmaterials und 16,9% der Schockanuriefälle ausmacht — waren 9 Fälle (27,2%) tödlichen Ausgangs (Tab. I).

Nach unseren Beobachtungen ist die Prognose der infolge Rh- bzw.

Blutuntergruppen-Inkompatibilität entstandenen Anurie besser als die der durch ABO-Inkompatibilität herbeigeführten Niereninsuffizienz; in der Mehrzahl unserer tödlichen Fälle handelte es sich um die Folgen der letzterwähnten Ursache (Tab. II).

Glücklicherweise führt nicht jede inkompatible Transfusion zur Anurie; nach DISCOMB [11] kommen Nierenkomplikationen nur in 7—10% der Fälle vor.

Anschließend sei darauf hingewiesen, daß die Symptome weniger stürmisch sind, wenn die Transfusion intraoperativ, unter Narkose verabfolgt wird, weshalb der Transfusionsfehler häufig nur spät und schwer zu diagnostizieren ist. In 3 unserer Fälle von postoperativer Anurie wies der histologische Befund

Tabelle II

Anurie nach Transfusionszwischenfall

Inkompatibilität	Zahl der Fälle	Mortalität (%)
ABO	19	8 (42,1)
Rh	10	1 (10)
Untergruppe	4	—
Insgesamt	33	9 (27,2)

darauf hin, daß die Ursache der Niereninsuffizienz — mindestens zum Teil — auf einen Transfusionszwischenfall zurückgeführt werden kann.

Für die Gelbsucht ist — ebenso wie bei septischem Abort — die Hämolyse verantwortlich. Die anurische Periode ist im allgemeinen kurz.

Die Pathogenese ist ähnlich wie bei septischem Abort: Die Anurie entwickelt sich infolge des Schocks und bei der Aufrechterhaltung der Niereninsuffizienz nehmen auch die das Tubuluslumen ausfüllenden Zylinder teil.

3. *Trauma.* Die posttraumatische Anurie war bereits im ersten Weltkrieg bekannt. Zwischen den beiden Weltkriegen erschienen nur einige Mitteilungen, in denen darauf hingewiesen wird, daß ein Unfall unter Umständen zur Entwicklung einer Anurie führen kann. Die nach schwerer Muskelzerquetschung auftretende akute Niereninsuffizienz wird nach BINGOLD [4] myorenales Syndrom genannt.

Die Bedeutung des traumatischen Schocks in der Herbeiführung der Anurie wurde im zweiten Weltkrieg — vornehmlich anhand der Mitteilung von BYWATERS [7], in der über anläßlich des Bombenangriffs von London beobachtete posttraumatische Anuriefälle berichtet wird — allgemein bekannt. Demnach erschien nach einigen ein kleineres Material umfassenden Mitteilungen die Arbeit von TESCHAN und Mitarb. [29], in der die Verfasser ihre im koreanischen Krieg gesammelten diesbezüglichen mannigfaltigen Erfahrungen erörtern;

bei der Obduktion von 165 unausgewählten Fällen waren in 39% Nierenveränderungen vorzufinden. Erwähnenswert sind außerdem auch die Publikationen im Zusammenhang mit dem Erdbeben von Agadir 1960. RICHET [26] betont in seinem zusammenfassenden Referat, daß das Schicksal der Patienten in bedeutendem Maße von der Größe der Weichteilverletzungen abhängig ist.

Die im Schrifttum mitgeteilten Mortalitätsziffern sind hoch: nach TESCHAN und Mitarb. [29] 53%, nach ALWALL [1] 66%, laut MERRILL und Mitarb. [22] 66%. An unserer Kunstnierenabteilung wurden 27 posttraumatische Anuriefälle behandelt, was 5,2% des Gesamtmaterials und 13,8% der Schock-Anurien ausmacht; die Sterblichkeit betrug 51,8% (Tab. I und III).

Die auslösende Ursache der Oligo-Anurie ist der Schock, bei der Aufrechterhaltung des Prozesses spielt aber — ähnlich wie bei den vorangehend beschriebenen Krankheitsbildern das Hämoglobin — das infolge der Muskelläsion in großen Mengen freiwerdende, auf den histologischen Bildern im Tubuluslumen deutlich erkennbare Myoglobin eine bedeutende Rolle.

Der Se-Reststickstoffwert erhöht sich rasch, der tägliche Anstieg beträgt nich selten 40—70 mg%, was gemeinsam mit der ebenfalls raschen Erhöhung des Kalium-Wertes die häufige Hämodialyse indiziert. An unserer Klinik beträgt die Dauer der Kunstnierenbehandlung (Kunstniere: Typ Necker)

Tabelle III

Posttraumatische Anurie

Trauma	Anzahl der Fälle
Polytrauma	15
Extremität	5
Thorax	1
Bauch	4
Rückgrat	1
Becken	1
Insgesamt	27

im allgemeinen 5 Stunden, in traumatischen Fällen wird jedoch die Hämodialyse — falls der Zustand des Patienten es zuläßt — 6 Stunden lang durchgeführt (im Verlauf dieser Zeit können aus dem Organismus etwa 120—150 g Reststickstoff entfernt werden). Das Schicksal des Kranken hängt in erster Linie von dem Umstand ab, wie rasch bzw. in welchem Maße die Folgen des Unfalls geheilt bzw. geregelt werden können (Operation, Amputation).

