

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABICS, A. HAVAS, G. ILLYÉS †, Ö. KERPEL-FRÓNIUS, Ö. RAJKA,
I. RUSZNYÁK, B. KÖRNYEI

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS III.

FASCICULUS 1.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1952

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA HUNGARICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V. ALKOTMÁNY-U 21

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

Az *Acta Medica* változó terjedelmű füzetekben jelenik meg: 20—30 ív terjedelemben, több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címről küldendők:

Acta Medica Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címről minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 40 forint, külföldre 60 forint. Megrendelhető a belföld számára az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány-u. 21. Bankszámla 02-878-111-48), külföld számára pedig „Kultúra” Könyv- és Hirlap Külvállalkozási Vállalatnál (Budapest, VIII. Rákóczi-út 5. Bankszámla: 45-790-057-50-032), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

„Acta Medica“ издаёт трактаты из области медицинской науки на русском, Французском английском и немецком языках.

„Acta Medica“ выходит в брошюрах переменного объема несколько выпусков объединяются в одном томе. (20—30 печатных листов):

Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

Acta Medica Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена „Acta Medica“ — 60 форинтов за том. Закзы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет „Kultúra“ (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Счет Банка № 45-790-057-50-032) или его заграничные представительства и уполномоченные.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ ПОЧЕК

ИЗ УРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ БУДАПЕШТСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Написал: Фэрэнц Рени-Вамош

Первые данные о лимфатических сосудах почек можно найти у Mascagni-a (1787), затем у Cruikshank-a. Koelliker в 1854 г. установил что в почках мало лимфатических сосудов. Они сопровождают кровеносные сосуды. Согласно Ludwig-u и Zaworykin-u (1863) лимфа в паренхиме про текает через полость без стенок. Свои эксперименты они производили на собаке применяя метод иницирования. Риндовский (1869), противоположно этому подчеркивает, что у собаки и лодали лимфа протекает через сосуды, находящиеся в адвенции кровеносных сосудов. Dogiel (1883) после иницирования краски заметил, что у собаки лимфатические сосуды паренхимы и капсулы между собой коммуницируют. Stahr (1900) применяя иницирование берлинской лазури (метод Gerota) импрегнацию AgNO_3 у старшего фетуса, грудного ребенка в возрасте нескольких дней и у животного, пришел к результату, что богатая сеть лимфатических сосудов капсулы и паренхимы между собой связаны. Kumita (1909) проводил опыты на фетусе и на новорожденном. Результаты полученные им совпадают с результатами Стара. Он подчеркивает, что лимфатические сосуды не находятся только возле артерии, но и вокруг вен. Об этом также пишет и Ssystganow (1930). Orth (1932) рассматривает связь лимфатических сосудов капсулы и паренхимы и приводит клинические заключения. Jasienski (1935) подтверждает теорию о периваскулярном расположении лимфатических сосудов. Эксперименты проводимые Фуксом и Поппером в 1938 году над животными не дали новых результатов.

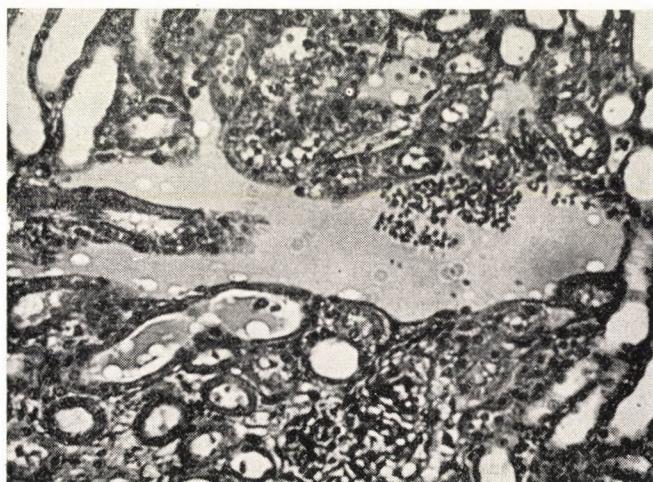
Перемену в ознакомлении с лимфатическими сосудами почек внесло открытие Kaiserling-a и Soostmeyer-a (1939 и 1940). Они установили, что после подвязывания одного отводящего лимфатического сосуда зайца, в почке образуется застой лимфы, что на гистологической картине подтверждается расширением лимфатических сосудов. Они пишут, что лимфатические сосуды не лежат периваскулярно только параваскулярно и что лимфатические сосуды паренхимы и фиброзной капсулы не анастомозируют между собой. Они не исследовали капсулы и не говорят о лимфатических сосудах в ней. Они пришли к заключению, что лимфатические сосуды паренхимы не проходят в капсулу.

До сих пор достигнутые результаты свидетельствуют о том, что только труды Kaiserling-a и Soostmeyer-a дают серьезную базу для установления расположения лимфатических сосудов. Методика остальных исследователей (иницирование краски, туши), не пригодна для этой цели. Введенная в организм краска или туши проходит в лимфатические сосуды, проходит через межточную ткань, проходит в каналцы и кровеносные сосуды благодаря чему получаются неправильные результаты. Это отрицательно отражается не только на работе анатомов, но и врачей и патологов.

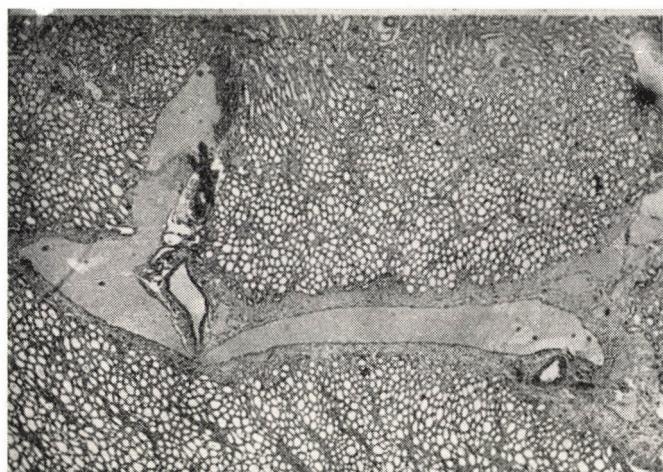
Недостаток методики Kaiserling-a состоит в том, что она тяжело осуществима препарирование сосудистой ножки почек у зайца, питаемого слабой, соответствующей пищей.

Нам удалось показать лимфатические сосуды почек путем весьма простого и легкого метода, производящего гидронефрит у человека.

Следует подчеркнуть, что лимфатические сосуды не видны в здоровой почке человека и животного, их можно обнаружить только когда существует заболевание, в случае расширения.



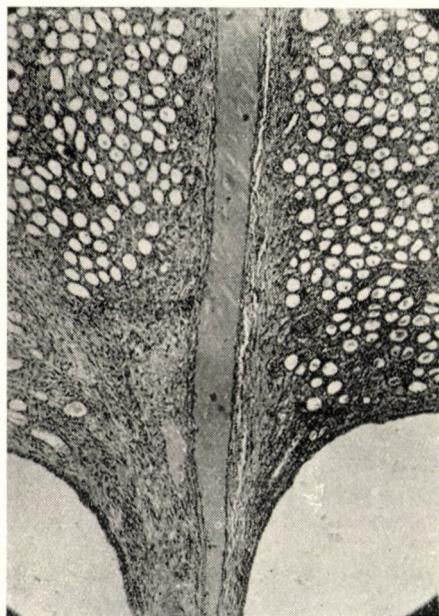
1. рисунок
Начало лимфатического капиллярного сосуда



2. рисунок
Междудольчатая и дугообразная часть лимфатического сосуда

Методика. У зайца под местной анестезией, путем боковой засечки открываем левую почку, затем подвязываем мочеточник приблизительно 1 см. ниже почечной лоханки. Почеку вынимаем после одного, или лучше после 2—4 дней и делаем гистологические препараты.

На препаратах замечаем хорошо известную картину гидронефроза из-за закупорки полостной системы почек. Излагаем новый, до сих пор неизвестный результат: В почке имеется много маленьких и больших лимфатических сосудов. Их стены покрыты эндотелием, в них можно обнаружить однородную свернувшуюся лимфу, которую эозин окрашивает в светло розовый цвет. Лимфатические сосуды слепо берут свое начало в межзубчатой ткани. (Рис. 1) Большие сосуды сопровождают вены. Таким образом их первая большая часть является межзубчатой частью (Рис. 2), вливающейся в дугообразную вену (Рис. 2). Отсюда начинается межзубчатая часть (Рис. 3). В гилюсе видна картина в виде сплетение. В гилюсе



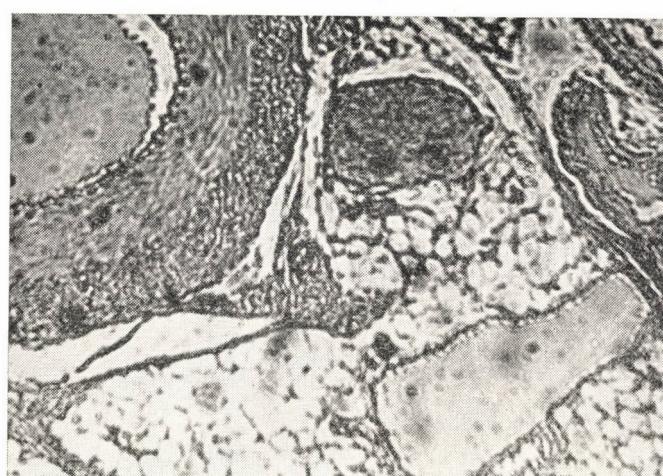
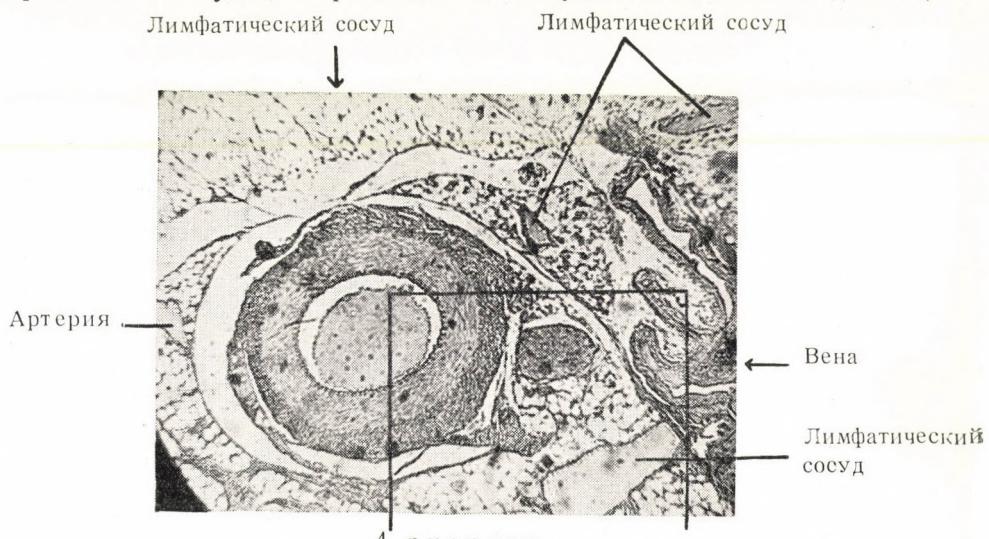
3. рисунок
Межзубчатая часть лимфатического сосуда

почки есть отводящие сосуды, расположенные главным образом вокруг почечной вены 1—1 лимфатический сосуд, находящийся из-за артерии обычно меньшего размера (Рис. 4—5). На уровне полостной системы почек лимфатические сосуды имеют клапан (Рис. 6).

Лимфатические сосуды капсулы. Этую же серию препаратов мы попытались использовать для наблюдения лимфатических сосудов капсулы. Путем нашей методики нам удалось показать только незначительное количество лимфатических сосудов. На одном препарате мы обнаружили много лимфатических сосудов почек, то после наблюдения за большим количеством препаратов мы установили, что можно видеть только 1—1

лимфатический сосуд капсулы. По этой причине мы не смогли точно установить как они расположены (Рис. 7).

Лимфатические сосуды полостной системы почек. Лимфатические сосуды выходящие из паренхимы почки, проходят через стены почечной чашечки, затем слоем почечной лоханки к гилюсу. Помимо этих больших сосудов под мускулярным можно заметить небольшое количество маленьких лимфатических сосудов (Рис. 8). Их путь не можем точно определить. Отводящие сосуды впадают в лимфатические сосуды почек или в виде отдельной ветки уходят в полую вену и аорту. В гилюсе почки кроме вышеупомянутых лимфатических сосудов, сопровождающих сосуды почек, можно видеть еще

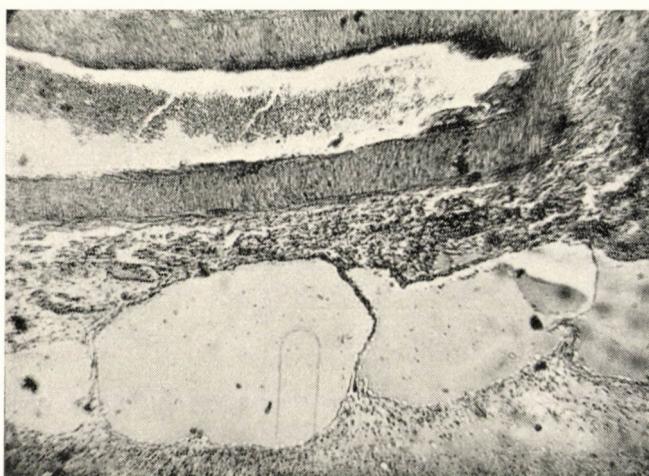


5. рисунок
Увеличение одной части 7. рисунка

несколько меньших лимфатических сосудов соединенных с кровеносными сосудами. Возможно что и они принадлежат полостной системе почек.

Гистологические картины показывают, что в почках имеется много лимфатических сосудов, а в капсуле и в полостной системе почек мало лимфатических сосудов.

На основании наших опытов мы установили точность наблюдений Kaiserling-a и Soostmeyer-a, что лимфатические сосуды почек не лежат периваскулярно. Между лимфатическими сосудами капсулы, которые мы заметили и между сосудами почек не обнаружена анастомоза, поэтому можем сказать, что практически анастомоза не существует между капсулой и паренхимой почек.



6. рисунок

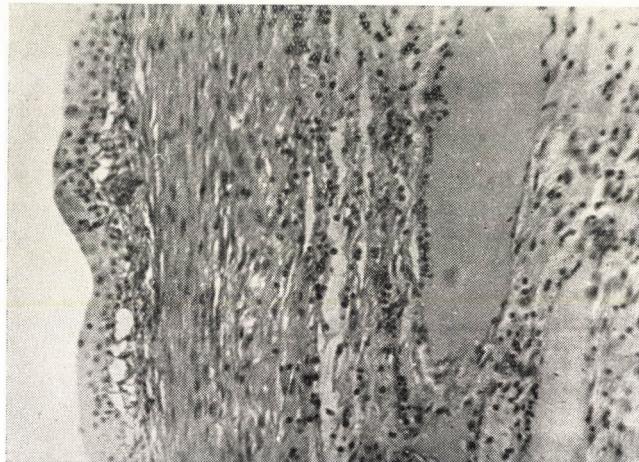
Один из главных отводящих лимфатических сосудов почки. Под ним видна артерия



7. рисунок

Лимфатический сосуд, артерия и вена в месте в капсуля

Лимфатические сосуды содержат мало лейкоцитов, в некоторых местах большие эритроцитов. Причиной последнего является то, что при гидронефрозе в паренхиме почек на многих местах происходит кровоизлияние. Лимфатическая система уносит эритроциты попавшие в межуточную ткань.



8. рисунок
Два лимфатических сосуда в стенке почечной лоханки

Причину расширения лимфатических сосудов следует искать в патологии гидронефроза. Здесь мы подробно не будем задерживаться на этом вопросе, только подчеркнем, что согласно нашим исследованиям функция почек не исчезает после закрытия полостной системы. Образованная моча переходит из полостной системы в паренхиму почек, в капсулу и жировую ткань полости и гилюса почек. Тут освобождается большое количество гистамина; последствием этого является то, что увеличивается проницаемость стенок капиляров. Благодаря этому белки переходят в межуточную ткань, которая становится воденистой. Лимфатические сосуды расширяются из-за транспорта белков, т. е. воденистого состояния.

Заключение:

Мы приводим новый, простой метод доказывающий лимфатические сосуды почек. Лимфатические сосуды почек обычно сопровождают кровеносные сосуды: они имеют междудольчатую, дугообразную и интерлобарную часть. В почечной лоханке образуют сплетение в виде плексуса. В гилюсе почек несколькими ветвями окружают почечную артерию и вену. В капсule имеется очень мало, в почках много, а в почечной лоханке также мало лимфатических сосудов. Мы не рассмотрели анастомоз между лимфатическими сосудами капсулы и паренхимы. Большие сосуды имеют клапаны.

ЛИТЕРАТУРА:

- Zit. Stahr., Dogiel: Arch. mikr. Anat. 1883, Fuchs und Popper: Erg. Inn. Med. 54,1:1938
Jasienski: J. d'Urol. 40,97: 1935. Kaiserling Soostmeyer: Wien. Kli. Wo. 1113: 1939.
Virchows Arch. 306,322: 1940. Koelliker: Hb. d. Gewebslehre d. Mensch. 361: 1854. Kumita: Arch. Anat. Entwickel. 49 и 99 1909. Ludwig und Zaworykin: Sitz. erg. Ak. Wiss. Wien, Math. Naturwiss. 48,691: 1863. Mascagni: Vasorum lymph. hist. 44: 1787. Orth: Arch. Klin. Chir. 171,45: 1932. Rényi—Vámos, Balogh, Szendrői: O. Tud. I/3: 1950. Ridovski: Zbl. med. Wiss. 10: 1869. Scysganov: Z. Anat. 91,771 1930. Stahr: Arch Anat. Hist. 41:1900.

ÜBER DIE „LYMPHOGENE“ ASZENSION DER PYELONEPHRITIS

Von:

FERENC RÉNYI-VÁMOS

Aus der Urologischen Universitätsklinik, Budapest

Laut urologischer und pathologischer Lehrbücher, sowie nach Feststellungen, welche auf Forschungsarbeiten der letzten 35 Jahren beruhen, führt der häufigste und so auch der nennenwerteste Weg der Aszension bei Pyelonephritis durch die Lymphbahnen. Dies bedeutet, dass die Infektion des Pyelums das Nierenparenchym mittels der Lymphbahnen erreicht.

Bauereisen (1911) behauptet, dass die Infektion vom Pyelum ausgehend durch die Lymphgefässe der Submucosa in die Niere eindringt. In seiner grundlegenden Arbeit berichtet *Müller* (1912) auf Grund seiner Serienschnitte darüber, dass die Infiltration vom Pyelum perivasculär auf die Niere übergeift. Daraus folgert er auf eine Infektion, welche an den perivasculär laufenden Lymphbahnen aszendiert. Auch *Eisendraht* und *Kahn* (1916) betrachten die perivasculäre Infiltration als entscheidenden Beweis für den lymphogenen Ursprung. *Weiner* (1929) schreibt-nach Bearbeitung exziderter, an Pyelonephritis erkranker Nieren, sowie auf Grund von Experimenten an Tieren- folgendes: „es ist ausser Zweifel, dass die Infektion an den Lymphbahnen aszendiert.“ *Carson* (1931) betrachtet auf Grund der perivasculären Infiltration die lymphogene Aszension als einen Faktor, der der Infektion den Weg bereit hält. *Winsburg-White* (1933) ist der Ansicht, dass „die renale Invasion mit Vermittlung der perivasculären Lymphbahnen zustande kommt“. *Pütschar* (1931) nimmt an, dass die perivasculär wahrnehmbare Infiltration auf den Lympbahnen erfolgt. Die perivasculäre Infiltration und dieser zufolge auch die lymphogene Aszension wird durch *Hellström*, *Necker*, *Hart* sowie durch andere Autoren betont.

Betrachten wir die Photogramme genau, so finden wir kein einziges, welches ein Lymphgefäß aufweist, oder welches darauf hindeutet, dass die Infektion an einem Punkte des Lymphgefäßes eindringt, hier weitergeht und an einer weiteren Stelle dasselbe verlässt.

Worauf beruht also der Grundsatz, dass die Infektion sich an den Lymphbahnen verbereitet? Unserer Meinung nach haben die Wahrnehmungen der Anatomen den Grund dafür geliefert. In unserer Mitteilung über „Die Lymphgefässe der Niere“ berichteten wir über die durch

Rindovski, Kumita, Ssysganow und Jasiennki getroffene Beobachtung, nach welcher die Lymphgefässe der Niere die Blutarden herum nehmend perivaskular sich verteilen. Die Forscher stützen sich offenbar auf diese Daten, als sie die an den histologischen Schnitten der pyelonephritischen Nieren ersichtlichen Stellen der häufigen perivaskulären Infiltration, mit den Merkmalen der Lymphgefässe identisch betrachten. Die lymphogene Aszension bildet demnach keine bewiesene Feststellung, sondern die Folge einer Verkettung der anatomischen Voraussetzung (perivaskuläre Verteilung der Lymphgefässe) mit einer pathologischen Tatsache (perivaskuläre Infiltration). Die anatomische Supposition erwies sich jedoch als unrichtig. Die Experimente von *Kaiserling und Soostmeyer*, sowie unsere eigenen Versuche lieferten den zweifellosen Beweis dafür, dass die Lymphgefässe keine perivaskuläre Verteilung annehmen. *Daraus folgt demnach, dass die Stellen der perivaskulären Infiltration und die der Lymphgefässe nicht identisch sind.*

Da uns zur Demonstration der Lymphgefässe eine einfache Methodik zur Verfügung stand, bedurfte es nur eines weiteren Schrittes, um dem Zusammenhang zwischen Lymphgefässen und Infektion auf neuen Pfaden nachzugehen. Dieser Schritt bestand darin, dass wir das Pyelum infizierten und abschlossen.

Methodik: Wir durchschnitten den Ureter des Kaninchens und unterbrachten nachher im Pyelum eine kleine Kanüle mit abgeschlossener Endung. Der proximale Stumpf des Ureters wurde an die Kanüle fixiert. Nach 2—4 Tagen entfernen wir die Niere. Nach einer anderen Methode wird statt der Kanüle ein Tropfen Bacterium-Suspension (*Coli, Staphylococcus albus oder aureus*) oder *Streptococcus* Toxin der Abschließung vorangehend in den Nierenbecken geführt. In diesem Falle muss aber das Pyelum vorher auf einen Tag steril abgeschlossen werden. Nach einem Tage wird der stauende Urin abgeführt und darauf folgt die Infizierung. Das Beckensystem wird aufs neue abgeschlossen. Die vorangehende 1 tägige sterile Abschließung ist deswegen zu vollziehen, da nach Infizierung des unverehrten Pyelums und nach dessen Abschließung in vielen Fällen ein Kurzschluss der Blutzirkulation („shunt“) entsteht. Das vorangehende Verfahren bildet eine Vorkehrung gegen diese eventuelle Begleiterscheinung.

Bei unseren Experimenten erreichten wir ein zweifaches Ergebniss: 1. Die Lymphgefässe der Niere dilatierten in jedem unserer Fälle infolge der Abschließung und kamen folgedessen zum Vorschein. 2. In jedem Falle entstand die Infektion in der Niere als Wirkung der Einführung der Kanüle oder der Bakteriumsuspension. Die Veränderungen an der Niere sind an den histologischen Schnitten klar ersichtlich: in Form von Abszess, Nekrose zelluläre Infiltration usw. An demselben Schnitte kann also das dilatierte Lymphgefäß, sowohl die Infiltration beobachtet werden. Besonders an solchen Partikeln der Niere, wo die durch Entzündung verursachten Veränderungen kein grösseres Ausmass erreichten, wo also die Grundbestandteile der Niere klar ersichtlich waren, konnte man auch deutlich wahrnehmen, dass die

Infiltration nicht in den Lymphgefäßen sondern um diese herum, im interstitialen Gewebe sich vollzog. (Abb. 1—2). Auch ein solcher Fall

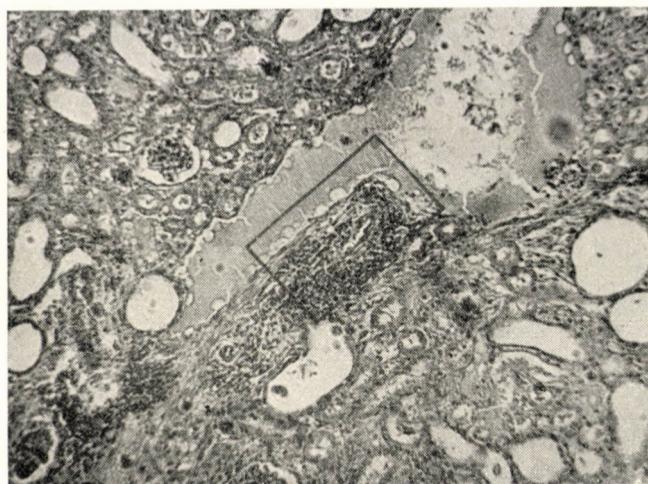


Abb. 1.

Zwei Tage dauernde Pyelumabschliessung und Coli-Infektion. Das Infiltrat befindet sich teils perivasculär, an der Wand des stark dilatierten Lymphgefäßes.



Abb. 2.

Vergrösserung eines Teiles der Fig. 1. Die perivasculäre und perilymphvasculäre Infiltration ist klar ersichtlich.

war zu beobachten, wo das dilatierte Lymphgefäß ein beträchtliches Abszess durchquerte. (Abb. Nr. 3). Dieser Befund bezieht sich

ebenso auf die Lymphgefässe der Rinde und des Markssubstanzen wie auch auf die des Beckensystems. (Abb. Nr. 4.) Im Nierenparenchym



Abb. 3.

Zwei Tage dauernde Pyelumabschliessung und Coli-Infektion. -Das mächtig dilatierte Lymphgefäß dringt durch einen Abszess hervor.

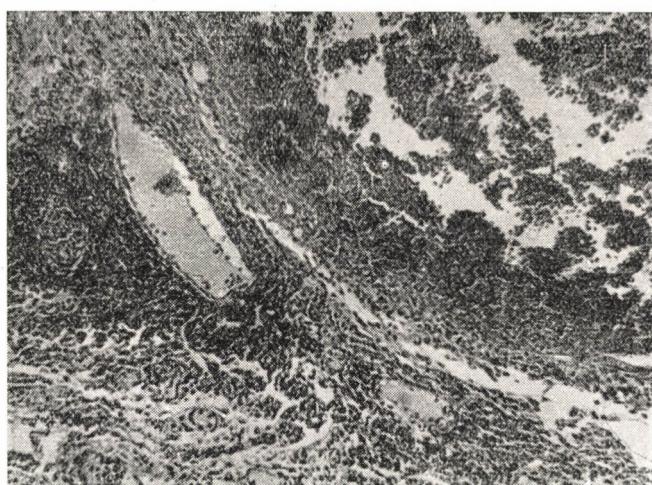


Abb. 4.

Zwei Tage dauernde Pyelumabschliessung und Coli Infektion. Innerhalb des Abszesses an der Pyelumwand ist das dilatierte Lymphgefäß ersichtlich.

und im Beckensystem führt der Weg der Infektion ausserhalb den Lymphgefässen. Zweifellos kann bei Pyelonephritis die perivasculäre

Infiltration als wohlbekannte, charakteristische Erscheinung betrachtet werden, doch erfolgt diese nicht in den Lymphgefäßen. Wir wollen es jedoch erwähnen, dass die Infiltration oft auch die Lymphgefässe umschlingt und so eine perilymphangische Anordnung aufweist, das Eindringen in die Lymphgefässe war aber an keiner Stelle wahrzunehmen. *Die Infektion aszendiert demnach nicht in den Lymphgefäßen, sondern ausserhalb dieser in dem Bindegewebe sowie in der Niere im interstitiellen Gewebe.*

An die Ergebnisse unserer Experimente uns stützend überprüften wir die reichhaltige Schnittensammlung unserer Klinik. Bei dieser Gelegenheit machten wir die Erfahrung, dass in den histologischen Schnitten stark beschädigter, teils bei Tier-Experimenten, teils aus dem menschlichen Körper entfernter pyelonephritischer Nieren das Verhältniss der Infektion und der Lymphgefässe übereinstimmt. In der Pathologie der Menschen sind bei tuberkulöser und nichttuberkulöser chronischer Pyelonephritis die Lymphgefässe dilatiert und die Infiltration vollzieht sich ausserhalb dieser Gefässe. (Abb. No. 5—7).

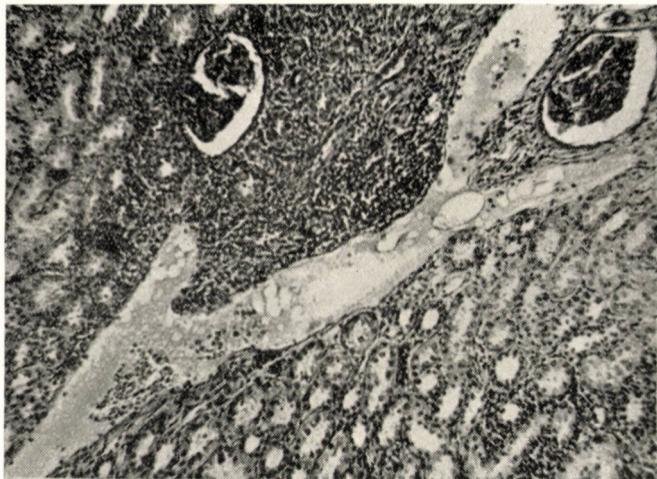


Abb. 5.

Chr. Pyelonephritis im menschlichen Körper. Das dilatierte Lymphgefäß ist deutlich wahrnehmbar.

Bei der Bewertung der Resultate muss jedoch berücksichtigt werden, dass wir uns bei den Versuchen an Tieren mit akuter Pyelonephritis, in der menschlichen Pathologie aber mit einem schweren, chronischen Vorgang zu befassen haben. In unserer gegenwärtigen Arbeit setzten wir uns zum Ziele darauf hinzuweisen, dass sowohl bei mensch-

licher, wie bei der experimentellen, aszendierender Pyelonephritis, die Infektion aus dem Pyelum nicht von den Lymphgefässen befördert

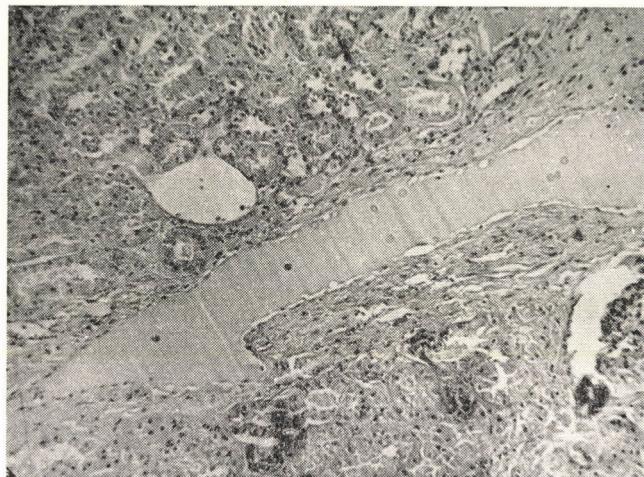


Abb. 6.

Tuberkulöser Nierenabschnitt im menschlichen Körper. Die Infiltration befindet sich an der Wand des Lymphgefäßes.

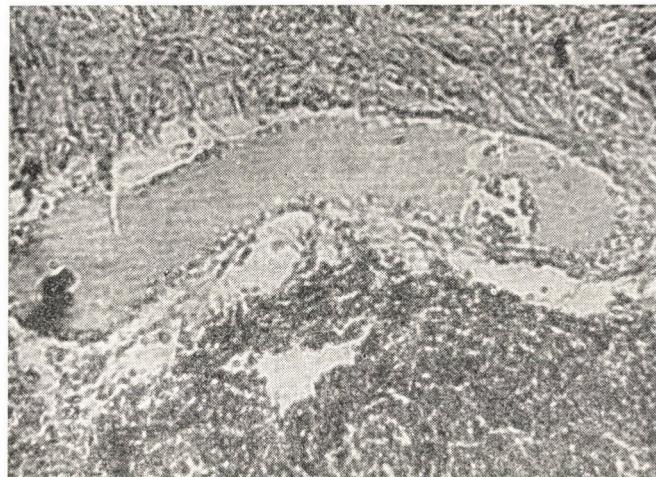


Abb. 7.

Chr. Pyelonephritis. Die Infiltration ist an der vernarbtten Pyelumrand neben dem dilatierten Lymphefass ersichtlich.

wird, sondern dass der Infektionserreger auf den Bahnen des Fett- und Bindegewebes sowie im Interstitium des Nierenparenchyms hervordringt

Folglich ist die Bezeichnung „lymphogene Aszension“ unzutreffend und wir wollen statt deren *interstitielle Aszension* als adaequaten Ausdruck befürworten.