4. *Operation.* Die postoperative Oligo-Anurie ist eine der gefährlichsten Operationskomplikationen, die zwar verhältnismäßig selten aber gewiß häufi-

ger vorkommt als das die Anzahl der diagnostizierten Fälle zeigt. KOLFF [19] berichtete 1955 nur über einige Fälle, BLUEMLE und Mitarb. [5] erörterten 1959 bereits 32 Fälle mit einer 72%igen Mortalität. Im 71 Fälle umfassenden Krankengut von LEGRAIN und Mitarb. [20] betrug die Sterblichkeit 64%. In der Monographie von ALWALL [1] findet sich die Beschreibung von 231 postoperativen Anuriefällen mit einer 57,1%igen Letalität. Das bezügliche Krankengut unserer Klinik erläuterten 1964 TÓTH und Mitarb. [30]. Das von HAMBURGER und Mitarb. 1966 herausgegebene Buch [17] enthält 200 Fälle; die Mortalität ist hoch. Wie ersichtlich, berichten sämtliche Verfasser eindeutig über hohe Mortalitätsziffern. Unsere Statistik zeigt 72,75%.

Die wichtigeren Daten unseres 55 Fälle umfassenden Krankengutes — 10,6% des Gesamtmaterials und 28,2% der schockbedingten Anuriefälle — veranschaulicht Tabelle IV.

Bei der Entstehung der postoperativen Anurie spielen in erster Linie ein Schock oder ein verzögerter Kollaps die entscheidende Rolle. Für die Herbeiführung des Krankheitsbildes können aber auch die Störung des Salz- und Wasserhaushalts, latente Nierenkrankheit, akute Exazerbation einer chronischen Pyelonephritis sowie Transfusionszwischenfall verantwortlich sein. In 3 unserer Fälle, in denen intraoperativ wegen Blutdruckabnahme gruppenfremde Bluttransfusion verabfolgt wurde, konnte die auslösende Ursache der Anurie nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Vollständigkeitshalber sei erwähnt, daß es nach der Operation — falls es sich um Patienten mit geschädigten Nieren handelte — zur Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann: Es entwickelt sich Hyposthenurie ohne Anurie oder Oligurie. Die Tagesharnmenge beträgt 1000—1500 ml, der Blut-Reststickstoffwert steigt jedoch an. Nach einigen Tagen, besonders wenn die Azotämie erkannt wird, führt die entsprechende Regelung des Salz- und Wasserhaushalts zur Erhöhung der täglichen Harnmenge und zur Normalisierung des Zustandes. In manchen Fällen wird aber die symptomarme Azotämie nicht diagnostiziert und der Patient heilt ohne der Erkennung der latenten Nierenerkrankung oder der vorübergehenden postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion.

5. *Schwangerschaft.* Es ist wohlbekannt, daß sich auch nach Eklampsie eine Anurie entwickeln kann. An unserer Abteilung wurde dieses Krankheitsbild in 11 Fällen beobachtet; dies beträgt 2,1% des Gesamtmaterials und 5,6% der Schockanurien. Die Sterblichkeit ist hoch: 6 unserer Patientinnen konnten nicht gerettet werden.

Bei der Entstehung der Anurie spielt der Schock die Leitrolle. In bezug auf die ausführliche Beschreibung unserer Fälle sei auf die Mitteilung von CSATA und Mitarb. [8] hingewiesen.

6. *Paraaminosalizylsäure.* Der sich nach PAS-Infusion entwickelnde, mit Kollaps, Fieber, Hämolyse, Anurie einhergehende Prozeß ist nach der gegen-

Tabelle IV

Postoperative Anurie

Operation	Anzahl der Fälle
Magen-Darm	17
Gallenweg	7
Pankreas	2
Milz	1
Niere	12
Herz	4
Gefäß	2
Lunge	3
Gynäkologische Operation	4
Prostata	1
Nebenniere	1
Sympathektomie	1
Insgesamt	55

wärtigen Auffassung allergischer Herkunft. Bei einem unserer Patienten löste die nach einer Serie solcher Infusionen abermals verabfolgte Infusion Schock und Anurie aus. Nach 4tägiger oligo-anurischer Periode normalisierte sich die Nierenfunktion ohne Hämodialyse und der Patient heilte [31].

7. *Elektrischer Strom.* In 1 unserer Fälle traten nach einem Stromschlag von 35 000 V Schock und Anurie auf, die binnen 6 Tagen zum Tod des Patienten führten.