Zusammenfassung:

Bei der im Menschen entstandenen und am Versuchstier hervorgerufenen Pyelonephritis aszendiert die Infektion nicht in den Lymphgefäßsen, sondern ausserhalb dieser im Fett- und Bindegewebe respektive im Interstitium der Niere. Die Stellen der perivaskulären Infiltration und der Lymphgefäßbahn sind nicht identisch, die Infiltration vollzieht sich also nicht in den Lymphgefäßsen. Statt „lymphogene“ wollen wir den Ausdruck „interstitiale“ Aszension vorschlagen.

S C H R I F T T U M

Bauereisen: Z. Gyn. Urol. 2, 1911. *Carson:* J. Urol. 6, 697:1931. *Eisendraht* und *Kahn:* 66, 561:1916. *Hart:* Z. Urol. Chir. 46, 512:1943. *Hellström:* zit, *Necker*, *Jasienski:* J. d'Urol. 40, 97:1935. *Kaiserting* und *Soostmeyer:* Virchows Arch. 306, 332:1940. *Kumita:* Arch. Anat. Entwickl. 49.u. 99:1909. *Müller:* Arch. Klin. Chir. 97, 44:1912. *Necker:* Hbuch. d. Urol. Lichtenberg u. a. III. 732:1926. *Putschar:* Hbuch. d. spez. Pathol. 1931. *Rindovski:* Zbl. med. Wiss. 10:1869. *Ssysganow:* Z. Anat. 91, 771:1930. *Weiner:* Z. Urol. Chir. 27, 1:1929. *Winsbury—White:* Brit. J. Urol. 5, 249:1933.

„ЛИМФОГЕННЫЙ“ ПЕРЕНОС ПИЗЛОНЕФРИТА

др. Ференц Рени-вамош

При пиэлонефрите у человека и экспериментальных животных инфекция переносится не путем лимфатических сосудов, а она идет вне этих сосудов, через жировую и соединительную ткань, клетчатку, т. е. в почечной щели. Периваскулярная инфильтрация и место где проходят лимфатические сосуды не те же самые, значит инфильтрация не происходит через лимфатические сосуды. Предлагаем название „интерстициальный перенос“, вместо „лимфогенный перенос“.

DIE ASZENDIERENDE PYELONEPHRITIS

Von

ANTAL BABICS und FERENC RÉNYI-VÁMOS

Aus der Urologischen Universitätsklinik, Budapest

Die Nierenchirurgen, zu deren wichtigsten Aufgaben die Erhaltung der sich in pathologischem Zustande befindenden, jedoch noch arbeitsfähig funktionierenden Niere gehört (Prevention), machen Tag für Tag die Erfahrung, dass sie dieses Ziel auch bei Anwendung des zweckdienlichsten operativen Verfahrens oft nur teilweise und vorübergehend erreichen vermögen. Der restlosen Restitution steht die zur Grund-Krankheit (Nierenstein, Pyelektasie oder Hydronephrose von geringerem Ausmaasse) sich fast ausnahmslos anschliessende Entzündung im Wege. Die entzündliche Veränderung, die aus der Schleimhaut des Nierenbeckens herausgeht, bleibt nur in den seltensten Fällen auf die Schleimhaut des Beckens und der Kelche lokalisiert, sie verbreitet sich auf die Nierenparenchym, auf die Wand des Kelchsystems der Niere und über diese auf die, die Niere umhüllende Kapsel (*Capsula propria*). Zu allererst breitet sich diese Schädigung auf das Pyelum und auf das, den oberen Teil des Ureters (*Pars libera*) umhüllende, festreiche Gewebe (*Capsula adiposa*) aus, welches mit der Pyelumwand in unmittelbarer Berührung ist und im Sinus mit den Kelchen, sowie mit dem höchstliegenden Abschnitte des Ureters im Zusammenhange steht. Durch die pyelogene Entzündung sind also im grösseren oder geringeren Ausmaasse das Pyelum, das den oberen Teil des Ureters umhüllende, die Spalten des Sinus füllende, die Nierengefässer unmittelbar umgebende Fettgewebe und auch die *Capsula propria* in Mitleidenschaft gezogen. Dies sind die Erscheinungen, welche die völlige Restitution hindern, ja öfters in ihre Folgen z. B. zur Steinrezidive die Grundlage bieten.

Betrachten wir die den Grund-Erkrankungen der Niere häufig sich anschliessende pyelogene Entzündung aus diesem Gesichtspunkte, so sind eben diese entzündlichen Folgeerscheinungen, respektive die Ausbildung derselben, die wir in den Mittelpunkt des Interesses zu stellen haben.

Seit langem ist es bekannt, dass die eitrige Entzündung der Niere und ihrer unmittelbaren Umgebung meistens als ascendernder Vorgang erscheint und die Fortschreitung der Infektion wird diesmal „lymphogene Ascension“ genannt.

In den Folgenden wollen wir allein das Problem der „lymphogegen Ascension“ untersuchen, ohne, dass wir uns auf die tubuläre Ascension, noch auf die haematogene Infektion erstrecken.

Es wurde in einer vorangehenden Mitteilung (Rényi—Vámos) dargelegt, dass bei der Ausbildung der Pyelonephritis, die vom Pyelum ausgehende Infektion nicht durch die Lymphbahnen befördert wird, sondern dass diese ausserhalb der Lymphbahnen mit Vermittlung des Bindegewebes der Beckenwand, mit Hilfe des mit letzteren in unmittelbarem Zusammenhange stehenden Fettgewebes, sowie des Interstitiums des Nierenparenchys nach allen Richtungen vorschreitet und deshalb wurde auch statt „lymphogenen Ascension“ als Fachausdruck: „interstitielle Ascension“ befürwortet. In unserer Mitteilung wiesen wir auch darauf hin, dass im Verlauf der Entzündung die Lymphgefässe erweitert und genau ersichtlich sind. Die Ursache dieser Dilatation erblicken wir jedoch nicht in der Förderung der ascendierenden Infektion, sondern in einem abweichenden, als Folgeerscheinung geltenden, doch in seiner Ausbildung mit der Infektion zusammenhängenden Prozess.

Wollen wir die Ursachen der Erweiterung der Lymphgefässe anführen, so ist es angezeigt, dass wir auf jene Experimente wiederholt hinweisen, die uns darüber aufklären, was im Nierenbecken und in dem Nierenparenchym vorgeht, sobald das Pyelum unter sterilen Zuständen abgeschlossen wird. Dies ist ein Vorgang, der in der Praxis täglich sich abspielt. Aus den Experimenten erfährt man, dass die Niere ihre Funktion in diesem Falle nicht einstellt; dem Versuchstier i. v. zugeführte Indigokarmin, Phenolsulfophthalein, Inulin erscheinen im Urin des abgeschlossenen und sich eine Zeit noch fortsetzend füllenden Nierenbeckens. Unsere Feststellung, dass das Nierenbecken sich noch gewisse Zeit hindurch füllt, beruht auf der Wahrnehmung, nach welche parallel mit der Steigerung des inneren Druckens des Pyelums, findet der Harn auf dem bereits erwähnten Wege aus dem Nierenbecken Zugang zu Gebieten mit geringerem Druck und erreicht auch das Nierenparenchym. Dieser Vorgang lässt sich mit der Feststellung kennzeichnen, dass im Interstitium der Niere eine „selektive Harninfiltration“ erfolgt. Selektiv ist diese Infiltration, da nicht die gesamte Harnsubstanz und nicht im „Verhältnisse der Harnqualität“ in das Interstitium der Niere gelangt. Als Folgen dieser Harninfiltration — wie wir es in unseren noch nicht veröffentlichten Versuchen beweisen — entstehen hier Histamin resp. H. Stoffe die eine Steigerung der Permeabilität der Kapillaren hervorrufen und ein Zufluss des Eiweisses aus dem Plasma in das Interstitium verursachen. Dies führt in der abgeschlossenen, in ihrer Funktion behinderten Niere zu dem Ergebnisse, dass

diese nach einer eintägigen Abschliessung cca. 50—60% ihres Gewichtes zunimmt und durchschnittlich 1.5—7.5% dieser Gewichtszunahme durch Ansammlung von Eiweiss verursacht wird. Die Aufgabe der Weiterförderung des in das Interstitium gelangten Eiweisskörpers fällt den Lymphgefassen zu und ein sichtbares Zeichen dieser schweren Arbeit bildet die mächtige Erweiterung der Lymphgefässe.

Offensichtlich ist es, dass die Wirkung der veränderten Zustände im Interstitium auf Leben und Wirken der Nierenparenchymzellen nicht indifferent ist. Da die Zellen durch die interstitielle Flüssigkeit ernährt werden und durch diese auch die Produkte des Zellenstoffwechsels sowie des Zellenabbaus sich entfernen, führen die nicht bloss quantitative, aber auch qualitative Veränderungen im Inhalte des Interstitiums, sowie der Druck der zwecks Abwehrreaktion dilatierenden Lymphkapillaren letzten Endes dahin, dass auch die Parenchymzellen zerfallen. Der innerhalb des lebenden Organismus sich abspielende Vorgang ist aber mit der Zerstörung der Parenchymzellen nicht abgeschlossen, da das Interstitium durch die Eiweiss-Produkte des Zellenzerfalls noch einer weiteren Belastung ausgesetzt ist und den Lymphgefassen, die den Stoffwechsel des Organs am unmittelbarsten bedienen, eine noch grössere Aufgabe aufgelegt wird. In der Beobachtung dieser sich aneinander knüpfenden und sich fortschreitend steigenden Störungen, erblicken wir die Tätigkeit der Lymphgefässe, die auch ihre mächtige Dilatation rechtfertigt.

Dieser Prozess spielt sich in jener Zeit ab, in welcher die Niere nach ihrer Abschliessung nach einer Pyelektasie allmäglich einen hydronephrotischen Zustand erreicht, in dessen Endstadium das Parenchym gänzlich verschwindet. In diesem Vorgange werden durch die Lymphgefässe nicht nur Eiweiss-Stoffe aber zufolge der stets sich steigernden Kapillaren — Permeabilität auch rote Blutkörperchen transportiert. Dies bildet den Grund dafür, dass sich die roten Blutkörperchen mit dem Fortgang des Prozesses gleichlaufend, in den Lymphgefässe vermehren. Diese Vermehrung erfolgt im ausgeprägtesten Abbaustadium in solchem Ausmaße, dass die Lymphe des Ductus thoracicus auch makroskopisch blutig erscheint. Das diese Blutung keine Folge der Punktions ist, wird durch eine Reihe unserer Experimente bewiesen, durch welche wir es klarlegten, dass unter normalen Umständen die Lymphe des Ductus thoracicus nicht blutig ist, und diese Beschaffenheit sie nur während der Ausbildung der Hydronephrose aufweist.

Die Lymphgefässe der Niere erweitern sich also unter sterilen Zuständen nach Abschliessung der Pyelums dem soeben geschilderten

Mechanismus entsprechend, und ihre Aufgabe ist die Abfuhr des zu folge der selektiven Harninfiltration in das Interstitium der Niere gelangen Eiweisses, der Eiweiss-Substanzen, der roten Blutkörperchen und der Produkten des Zellenabbaues. (*Babics, Rényi-Vámos.*)

Änderungen lassen sich in dem soeben erörterten Vorgange feststellen, falls die Zustände im Pyelum durch Infektion verändert werden. Diese Veränderung besteht darin, dass in dem entzündlichen Gebiete — vermutlich unter Wirkung von Toxin — die Permeabilität der Kapillarwände sich weiterhin steigert und nicht nur Plasmaineiweiss, rote Blutkörperchen, sondern auch weisse Blutkörperchen in das Interstitium wandern um den Abbauprozess als Fermentträger bedeutend zu beschleunigen.

In solchen Fällen wird die Steigerung der Permeabilität also neben Harninfiltration auch durch Infektion gefördert.

Wir wollen es jedoch nicht unberücksichtigt lassen, dass das Vorerwähnte in gewisser Hinsicht mangelhaft ist. Was geschieht eigentlich mit den krankheitserregenden Mikroben? Steht diesen der Zugang in die Lymphbahnen frei oder sind die Letzteren ausserstande die Mikroben einzuhüllen. Zur Klarlegung dieses Problems haben wir die folgenden Experimente durchgeführt: wir infizierten das Nierenbecken von Kaninchen mit Bakterium coli und schlossen nach der Infektion das Pyelum ab, wie dies auch in der Praxis vorkommt. In unseren Serien-Versuchen töteten wir die Tiere im Zeitraum von 1 Stunde bis 6 Tagen. Vorher legten wir eine Haemokultur an und machten nach Abtötung der Tiere von der Lymphe des Ductus thoracicus sowie vom Harn des Pyelums Bakterienzüchtungen. So war es uns möglich das Bakterienbild des Blutes, der Lymphe und des Pyelumharns gleichzeitig zu vergleichen.

Die Ergebnisse der bezüglichen Untersuchungen wollen wir in aller Kürze in Folgenden mitteilen: 1—2—5 Stunden nach Infizierung des Pyelums, also in den sogen. kurzen Experimenten verblieb die Lymphe des Ductus thoracicus, wie auch das Blut nur in einigen Fällen steril. Bei dem anderen Teil der Versuchstiere konnten aber die in das Pyelum eingeführten infektiösen Mikroben manchmal nach einer, ein andermal nach fünf Stunden gezüchtet werden. Bei den 1—5 Tage dauernden Experimenten waren steriles und infiziertes Blut und Lymphe in gleichen Verhältnisse vorhanden. Während eines 6 Tage dauernden Experimentes blieben Blut wie Lymphe steril trotz der sehr ausgebreiteten, schweren Niereneiterung. Diese diversen Ergebnisse bedeuten nur, dass der Krankheitserreger binnen recht kurzer Zeit nach Infizierung des Nierenbeckens in den Lymph- und Blutrstrom Eingang

finden vermag, wogegen es Fälle gab, in welchen selbst bei einer recht schweren Infektion diese Invasion ausblieb. Unserer Vermutung nach sind die Gründe dieser verschiedenen Erscheinungen in der Virulenz der Mikroben und im immunbiologischen Zustand des Organs zu suchen.

Bei mehreren Tierversuchen stellten wir auch die Streptomycin-Empfindlichkeit der pathogenen Mikroben fest. Die im Harn des Pyelums sich fortpflanzenden Coli-Bakterien erwiesen in jedem Falle eine hochgradige Resistenz. Wenn aber die Keimträger auch mit Blut und Lymphe sich vermengten, so änderte sich die Streptomycin-Sensibilität der betreffenden Mikroben dem Zustande des Tieres entsprechend. Falls das Versuchstier verhältnismässig im gutem Zustande verblieb, erhöhte sich die Empfindlichkeit der im Blute und in der Lymphe sich fortpflanzenden Bakterien für Streptomycin auf das 10—100-fache im Vergleiche mit der Empfindlichkeit der im Harn des Pyelums sich fortpflanzenden Krankheitserreger. Diese Erscheinung weist darauf hin, dass während aus dem Harn des Pyelums gezüchtetes Bakterium coli sich gegen Streptomycin recht widerstandsfähig erwies, die aus Lymphe und Blut gezüchteten Bakterien sich bedeutend weniger resistent zeigten. Wenn aber das Versuchstier an einer schweren Krankheit litt, dann erreichte die Streptomycin-Resistenz der aus Blut und Lymphe entnommenen Bakterien den Grad der Resistenz der Kultur vom Harn des Pyelums. Das bedeutet aber, dass im Blut und in der Lymphe eine Art virulenter Bakterien sich fortpflanzt, die auch im Harn des Pyelums vorzufinden ist. Unsere Experimente brachten den Beweis dafür, dass auch die Mikroben in die Lymphe gelangen, wo sie teilweise versterben, teilweise ihre Virulenz in erheblichem Masse einbüsssen. Die Abnahme an Virulenz kann nur bei äusserst schweren Infektionen nicht wahrgenommen werden.

Diese Experimente zeigten uns, dass die Funktion der dilatierten Lymphgefässe bei pyelogener Nephritis einer weiteren Abänderung unterliegt. Sie befördern die in das Interstitium gelangen Eiweisse, albuminöse Substanzen, rote Blutkörperchen, weisse Blutzellen und die Bakterien (vermutlich auch die Toxine). Wichtig ist noch ihre Tätigkeit, die die Virulenz der in die Lymphe gelangten Bakterien verringert.

Das Lymphsystem, das sich unter pathologischen Zuständen immer erweitert, ist unseres Erachtens nach eine Abwehr-Einrichtung im Interesse eines Organs, gegebenfalls zwecks Behütung der Niere. Dieser Abwehrprozess, der sich innerhalb des Organs in der Erweiterung der Lymphgefässe äussert, stört zwar schon bei Beginn der Infektion die Funktion der Niere, ist jedoch für den ganzen Organismus nicht schädlich und bedeutet sogar einen Damm, welcher der aus dem kranken Organ

ausgehenden Bakterien-Invasion entgegengesetzt ist, zwescks Vernichtung der in die Lymphe gelangten Bakterien oder zur Verringerung ihrer Virulenz. Bei einer andauernden Nierenverschliessung, im Falle einer virulenten Infektion liegt dem Lymphapparat eine immer schwierigere Aufgabe ob, bis es sich endlich erschöpft und dann der ganze Organismus von Keimträgern überströmt werden kann.

Nach Erörterung der allgemeinen Bedeutung, welche den Lymphgefässen unter sterilen und infektiösen Zuständen zukommt, kommen wir zur Auseinandersetzung der reaktiven Erscheinungen, durch welche die aus dem Pyelum ausgehende Entzündung samt Folgen möglichst klargelegt werden kann. In der „interstitialen“ Ascension pyelogenen Ursprunges („lymphogen“) der ulzerösen Nephritis werden im allgemeinen zwei Richtungen unterschieden. Die Infektion erreicht die Nierensubstanz entweder entlang der dünnen Nierenkelche, oder geht ihr Weg durch die Fernixruptur, die infolge des erhöhten Druckes im Nierenbecken entsteht.

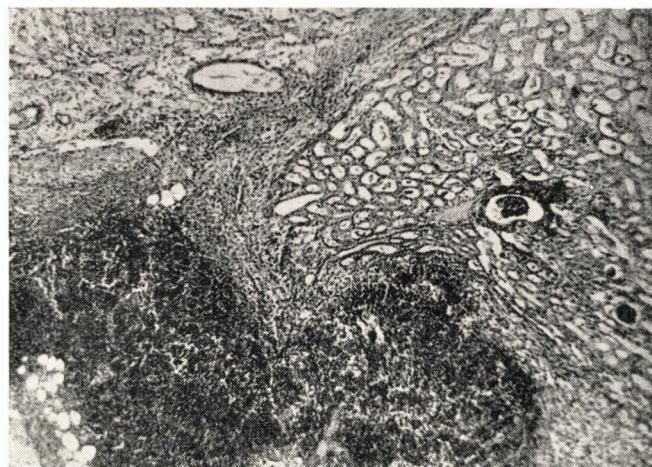


Abb. No. 1.

Das Eindringen der Entzündung des Sinus-Fettes in das Nierenparenchym (2 Tage dauernde Pyelumverschliessung und Coli Infektion) Zeichen 1. zeigt das Nierenparenchym, 2. das Eindringen der Infiltration, 3. die schwere Entzündung des Sinus-Fettes.

Die entzündlichen Veränderungen des pyelumhüllenden Fettgewebes bereiten dem Praktiker bei jedem Vorgange im Pyelum schwere Sorgen. Auf Grund von Tierversuchen, die wir zwecks Aufklärung dieses Umstandes durchführten, gelang es uns auch den dritten Weg der

Ausbreitung der Infektion festzustellen. Dieser Weg führt durch das Fettgewebe, das die Spalten des Nierensinus füllt; die Infektion kann also auch durch Vermittlung dieses die Nierensubstanz erreichen. (Abb. 1.) In allen drei Fällen — wie wir es bereits bemerkt haben — gelangt die Infiltration nicht durch die Nierenbahnen, sondern äusserhalb dieser in das Bindegewebe und durch das Fettgewebe, respektive durch die Fornixruptur aus dem System des Nierenhohlraumes in das Nierenparenchym, wo sie sich im Interstitium ausbreitet. Da die Experimente uns überzeugten, dass die Harninfiltration auf diesem Wege sich fortsetzt, kann es auch angenommenen werden, dass die Entzündung verursachende Krankheitserreger ebenfalls diesen Weg benützen.

Die Richtung der Strömung des nach der Nierenabschliessung im Becken sich anhäufenden Urins wird durch den erheblichen Unterschied zwischen den hohen (40—60 Hgmin) Druck im Pyelum und dem intraparenchymalen Druck entschieden. Der infizierte Urin strömt also vom abgeschlossenen Pyelum nach Gebieten mit bedeutend niedrigerem Drucke nach dem Nierenparenchym, nach dem Fettgewebe des Sinus renalis, sowie Nierenstieles und nach der Nierenkapsel. Dieser Druckkraft schliesst sich nachher der infolge der Infiltration erhöhte kolloidosmotische Druck desselben Gewebes an, welches in einem Saugeffekt zur Geltung kommt. Wenn wir nun noch in Betracht ziehen, dass die Permeabilität der entzündlichen Schleimhaut des Beckens bedeutend vorgeschritten ist, wie das bei einer gesunden Schleimhaut der Fall ist, so ist leicht verständlich, dass eine geringe Druckerhöhung im Becken bereits zur Entscheidung der Richtung der Resorption des stauenden Harns, respektive der Infektion ausreicht. Je grösser der Unterschied im Drucke, desto rascher wird sich der soeben erörterte Vorgang gestalten. In diesem finden ihre Erklärung die bei normalen Nierenbecken, aber auch bei einer Nierenbeckenerweiterung — falls der Harn infiziert ist, aber die Niere noch suffizient funktioniert — vorkommenden recht gefährlichen, der akuten Verschliessung folgender klinischen Erscheinungen, welche die purulente, interstitielle Nephritis charakterisieren. Hingegen gestaltet sich das Bild beruhigender unter den Merkmalen eines chronischen Vorganges, sobald die Druckdifferenz geringer ist. Diese Erscheinung war bei der infizierten Hydronephrose wahrzunehmen. In diesem Falle nämlich ist der Druck im Pyelum höchstens 15—20 Hgmm. Daraus folgt zugleich, dass man im vorerwähnten Falle mit dem Eingriff nicht zögern soll, denn mit einer zu rechten Zeit durchgeföhrten Operation noch Vieles zu retten ist.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die akute Gefahr bei den aus dem Nierenbecken ausgehenden infektiösen Prozessen durch die Infil-

tration des Nierenparenchyms verursacht wird. Was aber die Spätfolgen betrifft, ist auch die mit der Entzündung des Parenchyms gleichlaufend oder von dieser unabhängig erfolgende Infiltration keineswegs belanglos. Durch diese wird die fibröse Kapsel der Niere, das perirenae Fett, besonders aber das Fettgewebe im Sinus, sowie der Nierenstiel und das den oberen Teil des Ureters umhüllende Fettgewebe in Mitleidenschaft gezogen. Die Folgeerscheinungen sind ganz verschieden je nach der Ausgeprägtheit der Lokalisation der Entzündung.

Die Entzündung der Capsula propria, die Perinephritis pflegt unsere Aufmerksamkeit nur in besonderen Fällen zu erwecken, obwohl diese in den pyelogenen Entzündungen fast immer — wenn auch manchmal in einer kaum bemerkbarer Form — eine wesentliche Rolle spielt. Laut unserer experimentalen Untersuchungen enthält die Nierenkapsel nur äußerst wenig Lymphgefässe, und welche keine Anastomose mit

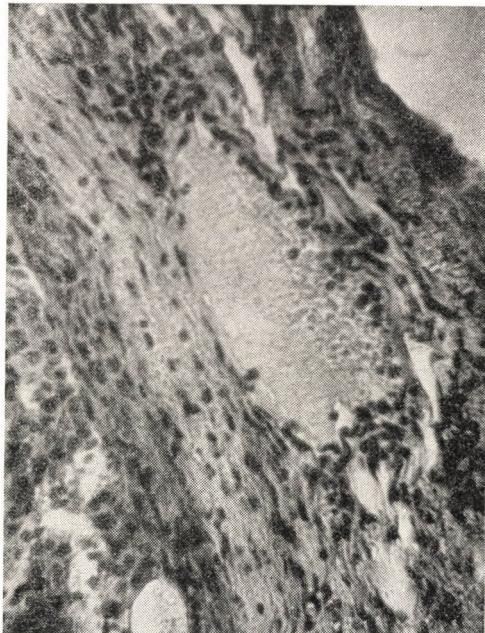


Abb. No. 2.

Perinephritis nach zwei Tage dauerndem Pyelumverschluss und Coli-Infektion. Die ödematöse infiltrierte Kapsel durchquert ein Lymphgefäß. Rund herum befindet sich die Infiltration.

den Lymphgefäßsen des Nierenparenchyms aufrecht halten. Wenn wir das Nierenbecken unter sterilen Zuständen abschliessen, dann lockert sich

auch die Nierenkapsel auf und schwilkt auch des Ödems zufolge an. Bei Abschliessung des infizierten Nierenbeckens wird Ödem und auch Infiltration wahrzunehmen ein, die aber auch diesmal ausserhalb der Lymphgefässe zwischen den Fasern fortschreitet. (Abb. 2.) Es ist also möglich, dass die Entzündung der Nierenkapsel sich gleichzeitig mit einer Pyelitis ausbildet ohne dass das Nierenparenchym selbst von einer schweren Krankheit befallen wäre.

Wenn wir bei experimentalen Abschliessung des sterilen Nierenbeckens nur den Nierensinus infizieren, so entwickeln sich binnen kurzem schwere Peripyelitis, Perinephritis und Pyelitis, denen eine Ent-

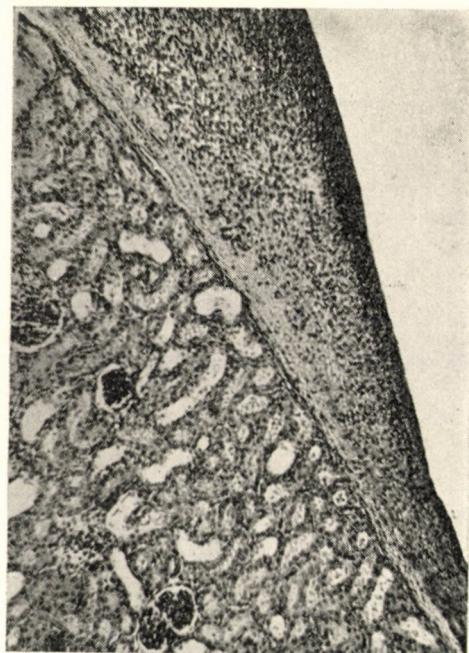


Abb. No. 3.

Infektion nach 1 Tage. Das Übergreifen der Infiltration des Sinus-Fettgewebes auf die Kapsel ist ersichtlich.

zündung des Nierenbeckens — zumeist in beschränktem Ausmasse — folgt. (Abb. 3—4.) Wenn wir die Abschliessung einige Tage aufrechterhalten, so breitet sich die Infektion aus der Nierenkapsel, wie auch aus dem Pyelum auf das Nierenparenchym. Die Spalten des Sinus auffüllenden Fettgewebes trägt wesentlich zur Ausbildung der Perinephritis bei: dadurch findet auch die selbständige Entstehung der Nierenkapselentzündung, ihre Erklärung. Als Folge der selbständigen Nierenkapselent-

zündung kann der als Perinephritis dolorosa gennanter pathologischer Zustand betrachtet werden wann in der vernarbten, steifen Nierenkapsel unversehrtes Nierenparenchym eingebettet ist und infolge der steifen Nierenkapsel, die den Druckveränderungen in der Niere nicht zu folgen vermag, sich pulsierende Schmerzen stabilisieren.

Unsere Untersuchungsergebnisse erklären die durch Nierenchirurgen (Lichtenstern, Gorasch, Grossman u. a.) gesammelte Wahrnehmungen, nach welchen sie bei einer narbigen, bedeutende Veränderungen aufweisenden Nierenkapsel ist ein relativ gesundes Nierenparenchym vorhanden. Wohl ist es anzunehmen, — wenn auch diesbezüglich die

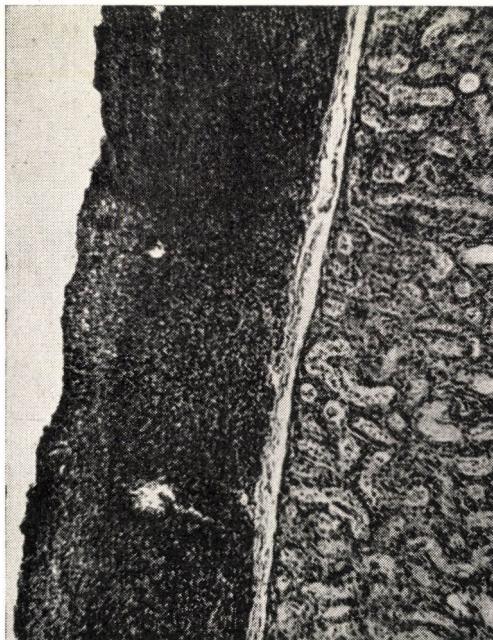


Abb. No. 4.

Schwere Infiltration der Nierenkapsel nach 1 Tage der Infektion und Pyelumverschließung. Abb. No. 3. zeigt einen anderen Teil der Niere

Experimente keinen Beweis lieferten. — dass haematogene, isolierte Entzündungen auch vorkommen. Es ist anzunehmen das die Perinephritis eine Begleiterscheinung der Nierenparenchymenzündung ist so, dass die primäre Krankheit schon geheilt ist, und nur noch Vernarbung und Verdickung der Kapsel wahrzunehmen sind. Unsere Resultate weisen aber vielmehr darauf hin, dass die Perinephritis sich aus der Nierenbeckenentzündung entwickelt und die Entzündung durch das Fettgewebe des Sinus vermittelt wird.

Die Entzündung der Capsula adiposa (Epinephritis) kann sich — laut unserer Experimente — ebenfalls aus der Pyelitis entwickeln, welche gleichfalls durch das Fettgewebe des Sinus befördert wird. (Abb. 5.) Der Weg der Infiltration führt auch in diesem Falle nicht entlang den

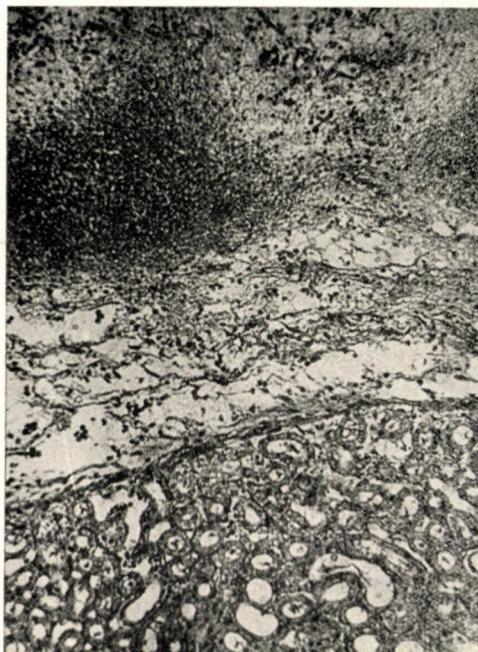


Abb. No. 5.

Epinephritis nach 3 Tage dauernder Pyelumverschliessung und Coli-Infektion

Lymphbahnen. Die Folgeerscheinungen der in der Tunica propria, sowie in der Capsula adiposa entstandenen Entzündung sind jene — wie bereits darauf hingewiesen wurde — die den chirurgischen Eingriffen folgender Restitution im Wege stehen. Auf diese Erscheinung wollen wir aber in einer systematischen Erörterung noch zurückkommen.

Auch die Entzündung des Fettgewebes, das den oberen Abschnitt des Ureters umhüllt, haben wir bereits erwähnt. (Fig. 6.) Auf diese Erscheinung soll besonders hingewiesen werden, weil einerseits die an der pyelouretaler Grenze sich einklemmenden Steine, andererseits aber die durch die postoperativen Harnfisteln hervorgerufene Entzündungen jene Veränderungen sind, mit deren Folgen wir uns sorgfältigst befassen müssen, um die Funktion der Niere fernerhin fördern zu können.

Die Entzündung entsteht auch diesmal im Pyelum und verbreitet sich die Lymphbahnen umgehend mittelbar oder unmittelbar im Fett-

gewebe, welches den oberen Abschnitt des Ureters umhüllt. Die klinische Bedeutung dieser Entzündung wird durch die Störung der Peristaltik des Ureters gekennzeichnet, die im weiteren eine Stagnation in



Abb. No. 6.

*Schwere Ureteritis, nach 3 Tage dauernde Pyelumverschliessung und Coli-Infektion
Auf Abb. No. 10 ist es klar ersichtlich, dass die Entzündung des Sinus in die Ureterwand eindringt*

den oberhalb dieser liegenden Harnwegen, mit all ihren Folgeerscheinungen hervorrufen kann.

Ebenso wesentlich ist aber die Bedeutung, welche dem, den Nierenstiel umgebenden Fettgewebe zukommt, sobald die pyelogene Entzündung auf dieses übergreift. Bei Verschliessung der Niere wird das Fettgewebe des Stieles, selbst bei sterilen Pyelum ödématis, ist aber der Harn infiziert dann ist mit der Intfiltration des Gewebes und auch mit der Bildung von Abszessen zu rechnen. (Abb. No. 7—8.) Die Vernarbung, die der Entzündung folgt, verursacht das allmähliche Zugehören des Nierenparenchyms so, dass die aus der Niere kommenden dünnwändigen Hauptlymphgefässe sich in das Narbengewebe einbetten. Die Störung der Lymphenabfuhr führt durch spezielle Stoffwechselstörungen der Niere zur Nierenschrumpfung. Der Weg der Ent-

zündung führt — was auch unsere Serienschnitte beweisen — vom Pyelum ausgehend durch das Sinus — Fettgewebe, welches die Arteria und Vena renalis umfasst.

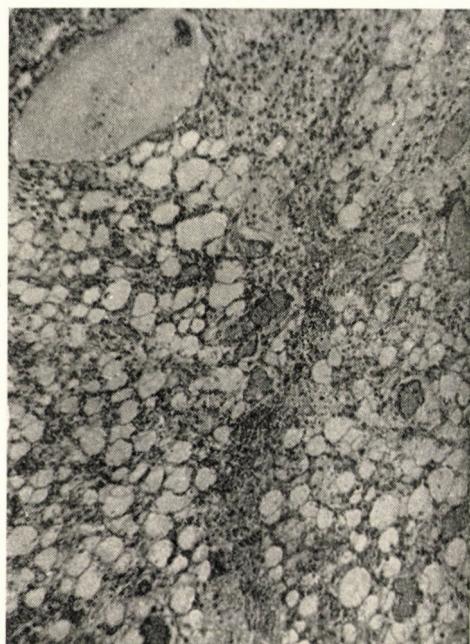


Abb. No. 7

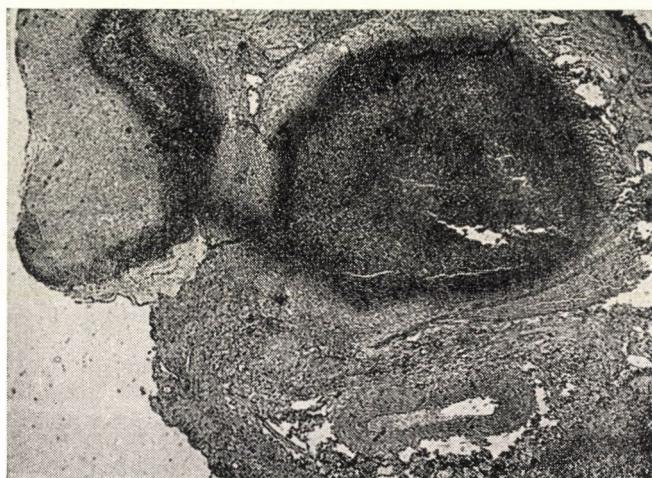
Leichte Entzündung des Nierenstieles nach 3 Tage dauernder Pyelumverschliessung und Coli Infektion. Die Infiltration befindet sich ausserhalb des Lymphgefäßes

Den Vorerwähnten anschliessend wollen wir im Zusammenhange mit der Pyelonephritis, Perinephritis, Epinephritis u. a. drei bedeutsame Erscheinungen hervorheben:

1. Innerhalb des Organs schreitet die Infiltration nicht in den Lymphgefässen fort.
2. Die aus dem Organ abführenden Lymphgefässen sind als Abwehrreinrichtung zu betrachten, die mit ihrem mächtigen Dilatationsvermögen die im Interstitium der infolge der Infektion sich veränderten Niere sich angehäuften Substanzen fortschaffen.
3. Bei den aus dem Pyelum sich ausbreitenden Entzündungen spielen jene die Spalten des Sinus einnehmenden Fettgewebes eine äusserst wichtige Rolle.
4. Wenn die Kliniker bei den Operationen das Sinus-Fettgewebe sorgsam beobachten, werden sie es wahrnehmen, dass bei infektiösen

Nierenprozessen Veränderungen an diesem Gewebe stets zum Vorschein kommen.

In der Pathologie des Menschen findet man wenig Gelegenheit zur Beobachtung der akuten Entzündung des Sinus-Fettgewebes, der



Ab^b, No. 8

Schwere Infiltration des Nierenstieles nach 3 Tage dauernder Pyelumverschliessung und Coli-Infektion. Fortsetzung der Abb. No. 10

sog. akuten Peripyelitis. Es sind nur spärliche Berichte vorhanden über die sich mehr oder minder ausbreitende Infiltration, über kleinere Abszesse, sowie über Blutungen, die bei dieser Krankheit vorgekommen sind. (*Putschar.*) Bei unseren Tierversuchen konnten wir aber diesen Erscheinungen systematisch nachgehen, wobei unsere Vermutungen ihre Bekräftigung fanden. (Abb. No. 9—10.)

Hingegen ist die chronische Pyelitis eine Alltagserscheinung für den Praktiker, da das Übergreifen der andauernden pyelogenen Entzündung auf das Fettgewebe des Sinus fast unaufhaltbar ist, und das Fettgewebe mesenchymalen Ursprunges sich auf die Defensive gegen die Entzündung recht schnell und ausgiebig einstellt. Wenn wir noch die Bereitschaft des Fettgewebes zur reichlichen Proliferation und infolge der ausgiebigen Blutversorgung auch zur Vernarbung in Betracht ziehen, so finden wir auch die Erklärung der Bedeutung jener Prozesse, die in der durch die Nierensubstanz umschlossenen tiefen Spalte, im Sinus-Fettgewebe sich abspielen. In dieses ausgebreitete, narbige Fettgewebe versenken sich die aus dem Nierenparenchym hervortretende grosse Lymphgefässe, deren Ausfall für den Bestand des



Abb. No. 9

2 Tage dauernde Pyelumverschliessung und Coli Infektion. Die Infiltration des Sinus-Fettes ist ersichtlich



Abb. No. 10

3 Tage daurende Pyelumverschliessung und Coli Infektion. Die im Sinus-Fette heranschleichende Infiltration uebergreift auf den Ureter (Fig. No. 6.), auf die Fettkapsel (Fig. No. 5) und auf den Nierenstiel (Fig. No. 8.)

mitgehörenden Nierenparenchyms nicht für bedeutungslos angenommen werden kann auch an der Niere des Menschen ist es klar erkennbar, dass ein vernarbtes, fibröses Nierenparenchym an solchen Stellen aufzufinden ist, wo sich das narbige Fettgewebe anhäuft. Das ist ein Merkmal schwerwiegender Störungen in der Abfuhr der aus dem Organ abfliessender Lymphe. Es besteht kein Unterschied zwischen dem infolge der Stauung der Lymphe im entstprechenden Teile des Nierenparenchys hinterbliebenen Eiweiss und in den übrigen Teilen des Organismus sich befindenden Eiweiss, da beide sich zu Bindegewebe und nach dessen Schrumpfung zu Narbengewebe umformen. Der eigentümlichen Beschaffenheit des Fettgewebes zufolge tritt dieser Vorgang im Sinus-Fettgewebe früher ein, als z. B. im Nierenparenchym, wenn zufällig auch in diesem eine Entzündung sich entwickelte. In diesem Falle entsteht die Insuffizienz der Lymphgefässe schon früher oder gar in dem Zeitpunkte, in welchem die Niere und nochmehr die durch Entzündung befallene Niere eine Einrichtung des Abwehrs, nämlich die Lymphgefässe zur Abfuhr der im Interstitium sich angehäuften, auch qualitativ sich veränderten Eiweisstoffe, besonders benötigt. Von der Ausbreitung der Entzündung im Sinus Fettgewebe hängt es also vor allen ab, im welchen Umfange und in welchem Ausmaße der Verfall und nachfolgend die Schrumpfung des Fettgewebes in der entzündlichen Niere sich einstellt. So formt sich das unterschiedliche Bild der entzündlichen Schrumpfnieren je nachdem, ob die Entzündung des Nierenparenchys und des Sinus-Fettgewebes gleichzeitig oder anschliessend sich einstellen.

In den Folgenden geben wir die skizzenhafte Schilderung dieses Vorganges:

Bei infiziertem Harn, nach Verschliessung des Nieren-Beckens:

1. gelangen Harn und infektionserregende Mikroben in das Interstitium und besonders in das Sinus-Fettgewebe. Letzteres verursacht in verschiedenem Ausmaße die Insuffizienz des abführenden Lymphsystems der Niere.

2. In der Niere wird mehr Histamin (H Stoffe) frei.

3. Die Permeabilität der Kapillaren steigert sich und mehr Plasmasweiß gelangt auch in das Interstitium.

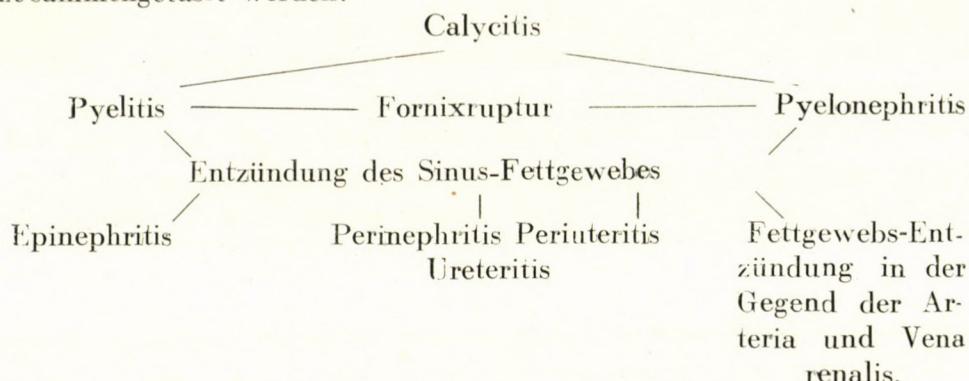
4. Zufolge der Stoffwechselstörung gehen Parenchymzellen zugrunde und das Interstitium wird nochmehr mit fremden albuminösen Substanzen belastet.

5. Der Insuffizienz des Lymphapparates zufolge stagniert ein Teil der Eiweisstoffe im Interstitium.

6. Aus dem stauenden Eiweiss bildet sich Bindegewebe, das

7. einschrumpft und so entsteht
die **pyelonephritische Schrumpfniere**.

Den Ausgangspunkt dieses langwierigen und im Endergebnisse vernichtenden Vorganges bildet die Nierenbeckenentzündung, und die Weiterverbreitung, die sich dieser anschliesst, kann in den folgenden zusammengefasst werden:



Bei der Ausbildung der durch verschiedene Mikroben verursachten Infektionen spielt das vegetative Nervensystem eine nicht unbedeutende Rolle. Diese Tätigkeit gestaltet sich jener Wirkung entsprechend, welche die Mikroben oder ihre Toxine auf das Nervensystem und gemäss den hierdurch hervorgerufenen Veränderungen in der Funktion der Kapillaren ausüben. Bei unseren diesbezüglichen Forschungen begegneten wir Schwierigkeiten auf dem Gebiete der Metodik, weder die Dekapsulation, noch die Denervation sind geeignete Verfahren, da — wie es unsere Untersuchungen zeigten — die Lymphgefässe um die Arteria und Venen herum verteilt sind und während einer selbst am sorgfältigsten durchgeföhrten Denervation unvermeidlich verletzt werden.

Dem Nierenchirurgen ist das massive, narbige Fettgewebe bekannt welches besonders in der Nachbarschaft der infizierten Nie ensteinen das Nierenbecken umnimmt und welches an den Kelchen vorbei in das Sinus sich fortsetzt. Die Erfahrungen belehrten sie auch darüber, dass in solchen Fällen stets mit einem baldigen Steinrezidiv zu rechnen ist und dass die Desinfektion des Harns auch nach Entfernung des Steines die grössten Schwierigkeiten bereitet. Ausser Zweifel liegt es auch, dass die Nierenfunktion selbst nach Beendigung des entzündlichen Prozesses — den bereits erwähnten Ursachen zufolge — sich nur teilweise wiederherstellt.

Unsere Darlegungen besitzen demnach nicht nur aus theoretischem, aber auch aus praktischem Gesichtspunkte eine weittragende

Bedeutung. Von grundlegender Wichtigkeit ist es auch auf dem Gebiete der Prevention, dass die erste Phase der Schrumpfniere jene unschädlich erscheinende Pyelitis bildet, die zumeist praktisch verheilt. Wenn wir aber die Berichte über ähnliche Fälle von allen Seiten erwägen, so ergibt sich aus diesen die ernste Mahnung, dass obwohl die Diagnose der akuten Peripyelitis einstweilen noch nicht gestellt werden kann, mit der Möglichkeit einer solchen stets zu rechnen sei. Daraus folgt aber auch, dass die Pyelitis, auch mit unbedeutenden Symptomen mit grosser Sorgfalt und ohne Zeitverlust zu behandeln ist.

Die zweite praktische Frage ist die Diagnostik und Behandlung der chronischen Peripyelitis. Werden die experimentalen Untersuchungen genau berücksichtigt, so kann man auf diesem Gebiete erhebliche Resultate erreichen. Das Erkenntniss der schweren Folgen der Vernarbung im Pyelum umnehmenden und Sinus-Fettgewebe bezüglich der Nierenfunktion, begründet unsere Bestrebung, die unmittelbare Ursache, die Peripyelitis zweifellos festzustellen. Zwar ist dies keine leichte Aufgabe, doch erweist sich in vielen Fällen die Pyelographie als geeignete Methode. Auf Abb. 11. ist es ersichtlich, dass die Umrisse der Nierenbecken auf beiden Sei-



Abb. No. 11

Doppelseitiges iv Pyelogramm. Das Sinus-Fettgewebe ist auf beiden Seiten vernarbt und presste die Pyelum gänzlich zusammen

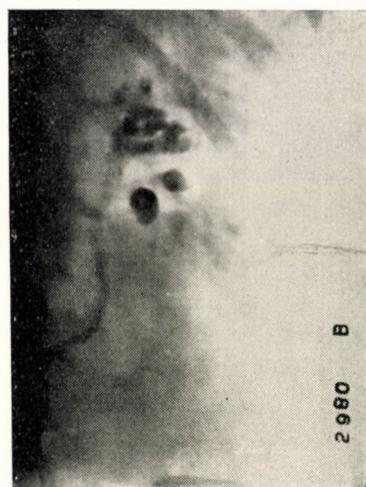


Abb. No. 12

Retrogrades Pyelogramm. Peripyelitische und pyelonephritische Niere. Das Nierenbecken und das vernarbte Sinus-Fettgewebe zylindrisch zusammengepresst.

ten fehlen, weil die im Sinus sich befindenden Kelche durch das umgebende, narbige Fettgewebe zusammengepresst werden. Die Operation bekräftigte die auf Grund des klinischen Bildes angenommene Diagnose der chronischen Pyelonephritis, samt chronischen Peripyelitis. Ähnlich ist auch Abb. No. 12, wo die Nierenkelche erweitert, die Nierenfunktion erheblich gestört ist ebenfalls darum, dass das Becken durch das vernarbte Sinus-Fettgewebe zylindrisch zusammengepresst wurde und mit der Störung der Lymphabführung Vernarbungen an der Niere sich ausbildeten.

Eine genaue Diagnostik bietet auch die Möglichkeit dazu, operativ einzugreifen, wenn mit andauernden Folgen der Entzündung zu rechnen ist. Dies bedeutet die Entfernung der Narben und die gleichzeitig vorgenommene Dekapsulation. Zur Bewertung der hierdurch erzielten Resultate ist die Zeit noch zu kurz, da man nur nach mehreren Jahren beurteilen kann, in welchem Masse die Restitution sich einstellte.

SCHRIFTTUM

Babics, Rényi—Vámos: Orvosi Hetilap 91. 1242. 1950. Gorasch: Z Urol, 20. 588:1926. Grossmann: Z Urol. Chir, 29. 79:1930. Lichtenstern: Verh, d. deutsch. Ges, f. Urol, 1921. Putschar: Hb d. spez. path. Anat. u, Histol, Hänke—Lubansek, 1934. VI. 2.

ПИЗЛОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОЧЕК

Антал Бабич и. Ференц Рени-Вамош

После закупорки лоханки функция почки не прекращается, но только полостная система почек наполняется мочой. Таким образом моча не может протекать дальше, аходит в почку, в полостной жир, в капсулу. Благодаря ее действию освобождается гистамин, увеличивающий пермеабильность капилляров. Из-за этого белки плазмы переходят в интерстиций и образуется отек. Лимфатические сосуды расширяются для того чтобы провести белки. При одновременном появлении инфекции и закупорки, инфекция увеличивает отек. Тогда лимфатические сосуды проводят не только увеличенное количество белков, но и больше лейкоцитов, эритроцитов и бактерий (токсин). Микробы в лимфатических сосудах частично исчезают, а частично сильно уменьшается их вирулентность. При опасных инфекциях мы не заметили упадок вирулентности.

Инфекция лоханки переходит в почку не только через стенки почечных чашечек и через разрыв свода, но и таким образом, что пиэлит через жировую ткань синуса проходит в паренхиму.

На значение окололоханочной жировой ткани указывают клинические и экспериментальные наблюдения, согласно которых может появится воспаление собственной и жировой капсулы, а также и почечной ножки.

BEITRÄGE ZUR KLINISCHEN BEDEUTUNG DES Rh-FAKTORES

Von

ANDOR GYÖNGYÖSSY, SÁNDOR NÉMETI, FERENC KARDOS.
Aus der Universitäts-Frauenklinik Debrecen.

Es ist bekannt, dass die Rh-Antikörper — im Gegensatz zu den ABO Agglutininen — in natürlichem Zustand nicht vorkommen; sie können nur infolge einer Rh-positiven Transfusion oder bei Schwangerschaft mit Rh-positiver Frucht in immunisierungsfähigen Rh-negativen Personen entstehen.

Das Rh-Antigen gelangt anlässlich einer inkompatiblen *Transfusion* durch die transfundierten Rh-positiven roten Blutkörperchen (R.B.K.) in den Rh-negativen Organismus. Die Art des Eindringens während der *Schwangerschaft* ist noch unerklärt. Manche Autoren (wie Repetti, Potter, Kline) versuchten in den Erythroblastose verursachenden seltenen Fällen der inkompatiblen Schwangerschaft verschiedene Veränderungen der Plazenta (Erosion, Degeneration des Zottenepithels, Zottengefäß-Veränderungen) nachzuweisen und nahmen an, dass durch solche Läsion die R.B.K. der Frucht unmittelbar in die intervillösen Zwischenräume der Mutter gelangen. Nach Meinung anderer (wie van Bolhuis, Käser, Garrone) hat der niedrigere oder höhere Antigen-Gehalt vom Plazentar — Gewebe eine wichtige Bedeutung bei der Immunisierung der Mutter und das Rh-Antigen gelangt durch die Zotten-Epithelzellen — die sog. Chorionwanderzellen — in den Kreislauf der Mutter. Letztere Auffassung scheint wahrscheinlicher zu sein. Das Blut der Mutter und das der Frucht können sich auch unserer Meinung nach durch die Risse der Plazenta lediglich bei der Geburt vermischen. Gesetzt den Fall, dass während der Schwangerschaft das Fruchtblut in die Blutzirkulation der Mutter gelangt, ist es doch nicht wahrscheinlich, dass der Rh-Faktor in der Entstehung der hiezu notwendigen Zottenveränderungen eine Rolle spielen würde.

Unter Einwirkung der foetalen Rh-Antigene beginnt der mütterliche Organismus, seiner stärkeren oder schwächeren Immunisierungsfähigkeit entsprechend, Gegenstoffe in schnellerem oder langsamerem Tempo zu erzeugen. Die anfänglichen regulären „Salin“-Agglutininen werden später durch „Albumin“-Agglutininen abgelöst, die nur in Eiweisslösung reagieren.

Mit der Benennung „Salin“-Agglutinin bezeichnet man in der Literatur die komplette oder bivalente Form der agglutinierenden Anti-

körper, die sich mit ihren zwei Armen an je einen RBK-Agglutinogen bindet und dadurch den gitterähnlichen Niederschlag der RBK: die reguläre Agglutinierung auch in physiologischer Kochsalzlösung verursacht. (So ein ambivalenter Antikörper ist auch das natürliche Anti-A und Anti-B Iso-Haemagglutinin des menschlichen Serums.) Hingegen sind die im weiteren Verlauf der Immunisierung erscheinenden „*Albumin*-Agglutinine“ einwertige, univalente, inkomplette Agglutinine, welche die Rh-Agglutinogene der RBK. blockieren, in Kochsalzmittel zu keiner Agglutinierung führen, ja sogar im Falle des gemeinsamen Auftretens mit dem normalen bivalenten Agglutinin, die regelrechte Agglutinierung auch verhindern. („Blocking Antibodies“, Glutinine). Wenn wir jedoch Eiweiss-Lösung als Diluente verwenden, z. B. menschliches Serum der gleichen ABO-Grupe, so entsteht durch den Zutritt auf der Oberfläche der blockierten Erythrozyten adsorbierter, grob dispersierter Eiweiss-Bestandteile ein der Agglutination ähnliches Zusammenhaften: Konglutination der RBK. Die univalente (Albumin)-Rh-Agglutinine werden infolge ihrer späteren Erscheinung, ihrer schwerwiegenderen prognostischen Bedeutung auch Hyperimmun-Antikörper genannt. Solche hyperimmune, inkomplette ABO-Agglutinine kann man, wie es auch wir bestätigen konnten, auch im Blute der Mutter in den Ikterus Neonatorum herbeiführenden Fällen der ABO Inkompatibilität nachweisen. (*Gyöngyössy*.)

Manchmal kann auch schon das erste Kind schwer geschädigt sein, öfter aber kommt es vor, dass schwer haemolytische Schäden oder Absterben in der Gebärmutter erst nach mehreren Schwangerschaften vorkommen. Auf diesem Grunde bildete sich anfangs die Ansicht — die wir in unseren Fällen teilweise bestätigt fanden —, dass die Stärke des Schadens mit der *in vitro* nachweisbaren Qualität und Quantität der Agglutinine des mütterlichen Serums im Verhältnis steht.

Die extremsten Vertreter dieser Meinungen: *Primrose*, *van Dorsser*, *Philpott* bestimmten aus den, an Rh-immunisierten Schwangeren serienweise unternommenen Titeruntersuchungen 5 Immunisations-typen, je nachdem, ob die Antikörper früher oder später im Bluteserum der Schwangeren erschienen, bezw. ob ihr höchster Titerwert unter oder über 1.8, 1.32, 1.64 war. Aus der Titerkurve schlossen sie auf den Grad des haemolytischen Schadens der noch ungeborenen Frucht und auch bei Behandlung der Neugeborenen richteten sie sich danach. (einfache Transfusion oder Kaiserschnitt mit Austausch-Transfusion.) Die ausschlaggebende Bedeutung der während Schwangerschaft durchgeföhrten Titeruntersuchungen wurde später auch durch *Dahr* betont.

Manche atypische Fälle mahnen uns aber zur Vorsicht in der Bewertung der Titerveränderung während der Schwangerschaft. Andere Fälle hingegen sprechen eher dafür, dass die Rh-Agglutinine keine ausschliessliche Rolle bei Entstehen des Morb. Haemolyticus Neonatorum spielen. In den nachfolgenden Ausführungen geben wir unsere, aus diesen typischen und atypischen Fällen gezogenen Folgerungen bekannt.

Methodik: In unseren Fällen führten wir anfänglich die Bestimmung des Rh-Faktors mit dem von der Firma „Phylaxia“, Budapest erhaltenen *Anti-D* Serum, bezw. mit dem Serum unseres Rh-immunisierten Falles Nr. 3., vermittels unseres indirekten Absorptions-Verfahrens durch (*Gyöngyössy*) während wir seit dem Sommer 1948. das *Anti-D + Anti-C* Rh-Agglutinine enthaltende Serum der AB Gruppe unseres Falles Nr. 9. verwenden, aus welchem wir mit Hilfe von Cde RBK, durch Absorption reines *D-Serum* gewinnen können. Der Agglutininengehalt unseres Rh. Serums wurde übrigens liebenswürdigerweise im Frühjahr 1949. im Blut-Grupper-Forschungslaboratorium des Medical Research Council, London, durch *Robert R. Race* identifiziert.

Wenn das Serum der Rh-negativen Mutter die Rh-positiven RBK, der gleichen ABO Gruppe auf dem Objek gläschen agglutinierte, (zu diesem Zwecke leistet unser, mit warmen, feuchten Raum ausgestatteter Ablesekästen gute Dienste, *Gyöngyössy-Berta*: Kisér. Orvostud. 2. 371:1950.) so verfertigten wir mit physiologischem NaCl und dem zur gleichen ABO Gruppe gehörenden inaktivierten Serum jo eine Verdünnungsreihe und bestimmten nach Zugabe von je einem Tropfen zweiprozentiger, zur gleichen Gruppe gehörenden Rh-positiven Erythrozyten-Suspension sowie nach zweistündigem Behalten einem 37°-igen Wasserbade die Agglutinationstitr. um uns über die kompletté, (bivalente) oder inkompletté (univalente hyperimmune) Natur des *Rh-Agglutinins zu orientieren*. Als Endpunkt nahmen wir eine Agglutination an, die mit einem Agglutinoskop vierzehnfacher Vergrösserung noch gut zu erkennen ist. Als Test-RBK. verwendeten wir, falls es die ABO Verhältnisse erlaubten, die RBK. des Gatten, ansonsten aber O-Rh-positive, RBK.

Die, den angegriffenen foetalen RBK. anhaftenden mütterlichen Rh-Antikörper wiesen wir durch antihuman globulin Hasen-immun Serum nach, welches uns Kollege *Rikárd Backhausz* in entgegenkommender Weise zur Verfügung stellte laut der bekannten Vorschrift. (*Coombs-Test*).

Typische Fälle.

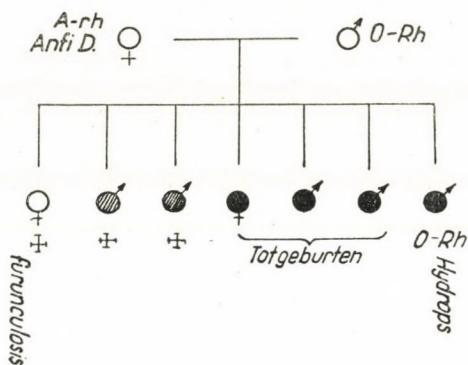
Ein Beispiel der langsamen Immunisierungsfähigkeit und des submanifesten haemolytischen Schadens bei Rh-Antikörpern mit niedrigerem Titer, ist unser Fall Nr. 1.

1. No. 1593—1948. Frau J. L. 31 Jahre alt, *A-rh*. Ihr Gatte: O-Rh.* Erst bei der dritten Rh-positiven Neugeburt meldete sich am 4-ten Tage eine in der Form von physiologischem Ikterus auftretende leichte Gelbsucht, welche ohne jede Behandlung verschwand. Während der Geburt konnte man bei der Mutter in Titer 1:2 nur in Serummedium wirkendes Agglutinin nachweisen, welches am 8-ten Tage des Wochenbettes bis Titer 1:8 stieg.

Rh-Antikörper von hoher Titerzahl, die auch bei den früheren Schwangerschaften vorhanden waren, bewirken gewöhnlich bei starker Immunisationsbereitschaft den grössten Schaden. Als Beispiele dienen unsere folgenden Fälle:

* *Rh*: Rh-positiv, *rh*: Rh negativ.

2. No. 1108—1949. Frau M. J., 33 Jahre alt *A-rh*. Ihr Gatte: *O-Rh*. Typische Anamnese: nur das erste Neugeborene war gesund, auch dieses starb jedoch im Alter von 5 Wochen an Furunkulosis, Sepsis. Bei ihren weiteren Schwangerschaften trat der Tod in den ersten Lebenstagen bzw. intrauterin ein, schliesslich kam sie anlässlich ihrer letzten Schwangerschaft im VII. Monat mit einem toten Kindchen nieder, beim typischen Bilde des Hydrops Foetus univ. et placenta, als mazerierte, Rh-positive Frühgeburt. (1. Abb.). Eine Woche vor der Geburt wiesen wir bei Untersuchung im Serummedium Rh-Agglutinin zu Titer 256. am achten Tage des Wochenbettes Titer 1024 aus dem Blute der Mutter nach.



2. Abbildung. Fall Nr. 9.

Starke mütterliche Immunisationsfähigkeit, Titerzahl 1:256 — 1:1024, wahrscheinlich homozygoter Rh-positiver Vater. Nur die erste Neugeburt lebend, gesund, obwohl auch diese im Alter von 5 Wochen an Furunkulose starb, bei den Weiteren schwerer Ikterus. Mazerierung. Hydrops. *Rh* bedeutet Rh-positiv, *rh* bedeutet Rh-negativ.

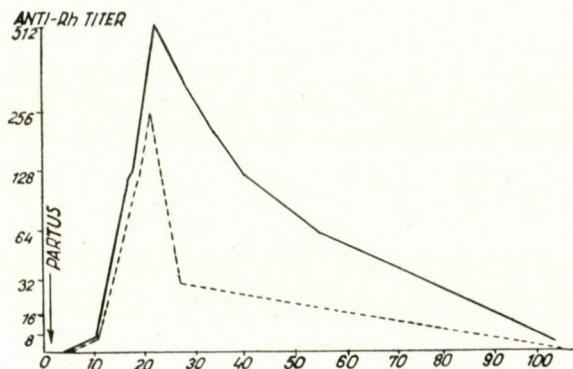
Dieser Fall scheint demnach zu bestätigen, dass hoher Albumin-Agglutinin-Titer während der Schwangerschaft das Vorzeichen des schwersten foetalen Rh-Schadens ist. Bei einem, unserem Falle ähnlichen Vererbungsvorgang müssen wir auch die folgenden Schwangerschaften als aussichtslos beurteilen.

Ein sturzartiges Sinken des hohen Agglutinin-Titers vor Geburt kann ein drohendes Zeichen der intrauterinen Gefährdung der Frucht sein.

3. Nr. 653—1947. Frau I. T. 35 Jahre alt, *O-rh*. Ihr Gatte *O-Rh*. Nach einem gesunden Rh-positiven weiblichen Neugeborenen 2 tote Frühgeborene. Bei der letzten Geburt kam ein typisches Hydrops foetus univ. et plac. zur Welt. Bei der Geburt war weder im Kochsalz- noch im Serummedium eine Agglutination mit den Rh-positiven RBK des Gatten nachweisbar, sondern erst vom 8-ten Tage des Wochenbettes angefangen und zwar im grössten Titergrad am 23-ten Tag. (2. Abb.)

Obwohl wir während der letzten Schwangerschaft dieses Falles keine Rh-Titerbestimmungen machten (die Frau kam uns erst bei der Geburt unter die Hände), müssen wir auf Grund der Rh-Positivität des ersten, lebenden Kindes und der typischen Vorgesichte unbedingt darauf folgern, dass die Rh-Immunisierung der Mutter früheren Ur-

sprungs ist, sodass sie auch im Laufe ihrer letzten, mit schwerster foetaler Rh-Schädigung endeten Schwangerschaft über Rh-Gegenstoffe verfügt haben musste.



2. Abbildung. Fall Nr. 3.

Bei der Geburt ist weder Salin, noch Albumin-Agglutinin nachweisbar, nur im Wochenbett steigen sie auf hohe Titerzahl. Die stark gezogene Linie: Albumin-Agglutinin. Die gebrochene Linie: Salin-Agglutinin.

Es ist möglich, dass hier infolge der besonderen Durchgängigkeit des diaplazentaren Weges die mütterlichen Antikörper am Höhepunkt der foetalen Schädigung sich alle den RBK. der Frucht anhafteten, sodass wir sie nach der Geburt in wachsenden Mengen nachweisen konnten. Es besteht aber die Möglichkeit, dass die Rh-Antikörper außer den bekannten zwei Agglutininenabarten, eine dritte besitzen, welche die Albumin-Agglutination hindert.

Einen solchen Rh-Antikörper konnten wir aber in den von uns untersuchten wenigen Fällen nicht nachweisen.

4. Frau M. S., 34 Jahre alt, *A-rh.*, Ihr Gatte: *O-Rh.* Auf eine etwas langsamere Immunisierung deutet der Umstand, dass nach zwei ausgetragenen unbeschädigten Geburten und einem Abortus erst bei der dritten Neugeburt eine schwere Gelbsucht auftrat, die am 4-ten Tage mit Exitus endete. Am 8-ten Tage des Wochenbettes Agglutinin mit Titer 1 : 64, welches am 36-ten Tag auf 256 stieg. Im Titer 1 : 64 ist es auch weiterhin, aber nur im Serummedium nachzuweisen.

In unserem nächsten Falle besass die Mutter eine noch langsamere Immunisierungsfähigkeit.

5. Nr. 981—1951. Frau J. N., 37 Jahre alt, *A-rh.*, Ihr Gatte *B-Rh.* Diese merkwürdige Kranke gebaß neunmal: vier Mädchen blieben am Leben und sind gesund, (die auffindbaren sind Rh-positiv), fünf ausgetragene Jungen starben während der Geburt. Bei dem vierten musste man infolge sek. Wehenschwäche und drohender intrauteriner Asphyxie-Gefahr einen Zangeneingriff machen; das Neugeborene ist aber an nicht heilbarer Apgar-Asphyxie gestorben. Nach der Ursache des Todes forschen, unternahmen wir erst am 13-ten Tage des Wochenbettes eine Rh-Untersuchung: im Serum der Mutter fanden wir Albumin-Agglutinin mit Titer 1 : 64, welches später auf 1 : 16 sank.