8. *Sepsis.* In 7 Fällen (1,3% des Gesamtmaterials, 3,5% des Schockmaterials) verursachte ein septischer Schock die Oligo-Anurie. Die auslösenden Ursachen der Sepsis waren: Bruchoperation, Punktion einer Dermoidzyste, Pankreas-Fettnekrose, Glutealabszeß, Punktion der Rektumwand, Gebärmutteroperation, Auffüllung der Gebärmutter mit Zuckerlösung zwecks Schwangerschaftsunterbrechung. Die Mortalität ist hoch, 5 unserer Patienten starben (Tab. I).

Eigentlich könnten auch die septischen Abortfälle sowie die konsekutiven symmetrischen Nierenrindennekrosefälle in diese Gruppe eingereiht werden, angesichts der einheitlichen Symptomatologie des septischen Aborts hielten wir es jedoch für angezeigt, das Krankheitsbild gesondert zu besprechen.

9. *Blutung.* In 7 Fällen konnte der oligo-anurische Zustand mit Sicherheit auf Blutverlust zurückgeführt werden. Die Entscheidung der Frage, ob die Anurie im gegebenen Fall ausschließlich durch den Blutverlust oder durch mehrere Faktoren ausgelöst wurde, ist in den meisten Fällen schwer bzw. unmöglich. In einigen unserer Fälle, in denen die Blutung intraoperativ bzw.

unmittelbar postoperativ auftrat, konnte die Ursache der akuten Niereninsuffizienz — Operation, Blutung oder etwa die gemeinsame Wirkung beider Faktoren — nachträglich nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die ausschließlich posthämorrhagischen oligo-anurischen Fälle machen 1,4% unseres Gesamtmaterials und 3,6% des Schockmaterials aus. Es sei erwähnt, daß die Blutung in 6 Fällen anläßlich eines gynäkologischen Eingriffs (Entbindung, extrauterine Schwangerschaft) und nur in 1 Fall während einer Laparoskopie auftrat. Kombinierte Fälle — z.B. Operation + Blutung — wurden in diese Gruppe nicht eingereiht.

10. *Insulin.* In 1 Fall entwickelte sich die Anurie nach wegen Schizophrenie durchgeführtem Insulinschock; nach zwei Hämodialysen Heilung.

11. *Unbekannte Ursache.* In einem Fall trat infolge unbekannter Ursache ein Schock tödlichen Ausgangs auf. Die Ursache des Schocks konnte bei der Sektion nicht geklärt werden.

Besprechung

Die angeführten Angaben sprechen im Einklang mit den Literaturangaben dafür, daß zahlreiche Krankheitsbilder zu Schock und demzufolge zur Entwicklung einer Anurie führen können. In der Entstehung der Anurie spielt der Schock bzw. die schockbedingte intrarenale Kreislaufveränderung die entscheidende Rolle. SELKURT [28] wies als erster darauf hin, daß bei durch Abklemmung der A. renalis herbeigeführter experimenteller Anurie, die nach Lösung der Abklemmung direkt gemessene Nierendurchblutung höher ist als die anhand der PAH-Clearance berechnete. Nach BÁLINT und Mitarb. [2] ist für die Entwicklung der oligo-anurischen Niereninsuffizienz in erster Linie die infolge der Kontraktion der afferenten Arteriolen entstandene, hochgradige Verminderung der Glomerularfiltration verantwortlich, die Tubulusschädigung führen die sich wiederholenden ischämischen Episoden herbei.

Die *Entstehung* der schockbedingten Oligo-Anurie ist somit in erster Reihe der Verminderung der Glomerularfiltration zuzuschreiben, während für die *Aufrechterhaltung* des schweren Zustandes mehrere Faktoren (Schädigung des Tubulusepithels, Eiweiß-Mukopolysaccharidzylinder, bei hämolytischen Prozessen Hämoglobinzylinder, Ödem und Entzündung des Interstitiums) verantwortlich sind.

Bekanntlich entwickelt sich eine Oligo-Anurie nach Schock verhältnismäßig selten. TESCHAN und Mitarb. [29] fanden anhand der Untersuchung koreanischer Kriegsverletzten nur in 0,5% der Fälle Oligurie vor. Es dürfte angenommen werden, daß in der Ätiologie der Oligo-Anurie auch zahlreiche andere Faktoren eine Rolle spielen. Unsere Untersuchungen ergaben, daß auf dem histologischen Bild der Schockniere außer den auf die Anurie charakteristi-

schen Veränderungen auch auf eine vorangehende chronische Nierenkrankheit — meistens Pyelonephritis — weisende Zeichen in Erscheinung treten (Membran- und Schlingenverdickung der Glomerula, Schlingenverwachsung, periglomeruläre Fibrose, Verdickung der basalen Tubulusmembran, interstitielle Fibrose). Unseres Erachtens kann diese vorangehende, eventuell latente Nierenkrankheit bei der Entstehung der Oligo-Anurie als ein prädisponierender Faktor betrachtet werden [25].