Bei ihrer letzten Schwangerschaft meldete sie sich vor der Geburt wieder in unsere Klinik: Albumin-Agglutinin mit Titer 1:16. Spontane Geburt, reifer Knabe (*B-Rh*, rote Blutkörper = 3,500,000, Hb.: 50%, Coombs: ++ pos.) Auch dieses ging an Algid-Asphyxie zu Grunde, nachdem auch die Herzaktivität nach einem 45 Minuten währenden Belebungsversuch ausblieb, sodass die vorbereitete Bluttransfusion nicht mehr durchgeführt werden konnte.

In diesem Falle gesellte sich wahrscheinlich zur foetalen Anämie und Hypoxaemie die irreversible Schädigung des vitalen Zentrums. (Atmungs-Zentrum.) Das Vorkommen solcher Fälle kann einer der Gründe davon sein, dass wir bei Durchsicht der älteren Jahrgänge unserer Geburtsgeschichten nur wenig Hinweise auf Rh-Schädigungen finden. *Es bleibt hingegen eine offene Frage, warum von den Rh-positiven Kindern nur die männliche Neugeborenen von diesem Schaden betroffen werden.* In der Literatur sind keine Daten darüber zu finden, wonach das Rh-Antigen solche Unterschiede nach Geschlechtern zeigen würde. Auch laut unseren Untersuchungen verfügt die erwähnte, Rh-positive männliche Frucht nicht über stärkere Rh-Antigene, als die auffindbaren Rh-positiven Mädchen. (Absorptionsversuch.)

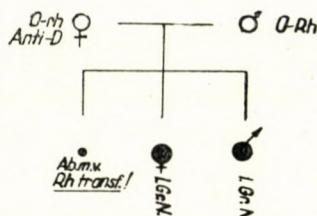
II. Die Bedeutung der Bluttransfusion ohne Rh-Bestimmung

Wie wir sahen, kann die Rh-Immunisierung während der Schwangerschaft das verschiedenste Tempo haben: in einem Falle kommt schon die 2-te Frucht tot zur Welt, ein anderesmal hingegen (wahrscheinlich in den meisten Fällen) sind zu diesem Grade der Immunisierung viele: 8—9 Schwangerschaften notwendig. *Eine Immunisierung durch Schwangerschaft kann jedoch durch eine inzwischen oder vorher erhaltenen Bluttransfusion positiver Rh-Type in grossem Masse beschleunigt werden*, da wir hier massive Antigenmengen direkt in den Blutkreislauf des Empfängers gelangen lassen.

Unsere folgende Fälle bieten gute Beispiele dafür, wie die Ausserachtlassung der Bedeutung des Rh-Faktors bei Transfundierung Rh-positiven Blutes bei Mädchen oder Frauen, die sich noch in fertilitätsfähigen Alter befinden derzeit nicht wieder gutzmachende Folgen nach sich ziehen kann.

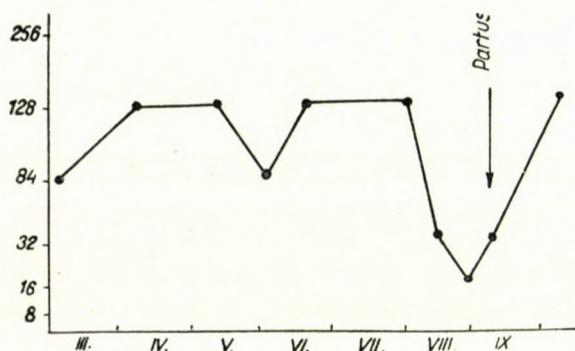
6. Nr.: 478—1950. Frau A. V. 28 Jahre alt. *O-rh. Ihr Gatte O Rh.* (Abb. 3, a.) Die erste Schwangerschaft endete im 5-ten Monat mit spontanem Abort. *Infolge grösseren Blutverlustes erhielt sie 300 ccm Blt.* Der Donor war bei nachträglicher Feststellung: *O-Rh*. Ihre erste „aus einer ausgezogenen Schwangerschaft stammende O-Rh“ Neugeburt starb nach einer schweren Neugeburts-Geißsucht. Im Serum der Mutter wiesen wir in Serummedium 1 : 128 Titer Agglutinin nach.

Während ihrer letzten: dritten Schwangerschaft stand sie vom 2-ten Monat an unter unserer Kontrolle. (Abb. 3 b.) Die in der 35-ten Woche beobachtete Titer-Senkung war ein warnendes Zeichen, auf



3/a. Abbildung. Fall Nr. 6

Infolge einer Rh-inkompatiblen-Bluttransfusion tritt schon bei den ersten ausgetragenen Frucht Ikterus gravis neonatorum mit Exitus auf.



3/b. Abbildung. Fall Nr. 6

Das ausgesprochene Sinken der Titerzahl am Ende des VIII. Monates ist der Anfang des Eindringens der mütterlichen Antikörper (Albumin-Agglutinin) in die Frucht und der Anfang dessen Schädigung in grösserer Masse.

Grund dessen wir eine künstliche Frühgeburt mittels Kaiserschnitt empfahlen. Da die Frau hiezu keine Zustimmung erteilte, setzten wir nach zwei erfolglosen Stein-Kuren die Geburt mit 600 ccm 20%-er Dextrose-Auffüllung der Gebärmutter in Gang. Der 3300 gr. wiegende Knabe kam mit schwerer Anaemie zur Welt. Die bei der Geburt im Nabelblut gemachten Untersuchungen:

Blutgruppe: O-Rh-pos.	Hgb: 65%
Coombs-Probe: ++ pos.	Bilirubin: 3.25 mg %
Rote Blutkörper: 3,700,000	Erythroblast: 15/100 weisse BK.

Durch Verwendung von 500 ccm O-Rh-negativ Heparinblut führten wir laut Diamond eine Blutaustauschtransfusion mit Hilfe eines etwa 12 cm. in die Nabelvene geführten Katheters durch. Nach dem ungestörten, einfachen Vorgang, von der 36-ten Stunde an, entwickelte sich trotzdem Ikterus mit Oedem und das Kind starb am 4-en Tage mit Symptomen von Blutkreislaufstörungen. Die Obduktion fand das typische Bild von Ikterus und besonders schwere Gehirnveränderungen: *Kernikterus, Oedem.*

Die Erfolgslosigkeit der Bluttransfusion müssen wir dem Umstand zuschreiben, dass die Mutter durch die vorangehende Transfusion und Schwangerschaft schon zu Beginn über Antikörper von hoher Titerzahl verfügte, sodass zur Schädigung der Frucht eine unverhältnismässig lange Zeit zur Verfügung stand.

7. Nr.: 1523—1950. Frau F. B., 28 Jahre alt, AB-rh, ihr Gatte B-Rh. *Im Alter von 14 Jahren bekam sie gegen septische Endocarditis 300 ccm. Blut. Der nachträglich aufgesuchte Blutspender erwies sich als AB-Rh!* Im Alter von 22 Jahren heiratete sie, seither entband sie dreimal, alle drei Kinder waren mazerierte, tote Frühgeborene, das Letzte mit den tyischen Zeichen des Hydrops-Foetus. Infolge der hochgradigen Putrifizierung sind die Daten der Obduktion nicht verwendbar.

Ein Jahr nach der zweiten Entbindung fanden wir im Serum der Frau nur in Serum-Mittel agglutinierendes Agglutinin zu Titer 1:128, welches bei der letzten Schwangerschaft zwischen 1:64 und 1:256 schwankte.

In diesem Falle wurde die Immunität und das schon bei der ersten Schwangerschaft aufgetretene intrauterine Absterben zweifellos durch die während der Pubertät erhaltene Transfusion ausgelöst.

Auch vom Standpunkte der prognostischen Bewertung der hohen Antikörper-Titer während der Schwangerschaft ist unser folgender Transfusionsfall sehr interessant.

8. Nr.: 299—1950, Frau I. Sz., 23 Jahre alt: AB-rh, ihr Gatte: A-Rh. Vor zwei Jahren infolge ausserklinisch beendeter Abortus m. II., starker Blutung und schwerer Anämie führten wir eine Bluttransfusion mit 650 ccm. Blut identischer Gruppen; jedoch unbekannter Rh-Typen, von zwei Spendern stammend, durch.

Aus der ersten, ausgetragenen (10 Tage übertragenen) Schwangerschaft kam ein gesunder Knabe mit einem Gewichte von 3700 gr. zur Welt. Die bei der Geburt durchgeföhrten Untersuchungen:

M u t t e r :

1 : 512 Albumin-Agglutinin
am 8-ten Tage des Wochenbettes:
1 : 1024. Im Colostrum Rh-Agglu-
tinin nicht nachweisbar.

D i e N e u g e b u r t :

Blutgruppe: B-Rh.
Coombs-Probe: pos.
Rote Bl. Körper: 4,200,000
Bilirubin: 4.0 mg %
Erythroblast: 3/100 weisse Bk.

In Anbetracht des hohen Agglutiningehaltes des mütterlichen Serums, welches auch im Blute des Kindes nachweisbar war, (positive Coombs-Probe) beobachteten wir mit Sorge die ersten Stunden des Neugeborenen. Wir wollten mit der *Blutaustauschtransfusion* nicht zögern, andererseits dies auch nicht überflüssigerweise durchführen (wegen Gefahr von Sepsis, Luftembolie usw.), umso mehr, als nach Meinung einzelner Autoren (*Potter*), mit einfachen Transfusionen allein auch ähnliche gute Resultate erzielbar sind. Eben deshalb, als am zweiten Tage ein leichtgrädiger, orangefarbiger Ikterus begann, bekam der Neugeborene nur eine B-Rh-neg. Transfusion von 70 ccm. Der Ikterus verging, das Blutbild kam in Ordnung. Das Kind wurde durch die Mutter genährt und am 10-ten Tage gesund entlassen. Nach vier Wochen wurde es wieder anaemisch: RBK. 2,630,000, Hgb.: 55%. Nach einigen B-Rh-neg. Transfusionen in unserer Kinderklinik kam sein Haemostatus wieder in Ordnung und auch seither befindet es sich wohl.

Aus dem warnenden Beispiele der drei Fälle kann wiederholt die Folgerung gezogen werden: *man darf bei Frauen keine Bluttransfusion unternehmen, ohne vorher den Rh-Faktor zu bestimmen!* Es kann sich daher auch der Einwand nicht behaupten, dass unter den bisnun vielfach ohne Rh-Faktor-Bestimmung gemachten Bluttransfusionen nur ausserordentlich selten ein schwererer Transfusions-Schock eintrat. Die Bedeutung des Rh-Faktors zeigt sich nicht zur Zeit der Transfusion, sondern, wie wir sehen, oft erst viele Jahre später, bei dem Absterben der ersten Rh-positiven Frucht.

III. Das Verhalten der Rh-Agglutinine unter Einwirkung der experimentellen Hyperimmunisierung

Unser Fall Nr. 9. gab uns die Möglichkeit zur gemeinsamen Beobachtung von Immunitätsprozessen infolge Schwangerschaft und der künstlich herbeigeführten Hyperimmunisation.

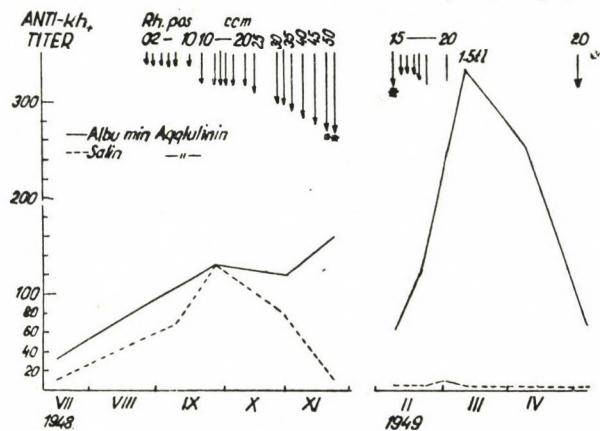
9. Nr.: 1145/1950. Frau F. P., 38 Jahre alt: *AB-rh*, ihr Gatte: *B-Rh*. Nach 8 ausgegetragenen gesunden Kindern trat erst bei dem 9-ten, 11-ten und 12-ten schwerer Ikterus auf, welcher am 4-ten Tage, bzw. nach der 10-ten Woche mit Exitus endete. Bei der letzten Geburt fanden wir im Serum der Mutter Rh-Agglutinine zu Titer 1 : 32 im Serummedium.

Von der zehnten Kindbettwoche angefangen *behandelten wir die Frau mit dem Rh-positiven Blut des Gatten*, um ein starkes Rh-Frobeserum zu gewinnen. Von der nächsten, 13-ten Schwangerschaft kam im VII-ten Monat *ein stark mazeriertes, totes Hydrops-Foetus* Frühgeborene zur Welt. (Abb. 4 a.)



4/a. Abbildung. Fall Nr. 9

Zur Gewinnung starken Rh-Serums durchgeföhrte Rh-positive Mikrotransfusions. Serie beschleunigte die Immunisierung: nach lebenden gelbsüchtigen Neugeburten im VII-ten Monat intrauteriner Exitus, Hydrops.



4/b. Abbildung. Fall Nr. 9

Das Verhalten der Salin und Albumin Rh-Antikörper einer Rh-negativen, immunisierten Frau im Verlaufe einer Hyperimmunisierung mit Rh-pos. Blut durch Mikrotransfusion. I. v. Behandlung mit dem Rh-pos. Blute des Gatten., von ccm 0.2—5.0. Schüttelforst.

Hier haben wir ebenfalls ein gutes Beispiel dafür, dass die Transfusion eine viel wirksamere Art der Immunisierung ist, als die Schwangerschaft. Während nämlich vorher 8 Schwangerschaften notwendig waren, dass beim neunten Kinde *Ikterus gravis* auftrete, erfolgte jetzt auf Einwirkung der Mikrotransfusions-Serie sogleich die allerschwerste foetale Rh-Schädigung.

Die intravenöse Behandlung mit dem Blute des Gatten hatte die qualitative und quantitative Änderung der Rh-Agglutinine zur Folge. (Abb. 4 b.) Im Anfang steigerte sich das Albumin- und Salin-Agglutinin gleichmäßig, später hingegen verringerte sich die Titerzahl der in Kochsalzmittel agglutinierenden Gegenstoffe schnell. Auf Erhöhung der Dose geht der im Serummedium wirkenden Agglutininerhöhung ebenfalls eine Titerverminderung voran. Diese Titerfluktuation während der Schwangerschaft ist wohlbekannt und zeigte sich auch bei unserem Falle Nr. 6. (Abb. 5b.) Diese Erscheinung ist damit zu erklären, dass die eingeführten Rh-positiven RBK einen Teil der Antikörper absorbieren, (*Hickey de Valera*), dagegen weist während der Schwangerschaft diese Titerverringerung auf das massenhafte Eindringen der Antikörper in den Foetus hin. Bei Einstellung der Behandlung sinkt auch der Albumin-Titervert und erhöht sich erst nach vorheriger dreiwöchiger Behandlung. Dies wird jedoch von einer Titersteigerung des Salin-Agglutinins nicht mehr gefolgt.

Die Einstellung der Behandlung entspricht jenem Zeitpunkt, in welchem sich die Mutter durch Geburt oder Abortus von ihrer Antigenquelle befreit. Dieser Loslösung folgt jedoch noch eine Titerhöhung in den ersten Wochen des Wochenbettes. Dies beweist, dass die Mutter während der Geburt noch einmal durch eine grösere Menge Antigen durchströmt wird.

Die durch Schwangerschaft und Mikrotransfusion ausgelöste Immunisation ist demnach im Wesentlichen ein identischer Vorgang, der Unterschied zwischen ihnen besteht nur im Titerverhalten nach Einstellung der Antigeneinführung.

IV. Unsere atypischen Fälle

In unseren bisherigen Fällen stand die Schwere der foetalen Rh-Schäden — der Wiener'schen Theorie entsprechend — im Verhältnis zum mütterlichen Antikörper-Titer. Einige unserer weiteren Fälle widersprechen jedoch dieser gefälligen Theorie.

Einer unserer derartigen Fälle ist der bereits bekanntgegebene Fall Nr. 8. Obwohl wir die Blutspender zwecks Rh-Bestimmung nachträglich nicht aufsuchen konnten, besteht kein Zweifel darüber, dass

die mütterliche Rh-Immunisierung durch die vorangehende Transfusion ausgelöst wurde und dem Foetus sich dadurch reichlich Gelegenheit bot, während der Schwangerschaft zu Schaden zu kommen. Nichtsdestoweniger zeigte sich nur ein leichter Ikterus, der sich auf eine einzige Rh-negative Transfusion besserte, wo es doch bei einer so hohen mütterlichen Titerzahl (1:256—1:1024) mit *Hydropsveränderung* hätte tot zur Welt kommen müssen. Dies und auch jene, in der Literatur beschriebenen so seltenen Fälle, bei welchen trotz mütterlicher Immunisierung ein vollkommen gesundes Rh-positives Neugeborene zur Welt kommt, vermehren nur die bis jetzt unaufgeklärten Fragen des Rh-Faktors.

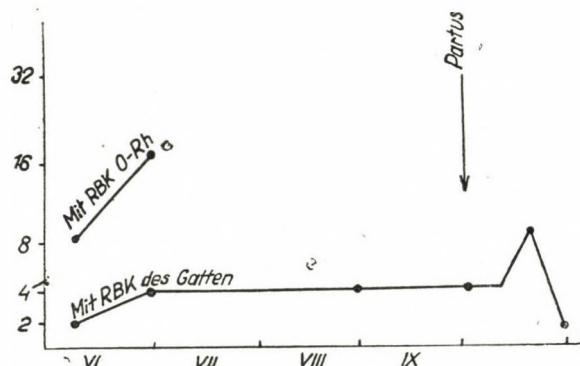
In Gegensatze zu den obigen Ausführungen bereitete uns der folgende Fall in anderer Beziehung eine Überraschung.

10. Nr.: 2003—1949, Frau J. K. 31 Jahre alt, A-rh, ihr Gatte A-Rh. Vorgeschichte ein Abortus im II.-ten Monat und zwei *Ikterus gravis*.

Da wir von dem 6-ten Monat ihrer 4-ten Schwangerschaft an Albumin-Agglutinin mit unverändert niedrigem Titergrad fanden, erwarteten wir eine gesunde, Rh-negative Neugeburt. Darin bekräftigte uns der Umstand, dass wir eine Agglutinierung nicht mit den RBK. des Gatten, sondern mit den RBK. einer sogenannten „starken“ Rh-positiven, zur O-Gruppe gehörenden Person bis zur höheren Verdünnung erhielten (Abb. 5.) Entgegen unsere Erwartung kam eine 3100 g. schwere Neugeburt mit Anaemie zur Welt. Die im Nabelblut erfolgten Untersuchungen:

Blutgruppe: A-Rh
RBK.: 3.600.000
Bilirubin: 3.95 mg. %

Coombs-Probe: ++ pos.
Hgb.: 70%
Erythoblat: 35/100 WBK.



5. Abbildung. Fall Nr. 10

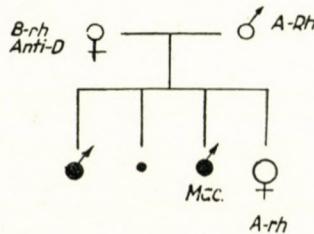
Das Verhalten des Rh-Agglutinin-Titer während der Schwangerschaft. Aus den, auf O-Rh positive RBK. in doppelter Stärke reagierenden mütterlichen Antikörpern mitständig niedriger Titerzahl schlossen wir irrtümlich auf ein unbeschädigtes, Rh-negatives Foetus

Am zweiten Tag begann ein Ikter. RBK.: 3,200,000, Hgb.: 75%, Bilirubin: 12 mg%. Hand in Hand mit der Kinderklinik führten wir einen partiellen Blutaustausch durch (aus dem Sinus lassen wir 50 ccm. ab und führen 100 ccm. Rh-negatives Blut ein), nachher erhielt es Wochen hindurch A-Rh-neg. Transfusionen. In den ersten Tagen steigerte sich sein Ikter und sein Oedem, sodann verbesserte sich sein Zustand. (RBK. ständig um 4 Millionen), später wurde es doch atrophisch und starb im Alter von 12 Wochen.

In diesem Falle entwickelte sich also im Gegensatz zu der unverändert niedrigen Titerzahl ein schwerer haemolytischer Schaden.

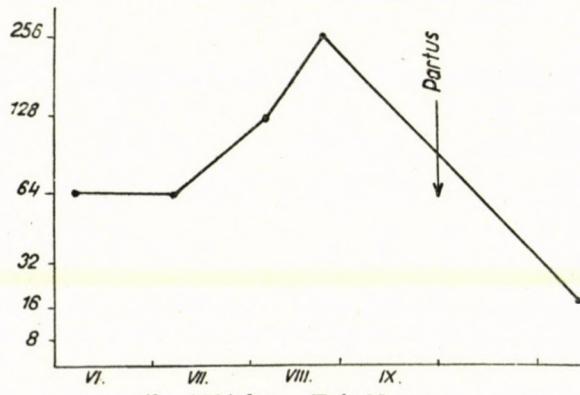
Noch mehr sagt über die Bewertungsmöglichkeit des Titerverhaltens unser folgender Fall:

11. Frau J. K. 31 Jahre alt, *B-rh*, ihr Gatte, *A Rh*. Vorgeschichte: ein Abort im III.-ten Monat und 2 intrauterinen Absterben, *Mazerierung*. Im VI.-ten Monat ihrer gegenwärtigen Schwangerschaft in Serummedium wirkendes Agglutinin zu Titerzahl 1 : 64, welches in den Wochen vor dem Termin allmählich auf 1 : 256 stieg. Die Frau gab nicht einmal zur Einleitung der Geburt ihre Zustimmung; sie entband zu Hause. Ihren gesunden Säugling (Mädchen) suchten wir im Alter von 6 Wochen auf, wir fanden es als Type *A-Rh-negativ!* Bei der Mutter sank die Agglutinin-Titerzahl bis 1 : 16. (Abb. 6 a. b.)



6/a. Abbildung, Fall Nr. 11

Heterozygotisch Rh-positiver Vater: nach toten und mazerierten Kindern gesunde, lebende Rh-negATIVE Neugeburt



6/b. Abbildung, Fall Nr. 11

Eine Titersteigerung während der Schwangerschaft kann als anamnestische Reaktion bei Rh-negativem, (zur Schädigung nicht geeignetem) intrauterinem Foetus auch eintreten

Demzufolge stieg in unserem Falle im Laufe der Schwangerschaft mit Rh-negativer Frucht die mütterliche Agglutinin-Titerzahl ebenso, als wäre der gegenwärtige Foetus auch Rh-positiv gewesen. Diese Erscheinung wird in den einschlägigen Mitteilungen (*Osborn, Davidsohn, Race, Kendig-Walter*) als anamnestische Reaktion mit der bioaktiven Wirkung der Schwangerschaft erklärt, deren Häufigkeit laut *Schneider* ungefähr 16% ausmachen kann. Demnach würden in einem Falle aus je 6 Titersteigerungen falsch auf ein Rh-positives Foetus folgern.

Unser folgender Fall ist hingegen aus dem Grunde interessant, weil wir im Gegensatz zu den bisherigen Fällen trotz des Haemolytischen Ikter bei Inkompabilität im mütterlichen Serum keine Rh-Gegensubstanz aufweisen konnten.

12. Nr.: 366—1950. Frau G. R. 28 Jahre alt: *B-rh.* nach 4 gesunden Neugeborenen kam aus ihrer 5-ten Schwangerschaft eine lebende, reife weibl. Neugeburt zur Welt: *B-Rh*, Gewicht bei der Geburt 2600 g Plazenta 580 g. Am 5-ten Tag trat ein leichter Ikter auf, der sich nicht steigerte. RBK.: 5,100,000 Hgb: 90 %. Am 7-ten Tage wurde die Patientin entlassen. Als das Kind zwei Wochen alt war, trat ein schwerer Ikter auf: RBK.: 1,850,000, Hgb. 30 %. Mit ungefähr 150 ccm *B-Rh-neg.* Blut wurde ein partieller Blutaustausch auf der Kinderklinik gemacht. Die Wirkung war über alle Erwartungen: RBK: 4,900,000 Hgb. 80 %. In der Folge waren noch öfters kleine Rh-neg. Transfusionen notwendig, der Säugling steht auch noch zur Zeit (10 Wochen alt) unter Behandlung. *Wir konnten im Serum der Mutter Rh-Agglutinin weder bei der Geburt, noch am 23-ten Tage des Wochenbettes nachweisen.*

Diese letzten Fälle lehren uns einsteils, dass die bei dem *Hydrops-Foetus* gewohnte hohe mütterliche Titerzahl nicht immer einen schweren Schaden bedeutet, im Gegenteil: die hohe Titerzahl kann auch im Falle eines Rh-neg. (zur Schädigung nicht geeigneten) Foetus vorkommen. Andererseits kann auch bei niedriger Agglutinin-Titerzahl schwerer Schaden auftreten, dieser kann sich sogar auch dann zeigen, wenn wir Rh-Agglutinin mit unseren Untersuchungsverfahren im mütterlichen Serum überhaupt nicht nachweisen können.

Diese Feststellungen sind in erster Linie vom Standpunkte der Praxis, der Behandlung des Rh-Schadens bei Neugeborenen von Wichtigkeit. Wenn wir uns dabei nach dem Titerverhalten richten, kann es vorkommen, dass wir die Mutter und ihre Frucht bei geringerer Schädigung überflüssigerweise einem Kaiserschnitt, bezw. einer Frühgeburt und dem Risiko eines Blutaustausches aussetzen und sollte das Kind am Leben bleiben, verbuchen wir es irrtümlich als Erfolg des Eingriffes, geschweige denn, das eine Titersteigerung auch bei Rh-negativem Foetus vorkommen kann, das bei welchem Eingriffe unnötig sind. Ein geeignetes Verfahren zur Rh-Bestimmung des intrauterinen Foetus kennen wir jedoch nicht. In dieser Hinsicht sagen uns die klinischen Daten viel mehr, als die laboratorischen Untersuchungen. Die Erwägung des

Eingriffes halten wir nur dann als berechtigt, wenn in der Vorgeschichte die haemolytische Krankheit einmal schon vorkam.

Andererseits scheint der Umstand, wonach die Rh-Agglutinine im Serum der sensibilisierten Mütter von geschädigten Kindern in verschiedenem Grade nachweisbar (ein anderesmal nicht nachweisbar) sind, zu beweisen, dass für die foetalen Schäden nicht allein die „*in vitro*“ nachweisbaren, die auch in Kochsalzlösung reagierenden kompletten Agglutinine oder die nur im Serummedium wirkenden inkompletten Agglutinine die Verantwortung tragen. Es ist sehr wahrscheinlich (und das entspricht auch der modernen, unitarisch-immunbiologischen Anschauung), dass der mütterliche Organismus auf die Wirkung des foetalen Rh-Antigen eine so einheitliche Rh-Gegensubstanz erzeugt, die von den Umgebungsbedingungen abhängig, sich verschieden äussern kann (Agglutination, Haemolysis, Praezipitation usw.). Daher ist die „*in vitro*“ Agglutination nicht die *alleinige*, wesentliche, sondern nur *eine* Nebenerscheinung dieser einheitlichen Wirkungssubstanz, deren qualitative und quantitative Relation „*in vivo*“ mit dem „*in vitro*“ beobachteten Agglutintiter nicht abzumessen ist.

Zur Unterstützung dieser Erwägung weisen wir auf jene, in Bezug auf die ABO unternommenen Versuche hin, nach welchen die ABO Isoagglutination nur mit dem aus dem Blutkreislauf ausgeschiedenen Blut zu beobachten ist. In isolierten Varixen (*Oehlecker, Bjelenkij*), in Venen der Haut oder überhaupt „*in vivo*“ innerhalb des Adersystems (*Rex-Kiss*) in Verbindung gebrachten Blut der verschiedenen ABO Gruppen ist eine Agglutination nicht nachweisbar, jedesmal kommt die haemolytische Wirkung zur Geltung. Nach einer anderen Beobachtung hingegen haemolysiert das aus dem Adersystem entfernte Blutserum, — nach einer gewissen Zeit intravasalisch wieder eingespritzt — die, der entgegengesetzten Gruppe angehörenden RBK. nicht mehr, sondern agglutiniert sie blos und bringt — sozusagen — seine, in der „*in vitro*“ verbrachten Zeit erworbene, agglutinierende Wirkung zur Geltung.

All dies setzt die Bewertungsmöglichkeit des Rh-Agglutinin-Titerverhaltens, im Gegensatz zur *Wiener'schen „intravasalischen Agglutinations-Theorie“* in ein anderes Licht.

Zusammenfassung

Bei einem Teil der besprochenen 12 Fälle steht das Mass der Rh-Schädigung im Verhältnis zur Menge der mütterlichen Agglutinine. In anderen Fällen entwickelten sich auch bei Agglutininen zu niedrigem Titer oder auch bei dessen Mangel schwere foetale oder neonatale Schäden, ein anderesmal wieder entwickelte sich trotz hoher Titerzahl

bloß eine leichte Schädigung. Einmal ergab sich im Verlaufe einer Schwangerschaft mit Rh-neg. Frucht die Titererhöhung als anamnestische Reaktion. Diese Folgerungen mahnen in Übereinstimmung mit den neuen Beiträgen der Literatur in Anbetracht eines therapeutischen Eingriffes zur Vorsicht.

In drei Fällen verursachte die ohne Rh-Faktor-Bestimmung durchgeführte vorhergegangene Bluttransfusion die mütterliche Immunisierung und dem folgend, das Absterben oder die Schädigung des Foetus.

Unsere Hyperimmunisationsversuche zeigten, dass die durch Schwangerschaft und die durch Transfusion ausgelöste Immunisierung im Grunde genommen die gleichen Vorgänge sind, mit dem Unterschied, dass nach der Geburt im Wochenbett noch eine letzte, ausgesprochene Titererhöhung erfolgt zum Zeichen dessen, dass während der Loslösung von der Antigenquelle noch eine letzte, wahrscheinlich durch die fortalnen RBK. eingeführte massive Antigenmasse die Mutter durchdringt.

Schliesslich lassen unsere Fälle darauf folgern, dass im Gegensatz zur Wiener'schen Theorie, die *Agglutination „in vitro“ nicht die einzige, sondern nur eine Nebenerscheinung* der, den Foetus schädigenden Rh-Wirkungssubstanz ist.

LITERATUR

- Allott, Holman:* Lancet I, 209:1949
Bjelenkij, zil. Petrovskij: A vérátömlesztés időszerű kérdései. Orvoskongresszus Balatonkénesén, 1950.
Bessis, Boreau: Gyn. Obst. 46, 167:1947.
Bloxsom: ref. Excerpta Sect. X. 2. 606:1949.
Farquhar—Lewis: Lancet I, 953:1949.
Freiin von Finck: Ztschr. f. Geb. Gyn. 129 1:1948.
Dahr: Zbl. Gynäk. 71, 152:1949.
Garrone: ref. Excerpta Sect. X. 2, 1059:1949.
Gyöngyössy: Debreceni Női Klinika Cent. Kötele 1948; Gynaecologia 129, 81:1950.
Gyöngyössy, Berla: Kisér. Orvostud. 2, 371:1950.
Kariher, Miller: ref. Am. J. Dis. Child. 76 341:1948.
Kendig, Waller: Am. J. Dis Child. 76, 689:1948.
Kline: Am. J. Obst. Gyn. 56, 226:1948.
Leduc, Antoine: ref. Excerpta Sect. X. 1, 2360:1948.
Longhem, Bolhuis, Soeters, Veeneeklaas: Brit. Med. Journ. II. 49:1949.
Mollison, Mourant, Race: The Rh Blood-groups. Memor. No. 19. London, 1948.
Neuweiler: Gynaecologia 127, 367:1949.
Osborn: Brit. Med. Journ. II. 53:1949.
Primrose, Van Dorsser, Philpott: Am. J. Obst. Gyn. 54, 662:1947.
Potter: Rh... Year Book Publ. 1948.
Repetti: ref. Excerpta Sect. X. 2, 25:1949.
Parsons: Lancet I, 1947.
Rex—Kiss: Ory. Hetil. 90, 59:1949.
Sapoznikov, Umnova: ref. Brit. J. Obst. Gyn. 56, 321:1949.
Schneider: Am. J. Obst. Gyn. 59, 371:1950.
Spalding: Am. J. Obst. Gyn. 54, 1052:1947.
Umnova, Sapoznikov, Nemenova, Rosenstein: Akus. i Ginek. 3, 37:1950.
Van Hees: ref. Excerpta Sect. X. 1, 2204:1948.
Waller: J. Lab. Clin. Med; 34, 270:1949.

ДАННЫЕ К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ RH ФАКТОРА

Др. Андор Дендеши, Шандор Немети, Ференц Кардош

У одной части из ознакомленных 12-ти случаев, ущерб зародыша, причиненный Rh фактором, равнялся количеству аглютининов матери. В других случаях ущерб причиненный зародышу, был велик при малом титре аглютининов и даже при отсутствии последнего. В одном случае, в течении Rh негативной беременности повышение титра произошло как анамнестическая реакция. Эти опыты согласно с самыми новыми литературными данными требуют осторожности при терапевтическом вмешательстве.