Ohne, daß wir auf die ausführliche Besprechung der Therapie eingehen würden — die Behandlung des Schocks ist ohnehin wohlbekannt, während die Oligo-Anurie die Einlieferung der Kranken in eine Kunstnierenabteilung indiziert — wollen wir 3 wichtige Fragen hervorheben:

1. Nach dem Abklingen des Schockzustandes soll die Tagesharnmenge sorgfältig kontrolliert werden. Im Laufe unserer Konsiliartätigkeit treffen wir häufig — und dies ist eine in aller Welt bekannte Erscheinung — schockbedingte oligo-anurische Fälle an, in denen der Reststickstoffwert im Blut ansteigt — ohne daß dies dem die Behandlung leitenden Arzt bekannt wäre — zumal nicht einmal in bezug auf die 24stunden Harnmenge Angaben vorliegen; der schlechte Allgemeinzustand des Patienten wird der Grundkrankheit und dem erlittenen Schock zugeschrieben. Die Möglichkeit der Urämie bzw. Oligo-Anurie erhebt sich nur in den späteren Tagen entweder angesichts der — trotz Normalisierung des Blutdrucks und Kreislaufs — weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder anhand des erhöhten Reststickstoffwertes im Blut.

2. Im Schockzustand ist die Transportierung von oligo-anurischen Kranken mit erhöhtem Reststickstoffwert auf eine Kunstnierenstation kontraindiziert. Im oligo-anurischen Zustand ist die Hämodialyse in den auf den Schock folgenden Tagen noch nicht erforderlich, dementsprechend soll mit Nachdruck betont werden, daß die korrekte Reihenfolge vorerst Schockabwehr und nur danach Transportierung sein soll.

3. Anwendung des Mannits in der Schocktherapie. Da im vorhinein nicht entschieden werden kann, ob sich im gegebenen Fall Oligo-Anurie entwickeln wird oder nicht, empfiehlt es sich, in den therapeutischen Plan auch das Mannit (500 ml 20%ige Mannitlösung/Tag) einzuschalten. Falls sich trotz der Behandlung eine Oligo-Anurie entwickelt, ist die Einstellung der Mannitverabfolgung angezeigt.

LITERATUR

1. Alwall, N.: Therapeutic and Diagnostic Problems in Severe Renal Failure. Munksgaard, Stockholm 1963.
2. Bálint, P., Fekete, Á., Taraba, I.: Acta med. Acad. Sci. hung. **20,** 433 (1964).
3. Barlas, G., Kolff, W. J.: J. Amer. med. Ass. **169,** 1969 (1959).
4 Bingold, F.: Virchows Arch. path. Anat. **246,** 13 (1934).
5. Bluemle, L., Webster, G., Elkinton, J.: Arch. intern. **Med. 104,** 180 (1959).
6. Buchborn, E.: I. Symposium der Nephrologischen Gesellschaft, Thieme, Stuttgart 1962

7. BYWATERS, E. G. L.: J. Amer. med. Ass. **124**, 103 (1944).
8. CSATA, S., FRANG, D., HAMVASI, GY., TÓTH, M.: Acta chir. Acad. Sci. hung. Im Druck.
9. CSATA, S., PINTÉR, J., TÓTH, M., FRANG, D.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **5**, 71 (1964).
10. DEROT, M., LEGRAIN, M.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **28**, 242 (1952).
11. DISCOMB, G.: Lancet **1**, 267 (1954).
12. FRANKENTHAL, L.: Virchows Arch. path. Anat. **222**, 332 (1916).
13. GÁL, GY., NÉMETH, A.: Orv. Hetil. **101**, 13 (1960).
14. GÁL, GY., NÉMETH, A., FAZAKAS, S.: Z. ärztl. Fortbild. **59**, 592 (1965).
15. GÖMÖRI, P.: Belgyógyászati vesebetegségek. Medicina, Budapest 1966.
16. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, J., FUNCK-BRENTANO, J. L.: L'insuffisance rénale. Springer, Berlin 1962.
17. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, J., ANTOINE, B.: Néphrologie. Flammarion, Paris 1966.
18. HILL, A. M.: Obstet. and Gynec. **21**, 86 (1963).
19. KOLFF, W. J.: Surg. Gynec. Obstet. **101**, 563 (1955).
20. LEGRAIN, M., FUNCK-BRENTANO, J. L., ANTOINE, B., VAN YPERSELE, CH., PRUNIER, P.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **76**, 609 (1960).
21. MERGER, R., LEVY, J., CROSNIER, J.: J. Urol. méd. chir. **62**, 545 (1956).
22. MERRILL, J. P.: The Treatment of Renal Failure. Grune and Stratton, New York 1955.
23. MOON, V. H.: Ann. intern. Med. **39**, 51 (1953).
24. MUIRHEAD, E. E., HALEY, A. E., HABERMAN, S., HILL, J. M.: Blood **2**, 101 (1948).
25. RÉNYI-VÁMOS, F., JELLINEK, H.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **4**, 349 (1963).
26. RICHET, G.: J. Urol. Néphrol. **66**, 631 (1960).
27. RICHET, G., ALAGILLE, D., NÉZELOF, C., MÉRY, J. P.: J. Urol. méd. chir. **62**, 556 (1956).
28. SELKURT, E. E.: Amer. J. Physiol. **145**, 699, (1946).
29. TESCHAN, P. E., POST, R. S., SMITH, L. H. Jr.: Amer. J. Med. **18**, 172 (1955).
30. TÓTH, J., PINTÉR, J., CSATA, S.: Magy. Seb. **25**, 142 (1964).
31. TÓTH, M.: Persönliche Mitteilung.
32. VAN SLYKE, D. D.: Ann. intern. Med. **28**, 701 (1948).
33. WIDAL, F.: zit. [17].