В трех наших случаях причиной иммунизации матери была предшествование трансфузия крови, сделанная без определения Rh фактора, которая повлекла за собою смерть или ущерб зародыша.

Наши гипериммунизационные эксперименты показывают, что иммунизация, вызванная беременностью или трансфузией, в сущности один и тот-же процесс, с тем различием что после родов, происходит еще одно последнее выраженное повышение титра, знак того что во время удаления источника антигена, еще одно последнее массивное количество антигена разливается по организму матери с красными кровяными шариками плода.

Наши случаи позволяют сделать заключение, в противоположность теории Wiener-а, что агглютинация *in vitro* не является сущностью действующего вещества Rh фактора, который причиняет ущерб зародышу, а второстепенным явлением.

EXPERIMENTAL RESEARCHES CONCERNING THE EFFECT OF THE ENDOCRINES ON THE ENDOMETRIUM-STROMA

By

L. VÁCZY, J. KÜBINYI E. SCIPIADES and T. SÁNDOR

From the II.-nd Department of Obstetrics & Gynaecology,
University Medica School, Budapest

In a previous report, examining substance scraped from the uterus of infertile patients in the Gynaecological Clinic No. II., we tried to explain the cause of the infertility by the alterations of the endometrium. In the course of these investigations we discovered rather considerable alterations, according to the point of view of the intercellular pathology, in the stromal-fibrous system of the endometrium of infertile women who had given entirely negative experimental results. The collagenic fibres of the endometrium-stroma diminished considerably, they became attenuated and the arrangement of the fibres showed an obvious disorder. Parallel to this phenomenon thickening and increase of the argyrophileous fibres (thread fibres) were also to be observed. According to the principles of the intercellular theory we intended to explain the occurrence of the above mentioned stromal alterations by a hormone-disfunction of such a degree, of such a quality, respectively, which does not produce any demonstrable alterations in the glands or in the greater part of the stroma, the dysfunction of which is, however, signalled by the fibrous system, being the quickest reacting element of the organism. To prove the correctness of our opinion, we performed experiments in animals following our investigations in the uteromucous membrane. In the present report we give an account of the results of these experiments.

Methode

We used for our experiments sexually mature, nulliparae white rats. We castrated the animals in series of tens and adrenalectomised, hypophysectomised them, respectively. Besides the groups, mentioned above, also such groups were used in which castration and adrenalectomy were simultaneously performed. We killed the animals in weekly periods following the operation and histological preparations were made from their uterus. Besides hematoxylin-eosin staining we employed Pap-s argyrophileous fibre impregnation and Van Gieson's stain as well, in each case.

Results

1. Sexually mature, untreated group

Hematoxylin-eosin stain: the surface of the endometrium is covered by a single-layered cylindric epithelium, in the endometrium 1—1 glandular lumen of circular section and lined with cylindrical epithe-

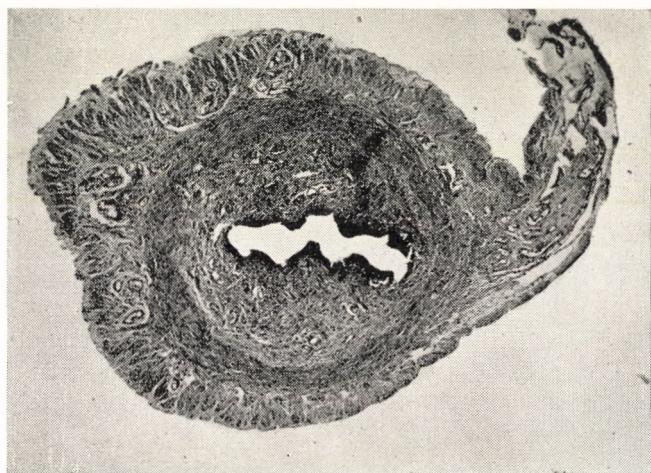


Fig. No. 1
Uterus of untreated rat Hematoxylin-eosin stain

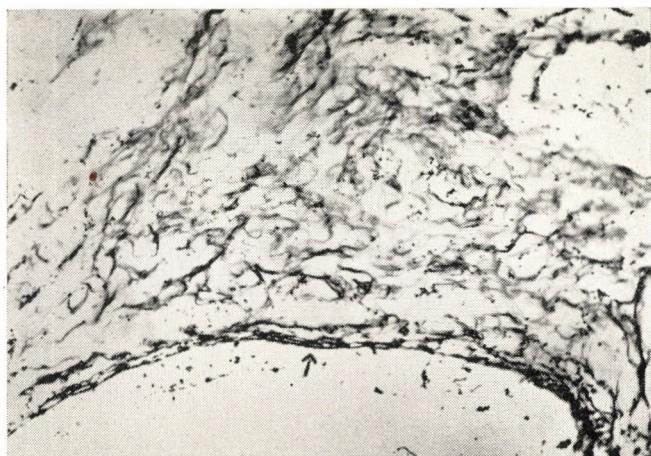


Fig. No. 2
Uterus of untreated rat. Pap's impregnation. Threadlike network consisting of thin fibres. The arrow points to the circular subepithelial thread

lum can be observed. (Fig. No. 1.) Impregnation: the whole endometrium is woven through by a fine mesh-like argyrophileous fibrous network. Directly below the cylindrical epithelium, covering the endometrium a circular subepithelial argyrophile filament of fibres is situated. A similar circular filament is to be found under the epithelium, lining the glands. (Fig. No. 2.)

2. Group of castrated animals:

a) a week after the castration: hematoxylin-eosin stain: the histologic view is entirely similar to that of the untreated animals (Fig. No. 3). Impregnation: the argyrophileous fibres of the endometrium

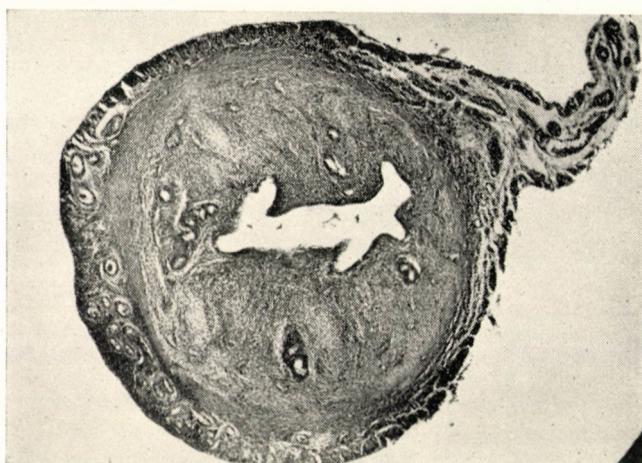


Fig. No. 3

A week after the castration. Hematox.-eosin stain

became thicker and increased in number. *The most characteristic is, however, that the subepithelial circular filament of fibres is broken up and fibrillated* (Fig. No. 4).

b) two weeks after the castration: hematoxylin-eosin stain: the histologic view is unchanged. Impregnation: the argyrophileous fibres are substantially thicker and increased in number. The fibrillation of the subepithelial circular fibrous filament is advancing. Van Gieson's stain: the collagenic fibres became extenuated and diminishing in number.

c) a month after the castration: hematoxylin-eosin stain: the stroma is fibrillated, the epithelium covering the surface of the endometrium and the aporic glands is thin and becomes dark stained. Im-

pregnancy: the argyrophilous fibres can be perceived as stocky, black bundles, fairly increased in number. The subepithelial circular filament disappeared totally, in its place sturdy fibres are to be found, descen-

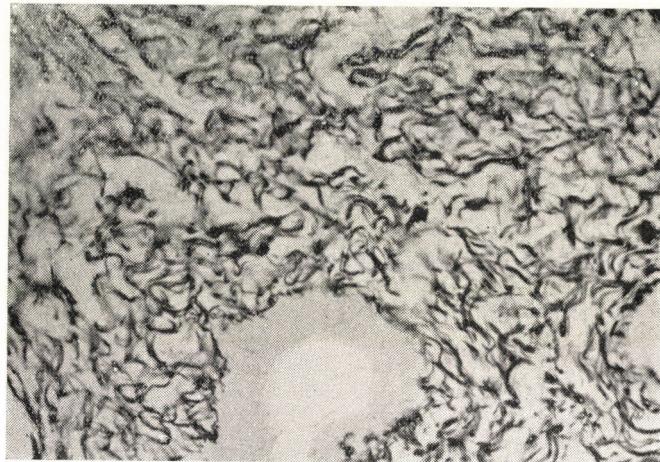


Fig. No. 4

A week after the castration. Pap's impregnation. Thread fibres are thicker, increased in number, the subepithelial circular thread is fibrillated

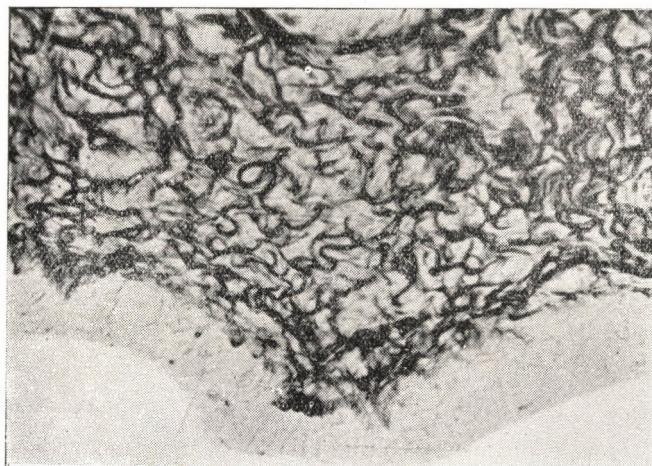


Fig. No. 5

A month after the castration. Pap's impregnation. The thread fibres are thick, the subepithelial filament is broken up and disappeared

ding vertically on the surface of the endometrium (Fig. No. 5.). Van Gieson's stain: the collagenic fibres are thin, diminished and broken up in many places.

d) two and a half months after castration. The alterations are similar to those described in item c).

3. *Adrenalectomised group:*

a) 15 days after adrenalectomy: hematoxylin-eosin stain: the histologic view is similar to the outlook presented by the endometrium of untreated animals. Impregnation: the argyrophilous fibres became thicker and increased in number, *the subepithelial, circular filament is disrupted.* (Fig. No. 6.)

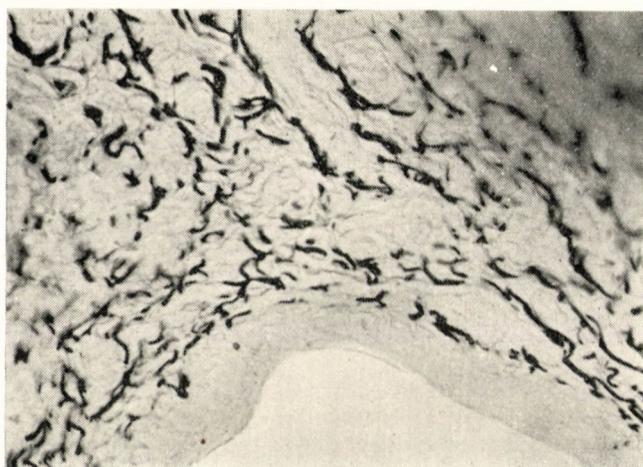


Fig. No. 6

15 days after the adrenalectomy. Pap's impregnation. The thread fibres are thick, subepithelial thread is broken up, fibrillated

b) a month after the adrenalectomy; hematoxylin-eosin stain: the histologic view does not present any pathologic alteration. Impregnation: the phenomena described in item a) are accentuating. The subepithelial, circular filament is fibrillating up.

c) two and a half months following adrenalectomy: hematoxylin-eosin stain: no substantial difference. Impregnation: the argyrophilous fibres are sturdy, the subepithelial, circular filament disappeared and sturdy disorderly descending fibres are to be found in the place of the latter. Van Gieson's stain: the collagenic fibres became thinner and less in number.

4. Castrated and adrenalectomised group:

a) one month after the castration and 18 days after the adrenalectomy; hematoxylin-eosin stain: the stroma of the endometrium is fibrous, crammed, the epithelium, covering the endometrium and the glands, is low and takes a dark colour. Impregnation: the histologic aspect is in conformity with the view described at the group of animals castrated a month ago, still with the difference, that the alterations are much more expressive.

b) two and a half months after the castration and two months after the adrenalectomy the alterations are similar to the above described.

5. Hypophysectomised group:

Ten days after the hypophysectomy no pathological alterations can be observed in the sections stained by hematoxylin-eosin. Impregnation: the histologic view is similar to that, gained from the animals castrated a week before. The agyrophileous fibres became thicker and increased in number. *The subepithelial circular filament collapsed and fibrillated* (Fig. No. 7.)

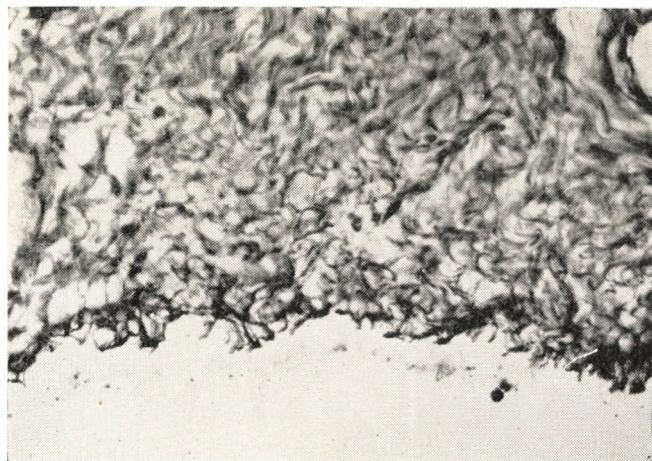


Fig. No. 7

10 days after the hypophysectomy. Pap's impregnation. The thread-fibres are thicker, increased in number, the subepithelial filament is fibrillated

Discussion

It is evident from our statements, that we succeeded in our experiments in demonstrating substantial alterations in the filament system of the endometrium, arising in case of different — artificially provoked — hormonal dysfunctions. The essential point of these alterations lies in the phenomenon, that the argyrophileous fibres, composing under normal conditions a fine meshwork, and consisting of fine threads, become thicker and increased in number in case of a hormonal dysfunction. With this phenomenon the flattening and decrease of the collagen fibres is in close connection. The collagenous fibres arise, according to the intercellular theory, from the argyrophileous elementary fibres and form a common, uniform system with the latter. An increase of the one is attended with a diminution of the other (*Huzella, Ebner, Nagel*). The correctness of this statement is proved by our investigations.

We consider however as even more important result that, we succeeded in observing the alteration, which arises in case of different hormonal dysfunctions on the subepithelial circular argyrophile filament thread, situated under the endometrium covering epithelium. Under normal conditions — as mentioned above — a coherent thread, composed of one or two thin argyrophileous fibres occupies a place under the epithelium, covering the endometrium. (Fig. No. 2.) This thread — as we stated with the aid of our investigations — reacts most sensitively upon hormonal changes. After a week following the castration, when no sign of any hormonal disorder can be noticed yet in the histologic sections dyed with hematoxylin-eosin, this subepithelial thread is already broken up and fibrillated (Fig. No. 4). This alteration intensifies in comparative relation to the increase of hormonal disorder. This thread reacts similarly also upon the adrenalectomy and hypophysectomy. A short time after the extirpation of these glands it shows already the occurring hormonal disorder (Fig. No. 6. and 7.).

Thus in accordance with the forgoings, the thickening and increase of argyrophileous fibres of the endometrium, but chiefly the breaking up and fibrillation of the subepithelial circular fibres-thread give very early indication of presence of the hormonal dysfunction in question.

The results of our investigations seem to substantiate the correctness of the new opinion, which maintains the statement, that stroma and parenchyma are to be estimated as equivalents (*Letterer, Masshoff, Szarka*). There is no doubt any more, that the organism is not a mere

entirety of the cells, but a most complicated system, which does not consist only of cells, but also of a substance, which does not convert into cells, of syncytium, of an intercellular store and that all those parts of the organism are mutually connected, assuming the form of a centralised unity. (*Lepesinskaja*). The important role, played by the intercellular store, is well proved also by the investigations of *Andresz, Sersulszkája, Solymos, etc.* who succeeded in the course of their phosphatase examinations in demonstrating the manifest ferment activity not only in the parenchyma, but in the stroma too.

Our results are confirmed also by the experiments of *Loeb, Suntzeff and Burns*, who obtained as an effect of the large dose of oestrogenic hormone in the endometrium of mice, results directly contrary to our statements, namely they succeeded in demonstrating the increase of the collagenous fibres and the diminution of the argyrophilous ones. *Lopes de Faria, Barrie, Burack, Wolfe and Wright* observed also the increase of the collageneous fibres, but as an effect of a food free from vitamin E.

Our investigations and other literary data make it clear, that the fibrous system of the endometrium can be considered as a sensitive indicator concerning the changes, occurring in the organism. Therefore the principle assumed by supporters of the intercellular theory is confirmed by our results, namely that the argyrophile fibre system, which encompasses the whole organism to the utmost elementary tissue, is that part of the organism, which reacts most quickly upon aphysiologic influences. (*Huzella, Nagel, Niessing, Rechnitz, Váczy, etc.*).

Our results prove at last, also the correctness of our opinion detailed in our previous reports. Examining substance scraped from the uterus of infertile women and considering the alterations observed in the fibre system of their endometrium, we were of the already mentioned opinion, that in women presenting a wholly negative result at the examination, a hormonic dysfunction of such a degree or of such a quality seems to be present, which did not cause yet an alteration in the glands, but which dysfunctions was already indicated by the fibrous structure, being the quickest reacting part of the organism.

It is elucidated by our above reported experimental results, that the argyrophile fibrous structure is a fairly sensitive signal of hormonic dysfunctions. Therefore it is advisable in our opinion to perform in future the examination of the argyrophile fibrous structure of the endometrium too, if we want to demonstrate finer hormonal dysfunctions.

Summary:

The authors examined the fibrous structure of the endometrium in sexually mature white rats in different spaces of time following castration, suprarenal — and hypophysectomy. They observed after a short time important changes in the number and shape of the argyrophilous fibres. According to the investigations of the authors, the hormonal dysfunction are promptly signalised by the breaking up of the subepithelial circular network, by its fibrillation as well as by the thickening and increase of the argyrophileous fibres. These alterations signalise very early the hormonal dysfunctions. In the opinion of the authours it may be assumed, that numerous infertilities with totally negative results are grounded on such hormonal dysfunctions, which are not to be demonstrated with the aid of systems employed up till now. According to their investigations it is advisable to examine in future also the argyrophile fibrous structure if one wants to demonstrate finer hormonal alterations.

REFERENCES

1. Andres and Sersulskaja: *Ark. Patol.* 5, 11:1948.
2. Barrie: cit. Loeb.
3. Burack, Wolfe and Wright: *Endocrinology*. 30, 335:1935.
4. Ebner: cit. Huzella.
5. Huzella: *A sejtközösségi szervezete*. Egyetemi Nyomda 1942. Budapest.
6. Lepesinskaja: *Szovj. Orv. Tud. Besz.* 12, 610:1950.
7. Loeb, Suntzeff and Burns: *Amer. Journ. Cancer*. 2, 25:1949.
8. Masshoff: *Zbl. f. Gyn.* 34, 1519:1941. — 50, 1994:1942.
9. Nagel: *Zschr. f. Zellf.* 21:1943. (cit. Huzella).
10. Niessing: cit. Huzella.
11. Rechnitz, Váczy: I. sz. női klin. közleményei. 11:1944.
12. Scipiades, Váczy: *Magy. Nőorv. Lapja*. 4, 51:1948.
13. Solymos: *Orvosi Hetilap*. 4, 125:1949. — *Kisérletes Orvostud.* 3, 167:1950.
14. Szarka: *Gynaecologia* 122, 338:1946.
15. Váczy, Scipiades: *Gynaecologia* 128, 4:1949.

The latter report contains references in detail.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ СВЯЗЕЙ СТРОМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ

Ласло Ваци, Янош Кубини, Элемер Сципиадес и Тибор Шандор

Авторы после кастрации, удаления надпочечной железы и гипофиза, в различные сроки, исследовали волокнистую систему эндометрия в половозрелых белых крыс.

Уже в раннем периоде гормональной дисфункции они заметили значительные изменения в количестве и форме аргирофильтных волокон. Согласно исследованиям авторов разъединение фибрillлов подэпителиального кругового сплетения волокон, а также и утолщение и умножение аргирофильтных волокон являются положительными признаками гормональной дисфункции. По мнению авторов эти незначительные гормональные дисфункции, которые невозможно было доказать при помощи до сих пор существующих методов исследования морфологических изменений, являются основой бесплодия при исследовании которого получаются многочисленные, совсем отрицательные результаты.

Согласно своих исследований они считают, что в будущем для установления более тонких гормональных дисфункций необходимо исследование системы аргирофильтных волокон эндометрия.

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT GRANULOM-ANTIGEN

Von

IMRE BOTTYÁN

Aus der stomatologischen Abteilung des István-Spitals in Budapest

Die Deutung der Herdwirkung durch den *allergischen* Mechanismus hatte zur logischen Folge: das Suchen des *Antigens*. Verschiedene Krankheitserreger wurden aus Herden gezüchtet, die so hergestellten Vaccinen auf Spezifität untersucht, doch zeigte keine von ihnen spezifische Reaktionen. Die Herdwirkung konnte also allein durch die in den Herden ev. vorhandenen Bakterien nicht erklärt werden.

Wenn man bezüglich der Antigendarstellung auch zu praktisch verwertbaren Resultaten gelangen wollte, so schien es zweckmäßig, zunächst einmal den gesamten Antigenkomplex zu gewinnen und zu untersuchen. Verfasser stellte aus der ganzen Masse von dentalen Granulomen eine Eiweisslösung her (Bottyán-Antigen o. Bottyan Test) Somit wurden auch die Faktoren des Herdgewebes zur Erklärung der Herdwirkung herbeigezogen. Nach subkutaner Verabreichung des Antigens zeigten sich (herd)-spezifische Reaktionen und zwar:

a) *Herdreaktionen*, welche sich einerseits als Empfindlichkeit in den Mundherden, Schmerzen und Klopfeempfindlichkeit in den kranken Zähnen und andererseits in verstärkten Gelenkschmerzen, Neuralgien, Myalgien manifestierten; die Symptome des Ekzems, der Iritis, der Urticaria, des Lichens, des Magen- und Duodenalgeschwürs der multiple Sklerose zeigten eine vorübergehende Aufflackerung. Ausserdem stellten sich

b) *allgemeine Reaktionen*: Temperaturerhöhung, beschleunigter Puls, Kopfschmerzen, vasomotorische Störungen, Ermüdbarkeit ein. Diese Symptome haben 3—10 Stunden nach der Injektion begonnen und waren so stark, dass sie von den Patienten wohl bemerkt oder objektiv festgestellt werden konnten.

Meine Erfolge mit dem Antigen wurden vorerst von Proell u. Klees, später von Wolff, Kostecka, Mestan, Lezovic, Colomba, Flohr, Weiland u. a. bestätigt, von Proell wurde sogar in diagnostischer Hinsicht eine Treffsicherheit von 90% festgestellt.

Die subkutane Anwendung des Antigens für diagnostische Zwecke (Provokationsverfahren) hat immerhin einige Nachteile. Das Verfahren ist in manchen Fällen (z. B.: febrile Zustände, Endokarditis,

Nephritis) nicht ganz ungefährlich und die Methode enthält zu viel subjektive Elemente. Darum war es nötig das Verfahren mit Beseitigung dieser Nachteile gefahrlos zu gestalten und objektiv zu erweitern. Auf Vorschlag von Rajka hatte ich das Antigen zusammen mit Király intrakutan verwendet.

Die intrakutane Reaktion wurde so durchgeführt, dass in die Haut des Rückens intrakutan an symmetrischen Stellen 0.05—0.1 cc³ Granulomantigen und physiologische NaCl-Lösung injiziert wurde. Neuerdings verabreichen wir mit dem Granulomantigen gleichzeitig auch Tonsillenantigen in gleicher Menge. Selten (in 0.5% der Fälle) entwickelt sich im Anschluss an die Injektion eine Frühreaktion. Es wurde als positive Frühreaktion bewertet, wenn der Durchmesser der Quaddel 10 Minuten nach der Injektion grösser als 12 mm. war, umgeben mit einer starken hyperämischen Zone und die physiologische NaCl-Lösung keine oder unbedeutende Reaktion gab. 24 Stunden nach intrakutaner Verabreichung des Antigens entwickelt sich bei einigen Kranken eine Reaktion von

Tuberkulin-Typ

Die Reaktion verschwindet nach 48—72 Stunden. Das Ergebnis wurde nach 24 Stunden abgelesen. In der Intensität der Reaktion konnten wir die folgenden Stufen unterscheiden:

— = negativ: die Stelle der Injektion ist nach 24 Stunden reaktionslos, oder zeigt sich an der Stelle der Injektion geringe Hyperaemie und minimale Infiltration;

+ = positiv: ausgesprochene Hyperaemie und die Infiltration ist grösser als 5 mm. Die positive Reaktion wurde nur dann festgestellt, wenn an der Stelle der phys. NaCl-Injektion keine Reaktion beobachtet wurde.

Die positive Hautreaktion bedeutet die durch dentale Herde verursachte Sensibilisierung der Haut. Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Herden und Sekundärkrankheiten können wir nur beweisen, wenn wir durch eine grössere (0.3—0.5 cm³ subkutan Verabreichte) Antigengabe Herd- und Allgemeinreaktionen hervorrufen können.

Mit intrakutaner Methode untersuchten wir 422 Kranken, mit folgendem Ergebnis:

Hautreaktion Herd	-	+	Zusammen :
-	103 87.3 %	15 12.7 %	118
+	162 51.4 %	153 48.6 %	315
Zusammen :	265	168	433

Das Vorhandensein von Herden bedeutet also nicht in jedem Falle dass die Haut sensibilisiert ist. Trotz Vorhandensein von Herden fällt die Hautreaktion sehr häufig negativ aus.

Bei 15 Reaktionen ohne Vorhandensein von Herden war nur in 2 Fällen absolute Herdnegativität vorhanden. In 15 Fällen fanden wir ein Lückengebiss, somit war die vorherige Sensibilisierung durch dentale Herde möglich. Einer unserer Kranken war an Hauttuberkulose erkrankt, dadurch erhöhte sich seine Herdallergie, was später durch mehrere Beobachtungen bestätigt wurde. Ich hatte die Frage: wie lange die Sensibilisierung nach dem Aufhören von Herdwirkung besteht, an zahnlosen Kranken untersucht. Als Zeitpunkt des Aufhörens der Herdwirkung, wurde die letzte Extraktion angenommen.

No	Lebens alter	Seit wann besteht die volle Zahnlosigkeit	Antigen — Reaktion		Diagnose
			intrakutan	subkutan	
1	52 J.	Seit 7 Tagen	+		Ekzem
2	48 „	„ 10 „	+		Hepatitis
3	62 „	„ 3 Monaten	+	+	Polyarthritis
4	78 „	„ 5 „	±		Schizophrenie
5	51 „	„ 9 „	—		Ekzem
6	62 „	„ 15 „	+		Iritis
7	67 „	„ 15 „	—		Erythema mult.
8	63 „	„ 20 „	+		Ekzem

No	Lebens alter	Seit wann besteht die volle Zahnlosigkeit	Antigen — Reaktion		Diagnose
			intrakutan	subkutan	
9	47 J.	Seit 2 Jahren	+		Erythema mult.
10	53 „	„ 2 „	±		Sykosis barbae
11	61 „	„ 2 „	±		Lupus eryth.
12	51 „	„ 2 „	—		(Tonsillenant: +) Dysidrosis
13	74 „	„ 3 „	±	—	gesund
14	53 „	„ 4 „	—	—	Trigeminus neuralgie
15	57 „	„ 4 „	—		Cholelithiasis
16	79 „	„ 5 „	—	--	Schizophrenie
17	53 „	„ 7 „	—		Dermatitis
18	52 „	„ 8 „	—	—	Schizophrenie
19	58 „	„ 10 „	—		Ekzem
20	66 „	„ 10 „	±		Impetigo
21	67 „	„ 10 „	—		Ekzem
22	47 „	„ 10 „	—		Dementia
23	85 „	„ 10 „	+ + Kweim Typ		Dermatitis
24	61 „	„ 15 „	—		Endometritis
25	64 „	„ 20 „	—		Ekzem
26	53 „	„ 21 „	—		Ekzem

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die dentale Sensibilisierung etwa 3 Jahre nach der Entfernung der dentalen Herde erlischt. Bis zu dieser Zeit sind allergische Reaktionen möglich.

Mit der Kombination der subkutanen und intrakutanen Reaktion wurde unsere bisherige fokaldiagnostische Methode weitgehend verbessert. Die Antigenuntersuchungen wurden in zwei Phasen durchgeführt: am 1. Tag die intrakutane Reaktion, am 2. Tag das Provokationsverfahren. Es ist uns damit gelungen im Verhältnis zwischen den Herden und dem Organismus graduelle Unterschiede festzustellen

I.	Herdbefund	+	intrakutane	—	subkutane	—
			Reaktion		Reaktion	
II.	Herdbefund	+	intrakutane	+	subkutane	—
			Reaktion		Reaktion	
III.	Herdbefund	+	intrakutane	+	subkutane	+
			Reaktion		Reaktion	

Ad I.: Im Organismus sind dentale Herde vorhanden, die aber keine Fernwirkung erzeugen. Der Organismus ist durch die Herde nicht sensibilisiert, (negative i. k. Reaktion). Die ev. vorhandene rheumatische Krankheit steht mit den Herden in keinem ursächlichen Zusammenhang. Die Extraktion kaufähiger, einwandfrei wurzelgefüllter Zähne ist nicht indiziert.

Ad II.: Der Organismus wurde durch die Herde sensibilisiert, (positive i. k. Reaktion) doch stehen die Herde in keinen unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang mit der allgemeinen Krankheit (negative s. k. Reaktion). Der sensibilisierte Zustand des Organismus kann dennoch gewissermassen die Entstehung der rheumatischen Krankheiten befördern. Die Defokalisierung ist zu überlegen, da sie eventuell Erfolg bringen kann. Es ist nämlich die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass 1. der dentale Herd — obwohl er im Auftreten der rheumatischen Sensibilisierung keine entscheidende Rolle spielt — an der Aufrechterhaltung der Sensibilisierung doch teilnimmt 2. das Entfernen der Herde, als nicht spezifische Wirkung eine Besserung der Krankheit zur Folge haben kann, auch wenn zwischen beiden Vergängen kein ursächlicher Zusammenhang besteht.

Ad III.: Die Herde haben den Organismus sensibilisiert (positive i. k. Reaktion und es ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Herden und den Sekundärkrankheiten vorhanden (positive s. k. Reaktion). Eine radikale Defokalisierung ist absolut indiziert. Durch die Entfernung der Herde ist eine durch den Reversibilitätsgrad der Sekundärkrankheit bestimmte Heilung oder Besserung der Sekundärkrank-

beit zu erwarten. Selbstverständlich ist die Heilung irreversibel gewordener Krankheiten durch Defokalisierung nicht zu erwarten.

Einige Krankengeschichten:

1. Z. M. Ekzem. Die Krankheit besteht schon 3 Jahre, der gegenwärtige Vorgang seit einem Monat. Lückengebiss, (es fehlen 14 Zähne), 3 wurzelbehandelte Zähne, 1 Gangrän, 3 Wurzeln, 2 Wiplakronen, rund um die Kronen Gingivitis. Auf beiden Füßen und um die Knöchel scharfbegrenzte ekzematöse Herde. Die Haut des Unterarmes, der Ellbogen-Innensteite, der Brustfalten und der Inguinalgegend ist diffus entzündet. Hautproben: Läppchenprobe Cr: ++ Trichosan +. Eigen-vaccine 1:100: +. Am 21. VI. 0.3 ccm. Granulomantigen subkutan. Eine halbe Stunde später stellten sich rheumatische Fuss-Schmerzen und Empfindlichkeit der Zähne ein. 24 Stunde nach der Injektion sind in Begleitung heftigen Juckens an der Haut der Arme zahlreiche folliculäre Papeln entstanden. Am 7. VIII. 0.3 ccm Granulomantigen subkutan. Nach 12 Stunden heftige Schmerzen im linken Talocruralgelenk und im rechten Knie. T. 37.5 Nach 30 Stunden entstanden an der Beugeseite des rechten Armes, an der Brustfalte und mässigen Grades an der Beugeseite des linken Armes in Begleitung heftigen Juckens hirsengrosse folliculäre Papeln. Der ekzematöse Herd am rechten Rist begann zu nässen.

Am 24. VII. 0.5 ccm. Granulomantigen subkutan. Einige Stunden nach der Injektion Schmerzen im rechten Kniegelenk. An der Innenseite beider Ellbögen entstanden folliculäre Knötchen, die am nächsten Tag zurückgingen. Nach radikaler Defokalisation rasche Heilung.

2. Frau K. J. 42. J. Dg.: Lichen ruber planus. Seit 9 Monaten krank. Trotz As. Röntgen- und Hormonbehandlung verschlechterte sich ihr Zustand fortwährend. Die Haut des Unterarmes, der Beine, des Bauches und die Mundschleimhaut sind mit Lichen-papeln bedeckt. Lückengebiss (12 Zähne fehlen.) Bei 10 Brückenpfeilern an 8 Zahnwurzeln sind Röntgenveränderungen zu bemerken. 3 Zähne wurzelbehandelt und der 3³ impaktiert. Hautprobe mit Granulomantigen ++. Am 30. V. vormittags 0.3 ccm Antigen subkutan. Nachts unerträgliches Jucken, das über 24 Stunden dauerte. Die Hauterscheinungen waren am nächsten Morgen auffallend geschwollen, hellrot und erblassten sich nur am dritten Tage. Am 3. VI. Extraktion der 5,4. Am nächsten Tag T: 38 C° Bis 14. VI. wurde die Defokalisierung in Penicillinschatten durchgeführt. 24. VI. fieberfrei. Die Lichenpapeln wurden ohne jegliche Hauttherapie immer blässer, glätter und endlich mit Zurückbleiben von Pigmentation geheilt

3. Frau M. I. 28. J. Dg.: Dysidrose. Im 1940. Polyarthritis. An der Haut der Handfläche zahlreiche tief sitzende Bläschen. An der Brusthaut folliculäre Papeln. Zahn Befund: 3|3 Gangrän. Intrakutane Probe mit Granulomantigen : + . Epikutane Reaktion: — 0.3 ccm Antigen subkutan. Abends T: 37.3 Schmerzen in beiden Kniegelenken. Am nächsten Tage sind an der Handfläche dysidrotische Bläschen und an der Brust zahlreiche folliculäre Papeln erschienen.. Am 34. VII. nochmals 0.3 ccm Antigen subkutan. An der Brust sind die folliculäre Papeln wiederholt erschienen, doch zeigten sich an der Hand keine Bläschen. Am 9. und 15. VIII. sind aber nach der Extraktion der 3|3 an der Haut der Handfläche wieder Bläschen erschienen.

Die Hautprobe hat auch in der stomatologischen Herddiagnostik Bedeutung, sie kann die physikalische Herduntersuchung ergänzen. Manchmal wurde der dentale Herd mit intrakutaner Antigenreaktion nachgewiesen, als mit physikalischen Methoden kein Verdacht auf Herde bestand((Fall N° 4—7.) in einem Falle (N.° 6.) war der Herd sogar röntgenologisch nicht nachzuweisen. Diese Krankengeschichten (4—7.) sprechen also auch dafür, dass die üblichen Untersuchungsmethoden den wirklich schuldigen Herd zu erkennen manchmal unzureichlich sind.

4. Diagnose: Bakterielles Ekzem. Gesundes Gebiss. Nur ein Zahn fehlt. Intrakutane Reaktion mit Granulomantigen mehrmals positiv. Nach gründlicher Untersuchung des Gebisses wurde in |2 eine kleine approximale Silikatfüllung gefunden. Röntgenaufnahme: haselnussgrosser Abscess oberhalb |2.

5. Diagnose: Erythematodes. Nach physikalischen Untersuchung ist kein dentaler Herd vorhanden. Intrakutane Reaktion dreimal nacheinander positiv. Röntgen: beide Eckzähne liegen impaktiert quer oben, an der Wurzelspitze des |3 erbsengrosser Röntgen-Schatten. Resorption der Wurzel mit sichelförmigem Röntgenschatten. Nach Entfernung des |2 und der impaktierten Zähne wurde die Hantkrankheit aktiviert. Danach rasche Heilung.

6. Diagnose: Primärtoxisches Ekzem. 7 Zähne fehlen, sonst gesundes Gebiss. Die intrakutane Reaktion mehrmals nacheinander positiv. Die Röntgenuntersuchung zeigt keine Herde. Nach 0.5 ccm. Antigen subkutan verabreicht, wurde der 8| klopfempfindlich geworden. Bei der Extraktion war an der Seite der Wurzel ein linsengrosses Granulom.

7. Zs. J.: 44 J. alter Mann. Dg.: Iritis oculi d. Dritte Rezidive. Intrakutan Granulom-Antigen: + . Es wurde eine radikale Defokalisierung durchgeführt: drei wurzelbehandelte Zähne mit Röntgenveränderungen wurden extrahiert. Eine Woche später geheilt entlassen. Nach

drei Monaten wieder Rezidiv. Am rechten Auge ist eine sehr schwere Iridocyklitis entstanden, der Kranke kann mit dem rechten Auge keine Finger zählen. Intrakutan Granulom-Antigen ++ (stark positiv). Zahnbefund: 17 Zähne fehlen, die übrigen 15 Zähne sind gesund: kein herdverdächtiger Zahn vorhanden. Wir haben dennoch Röntgenaufnahmen gemacht. Die Röntgenaufnahme des Oberkiefers zeigt den 8 oben quer impaktiert. Mit dem 8 entfernten wir auch eine haselnussgroße akut vereiterte Zyste. Rasche Heilung: am dritten Tag nach der Operation sieht der Kranke schon gut; am fünften Tag wird er geheilt entlassen, jetzt nach 8 Monaten ist er beschwerdefrei.

8. 41. J. Fabrikarbeiterin. Sie hat seit 1 1/2 Jahre eine sich stets verschlimmernde Blasenentzündung und schwere Geschwüre an der Blasenschleimhaut, die jeder Behandlung (lokale, Sulfamid, Penicillin) trotzen. Sie hat oft schmerzhafte Krämpfe beim Urinieren. Zwischen den Oberschenkeln zweihandflächengrosses, juckendes, intertriginöses, Ekzem. Dentaler Befund 3 wurzelbehandelte Zähne, mit chronischer

84]

Wurzelhautentzündung, 57 Gangrän. Intrakutane Reaktion mit Granulomantigen: +++, starke Infiltration mit hyperämischer Randzone, mit kleiner Epithelnekrose in der Mitte. Am 12. VII. 1950. 11 Uhr 0.35 cm³ Antigen subkutan. Um 16 besonders starkes Jucken an den Schamlippen, Oberschenkeln und an der Leistengegend. An der Haut der Glutealgegend entstanden einige hirsengroße Blasen, die am folgenden Tag verschwanden. Sehr starke Blasenkrämpfe, die später nachliessen T: 37.3 C. Die Kranke war nachts sehr unruhig. Nach Extraktion der 3 wesentliche Besserung.

8, 5, 4, 7

9. 57 J. alte Frau, hat seit mehreren Jahren eine Polycytämie (RBK-Zahl 6.800.000) und wahrscheinlich dadurch bedingte starke Kopfschmerzen. Sie leidet auch seit 2 1/2 Jahren an sehr schmerzhaften, auffallend grossen (von 10—15 mm Durchmesser) Aphten. Bis jetzt bekam sie nebst lokaler Behandlung Eigenblut, Ca, Transfusion, Salvarsan (Lues —) 2.800.00 E. Penicillin. Einige Monate war sie symptomlos, doch Ende 1949 traten ihre Aphteneruptionen noch stärker als zuvor auf.

Am 2. okt. 1950. kam sie auf unsere Abteilung, Mundstatus: 20 fehlende, 6 wurzelbehandelte 3 lockere Zähne. Im Unterkiefer 3 festsitzende pulpargesunde Zähne. Zahnersatz wegen der schmerzhaften Aphten undurchführbar. Intrakutane Reaktion mit Granulomantigen +++ (stark positiv) Auffallend starke Infiltration mit hyperämischer Randzone, in der Mitte Epithelnekrose. Nach 48 Stunden konnte die Reaktion noch gut beobachtet werden.

Passive Übertragung mit dem Serum der Kranken nach der Methode Praussnitz—Küstner: positiv.

I. c. Reaktion auf Tonsilleantigen ist viel schwächer: der Durchmesser der Infiltration beträgt 6 mm.

Die wurzelbehandelten und die lockeren Zähne wurden entfernt. 10—12 Stunden nach jeder Extraktion starke Blutung, trotz der sorgfältigen Operation und prophylaktischen Naht der Wundränder. Thrombocytenzahl, Blutungzeit und Blutgerinnungszeit normal (182.00 4', 4').

Desensibilisierung mit intrakutan gegebenem Granulom-Antigen nach der Depotmethode von Rajka. (Die Injektionen werden nebeneinander in die Haut gegeben in einer Kreisfläche von cca 50 mm Durchmesser.) Danach bekam sie Eigenblut (5, 10, 10 cm³), Seit 4 Monaten beschwerdefrei. Sie kann jetzt Zahnersatz tragen... Der Fall beweist auch den allergischen Ursprung der Stomatitis aphtosa. Im 5-ten Monate kam sie nach einer schweren Blasenentzündung stark herunter und bekam wieder zwei bohnengroße Aphten.

10. H. F. 40 Jahre alt. Dg.: multiple Sklerose. Im J. 1941. machte er eine gründliche Zahnbehandlung durch, seitdem war er nicht mehr beim Zahnarzt. Seine Krankheit hatte im J. 1942. mit Schmerzen und Erstarren der Beine und schleppendem Gang begonnen. Später entwickelten sich schwerere Symptome (Intentionstremor, Bewegungsstörungen, Nystagmus u. a.)

Gebissbefund:

B r ü c k e								P y o r r h o e							
x	Kr	x	x	x	Kr	x	x	x	x	Kr	Kr	x	x	Kr	x
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	7
	Kr	Kr												V	
	V	V												gangr.	

Kr = Krone

V = Wurzelbehandlung

x = fehlender Zahn

Intrakutane Reaktion mit Granulomantigen: +. Am nächsten Tag verschlechterte sich sein Allgemeinbefinden und nach der Beobachtung der Nervenabteilung schleppete der Kranke die Beine stärker als vorher. Es war interessant, dass bei der Extraktion von 6 sofort nach Eintreten der Mandibularanästhesie, der Nystagmus vorübergehend stärker wurde. Diese Krankengeschichte habe ich besonders deswegen mitgeteilt weil ich neuerdings an grösserem Krankenmaterial von multipler Schlerose eine ausserordentlich starke orale Herdbelastung, und

bei einigen Kranken eine grosse Überempfindlichkeit gegen Granulomantigen beobachtete: die Intrakutanreaktionen wurden von Herd- und Allgemeinreaktionen begleitet, die bei anderen Krankheiten nur sehr selten beobachtet wurden.

Zusammenfassung:

Bei intrakutaner Anwendung des Bottyán-Antigens wird in einem Teil der Fälle eine Hautreaktion von Tuberkulin-Typ ausgelöst. Die Reaktion ist herdspezifisch. Die Positivität der Reaktion bedeutet die Sensibilisierung des Organismus durch die dentalen Herde. Es ist möglich mit der Kombination der intrakutanen und subkutanen Reaktionen graduelle Unterschiede in der Herdwirkung festzustellen. Es wurden einige, die Anwendung und Wirkung des Antigens beleuchtende Krankengeschichten mitgeteilt.

SCHRIFTTUM

Bottyán.: Zeitschr. Stomat. 36, 189:1938. Ders.: Dtsch. Zahnärztl. Wochenschrift 46, 106:1943. Colombo.: Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 5, 537:1950. Flohr.: Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 5, 786:1950. Lezovic.: Ceskosl. Stomat. 50, 94:1950. Kostecka.: Ceskosl. Stomat. 44, 421:1949. Mestas.: Ceskosl. Stomat. 48, 95:1948. Proell — Klees.: Zeitschr. Stomat. 40, 365:1942. Proell.: Deutsch. Med. Wschr. 74, 1167:1949. Ders.: Dentale Herdinfektion: Dresden u. Leipzig 1947. Rajka E.: Orvosok Lapja (ungarisch) 5, 502:1949. Weiland P.: Neue Med. Welt 17:1950. Wolff M.: Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 4, 1474:1949.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ГРАНУЛОМ-АНТИГЕНОМ

Из аллергического понимания очаговой инфекции естественно следует искание антигена. Установлено, что болезнетворный агент выделенный из очагов не является специфическим. Автор из очага зубной грануломы и тонзиллы изготовил белковый раствор (Ботян-антigen) и применив его подкожно заметил, очаговую реакцию характерную для очага, а также и общие реакции. Недостаток этих реакций в том, что они иногда опасны (эндокардит, нефрит, лихорадка) и что в них много субъективных элементов. По предложению Райка теперь применяется внутрикожное вспрыкивание антигена, так как этот метод объективный, хорошо контролируемый и вполне безопасный. Поздняя реакция в виде туберкулиновой реакции, реже моментальная реакция, появляющаяся при положительном случае во время внутрикожной инъекции антигена, показывают, что очаги сенсибилизовали организм. Комбинируя внутрикожные и подкожные методы удалось доказать существование разницы в степени очагового действия. У больного, у которого удалены все зубы при исследовании антигеном можно было установить время когда угасает действие зубного очага. Три года после того как вырван последний зуб невозможно было доказать очаговой сенсибилизации.

Практическое применение антигена изложено в историях болезней; путем антигенной-реакции удалось доказать наличие очага и в таких случаях, а которых это не удавалось путем применяемых до сих пор методов.

VERSUCHE ZUR ERHÖHUNG DER DURCH BCG ERREICHEN TUBERKULIN- ÜBEREMPFINDLICHKEIT

Von

KÁROLY SIPOS und GIZELLA JÁKSÓ

Aus der Universitätsklinik für Haut und Geschlechtskrankheiten, Szeged

Eines der Hauptziele der allergischen Forschung der Tuberkulose (Tbc) ist die Herstellung der Tuberkulin (Tub)- Überempfindlichkeit bei nicht tuberkulösen Tieren. Die Resultate dieser Versuche sind nunmehr in weiten Kreisen bekannt, weshalb es auch nicht unser Ziel sein kann, auf diese Fragen — wenn auch nur in grossen Zügen — einzugehen. Statt dessen möchten wir die sich allgemein gebildete Ansicht, welche wir durch unsere früheren Untersuchungen als bestätigt finden, in einigen Punkten zusammenfassen. Diese sind die Folgenden:

1. Durch Tuberkulinvorbehandlung kann man bei gesunden Tieren keine durch Hautreaktion nachweisbare, erwähnungswerte Tub-Sensibilisierung hervorrufen. Eben deshalb kann Tub sich selbst gegenüber nicht sensibilisieren, seine Rolle in der sich durch Erkrankung entwickelnden natürlichen Tub-Allergie müssen wir demzufolge nur als halbantigen oder haptenartig erachten.

2. Bei gesunden Tieren richtet sich die, durch Bazillen-Körpersubstanz bzw. durch Vorbehandlung mit getöteten Bazillen erreichbare Allergie nicht so sehr gegen das Tuberkulin, wie gegen die Körpersubstanz der Bazillen. Die gegen Tuberkulin sich entwickelnde Allergie ist ganz minimal, bzw. zweifelhaft.

3. Bei BCG Vorbehandlung kann eine Tuberkulinüberempfindlichkeit in gesunden Tieren mit aller Entschiedenheit erreicht werden. Diese ist jedoch unverhältnismässig schwächer und von kürzerer Dauer, als die durch Infektion entstehende natürliche Tuberkulinüberempfindlichkeit.

4. Die Vorbehandlung mit lebenden Kochbazillen (KB), das heisst eine Infektion, führt in jedem Falle zu einer starken Tuberkulinüberempfindlichkeit.

Für die bestehenden Unterschiede der zur Sensibilisierung verwendeten Substanzen der Kochbazillen im Sinne dieser vier Punkte, können wir auch heute noch keine befriedigende Erklärung geben. Dagegen weist ein Vergleich der vier Punkte darauf hin, dass mit der wachsenden Virulenz der Kochbazillen auch die Stärke der Tuberku-

linreaktion zunimmt. Diese, übrigens schon längst bekannte Tatsache war der Ausgangspunkt unserer Experimente. Aus diesem Grunde nahmen wir nämlich an, dass die allergisierende Kraft des BCG aus dem Grunde grösser ist, als die der getöteten Kochbazillen, weiltes im Organismus eine, den lebenden Bazillen ähnliche Wirkung ausübt, dagegen ist seine allergisierende Wirkung, im Vergleich zu den virulenten Kochbazillen deshalb sehr klein, weil seine Virulenz stark herabgemindert ist. Wir setzten ferner auch voraus, dass der wenig virulente BCG — zumindest teilweise — wegen seiner geringeren Toxinbildung zur stärkeren Allergisierung nicht fähig ist und dass man durch entsprechende Toxindosierung die allergisierende Fähigkeit des BCG steigern kann.

Wir setzten uns die experimentelle Bestätigung dieser an der Hand liegenden Vorstellung zum Ziel. Bei unseren Versuchen mussten wir also in erster Linie prüfen, ob bei, nur mit Tuberkulin allein vorbehandelten Tieren und nur mit BCG allein vorbehandelten Tieren eine Tuberkulinüberempfindlichkeit entsteht und wenn, dann in welchem Grade, ferner den Umstand, ob und in welchen Grade eine Tub-Allergie bei gemeinsamer Anwendung von BCG und Tub. erreichbar ist. In der weiteren Folge unserer Experimente untersuchten wir ferner, was für eine Tub-Allergie in ähnlichen Versuchen durch getötete KB. bzw. durch die gemeinsame Anwendung getöteter KB. und Tub. zu erreichen ist. Schliesslich verglichen wir das Ergebnis der zwei Experimente.

Die zur Sensibilisierung verwendeten Substanzen waren die Folgenden:

Tuberkulin. Als Toxin der Kochbazillen hätten wir eigentlich alle Tub.-Präparate oder Tub-artige Substanzen verwenden können. Wir haben jedoch das von uns oft untersuchte Filtrat der phys.-wässrigen Suspension (wässrige Extrakt) angewendet. Wir taten dies aus folgenden Gründen: 1. Der wässrige Extrakt (in der Folge: Filtrat) der KB. enthält im Gegensatz zu den sonstigen Tuberkulinen blos die Substanzen der KB. ohne alle anderen, eventuell sensibilisierungsfähigen Begleitsubstanzen (Teile des Nährbodens). 2. Die in dem Filtrat befindlichen Substanzen waren im Vergleich zu anderen Tub. nur in sehr geringem Masse einer physischen und chemischen Einwirkung ausgesetzt. 3. Auf Grund unserer früheren Untersuchungen ist das Filtrat zur Auslösung einer tuberkulotischen Überempfindlichkeitsreaktion geeignet.

a) 0.1 ccm des Filtrates impften wir in die Haut tuberkulös infizierter Meerschweinchen und in die Haut der an Hauttuberkulose leidenden Kranken und erhielten an der Stelle der Impfung eine ent-

zündliche Hautreaktion, welche in grossen Zügen der Tub-Reaktion entsprach. Dagegen erhielten wir an Tub.-negativen Personen und gesunden Meerschweinchen in keinem Falle eine Reaktion.

b) In die Haut Tub-negativer Kinder spritzten wir 0.1 ccm frisches Serum eines an Hauttuberkulose leidenden Patienten ein und impften nach 24 Stunden an die gleiche Stelle 0.1 ccm des Filtrates intrakutan (passiver Übertragungsversuch.). Die so erhaltenen Hautreaktionen waren stärker, als jene, die wir bei den gleichen Kindern sahen, als wir an der Stelle der Serum-Impfung statt Filtrat 1:10.000 verdünntes Alttuberkulin verwendeten. Bei diesem versuche erwies sich also das Filtrat als in gegenüber dem Alt-tub. aktiveres Antigen.

Wir müssen jedoch bemerken, dass wir die Wirkungssubstanz des Filtrates ausser dieser eben erwähnten biologischen Eigenschaft näher nicht kennen. Wir nehmen blos an, dass es die autolytischen Produkte oder tub.-artige Substanzen der KB. enthält. Soviel ist aber gewiss, dass nur ein ganz geringer Teil der allergisierenden Substanzen des KB im Filtrat enthalten sein kann, da ja nur eine wässrige Extraktion verwendet wurde und diese konnte nicht zum Aufschluss der Bazillen führen.

Das Filtrat haben wir folgendermassen hergestellt: wir suspendierten aus den Stämmen verschiedener, virulenter, humaner KB eine grössere Menge (ungefähr 2—3 mg pro ccm.) in physiologischer Kochsalzsösung und bewahrten diese unter häufigem Schütteln in einem Thermostat auf. Sodann mischten wir, durchschnittlich in wöchentlichen Abständen, neuere Bazillen Mengen (ungefähr 2—3 mg pro ccm.) der Suspension bei. In ungefähr 5—6 Wochen befreiten wir mit Hilfe der Berkefeld'schen W.-Kerze die Suspension von den, in derselben befindlichen Kb. Von der Sterilität der so gewonnenen kristallklaren Flüssigkeit überzeugten wir uns mittels der üblichen Untersuchungen (Nährboden, Tierimpfungen) und verwahrten dieselbe bis zum Gebrauch im Eisschrank. Bei allen unseren Versuchen benützten wir ein Filtrat von genau derselben Konzentration und zwar ein solches, welches in die Haut eines an Hauttuberkulose leidenden Patienten geimpft eine, ungefähr einem 1:20.000 verdünnten Alttuberkulin entsprechende Hautreaktion verursachte.

BCG. Zu unseren Experimenten erhielten wir BCG von dem Staatl. Hyg. Institut, Budapest.* Die Passage des Stammes vollzog sich

* Wir sprechen der Direktion des Staatlichen Hygienischen Institutes unseren besten Dank für die Liebenswürdigkeit aus, mit welcher sie uns das BCG zur Verfügung stellte.

auf mit Galle getränkten Kartoffeln und von diesen erfolgte die Weiterimpfung über mit Glyzerin präpariertem Kartoffel in den Sauton-Nährboden. Die Suspension enthielt beiläufig 10 mg Keime pro ccm. Die Substanz verwendeten wir am zweiten Tage nach ihrer Ankunft, bezw. am vierten Tage nach deren Herstellung und verwahrten dieselbe bis dahin bei einer Temperatur von ca 4—5 C°.

Suspension getöteter Kochbazillen. Wir suspendierten eine grössere Menge der auf Sautons Nährboden gezüchteten virulenten humannen Kb. in physiologischer Flüssigkeit und töteten dieselben durch ein 30 Minuten lang währendes Kochen. Die Suspension enthielt beiläufig 10 mg. Bazillenkörper pro ccm. Diese Quantität wählten wir, um mit der gleichen Bazillenzahl arbeiten zu können, wie bei dem BCG.

Zu unseren Experimenten verwendeten wir 152 von gleichen Stämme entspringende, ungefähr gleich schwere weisse oder nur ganz wenig gesprenkelte männliche Meerschweinchen. Wir gaben die Impfung in die enthaarte Flanke des Tieres, möglichst immer an ein und derselben Stelle. Wir bildeten die folgenden Gruppen: I. Allein mit Filtrat sensibilisierten wir 24 Meerschweinchen und zwar auf folgende Art: 12 Meerschweinchen impften wir mit einem Filtrat von 0.2 cm, i. e. 12 dagegen mit 0.5 ccm s. c. und wiederholten nachher jeden zweiten Tag die Impfungen insgesamt 10-mal. An diesen Meerschweinchen beobachteten wir also die sensibilisierende Wirkung des Filtrates. — II. Allein mit BCG sensibilisierten wir 26 Meerschweinchen, von diesen 12 mit 0.8 ccm BCG s. c., 14 dagegen mit 0.2 ccm i. e. In dieser Gruppe untersuchten wir also die sensibilisierende Wirkung des BCG III. Zur gemeinsamen Behandlung durch BCG und Filtrat verwendeten wir 72 Meerschweinchen, 30 von diesen erhielten s. c. 0.5 ccm Filtrat und knapp 0.8 ccm BCG s. c. an 42 Meerschweinchen dagegen 0.2 ccm Filtrat und unmittelbar danach 0.2 ccm BCG, i. c. In der Folge injizierten wir diesen Tieren in vollständiger Übereinstimmung mit der ersten Gruppe an die Stelle der ersten Impfung bei weiteren 10 Gelegenheiten dieselbe Menge des Filtrates; diese Gruppe zeigt demzufolge die sensibilisierende Wirkung von gemeinsam angewendeten BCG. und Filtrat. — IV. Mit getöteten Kochbazillen allein sensibilisierten wir 20 Meerschweinchen. Unter diesen 10 mit 0.8 ccm. Suspension s. c. und 10 mit 0.2 ccm Suspension i. e. — V. Zum Zwecke einer gemeinsamen Behandlung mit getöteten Kochbazillen plus Filtrat wendeten wir 20 Meerschweinchen an, u. zw. genau auf dieselbe Art und mit denselben Dosen, mit welchen wir bei den Tieren der Gruppe III. die gemeinsame BCG — und Filtrat Sensibilisierung durchführten.

Hernach beobachteten wir täglich die lokalen und allgemeinen Symptome der Meerschweinchen. Eine nennenswerte allgemeine Reaktion sahen wir bei keinem einzigen der Tiere. Auch eine lokale Reaktion entstand nur bei den mit BCG. und Filtrat gemeinsam behandelten Meerschweinchen. Bei diesen, i. c. geimpften Tieren entstand schon am Tage nach der dritten Filtrat-Impfung ein gespanntes, gerötetes Infiltrat, weshalb man die weiteren Impfungen nur in dem unmittelbaren Umkreis desselben vornehmen konnte. Das Infiltrat verbreitete sich aus diesem Grunde auf einem grösseren Gebiet und verschwand erst 10 bis 14 Tage nach Beendigung der sensibilisierenden Impfungen vollkommen. Die Rötung der infiltrierten Stelle war stets an dem, den Filtrat-Impfungen folgenden Tage am stärksten und gleichzeitig war auch das Aufflackern der Entzündung an der Stelle der früheren Impfungen zu beobachten. In der zweiten Woche der Filtrat-Impfungen entstanden bei den, mit BCG. und Filtrat s. c. behandelten Tieren in der Subcutis an der Stelle der Impfungen erbsen- bzw. bohnengrosse, derbe Knoten, welche in 1—2 Wochen, im Verlaufe der weiteren Impfungen sich entweder rückbildeten oder erweichten und aus welchen sich BCG-Bazillen enthaltender, aber sonst gänzlich steriler Eiter entleerte. Wir müssen bemerken, dass sich eine Knotenbildung auch in dieser Gruppe nicht bei jedem Tiere entwickelte, dagegen fanden wir Knoten ausser der, nur mit Filtrat behandelten Gruppe von Tieren auch in anderen Gruppen, jedoch in einer viel geringere Anzahl, mit viel kleineren Knoten und mit einem etwas abweichenden Charakter.

Das Hauptziel unserer Untersuchung bildete die Feststellung, in welchem Grade die geprüften Meerschweinchen Tub-überempfindlich geworden sind. Zum Nachweis führten wir 3, 9, 12 Wochen und 6 Monate nach Beendigung der sensibilisierenden Impfungen i. c. Tub-Proben an sämtlichen Tieren mit 1:100 Alttuberkulin pro 0.1 ccm durch. Unsere Ergebnisse fassen wir in der Tabelle zusammen.

Die Stärke der Reaktion bezeichneten wir mit Kreuzen: mit ± eine Rötung von einem Durchmesser von 4—5 mm, mit + die Rötung mit einem Durchmesser von mindestens 7 mm, mit ++ die Rötung von mindestens 1 cm. Durchmesser und minimaler Schwellung, mit +++ eine Rötung von mindestens 2 cm. Durchmesser und deutlich wahrnehmbarer Schwellung, mit +++++ eine noch intensivere Rötung und stärkere Schwellung mit etwaigen serösen Exsudat und Blutung. Die Ablesungen führten wir auch noch nach 24 und dann nach 48 Stunden durch. In unserer Tabelle registrierten wir die 48 stündigen Ergebnisse, da die Reaktionen in dieser Zeit am ausdrucksvollsten waren. Was die Verlauszeit der Reaktion anbelangt, sind die mit + und ++

Tabelle

DIE TUBERKULIN — REAKTION (1:100) DER MIT DEN SUBSTANZEN
DEN KOCHBAZILLEN SENSIBILISIERTEN MEERSCHWEINCHEN IN DER
9. WOCHE DES EXPERIMENTES

Sensibilisierende Substanzen	Anzahl der Meer- schweinchen	Starke der Tuberkulin-Reaktion						
		⊖	±	+	++	+++	++++	
Koch-Bazillen Filtrat i. c. sc.	24	20	3	1				
BCG. i. c. sc.	26	8	7	11				
B G i. c. + Filtrat i. c.	42	—	—	1	17	21	3	
BCG sc + Filtrat sc.	30	—	—	2	14	13	1	
Getötete Koch- Bazillen ic. sc.	20	14	5	1				
Getötete Koch- Bazillen Filtrat ic. sc.	20	7	9	4				

bezeichneten innerhalb weiteren 48 Stunden bereits verschwunden, die mit ++ und +++ bezeichneten bestanden auch noch nach 4—5 Tagen. Es ist noch besonders hervorzuheben, dass wir in keinem einzigen Falle eine in Nekrose übergehende Tub-Reaktion und auch eine haemorragische Reaktion nur in einige Fällen sahen.

Sehr wichtig erscheint uns der Umstand, dass sich die Tub-Reaktionen innerhalb sechs Monaten bei jedem der Tiere gleichmässig und stark schwächten, von einer tuberkulösen Erkrankung der Tiere konnte folglich keine Rede sein.

Wir müssen die Angaben der Tabelle blos mit zwei Bemerkungen ergänzen: die eine ist die, dass die zur Sensibilisierung ungeeignete Eigenschaft des Filtrates derjenigen der übrigen Tub-Praeparate ent-

spricht. Die andere besteht darin, dass die mit BCG + serinweise dosiertem Filtrat erreichte stärkere Tub-Überempfindlichkeit noch immer viel geringer ist als die sehr starken Reaktionen, die sich bei den tuberkulösen Tieren in Einblutungen und Nekrose äussern.

Wir können daher auf Grund unserer Experimente hinsichtlich der Tub-Allergie folgende Feststellungen machen:

1. Durch eine Vorbehandlung mit KB-Filtrat kann gegen Tub. eine, durch Kutan-Reaktion nachweisbare Empfindlichkeit nicht hervorgerufen werden.

2. Die durch eine Vorbehandlung mit getöteten Bazillen-Körperchen erreichbare Tub-Allergie kann durch das Filtrat nicht mehr gesteigert werden.

3. Die durch BCG Vorbehandlung erzielte geringgradige Allergie kann durch serienweise gegebenes Filtrat stark erhölt werden.

4. Die durch BCG + KB Filtrat Vorbehandlung erreichte geringe Tub-Allergie ist noch immer wesentlich schwächer, als die nach Infektion sich entwickelnde, also durch virulente Koch-Bazillen verursachte Tub-Allergie.

Nach alldem wäre die wichtigste Frage festzustellen, auf welchem Wege die gesteigerte Sensibilität zustande kam, bzw. näher betrachtet, welcher Anteil hiebei dem BCG und welcher dem Filtrat zukommt. Von diesem Standpunkt aus betrachtet ist jene unserer Feststellungen die Wichtigste, wonach das Filtrat nur mit BCG gemengt die Stärke der Tub-Reaktion steigert, wogegen dies bei einer Anwendung von getöteten Kochbazillen nicht der Fall ist. Dies bedeutet mit anderen Worten, dass das BCG vom Gesichtspunkt der künstl. Tub-Allergie sich ganz anders verhält, als die getöteten, Koch-Bazillen. Die Erforschung dieses Unterschiedes ist nicht nur vom Standpunkt des BCG-Problems wichtig, sondern darüber hinaus, auch vom Standpunkt der ganzen Mikroben-Allergie: es besteht nämlich die Möglichkeit, dass die stärker immunisierende Kraft der BCG gegenüber den getöteten Koch-Bazillen eben mit dieser seiner Eigenschaft im Zusammenhange steht, dadegen kann aber auch angenommen werden, dass ausser den Kochbazillen auch bei anderen Mikroben eine analoge Lage besteht. Eine zutreffende Erklärung dieses Unterschiedes können wir jedoch nicht bieten. Wir könnten verschiedene Erklärungs-Versuche machen. Da wir jedoch in unseren Versuchen für keine derselben einen Beweis erhielten, sehen wir von einer weiteren Behandlung dieses Problems ab.

Es ist jetzt noch fraglich, ob die mit BCG und Filtrat erreichbare stärkere Allergie für die Versuchstiere auch eine grössere Immunität bedeutet. Zu einer diesbezüglichen Untersuchung könnte am ehesten

ten die alte Beobachtung als Grundlage dienen, wonach bei Lupus-Kranken, denen wir eine sehr gute, sich acquirierte Immunität zumuten, auch die Tub-Empfindlichkeit im allgemeinen sehr hoch ist.

Es könnten auch Untersuchungen von Interesse sein, in welchen bei der Sensibilisierung anstatt des Filtrates andere Tub-Praeparate anzuwenden wären. Hierdurch könnten wir uns nämlich hinsichtlich der etwaigen Unterschiede der allergisierenden Fähigkeit des Filtrates und der anderen Tub Klarheit verschaffen. Die Versuche könnten wir aber auch in der Richtung fortsetzen, welche die geeignete Dosierungsweise (Quantität, Zeit, eventuell mehrmalige BCG-Dosierung) des BCG und des Filtrates wäre. Möglicherweise wäre auf diese Art eine beträchtlich grösitere Tub-Überempfindlichkeit zu erzeugen, als wir in unseren bisherigen Experimenten erreichten.