Dr. Ferenc RÉNYI-VÁMOS
Dr. Sándor CSATA
Dr. Mihály TÓTH

Urológiai Klinika, Budapest
VIII. Üllői ut 78/b, Ungarn

RECENSIO

The Hospitalized Child and his Family. Editor: J. Alex Haller, Jr; associate editors: James L. Talbert and Robert H. Dombro. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1967. 121 pages with many illustrations. Price $ 5.95

Much has been said and written but little done to improve the undoubtedly noxious effects of hospitalization upon the child. This book, illustrated with many charming drawings, aims at "bringing home to doctors, nurses, and other hospital personnel the need to regard the hospitalized child as a person, and not merely as the subject of surgery and other treatment" and points out in plain words the very causes of the injury and the means to avoid it. Adapted from lectures sponsored by the Children's Medical and Surgical Centre of the Johns Hopkins Hospital, the essays contained in the book are raising some important problems of which especially the following need to be emphasized. In spite of their intimate personal connection with the paediatric patient, doctors and nurses are rarely paying attention to the child's psychic situation. For this negligence, the overburdening of the hospital staff is mainly responsible; the tasks of treatment and nursing leave them practically no time for concerning themselves with the play and educational needs of their patients. In this manner, the doctor and the nurses are further aggravating the hospitalization injury. To avoid this latter, it is of prime importance to analyze the child's affective relation to the hospital environment, and to assist him in overcoming his problems. In spite of the great improvement in hospital conditions, the degree of hospitalization injury is still closely proportional to the gravity and duration of the child's illness.

Some very useful practical suggestions are offered by the monograph, two appendices of which are discussing the life programs organized in a number of USA and Canadian children's hospitals in order to create something of a home atmosphere in the paediatric ward.

P. V. VÉGHELY

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1968. I. 12. — Terjedelem: 8 (A/5) ív, 15 ábra

68.64921 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA MEDICA

ТОМ 24 — ВЫП. 4

РЕЗЮМЕ

ДАННЫЕ К ЦИТРАТНОЙ КИНЕТИКЕ ОРГАНИЗМА

Л. МОШОНИ и Е. АЧ

Авторы исследовали изменения содержания цитрата, происходящие в организме под влиянием салуретических средств. Было установлено, что при нормальной функции околощитовидной железы под влиянием этих средств в сыворотке уменьшается содержание цитрата, при одновременном повышении его выделения. Под влиянием кетогенного режима питания наблюдается достоверное уменьшение как сывороточного уровня цитрата, так и выделения цитрата. Эти данные не показывают параллель с одновременным повышением выделения катионов: при гипер- или гипопаратиреозе происходят изменения, которые различны от изменений, наблюдаемых у лиц с нормальной функцией околощитовидной железы. Авторы полагают, что эти изменения обуславливаются одновременным повышением выделения цитрата и его окисления, задержкой энзима, осуществляющего канальцевое всасывание цитрата и, в случае кетогенной диэты, уменьшением цитрогенеза, которое, по всей вероятности, регулируется околощитовидной железой.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ СКЛЕРОЗЕ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Г. ЭРДЕИ, М. ШТЮЦЕЛ, Л. НЕМЕШАНСКИ и М. ВЕГ

I. Изменения кривой нагрузки радиойодным (J^{131}) триолеином, набюдаемые в крови здоровых лиц и больных со склерозом коронарной артерии, после дачи глюкозы

Проводились пробы с нагрузкой радиоактивным триолеином J^{131} у нормальных лиц и у больных со склерозом коронарной артерии. Исследования повторялись и при пероральной даче 100 г глюкозы через 5 часов после приема триолеина. Из группы больных со склерозом коронарной артерии авторы выделили особую группу больных, уже переболевших инфарктом миокарда. Измерялись величины активности в цельной крови, а также величины активности липопротеинов, осаждаемых при помощи трихлор-уксусной к-ты через 5, 6 и 8 часов после приема триолеина. При сопоставлении величин активности, определенных до дачи глюкозы и через 6 часов после дачи глюкозы наблюдалось, что у нормальных лиц под влиянием глюкозы активность понизилась, а у больных со склерозом коронарной артерии она повысилась. Через 8 часов после приема триолеина такой разницы не отмечалось.

Между изменениями активности, наблюдаемыми под влиянием глюкозы, и уровнем триглицерида, измеряемым у исследовавшихся лиц натощак, не удалось выявить корреляции.

ДЕЙСТВИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАКРЫТИЯ МОЧЕТОЧНИКА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРЫС

Т. ХАРЗА, Д. КЁВЕР и Е. СЁЧ

Исследовалась степень клубочковой фильтрации (GRF) у контрольных животных и у крыс во время закрытия мочеточника, в различных состояниях гидратации.

Сообщается простой метод для исследования клубочковой фильтрации во время закрытия мочеточника, а также способ исчисления.

Было установлено, что у контрольных животных величина клубочковой фильтрации составляет не меньше 0,21 мл в мин. и она понижается после лигирования мочеточника до 0,13 мл в мин. При диурезе, вызванном дачей физиологического раствора соли, величина клубочковой фильтрации составляет 0,13 мл в мин., а при водном диурезе — 0,11 мл в мин.

При осмотическом диурезе, вызванном дачей маннита, величина клубочковой фильтрации в почке с закрытым мочеточником не меньше 0,023 мл/мин.

Обсуждаются факторы, предположительно обеспечивающие клубочковую фильтрацию при закрытом мочеточнике.

СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ ОКИСЛЯЕМОГО ОСТАТКА И ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ ГЕПАТАРГИЧЕСКОЙ КОМЕ

Й. ЧАПО, Й. БУДАИ и Г. НЕРГЕШ

В целях выяснения патомеханизма гепатаргической комы авторы определили, наряду с содержанием натрия, калия, хлора и стандартного бикарбоната в плазме, с помощью перманганатного окисления также количество веществ кислотной и некислотной природы, так называемый окисляемый остаток. Этот термин не охватывает белки и сахар.

1. В состоянии комы после острого гепатита изменения содержания натрия, калия и хлора нетипичны. В начале комы величины стандартного бикарбоната, как правило, близки к нормальным, и они понижаются лишь по мере прогрессирования комы. Однако возможны и случаи тяжелой комы с нормальной величиной стандартного бикарбоната. Окисляемый остаток может повыситься до 4—5-кратной нормальной величины. Бывают, однако, расстройства сознания без значительных нарушений окисления. Это, в общем, доброкачественные процессы.

2. Обструкционные гепатиты показали в конечной стадии такие же изменения, как и случаи острой гепатаргической комы.

3. При остром гепатите возможна тяжелая васкулярная декомпенсация без существенного повышения величины окисляемого остатка.

4. Повышение количества окисляемого остатка обуславливается в первую очередь усиленным, но неполным окислением, хотя повышению может способствовать также нарушение функции почек. Из соотношения окисляемого остатка и остаточного азота можно делать заключения о том, находится ли в определенном случае на переднем плане процесса повышенное окисление или недостаточное выделение.

5. На гепатаргическое нарушение окисления наиболее чувствительно реагирует головной мозг. Нарушение окисления обуславливается не вирусами, а расстройством функции печени. В патогенезе гепатаргической комы, наряду с повышенным содержанием в крови аммония и распирационным алкалозом, значение имеет также нарушение окисления.

ПАТОМЕХАНИЗМ ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ I

Сравнительные количественные исследования при человеческой и экспериментальной жировой эмболии

Д. САБО, Р. ЯНКОВИЧ, А. САБО, Ж. МАДЬЯР и К. СЕПЕШХАЗИ

Обширная жировая эмболия легких после травм, вызывающих переломы длинных костей, доказывается на основе количественного патогистологического исследования 84 случаев со смертным исходом в результате травмирования и 77 случаев, в которых причиной смерти были другие процессы. К концу первой недели после травмирования практически не удалось больше выявить жировые капельки в легких.

В случаях, в которых смерть наступила независимо от травмирования, встречаемость жировой эмболии легких не превысила 50% и изменения были сравнительно незначительными. Предсмертный шок не влиял на тяжесть эмболии. Случаи системной, то есть церебральной и почечной эмболии неизменно были сопряжены наличием легочной эмболии, которая, как правило, была тяжелой. В большинстве этих случаев наблюдалась как церебральная, так и почечная эмболия.

У кроликов наименьшая летальная доза (DLM) внутривенно введенного триолеина составляет 1,50 мл на кг веса тела ($DL_{50} = 1{,}02 \pm 0{,}0022$ мл на кг веса тела). После введения летальной дозы легкие наполнены жировыми капельками и обнаруживаются бес-

численные жировые эмболы в микроскопических препаратах. Церебральная жировая эмболия появляется после введения 0,1 мл триолеина на кг веса тела у 66%, после введения 0,25 мл на кг веса тела у 75%, а в случае введения еще больших доз — у 100% животных. Введение 0,1 мл или выше триолеина на кг веса тела неизменно приводило к эмболии. Эти данные указывают не экспоненциальную корреляцию, выявляемую между величиной дозы и числом эмболов, выявляемых в церебральной или почечной ткани.