Zusammenfassung:

Mit BCG vorbehandelte Meerschweinchen werden nur in sehr geringem Masse Tub-empfindlich. Dies erklären wir mit der sehr geringen Toxinbildung der Bazillen. Hieron ausgehend versuchten wir die Tub-Allergie der mit BCG behandelten Meerschweinchen mit gleichzeitig begonnenen, nodann, serienweise fortgesetzten Impfungen mit wässerigen Extrakt virulenter Koch-Bazillen zu steigern. Den wässerigen Extrakt bildete das Filtrat der physiologisch-wässerigen Suspension der Koch-Bazillen. Alle, mit BCG und Filtrat zusammen sensibilisierten Meerschweinchen (72) reagierten stark auf die später erfolgten Impfungen, gleichzeitig gaben die nur mit BCG geimpften Tiere (26) sehr schwache, die nur mit Filtrat geimpften Tiere (24) dagegen eine negative Tuberkulin-Reaktion. Bei den mit getöteten Koch-Bazillen und Filtrat in ähnlicher Weise behandelten Tieren (20--20) konnte man eine negative Steigerung der Tub-Empfindlichkeit nicht nachweisen. Das Filtrat konnte daher nur mit lebenden Bazillen zusammen die Tub-Empfindlichkeit steigern, obzwar es selbst zu sensibilisieren nicht imstande ist.

SCHRIFTTUM

Sipos: *Dermatologica* 82:98. 1940., Orvosképzés 5:34. 1944, Sonderheft 1. Magy. Orvosok Tbc. Egy. Évkönyve, 1941., *Acta Medica Hungarica*: 2: 325. 1951.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ДИФФУЗНОГО ГЛЮМЕРУЛОНЕФРИТА
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

К. Шипаш и Г. Якшю

Бесежированные морские свинки становятся только в весьма незначительной степени чувствительны к туберкулину. Это объясняется тем, что бациллы производят мало токсина. Исходя из этого мы попытались увеличить чувствительность к туберкулину морских свинок, бесежированных внутрикожно или подкожно путем прививки токсина, которую мы начали проводить одновременно с бесежированием, а затем эту прививку регулярно проводили. Токсином служил фильтрат водяной суспензии палочки Коха в физиологической жидкости. У всех морских в синок (72), сенсибилизованных таким образом, частично внутрикожно, частично подкожно при более поздней прививке туберкулина появилась сильная реакция (опухлость и краснота, средний величины в 2 см.) У животных, которые только бесежированы (26) появилась только незначительная краснота (в среднем 4—5 мм.), а у животных, которым прививался фильтрат (24) появилась почти совсем отрицательная туберкулиновая реакция. У животных, которые подобным образом получили прививку мертвой палочки Коха, а так же и мертвой палочки Коха и фильтрата (20—20) нам не удалось обнаружить значительное увеличение чувствительности к туберкулину. Фильтрат, значит, мог увеличить чувствительность к туберкулину только когда к нему прибавлялись живые палочки Коха (BC 6), несмотря на то, что сам он не в состоянии вызвать сенсибилизацию.

ZUR PROPHYLAXE DER AKUTEN DIFFUSEN GLOMERULONEPHRITIS IM KINDESALTER

Von

Ö. KERPEL-FRONIUS, I. KOVÁCH und M. HORVÁTH

Aus der Universitäts-Kinderklinik Pécs.

Die akute, diffuse Glomerulonephritis ist im Kindesalter keine seltene Krankheit. Wir beobachteten in den letzten 5 Jahren in unserer Klinik 170 Fälle, d. h. 1.41 % aller klinischen Aufnahmen.

Die Prognose der Krankheit ist bei richtiger Behandlung eine gute. Wir konnten uns von der Meinung Volhards (1), wonach niemand an akuter Glomerulonephritis sterben darf, an Kindern überzeugen, indem wir keinen unserer 170 Patienten verloren haben.

Dennoch kann die diffuse Glomerulonephritis nicht als eine harmlose Krankheit aufgefasst werden. Im akuten Stadium drohen bekanntlich die Gefahren der akuten Herzinsuffizienz, der anurischen Uraemie und der Encephalopathie. In einem, wenn auch geringem Prozentsatz der Fälle, kann es zu chronische Nephritis kommen. Die Krankheit erfordert eine Krankenhausbehandlung von 2—4 Wochen, die völlige Genesung dauert Monate.

Eine Prophylaxe der Krankheit wäre daher von hoher Bedeutung.

In dieser Arbeit wollen wir auf Grund von klinischen Beobachtungen die Möglichkeit einer Prophylaxe der akuten Nephritiden erwägen. Die Grundbedingung einer aussichtsreichen Prophylaxe ist die Kenntnis der Entstehungsbedingungen der Krankheit:

Die akute Glomerulonephritis ist bekanntlich immer eine „zweite“ Krankheit. Die „erste“ Krankheit ist eine Kokkeninfektion; eine Angina, ein Scharlach, eine impetiginöse Hautinfektion. Die Nephritis folgt der „ersten“ Krankheit nach einer Latenzzeit von zumeist zwei Wochen. Das Bestehen dieser Latenzzeit weist bereits darauf hin, dass die ursächliche Beziehung zwischen Infekt und Nephritis nicht auf einer einfachen bakteriotoxischen Schädigung des Nierengewebes beruhen kann. Diesbezüglich verweisen wir auf die Arbeiten von Masugi (2), Vilkovsky (3), Cavelti (4), die den allergischen Entstehungsmechanismus der Nephritis in den Vordergrund des Interesses rückten.

Klinische Beobachtungen, wonach die Nephritis zumeist nach längerer Dauer oder Rezidiven der „ersten Krankheit“, sowie im Verlaufe einer Kokkeninfektion plötzlich dann erscheint, wenn eine zweite,

interkurrente Kokkeninfektion die noch bestehende, erste Infektion kompliziert (so z. B. das Auftreten von Scharlach bei einem Kinde das an einer impetiginösen Hautaffektion leidet), weisen gleichfalls auf eine allergische Genese.

In obigen Fällen handelt es sich um einen längeren oder wiederholten Kontakt des Erregers mit dem Organismus, die Chancen zur Entstehung der Allergie bzw. der Nephritis werden dadurch erhöht. Aus obigen Beobachtungen folgt andererseits, dass die Allergisierung des Organismus durch die Verkürzung der Dauer der Primärkrankheit verhütet werden und daher auch dem Auftreten der der Allergie folgenden Nephritis vorgebeugt werden kann.

Der Weg der Prophylaxe der Nephritiden besteht daher in der Verhütung der Entstehung der Allergie durch Verkürzung des Kontaktes von Infekt und Organismus. Dies kann durch die sofortige und effektive antibakterielle bzw. antibiotische Behandlung der „ersten Krankheit“ weitgehend erreicht werden, da die Erreger Letzterer praktisch immer penicillin- und sulfamidempfindliche Kokken sind.

Der etwaige nephritisverhütende Effekt der Verkürzung der Zeitdauer der Primärkrankheit kann an Anginen und impetiginösen Infekten nicht leicht ausgewertet werden. Letztere Infekte sind zwar sehr häufig bei Kindern, die Mehrzahl der Fälle entgeht jedoch der ärztlichen Kontrolle. Die zahlenmässige Feststellung der Beziehung der Primärkrankheit zur Häufigkeit der Nephritis kann daher nicht festgestellt werden. Auch werden dieselben eher selten früh und erfolgreich antibiotisch oder antibakteriell behandelt.

Unter den nephritisauslösenden Primärkrankheiten eignet sich der Scharlach zur Entscheidung unseres Problems. Zufolge der Anmeldepflicht kann die Häufigkeit dieses Streptokokkeninfektes einerseits übersehen werden, andererseits wird eine grosse Anzahl der Fälle in Anbetracht des heftigen und charakteristischen Frühstadiums sofort und energisch mit Penicillin oder Sulfamiden behandelt. Der etwaige prophylaktische Effekt der Verkürzung der Zeitdauer der „ersten Krankheit“ kann daher am Scharlach zahlenmäßig ausgewertet werden.

Wir untersuchten daher die Häufigkeit der Nephritis an 2231 Scharlachkranken die in der Periode zwischen 1936—1950 in unserer Klinik behandelt wurden.

Das Krankenmaterial wurde je nach der Art der Behandlung des Frühstadiums des Scharlachs in drei Gruppen geteilt.

In der ersten Gruppe gab es nur eine *symptomatische* Behandlung. Das Material besteht zum grösseren Teile aus Fällen die vor der Einführung der Chemotherapie des Scharlachs in der Klinik gepflegt

wurden. In diese Gruppe wurde aber auch eine ansehnliche Zahl solcher Fälle eingereiht, die aus allen Beobachtungsjahren stammend aus irgendeinem Grunde, zumeist wegen verspäteter Einlieferung in die Klinik, nicht mit Penicillin oder Sulfamiden behandelt wurden. Daher gibt es in dieser Gruppe eine hohe Anzahl von Fällen aus Epidemien verschiedener Jahre, wodurch der etwaige Einfluss des „Genius epidemicus“ weitgehend verkleinert wird.

In die zweite Gruppe gehören Fälle die im Anfangsstadium der Krankheit, zumindest 4—5 Tage hindurch mit 0.10 g/Kg Sulfamid behandelt wurden. Diese Kranken wurden in den Jahren 1939—1950 beobachtet. Die dritte Gruppe besteht aus Fällen der Jahre 1948—49—50, die 6—8 Tage hindurch dreistündlich mit 10—50.000 E Penicillin behandelt wurden.

Bei schwerem, toxischem Scharlach wurde in allen drei Gruppen noch Rekonvaleszentenserum verabreicht.

Die Häufigkeit der in den drei Gruppen während der Behandlung aufgetretener Nephritiden ist aus Tabelle I. ersichtlich.

Tabelle I.
DIE PROPHYLAXE DER SCHARLACHNEPHRITIS

Behandlung des Scharlachs	Zahl der Scharlachfälle	Nephritis	%
Symptomatisch	1179	18	1.52
Sulfamid	545	6	1.10
Penicillin	507	0	0

In Gruppe I., bei nur symptomatisch behandeltem Scharlach, trat die Nephritis in 1.52%, bei Sulfamidbehandlung in 1.10%, bei Penicillinbehandlung aber in keinem der 507 Scharlachfälle auf.

Auf Grund dieser Tabelle erscheint die Nephritis, bei früher und effektiver Behandlung der „ersten Krankheit“ als eine seltene, im Falle von Penicillinbehandlung sogar als eine völlig eliminierbare Krankheit.

Diesem Schluss kann jedoch entgegnet werden, dass etwaige Änderungen des „Genius epidemicus“ des Scharlachs und nicht die frühe antibiotische Therapie desselben das Verschwinden der Nephritis bedingen. In den Epidemien der letzten Jahre ist tatsächlich eine Milderung des „Genius epidemicus“ wiederholt beschrieben worden (5, 6, 7, 8, 9).

An Hand folgender Erwägungen und Abbildungen wird jedoch gezeigt, dass dies in Bezug auf die Nephritis, zumindest was unser Material anbelangt, nicht der Fall war.

Es sei zunächst wieder daran erinnert, dass in den „unbehandelten“ Fällen, eine grosse Anzahl von Patienten inbegriffen ist, die aus den Epidemien aller Jahre stammen. Wir wollen besonders auch betonen, dass während unter den 507 Fällen, die in der Klinik mit Penicillin behandelt wurden, kein einziger Fall von Nephritis entstand, ist in denselben Jahren (1948—50) eine grosse Anzahl von Nephritiden, die bei nur symptomatisch behandelten Scharlach auftraten, vom Lande und aus der Stadt in die Klinik eingewiesen worden.

Abbildung I. zeigt fernerhin, dass die Häufigkeit der Scharlachnephritis sich während der letzten 15 Jahre immer parallel zur Grösse der Scharlache epidemien verhält, d. h. dass sich der „Genius“ im Bezug auf die Nephritis in dieser Zeitspanne nie verändert hat.

Vergleich der Häufigkeit der Nephritis bei klinischer und häuslicher Behandlung.

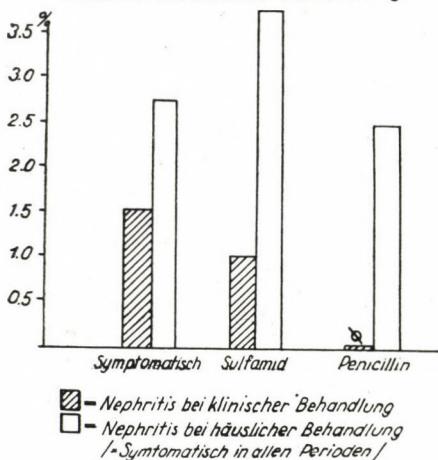


Abbildung I.

Die 2231 Scharlach und 107 Scharlachnephritisfälle der letzten 15 Jahre sind in Prozenten aller Fälle, auf dreijährige Perioden verteilt, in die Abbildung eingetragen. Es ist klar ersichtlich, dass sich die Nephritisfälle in Jahren stärkerer Scharlache epidemien, parallel zu Erstern vermehren und sich in wenige durchsäuchten Jahren gleichmässig vermindern. Die meisten Scharlachnephritisfälle, 26.2% des 15 jährigen Materials wurden eben in den letzten 3 Jahren in die Klinik gebracht, wobei in der Klinik selbst, bei früher Penicillinbehandlung des Scharlachs, kein einziger Fall von Nephritis mehr auftrat. Eben

diesem letzteren Umstände zufolge, bleibt die Häufigkeitskurve der Nephritis der letzten 5 Jahre, obwohl an sich die höchste aller Jahre, hinter jener der Scharlachkurve zurück; ein erheblicher Teil aller Scharlachfälle aus Pécs und Umgebung wurde nämlich bereits im Frühstadium in die Klinik eingeliefert und mit Penicillin behandelt. Da in dieser Gruppe keine Nephritis auftrat, bleibt eben die Kurve der Nephritiden hinter jener des Scharlachs zurück, dies zeigt bereits den prophylaktischen Effekt des Penicillins.

Abbildung II. vergleicht die jeweilige Häufigkeit der Nephritiden bei in der Klinik gepflegten Scharlachfällen mit jener die bei Pflege im Älternhause beobachtet wurde.

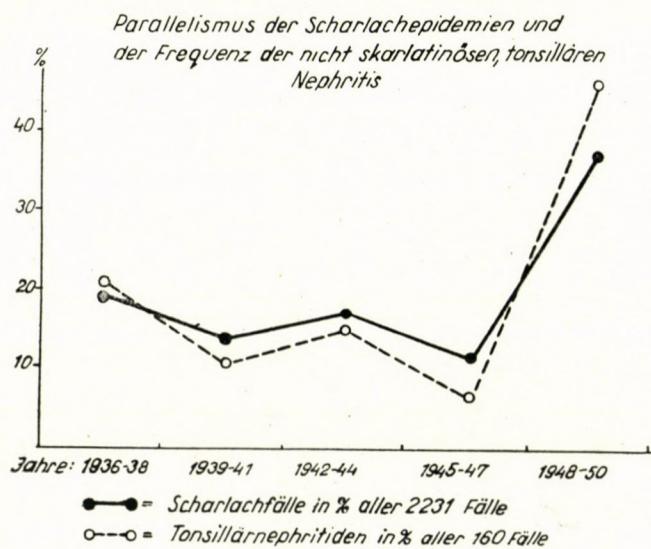


Abbildung II.

Die Höhe der schraffierten Säule jedes Säulenpaars zeigt, in wieviel Prozenten die Nephritis bei Pflege des Scharlachs in der Klinik auftrat. Die Höhe der weissen Säule zeigt das Verhältniss der in denselben Jahren mit bereits manifester *Scharlachnephritis* aus dem Älternhause in die Klinik gebrachten Fälle zur jeweiligen Gesamtzahl der aus der Stadt und Umgebung gemeldeten Scharlachfälle. Da der Scharlach im Älternhause fast ausschliesslich symptomatisch behandelt wurde, kann der jeweilige Genius epidemicus der Krankheit in allen drei Perioden der in der Klinik angewandten verschiedenen Scharlachtherapien annähernd beurteilt werden. Es zeigt sich klar, dass während die Höhe der schwarzen Säule, d. h. der Prozentsatz der Nephritiden in den vom Anfang an in der Klinik behandelten Scharlachfäl-

len bei Sulfamidbehandlung abnimmt und bei Penicillinbehandlung verschwindet, bleibt die Höhe der weissen Säulen in allen entsprechenden Perioden mehr oder weniger unverändert. Aus der Abbildung sieht man, dass der nur symptomatisch behandelte Scharlach in allen Beobachtungsjahren annähernd im selben Prozentsatz von Nephritis begleitet wurde. Das Seltenerwerden der Nephritis bei Sulfamidtherapie, ihr Verschwinden bei Penicillintherapie des Scharlachs ist daher klar die Folge der Therapie und nicht diejenige der etwaigen Milderung des „Genius“ in Bezug auf die Nephritis.

In allen drei Perioden entstand die Nephritis, wie ersichtlich, seltener in der Klinik, als in häuslicher Pflege, selbst auch in der ersten

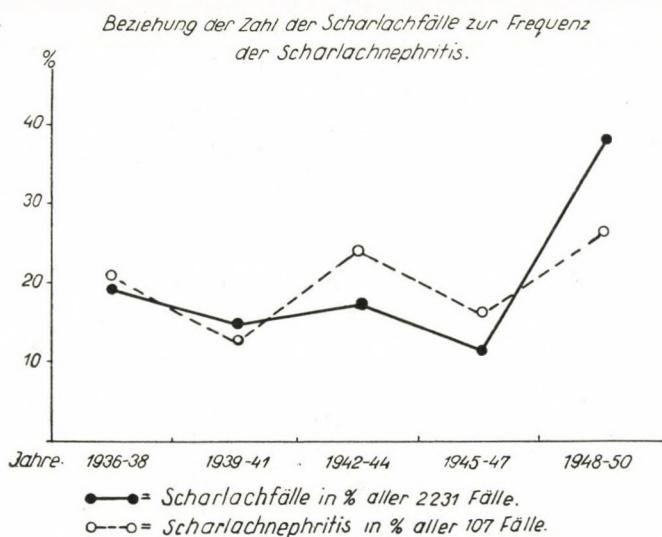


Abbildung III.

Periode (erstes Säulenpaar), zur Zeit als auch in der Klinik noch keine antibakterielle Therapie angewendet wurde. Dies mag z. Teil auch mit einigen Ungenauigkeiten der Daten die der Konstruktion der „weissen Säulen“ unterliegen, zusammenhängen. In die Klinik wurden manche Scharlachnephritiden auch aus entfernteren Gebieten eingeliefert. Dadurch wird der Prozentsatz der Nephritiden im Verhältnis zu den Scharlachanmeldungen etwas erhöht. Andererseits durfte die Verabreichung des antitoxischen Serums, das bereits in der ersten Beobachtungsperiode (erstes Säulenpaar) in jedem etwas schwereren Fall gegeben wurde, auch von prophylaktischem Effekt sein.

Eine recht interessante Bestätigung des bisher Gesagten gibt Abbildung III. Aus letzterer geht hervor, dass wir in den Jahren 1948—50, zum Zeitpunkte als beim penicillinbehandelten Scharlach keine

Nephritis mehr erschien, bedeutend mehr tonsilläre, nicht skarlatinöse Nephritiden behandelten als in allen früheren Jahren.

Die Abbildung zeigt wieder die 2231 Scharlachfälle der letzten 15 Jahre, die in Perzenten aller Fälle, auf dreijährige Perioden verteilt, in die Abbildung eingetragen sind. Diese Kurve der Intensität der Scharlacheepidemien der letzten 15 Jahre wird mit der Häufigkeitskurve der 160, in derselben Periode beobachteten, nicht skarlatinösen, tonsillären Nephritiden verglichen.

Die Übereinstimmung beider Kurven ist, wie ersichtlich, eine vollkommene. Da die Häufigkeit der Tonsillärnephritiden völlig parallel zur Intensität der Scharlacheepidemien zu- und abnimmt, muss geschlossen werden, dass die Ersteren praktisch ausnahmslos die Folgen nicht skarlatinöser *Streptokokkus haemolyticus* Infekte waren. Die Häufigkeit dieser Scharlachaequivalente bewegt sich offenbar gleichgerichtet mit derjenigen der Scharlacherkrankungen. Folgt nun den nicht skarlatinösen Infekten mit haemolytischen Streptokokken, wie in den letzten Jahren, eine besonders hohe Zahl von Nephritiden, wobei in derselben Periode dem mit Penicillin früh behandelten *Haemolyticusinfekt*, dem Scharlach sich in keinem Falle mehr eine Nephritis anschliesst, so muss gefolgert werden, dass das Verschwinden der Scharlachnephritis der Penicillintherapie zuzuschreiben ist.

Die vorzügliche prophylaktische Wirkung der Penicillintherapie auf die Scharlachkomplikationen ist übrigens klar erwiesen (6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17; 18). Zweck dieser Arbeit ist jedoch nicht die Besprechung der Penicillinwirkung auf den Verlauf und Komplikationen des Scharlachs, sondern das Studium der Möglichkeit einer Nephritisprophylaxe. Ergänzen wir nun unser Material von 507 Scharlachfällen mit den 1410 Fällen von Jersild und den 136 Fällen von Zürcher, so wissen wir bereits über 2000 mit Penicillin früh behandelte Scharlachfälle in deren Verlauf in keinem einzigen Falle Nephritis auftrat. Bei einer durchschnittlichen Häufigkeit dieser Komplikation von 1—2%, hätten an diesem Material 20—40 Nephritisfälle vorkommen müssen. Das Verschwinden der Nephritis in früh antibiotisch behandelten Scharlachfällen kann daher weder eine Zufallserscheinung sein, noch der Anderung des „Genius epidemicus“ in die Schuche geschoben werden, vielmehr ist es für uns ganz klar, dass die Verkürzung der Zeitdauer der Primärkrankheit, der Kokkeninfektion, die Entstehungsbedingungen der Nephritis vereitelt.

Bei diesem Stand der Dinge kann wohl mit Recht daran gedacht werden, dass der Nephritis, die sich anderen primären Kokkenkrankheiten anschliesst, gleichfalls durch Verkürzung der Zeitdauer Letzte-

rer, vorgebeugt werden kann. Ganz besonders klar erscheinen die beim Scharlach gemachten Erfahrungen auf die Prophylaxe der tonsillären Nephritis übertragbar zu sein. Wir erinnern in dieser Beziehung wieder an Abbildung III., die ganz überzeugend das völlige Parallelgehen der Scharlache epidemien und Tonsillärnephritisfrequenzen an einem grossen Material, 15 Jahre hindurch, demonstriert. Aus diesem Parallelismus geht überzeugend hervor, dass die Primärkrankheit der tonsillären Nephritis ein Scharlachaequivalent sein muss. Es handelt sich demnach um Streptokokkenkrankheiten, deren Frühbehandlung mit Sulfamiden, ganz besonders aber mit Penicillin das Verschwinden der Tonsillärnephritis ebenso herbeiführen müsste, wie dies für den Scharlach so überzeugend demonstrierbar ist.

Die prophylaktische Bekämpfung der Tonsillärnephritis ist zahlenmässig von grösserer Bedeutung, als jene der Scharlachnephritis, da Erstere die häufigste Form der Nephritis im Kindesalter ist. Während der letzten 15 Jahre wurden in unserer Klinik 160 tonsilläre und nur 107 Scharlachnephritiden aufgenommen.

Die Aussichten der Prophylaxe erscheinen gleichfalls verlockend zu sein bei Impetigonephritis und bei Nephritiden im Anschluss an Infekte der tieferen Luftwege. In letzteren Fällen zeigen unsere Krankengeschichten, dass seit der Verallgemeinerung der Sulfamid- und Penicillinbehandlung der Krankheiten der tieferen Luftwege, diese Form der Nephritis bereits seltener geworden ist. Bezüglich der Impetigonephritis muss gesagt werden, dass dieser Streptokokkeninfekt bekanntlich rasch auf Sulfamid und Penicillintherapie anspricht. Leider ist diese „Schmierkrankheit“ im Kleinkindalter ziemlich verbreitet und als harmlos betrachtet, daher kommen solche Fälle erst nach langer Infektdauer, häufig bei bereits bestehender Nephritis zu Fachärzte. Dies ist umso bedauerlicher, als die Verkürzung der Infektdauer, den bei Scharlach gesammelten Erfahrungen gemäss, vielversprechend bezüglich der Nephritisprophylaxe ist.

Auf Grund des angeführten Tatsachenmaterials und der anschliessenden Überlegungen sind wir der Meinung, dass die Verkürzung der Zeitspanne des Kontaktes des Organismus mit dem Streptokokkeninfekt für die Entstehungsbedingungen der Nephritis ungünstig ist. Die Verallgemeinerung der frühen antibiotischen Therapie der durch Streptokokken verursachten, eine Nephritis herbeiführenden Primärkrankheiten (Scharlach, Streptokokkenanginen, Impetigo und Infekte der oberen Luftwege) dürfte eine weitgehende Eliminierung der akuten Glomerulonephritis des Kindesalters zu Folge haben.

Zusammenfassung:

Die Häufigkeit der Nephritis wurde an 2231 Scharlachkranken, dem 15 jährigen Material der Klinik untersucht. Es ergab sich, dass bei symptomatischer Behandlung des Scharlachs die Nephritis in 1.52%, bei früher Sulfamidbehandlung in 1.10%-en, unter 507 früh mit Penicillin behandelten Scharlachkranken aber in keinem einzigen Fall entstand. Dabei handelt es sich nicht um eine etwaige Milderung des „Genius epidemicus“, da in denselben Epidemien, bei häuslicher, symptomatischer Behandlung die Häufigkeit der Nephritis in allen Jahren praktisch unverändert blieb.

Wir fanden fernerhin, ein völliges Parallelgehen der Grösse der Scharlache epidemien mit der jährlichen Häufigkeit der nicht skarlatinösen Tonsillärnephritiden (160 Fälle in 15 Jahren). Aus diesem Parallelismus geht hervor, dass die Primärkrankheit der tonsillären Nephritis ein Scharlachaequivalent ist. Wir schliessen aus unseren Beobachtungen, dass durch frühe antibiotische Behandlung der Primärkrankheiten, d. h. durch Verkürzung der Kontaktzeit des Organismus mit Kokkeninfekten (Scharlach, Tonsillitis, Impetigo, Infekte der tieferen Luftwege) die weitgehende Eliminierung der Nephritiden herbeigeführt werden könnte.

SCHRIFTTUM

1. Volhard: Nierenkrankheiten und Hochdruck, J. A. Barth, Leipzig 1942.
2. Masugi: Beitr. z. Path. Anat. 91, 82, 1933., 92, 429, 1934.
3. Vilkovsky: Cīt. Mosonyi: Ory. Hetil. 10, 305, 1950.
4. Cavelti: Arch. of Path. 39, 148, 1945., 40, 158, 1945.
5. Csumajevskaja: Pediatrija 2, 16, 1949.
6. Dobrochotova: Pediatrija 3, 3, 1950.
7. Csapó: Orv. Hetil. 48, 1375, 1950.
8. Granrud: Acta Paed. 37, 163, 1949.
9. Keller: Annal. Paed. 172, 261, 1949.
10. Ashley: J. A. M. A. 130, 771, 1946.
11. Galperin: Szov. Med. 4, 20, 1948.
12. Gautier, Guinand—Doniol und Thelin: Annal. Paed. 171, 368. 1948.
13. Hoyne und Brown: J. A. M. A. 133, 661, 1947.
14. Jersild: und Munck: Acta Paed. 39, 57, 1950.
- Jersild Hansted und Munck: Acta Paed. 40, 118, 1951.
- Jersild: La Presse Med. 56, 93, 1948.
15. Jebens: Zeitschr. f. Kinderheilk. 68, 303, 1950.
16. Rilliet: Schweiz. Med. Wschr. 78, 825, 1948.
17. Tamási: Gyermekgyógyászat 5, 143, 1951.
18. Zürcher: Annal. Paed. 172, 250, 1949.

ОПЫТЫ ПО УВЕЛИЧЕНИЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТУБЕРКУЛИНУ, ВЫЗВАННОЙ БЕСЕЖИРОВАНИЕМ

Эден Керпел-Фрониус, Иштван Ковач и Михай Хорват

Просмотрев историю болезни 2231 больного скарлатиной, принятую в детскую клинику в гор. Печь в период с 1936 по 1950 гг. авторы установили, что из 1179 больных, у которых проводилось симптоматическое лечение в 18 случаях (1,52%) появился нефрит, как осложнение после скарлатины. Из 545 больных, леченных сульфамидом только в 6 случаях (1,10%), у 507 больных, леченных пенициллином ни в одном случае не появился нефрит.

Мы установили, что у больных лечившихся в течении 15 лет в этой клинике, нефрит под действием свежего антибактериального лечения скарлатины стал все реже появляющимся осложнением. С точки зрения нефрита этот благоприятный процесс являлся не простам последствием более слабых эпидемий скарлатины. Во время этих же эпидемий среди больных, лечившихся вне клиники, значит практически-симптоматическим, лечением, в течение 15 лет в сущности едва ли изменилось число заболеваний нефритом.

Число заболеваний тонзиллярным нефритом примерно такое же как и число заболеваний нефритом, появляющимся в виде осложнения при эпидемиях скарлатины. Из этого следует, что при тонзиллярных нефритах первичную болезнь нужно считать как эквивалентом скарлатины.

Мы обратили внимание на благоприятное применение раннего антибактериального лечения основной болезни с целью предотвращения нефрита не только при скарлатине, но и при других первичных болезнях, при которых нефрит расширяется на основании того же патомеханизма.

На основании наших данных и наблюдений считаем, что для предупреждения нефрита при следующих болезнях: скарлатина, тонзиллит, импетиго, инфекции, нижних дыхательных путей вызванной кокком, и т. д. является важным ранее и успешное антибактериальное лечение, которое в сущности заключается в сокращении длительности связи между организмом и инфекцией, вызванной кокком, так как при этих болезнях, на основании общего опыта, существует возможность для появления нефрита.

PATHOLOGIC RESPIRATORY MECHANISMS

by

DEZSŐ KASSAY

From the II nd Department of Pediatrics, University Medical School Budapest.

Normally changes of volume (expansion and reduction) of both lung are well balanced, therefore the mediastinum and the heart keep an unaltered position during respiration. The mediastinum and the heart are, as if it were, the tongue on the volume-scales, while the lungs are its plates. Immobility of the tongue indicates the equilibrium of the volume-changes in both lungs.

If the lumen of a major bronchus is substantially constricted or obstructed, then the equilibrium of volume is upset and the tongue of the scales deviates. Thus pathologic respiratory mechanisms arise. A pathologic respiratory mechanism is therefore caused by the obstacle on the expansion and reduction of volume of the lungs or part of the latter. This obstacle upsets the normal equilibrium of volume. It is marked by a lateral shift of the mediastinum and the heart, respectively of the x-ray-middle-shadow.

The whole question is based upon the point of a dynamic process in connection with the respiration, upon the volume-alteration. Therefore we have to turn our attention to the whole process of respiration. We cannot judge from a single glance. Above all we should pay attention to the *movement* of the middle shadow and of the diaphragm.

It is generally known since the report of Holzknecht (1899, 1), that in case of a unilateral bronchial stenosis the mediastinum moves out simultaneously with the respiratory movements of its position and that this deviation can be observed by fluoroscopy. Jacobson ascertained the same process from clinical symptoms. Since then we call the shift of the x-ray-middle-shadow caused by bronchial stenosis „Holzknecht—Jacobson-symptom“ (H—J-symptom). My paper about „The symptoms of bronchial stenosis“ (2) contains the statement, that „independently of the degree of the stenosis the middle-shadow shifts during inspiration always *towards the involved side*“. By the term „independently from the degree of the stenosis“ is not meant of course, that even the slightest bronchial stenosis produces a motion of the mediastinum, but that we perceive the H—J-symptom in cases of

simple, but substantial stenosis, as well as in cases of ventilstenosis and atelectasis.

In describing the H—J-sign direction of the movement of the middle-shadow is indicated during inspiration. „Holzknecht—Jacobson-symptom to the right“ means thus, that during inspiration the middle-shadow shifts towards the right side. Not „to the right side“ because, for example in case of a complete obstructive emphysema the mediastinum and the heart cannot get across to the involved side.

The H—J-symptom can be observed in the most pronounced form in children. The tissues of the child are more elastic and generally more easily movable, than the tissues of adults. The fixation in the thoracic cavity is far smaller. The tissues of the body are more expansile. This makes a more extensive deviation of the organs possible. The lumen of the bronchi is narrower, than in grown-up-people, therefore even a small obstructive peg can produce pronounced symptom. In childhood the H—J-symptom occurs more often, it appears sooner and in a more pronounced form.