После внутривенного введения меченый радиойодом (J^{131}) триолеин быстро выделяется из тока крови. 54—75% введенной дозы поглощается легкими. Соразмерно применяемой дозе уменьшается активность этого органа в качестве «фильтра», и повышается фракция, передаваемая другим системам. Хотя печень принимает эту функцию легких, в ней скопляется 10% дозы в 1,0 мл радиоактивного триолеина на кг веса тела, риск системной эмболии все же резко нарастает, так как корреляции между величиной дозы и количеством, передаваемым периферии, в частности головному мозгу, скорее экспоненциальные, а не линейные.

На основе количественных гистологических исследований даже при самой тяжелой степени жировой эмболии, встречаемой у людей, число эмболов, выявляемых в легочной ткани, не достигает одной трети числа эмболов, вызываемых у лабораторных животных введением меньше одной десятой части полулетальной дозы триолеина. С другой стороны, при наличии церебральной эмболии число легочных эмболов в два раза превысило число эмболов, выявляемых в легких при отсутствии церабральной эмболии. При экспериментальной жировой эмболии двухкратное повышение в легких концентрации жира можно привести в связь с 20-кратным повышением в головном мозге количества эмболизированного жира, в знак того, что жировая эмболия легких не должна быть слишком тяжелой, чтобы сопровождаться с обширной жировой эмболией головного мозга.

ПАТОМЕХАНИЗМ ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ, II. ЖИР ИЗ КОСТНОГО МОЗГА КАК ИСТОЧНИК ЭМБОЛИИ

Р. ЯНКОВИЧ, Ж. МАДЬЯР и Д. САБО

Давление в мозговой полости трубчатой части бедренной кости составляет 25 ± 3,0 мм рт. ст. После впрыскивания 0,25 мл триолеина на кг веса тела в костно-мозговую полость повышается давление на 36,5 ± 3,3 мм рт. ст. Перелом кости понижает давление с 52 ± 1,7 до 11,3 мм рт. ст.

Масляное рентгеновское контрастное вещество при введении в мозговую полость интактной кости исчезает оттуда в пределах 1—2 часов. Из переломленной кости истекает значительная часть констрастного вещества и остается еще в течение 24—72 часов в окрестности кости.

После введения 0,25 мл триолеина на кг веса тела в мозговую полость интактной кости число эмболов, обнаруживаемых в легких, в головном мозге и почках не отклоняется достоверно от числа эмболов, найденных после внутривенного введения одинакового количества жира.

При введении 0,25 мл на кг веса тела триолеина, меченого радиойодом (J^{131}), содержание радиоактивного жира в отдельных органах (в проценте введенного количества или в μл/г сырой ткани) не показывает достоверного отклонения от величин, определенных после внутривенного введения одинакового количества липоидов.

Если после внутримозгового введения 0,26 мл триолеина на кг веса тела кость переломается, то в отдельных органах выявляемо значительно меньше липоидов (число эмболов и радиоактивный триолеин), чем после введения в неповрежденную кость.

Введение липоидов в мозговую полость интактной кости является методом, равноценным внутривенному введению. Перелом кости уменьшает количество липоидов, попадающих в кровообращение, до дроби введенного количества.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОТРАВЛЕНИЯ БИХРОМАТОМ КАЛИЯ

Ш. ЧАТА, Ф. ГАЙАШ и М. ТОТ

Обсуждается течение болезни двух пациентов с острой недостаточностью почек, возникшей вследствие острого отравления бихроматом калия. После краткого обзора литературы сообщется токсикология бихромата калия, а также клиникопатология и

терапия острого отравления. Один из больных умер вследствие того, что помимо отравления имел место 10%-ый ожог тела. Обращается внимание на важность соблюдения предписаний по охране труда и, в случае отравления, на правильное оказание первой помощи.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОТРАВЛЕНИЯ ДИХЛОРЭТАНОМ

Ш. ЧАТА, Ф. ГАЙАШ, Д. ФРАНГ и М. ТОТ

Сообщается случай выздоровления после острой недостаточности почек, возникшей после отравления дихлорэтаном. В связи с этим случаем обсуждается токсикология дихлорэтана и дается краткая клиникопатология отравления. Авторы обращают внимание на тот факт, что в просмотренной ими литературе это первый случай выздоровления при подобном заболевании в результате лечения гемодиализом.

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ В ВОРОТНОЙ ВЕНЕ МЕТОДОМ ВВЕДЕНИЯ РАДИОЙОДА В ПРЯМУЮ КИШКУ

Ш. ФАЗЕКАШ, Т. ЯВОР и Д. ПЕТРАНИ

Авторы определили время полураспада радиойода (J^{131}), введенного в подслизистую прямой кишки. Оно составляет у больных с нормальной функцией печени $5,5 + 0,49$ мин, а у больных с патологической функцией печени — $13,7 \pm 2,65$ мин.

На основе этих результатов авторы считают, что этот метод предоставляет возможность для косвенного выявления портальной гипертонии.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОННОЙ АРТЕРИИ

П. ВЕЙНШТЕЙН

В офтальмологической недостаточности сонной артерии оказывают помощь: тень сонной артерии, появляющаяся на рентгенограмме черепа в проекции турецкого седла; ложноглаукоматозное углубление на глазном дне; концентрично суженный FFF; достоверное снижение артериального давления в сетчатке; желтовато блестящая бляшка на глазном дне (эмбол из сонной артерии). В новейшее время на основе тонографического исследования можно выявить, что при недостаточности сонной артерии гомолатеральное уменьшение напряжения глаза, сопровождающее сжатие сонной артерии, отсутствует, тогда как при сжатии сонной артерии интактной стороны напряжение глаза на патологической стороне уменьшается.

ШОКОВАЯ ПОЧКА

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ, Ш. ЧАТА и М. ТОТ

Сообщаются 195 случаев анурии от шока; это 37,6% всех больных анурией, лечившихся авторами в течение 7 лет. Излагаются случаи олиго-анурии, развившейся у больных после различных состояний шока. Наивысшая смертность отмечается после операционного и бактериемического шока, а наименьшая — после постгеморрагического шока. Ответственным за возникновение анурии следует считать понижение клубочковой фильтрации, поддерживаемое в свою очередь несколькими факторами (повреждением канальцев, наличием различных цилиндров в просвете канальцев, интерстициальным отеком и воспалением).

INDEX

Mosonyi, L. und *Ács, É.:* Angaben zur Zitratkinetik 265
Erdélyi, G., Stützel, M., Nemesánszky, L. and *Végh, M.:* Studies on Fat and Carbohydrate Metabolism in Coronary Sclerosis. Response to Glucose of ^{131}I-Triolein Tolerance Curve under Normal Conditions and in Coronary Disease 273
Harza, T., Kövér, Gy. und *Szőcs, É.:* Über die Wirkung von Ureterverschluß auf die Nierenfunktion von Ratten 279
Csapó, J., Budai, J. and *Nyerges, G.:* Oxidizable Residue of Blood Serum and Serum Electrolytes in Hepatargic Coma 287
Szabó, Gy., Jankovics, R., Magyar, Zs., Szabó, Á. and *Szepesházy, K.:* The Pathomechanism of Fat Embolism. I. Comparative Quantitative Study of Human and Experimental Fat Embolism 299
Szabó, Gy., Jankovics, R. and *Magyar, Zs.:* The Pathomechanism of Fat Embolism. II. Bone Marrow Fat as a Source of Emboli 315
Csata, S., Gallyas, F. und *Tóth, M.:* Akute Niereninsuffizienz nach Kaliumbichromatvergiftung 325
Csata, S., Gallyas, F., Frang, D. und *Tóth, M.:* Akute Niereninsuffizienz nach Dichloräthanvergiftung 331
Fazakas, S., Jávor, T. und *Petrányi, Gy.:* Messung der portalen Tension mit rektalem Radiojodverfahren 335
Weinstein, P.: Ophthalmologic Diagnosis of Carotid Insufficiency 339
Rényi-Vámos, F., Csata, S. und *Tóth, M.:* Die Schockniere 343
Recensio 353

3ème CONGRES DE LA SOCIETE EUROPEENNE D'OPHTALMOLOGIE

Amsterdam, 18-21 juin 1968
Organisé par
la Société néerlandaise d'Ophtalmologie

Président du Congrès

A. Hagedoorn, Amsterdam

COMITE EXECUTIF

Secrétaire général

H. E. Henkes, Rotterdam,
Président de la Société néerlandaise d'Ophtalmologie

Trésorier

K. van Walbeek, Zaandam

Secrétaire de rédaction

A. C. Copper, Zutphen,
Vice-Président de la Société néerlandaise d'Ophtalmologie

Organisation

Holland Organizing Centre,
Conseillers pour les Congrès internationaux,
16, Lange Vourhout, La Haye, Pays-Bas

Sujet principal:

Les dangers professionnels et médicamenteux en opthalmologie

Sujets secondaires:

Traumatologie
Blessures physiques et chimiques
Intoxications professionnelles
Interférences oculaires des drogues couramment employées
L'oeil et la profession

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., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 165 forints a volume. Orders may be placed with "*Kultúra*" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest I., Fő utca 32. 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 que seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest VIII., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 165 forints par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux »Kultúra« (Budapest I., Fő utca 32. — 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., Szigony u. 43. 9 P.O.B. 67

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

Подписная цена «*Acta Medica*» — 165 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultúra*» (Budapest I., Fő utca 32. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

37,— Ft

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

ALBANIA
Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA
A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA
Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

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

BULGARIA
Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA
Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA
Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA
Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštovná Novinová služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
Poštová novinová služba
Dovoz tlače
Leningradská 14
Bratislava

DENMARK
Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND
Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC
Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC
Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN
Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough. Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

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

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

ITALY
Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN
Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central
Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA
Chulpanmul
Phenjan

NORWAY
Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND
RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA
Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
București

SOVIET UNION
Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN
Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA
Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003
Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM
Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA
Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslavenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

20. IV. 1968 Index: 26.016