The pathologic movement of the mediastinum is caused by an increased bronchial stenosis and it can be distinctly observed during deep inspiration; in early childhood it is to be seen especially, when the child cries. To make the symptom more pronounced we make the child cry. The deviation is greater if the main bronchus or the bronchus intermedius is constricted. The fine lateral convulsion of the mediastinum can be observed in children in case of a stenosis of a lobar bronchus too. But a still smaller bronchial stenosis does not affect generally any motion of the mediastinum. Which degree of a bronchial stenosis causes a pronounced shift is demonstrated by the characteristic case of a two years old child, who had aspirated the winding screw of an alarm clock. The foreign body was impacted into the orifice of the left main bronchus and constricted the bronchus in such a way, that the left lung breathed through the hole of the foreign body. The external diameter of the foreign body was 7 mm and the diameter of the inner hole was 1,8 mm. A distinct H—J-symptom could be observed to the left.

The pathologic respiratory mechanism appears in three forms:

1. simple stenosis,
2. ventilstenosis, obstructive emphysema, or valvular emphysema.
3. atelectasis.

All three forms: which are substantially different in respect of the condition of the affected part of the lung, can be caused by various size of the same bronchial stenosis. All three forms can be observed

during the course of the same illness successively, alternately or even simultaneously (case No. 3) following the changes of the degree of the bronchial stenosis. Concerning the physical state of the part of the lung distal to the stenosis:

1. in case of a simple constriction the air content of that part of the lung, which belongs to the affected bronchus, *diminishes during inspiration*;
2. in ventilstenosis the involved part of the lung is *inflated*;
3. in an atelectasis the blocked part of the lung is *airless*.

1. In *simple stenosis* the lumen of the bronchus is large enough to allow air pass to and fro. But with a *deep inspiration* the lung distal to the constriction receives less air during the same space of time than the normal lung. Thorax dilates on both sides in the same proportion. Thus the lung, which gets less air and dilates less during inspiration, is followed by the mediastinum and the heart, to its own side, i. e. to the involved side. This occurs during inspiration, because the inspiratory action is generally faster and more vigorous. The crying child for instance inspires in 1—2 seconds the air needed for the long expiration connected with weeping.

Even the slightest motion is to be valued. The inspiratory tightening of the mediastinum is of course not to be considered as a H—J-symptom.

To demonstrate the importance of the H—J-symptom in case of a simple stenosis, we quote the following most characteristic example:

Case No. 1. M. Z. a girl of two years was under clinical treatment during forty days with the diagnosis of laryngeal croup. As the respiratory disturbances did not cease, she was transferred in a severe dyspneic state to an other hospital. There she received strophanthine, camphor, dextrose and penicillin during 17 days. Secretion was sucked twice from the trachea. In the morning, before she was transferred to us, bronchoscopy was performed. The child, well developed was in a severe dyspneic state. From the drawing in of the jugulum and of the epigastrium, from the function of the accessory muscles one could unquestionably ascertain, that the child was suffering from violent stenosis of the air passages. Fluoroscopy shows pronounced H—J-symptom to the left.

With direct laryngoscopy we perceive circular stricture in the trachea 1,5 cm below the glottis. The tissues on the point of the stenosis are reddish and moderately hard.

At this stage of our inspection we could have come to the conclusion, that the stricture of the trachea, which caused the severe state

of the child, is the consequence of diphtheria. But the fluoroscopy shows H—J-symptom to the left. *This indicates a stenosis of the left main bronchus.*

With a 7 mm Kassay-endoscopic-tube we easily penetrate the trachea and remove out of the left main bronchus a 8 mm long and 6 mm wide skin of a sunflower-seed. With the aim to treat the stricture of the trachea later, we performed tracheotomy.

Two days later during the change of the cannula the child coughed out through the cannula a lentil-sized necrosed piece of tissue. Direct laryngoscopy shows, that the stricture of the trachea completely disappeared. Six days after the operation we removed the cannula. On the 15-th day child left the hospital in perfect health.

Comment: The child did not suffer of diphtheria. The piece of sunflower-skin lay with the convex surface against the wall of the trachea. It was 57 days in the trachea and produced granulation stenosis. On the day of the operation the first bronchoscopy pushed it into the left main bronchus, where we found it amid an entirely intact surrounding. The H—J-symptom helped us to find the foreign body and to clear up the case. After removing the foreign body, the granulation tissue discharged and the child recovered.

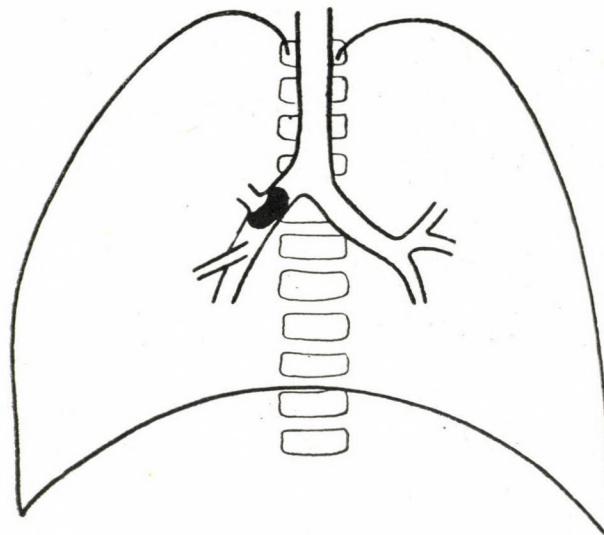
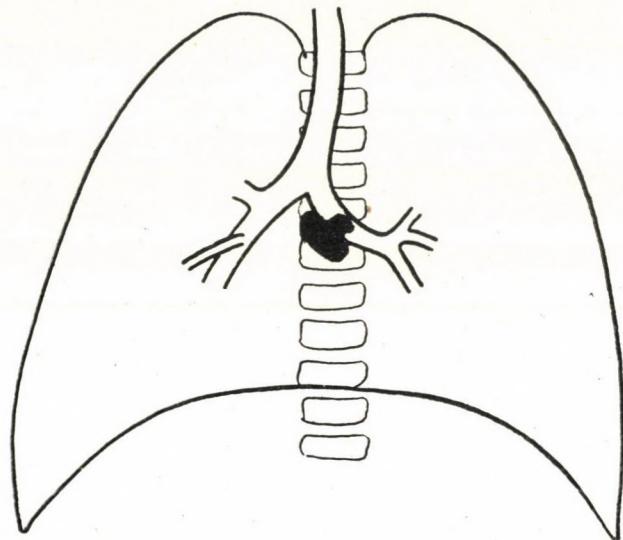
2. *Ventilstenosis, obstructive emphysema, or valvular emphysema.* The name „ventilstenosis“ refers to the bronchus. The „obstructive emphysema“ is chiefly connected with the lung. The term „valvular emphysema“ comprises both and is therefore — in our opinion — more applicable and more expressiv, than the other terms. Two forms can be distinguished:

- a) the complete valvular emphysema and
- b) the incomplete valvular emphysema.

a) In a *complete valvular emphysema* the bronchus is obstructed during expiration, as well as during the pauses of respiration. In fact it opens and allows air to penetrate into the closed part of the lung only, when inspiration reaches the maximum. The closed part of the lung is inflated and dilated in consequence of the valvular action. In infants and in children the expansion is greater, because the tissues are less resistent. In older child and in adults the expansion is equivalent to the state of maximal inspirium.

During expiration and the subsequent pause in breathing the expanded lung pushes the mediastinum and the heart to the normal side and presses the diaphragm down. (It is then that the state of expiration should be photographed. See fig. 1/A. above.) The mediastinum and the heart are moving back to the normal position during inspira-

Demonstrating sketch to
the roentgenograms A.
of fig. No. 1., above and
down.



Demonstrating sketch to
the roentgenogram A. of
fig. 1, in the middle.

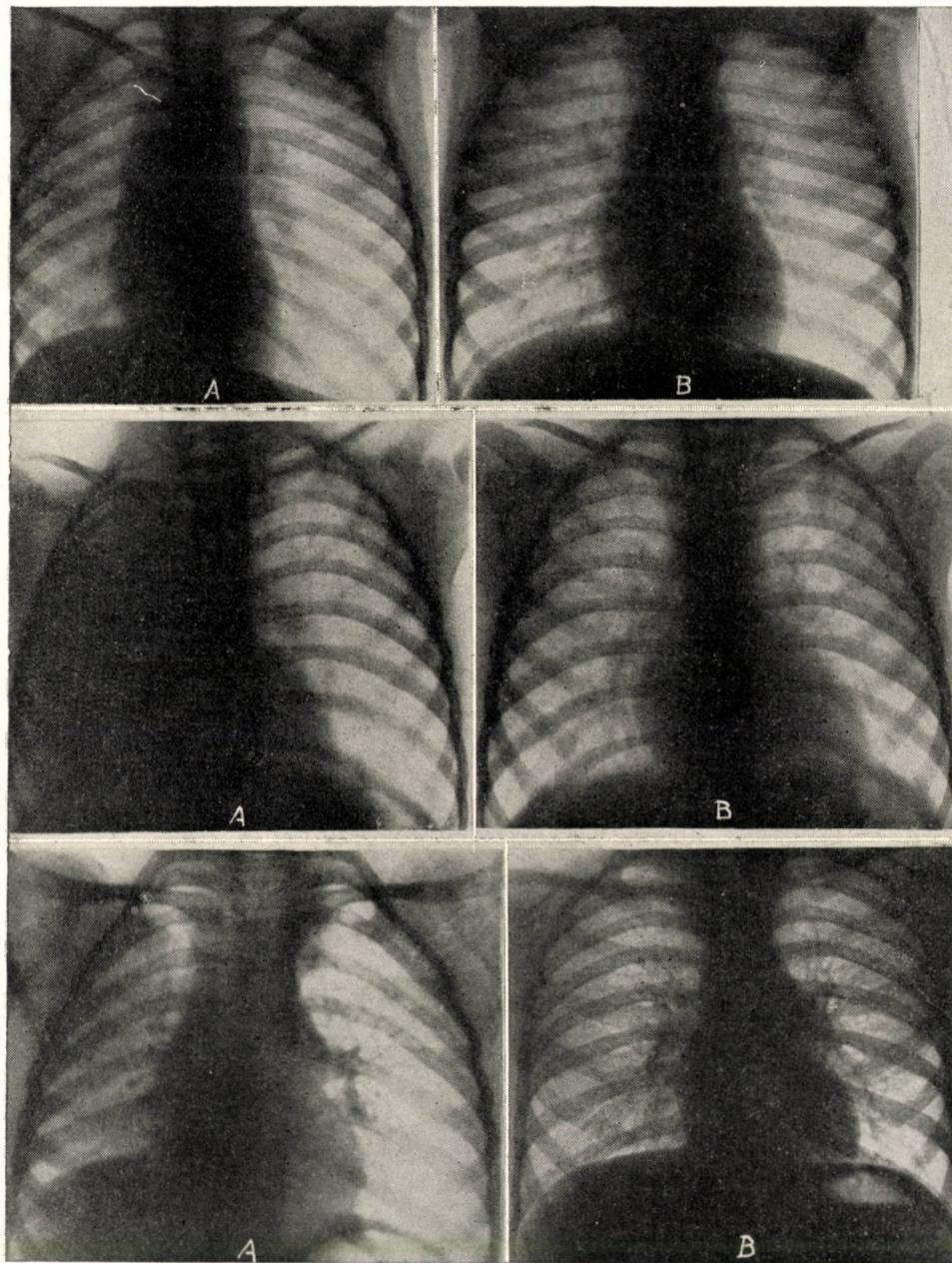


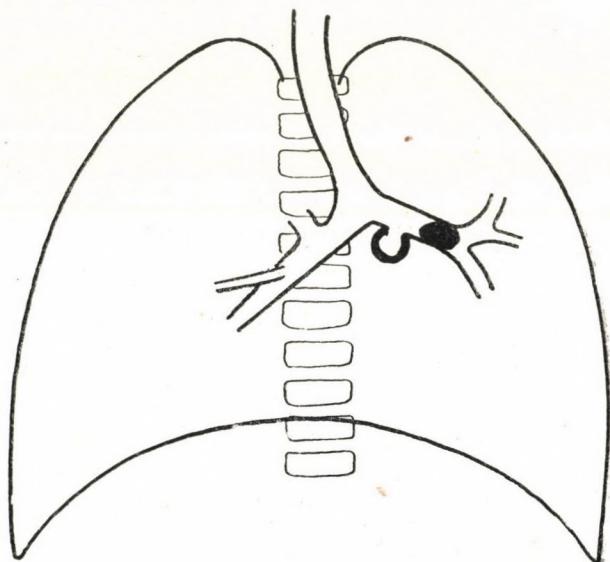
Fig. No. 1. Anteroposterior roentgenograms.

Above: complete valvular emphysema. A during expiration. B. during inspiration. Rupture of a tuberculous lymph node into the left main bronchus. Nine-year old girl.

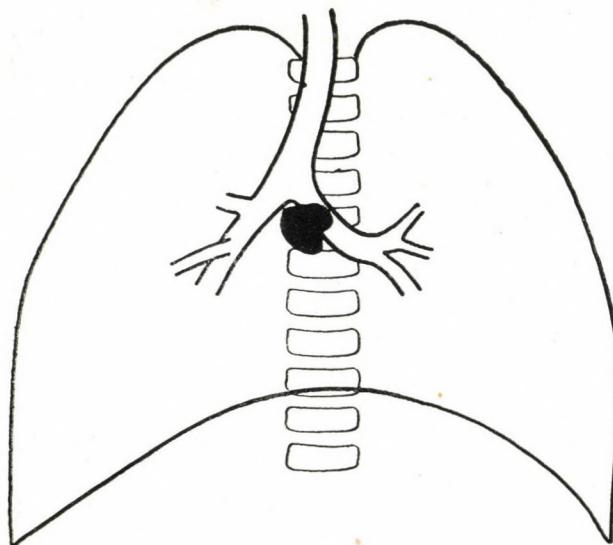
In the middle: atelectasis of the right lung (drowned state). A pea in the right main bronchus. A. before removal, B. after removal. Two years old girl.

Down: incomplete valvular emphysema in the left lung, A. on expiration, B. on inspiration. Rupture of a tuberculous lymph node into the left main bronchus. Eight years old girl.

tien in the direction of the involved side, while the down-pressed diaphragm is ascending (paradox motion). With the maximum of inspiration the middle shadow reaches the median line, thus its normal position. This state is constant as long the patient does not expel the inspired air. (The state of inspiration then is to be photographed. See fig. 1/B. above.) Respiration can not be heard on the expanded side.



Demonstrating sketch to
the roentgenogram A. of
fig. No. 2, above.



Demonstrating sketch to
the roentgenogram A. of
fig. No. 2, down.

Special roentgenograms concerning the inspiration and expiration are desirable to the demonstration of every single case because the normal lung is short of air during expiration and this could be considered as an atelectasis. The state of deep inspiration shows the normal state. The two roentgenograms together are of greatest importance in establishing the diagnosis and in the demonstration of the case. (See fig. No. 1. and 2.)

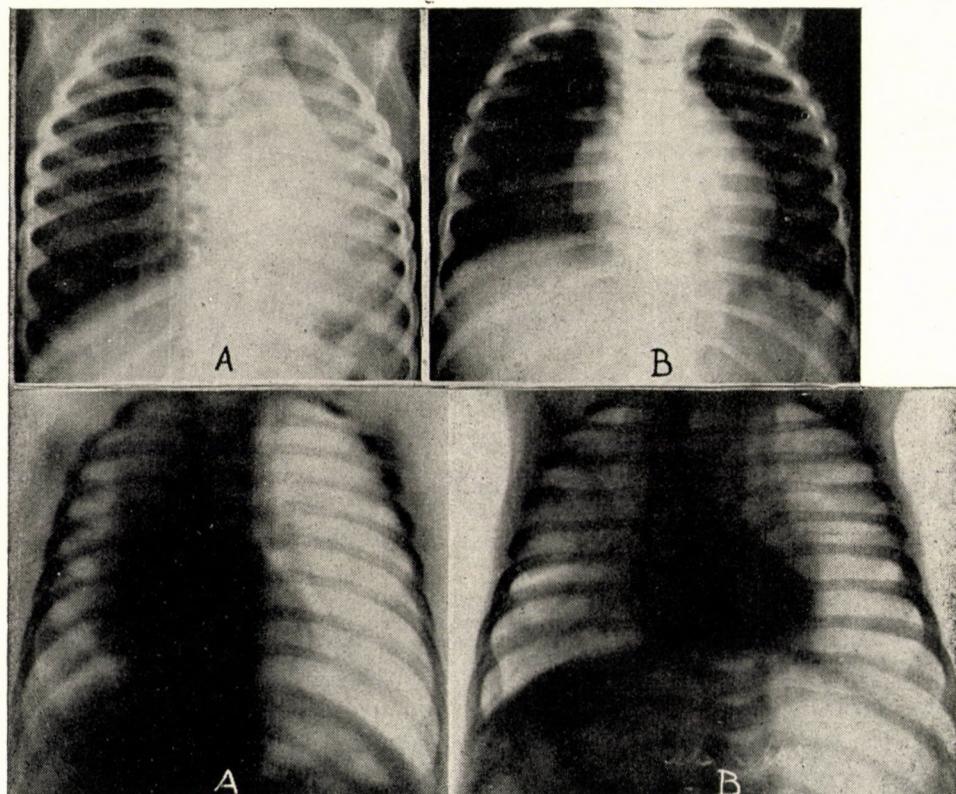


Fig. No. 2. Anteroposterior roentgenograms.

Above: Atelectasis of the left lung (collapse). Rupture of a tuberculous lymph node into the left main bronchus. A. before the removal of the ruptured mass B. after removal. Two years old boy.

Down: Valvular emphysema of the left lung. Rupture of a tuberculous lymph node into the left main bronchus. A before removal of the ruptured mass. B. after removal. Eight week old boy. Note the similarity of the roentgenograms of the atelectasis and of the valvular emphysema.

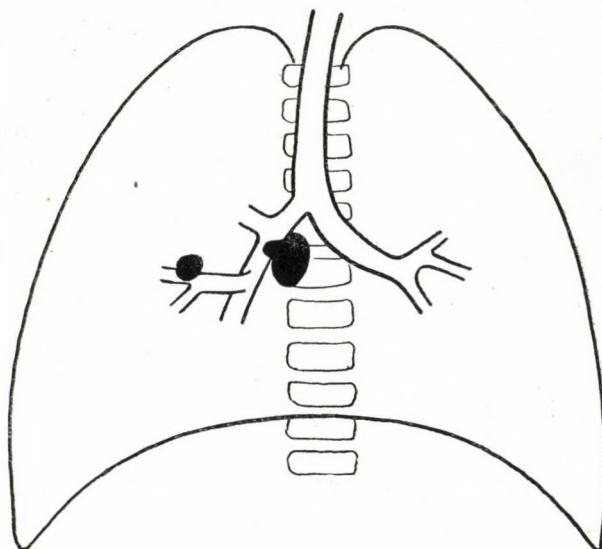
The obstructive emphysema is most marked in the case of a stenosis of the main bronchus, but it occurs in the case of one or two lobar bronchus too. In such a case chiefly the normal lobe of the involved side is compressed during expiration in consequence of the swelling of the affected lobe. So the affected lobe is emphysematic and the normal one is short of air (See fig. 3/D. and 4/A.). In these cases the moving of the mediastinum is naturally smaller than if the whole lung is involved.

The case, that follows is of this type:

Case No. 2. Case of Görgényi—Göttche and of the author. L. H. a boy of three years had for 7 months poor appetite and was losing weight. Two months before our investigation a right mammary segment-shadow could be observed (epituberculosis) (fig. 3/A. and B), it was probably a rupture of a lymph node into the mammary segment-bronchus.

A few days before our investigation this shadow had been moving upward. An obstructive emphysema developed in the right middle and lower lobe. H—J-symptom to the right. The motion extends chiefly to the heart (fig. No. 3/C, D, E.). New rupture into the inter-medial bronchus.

Bronchoscopy: The cavity of the intermedial bronchus is blocked by palish granulation. After these have been removed, a caseous mass the size of a small hazel-nut discharged through the fistula on the medial wall into the bronchus. We removed it.



Demonstrating sketch to
the roentgenogram D. of
fig. No. 3.

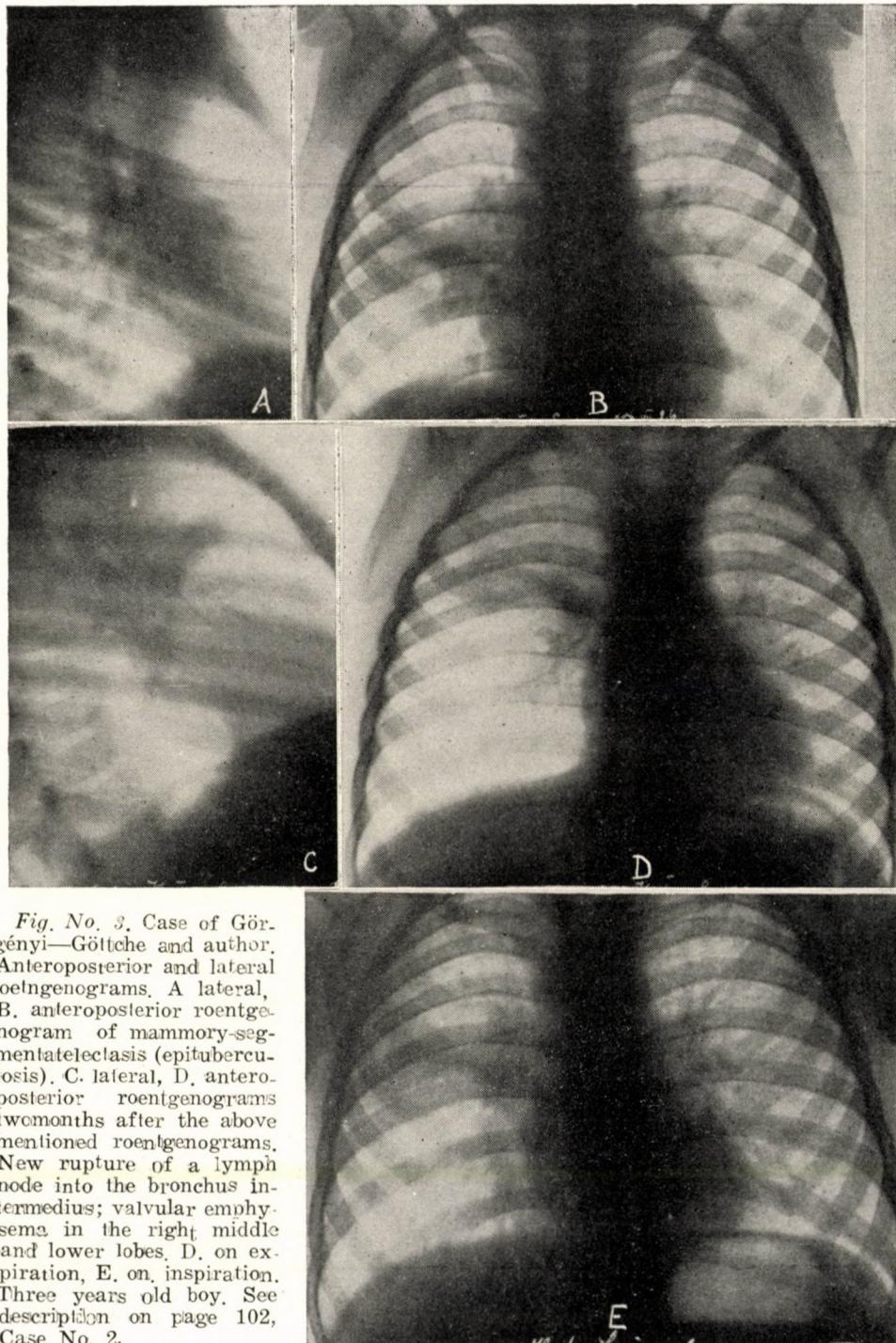


Fig. No. 3. Case of Görényi—Göttsche and author. Anteroposterior and lateral roentgenograms. A lateral, B. anteroposterior roentgenogram of mammary-segmentatectasis (epituberculosis). C lateral, D. antero-posterior roentgenograms two months after the above mentioned roentgenograms. New rupture of a lymph node into the bronchus intermedius; valvular emphysema in the right middle and lower lobes. D. on expiration, E. on inspiration. Three years old boy. See description on page 102, Case No. 2.

The obstructive emphysema ceases immediately, the H-J-symptom 10 days later.

Comment: The mammary segment atelectasis was caused most probably by the rupture of a tuberculous lymph node; the same pro-

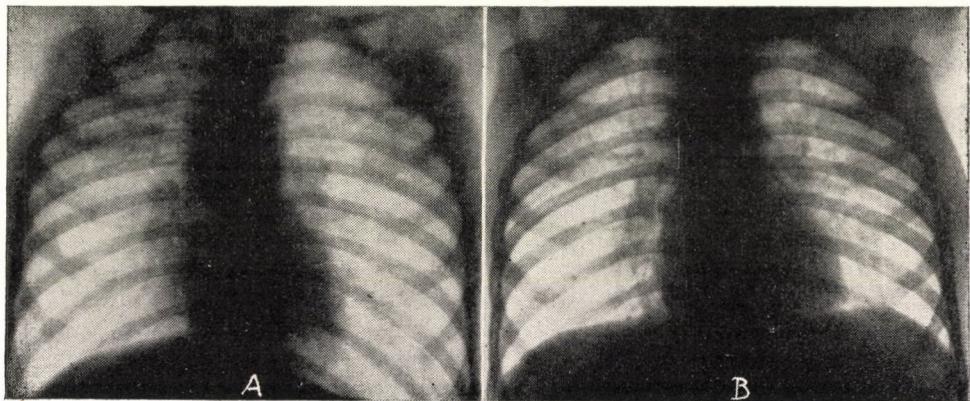
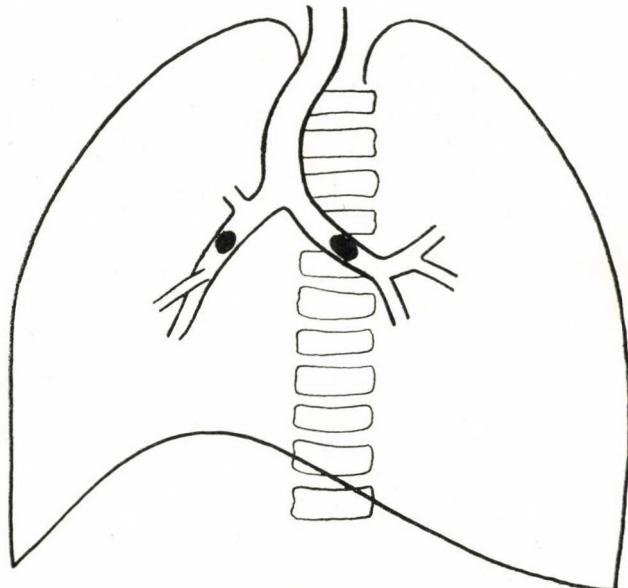


Fig. No. 4. Anteroposterior roentgenograms. Valvular emphysema in the left lung and in the right middle and lower lobe. Foreign bodies (walnut kernels) in the left main bronchus and in the right bronchus intermedius. A before removal B, after removal. Two year old boy. See description on page 105.



Demonstrating sketch to
the roentgenogram A. of
fig. No. 4.

cess produced the obstructive emphysema of the middle and lower lobes. So we observed in this case an atelectasis and simultaneously a valvular emphysema caused by ruptures of tuberculous lymph nodes.

Valvular emphysema may occur *on both sides* at the same time. This happened in the following case:

Case No. 3. P. S. two year old boy ate nuts at seven o'clock a. m. and aspirated the masticated pieces. Some of these pieces he coughed out, but suffocation and cough did not stop.

The child is in a severe dyspneic state. Jugulum and epigastrium draw in substantially during inspiration. Stridor inaudible.

On the roentgenogram (fig. 4/A.) the upper part of the middle shadow is pushed to the right. The left lung and the $\frac{2}{3}$ part of the right lung is decidedly emphysematic. The right upper lobe is shadowed. The left diaphragm is descended.

The *upper part* of the mediastinum moves with every expiration to the right and *with every inspiration towards the left*. Breathing cannot be heard on the left side, nor above the lower part of the right lung.

Diagnosis: Foreign body in the left main bronchus and in the right intermedial bronchus. Valvular emphysema in the whole left lung and in the right middle and lower lobes.

Bronchoscopy at 1 o'clock p. m.: we remove two pieces of nuts. The piece removed from the left main bronchus had the size of a pea and the other from the right intermedial bronchus the size of fairly large lentil.

Comment: The child was in a severe dyspneic state, the foreign bodies were situated in the left main bronchus and in the right intermedial bronchus. In the blocked parts of the lungs emphysema developed on both side. *The child was breathing only with his right upper lobe.*

It is evident in this case, that — at variance with the original statement of Holzknecht — a motion of the mediastinum is not caused in every case by an unilateral stenosis. *In case of bilateral valvular emphysema the middle shadow moves during inspiration in the direction of the side, where the greater part of the lung is affected.*

In case of bilateral, or such a unilateral stenosis, in which not the whole lung is affected, so not the main bronchus is stenosed, *that part of the middle shadow performs the motion, or the greater motion, which lies between the normal and the affected part of the lungs.*

In our case No. 3. the valvular emphysema extended over the whole left lung and the right middle and lower lobe. In this case only

that part of the middle shadow was moving, which lay between the normal right upper lobe and the affected left lung; it is the part above the heart. The heart itself kept its position between the affected parts (fig. 4/A.) We ascertained chiefly by these roentgen symptoms, that only the right upper lobe was normal and that the patient breathed only with this.

In our case No. 2. ventilstenosis was in the right intermedial bronchus. The right middle and lower lobes were excluded from respiration. The stronger moving part of the mediastinum corresponding to the heart lay between the affected lobes of the right lung and the normal left lung (fig. 3/D. and E).

b) In case of *incomplete ventilstenosis* the bronchus is in a blocked state only during *expiration* till as long as the pressure of the outward tending air lasts. It is open during *inspiration and in the pauses of breathing*. The valvular action is incomplete. Therefore the lung does not expand. During expiration, which follows the deep inspiration, the bronchus is blocked, the air cannot stream out and the lung keeps condition of deep inspiration. In the narrowing thorax there is no room enough for the lung on its original side and so it pushes the mediastinum and the heart over to the uninvolved side and the diaphragm towards the abdominal cavity (fig. No. 1. below). During the pause of breathing, which follows the expiration, the bronchus is delivered from obstruction and air is streaming out, the organs resume their normal position. But the stenosis still exists, therefore in accordance with the principle of the H—J-symptom, just like in a simple stenosis, the middle shadow shifts during inspiration to the involved side. So the mediastinum and the heart are moving in an incomplete valvular emphysema like a pendulum, on expiration to the normal, on inspiration towards the involved side (fig. No. 1. down).

In simple stenosis, as seen above, the mediastinum and the heart performed a half movement of a pendulum on inspiration to the involved side and in complete valvular emphysema on expirium to the uninvolved side.

3. The name „atelectasis“ means in general practice the airlessness of the lung. Translated literally it signifies „incomplete dilatation“ (*ατελης* = insufficient, incomplete, imperfect, *εντασις* = dilatation). This meant the incomplete expansion of the lung at birth. We have borrowed the term from there, though actually it is not correct. In connection with bronchial diseases it arises, when the bronchus is completely blocked. We distinguish two forms of atelectasis:

a) collapse of the lung and

b) drowned lung.

a) In case of the collapse of the lung, the bronchus is suddenly occluded and air is quickly absorbed from the blocked part of the lung. Consequently there is a considerable decrease in volume, a collapse of the lung or a part of the lung (fig. No. 2., above).

A collapse of the lung arises with doubtless certainty only in a portion of the lung being covered by pleura (in the whole lung or in a lobe). According to the statement of *van Allen, Huizinga, Baarsina and Dirken* (3) the occurrence of a pure segmentatelectasis is to be considered as doubtful. It is ascertained by thorough examinations, that a collateral change of air is possible in partial obstruction in which pulmonary tissue composing less than a lobe is involved.

b) The *drowned lung* occurs, if the lung gets slowly, gradually blocked. The inspiratory movements suck in these cases the transudate, respectively the exudate into the blocked part of the lung. The drowned lung does not decrease to such an extent as a collapsed one (fig. No. 1. in the middle).

In both forms of atelectasis the mediastinum and the heart placed on the involved side shifts more towards the same side. (H—J-symptom.) The mediastinal organs follow the expanding thoracic wall together with the atelectatic lung on inspiration. By this sign we are able to differentiate between valvular emphysema and atelectasis (see fig. 1. in the middle and down).

If a portion of the lung is atelectatic, even for a single day, it does not clear up in every case immediately after the removal of the foreign body. It takes 2—3 days till the alveoli are gradually filled by air. Only then does the collaps disappear of the affected lung and the H—J-symptom too. One should not be misled by the H—J-symptom in this case. A movement of the mediastinum can be observed in a clarifying lung during 2—3 days and also after the radical removal of the foreign body.

The statements of *Speranskij* (4), *Sturm* (5), *Dijkstra, Assmann, Baltisberger* declaring, that the lung is a cavernous-muscular organ controlled by the vegetative nervous system and therefore the active function of the vegetative neuromusculovascular reflex apparatus is an indispensable condition for raising of atelectasis, are fully reconcilable with my own views and do not modify them.

In pathologic respiratory mechanisms, especially if foreign bodies are concerned, searching the location of the lesion, we can make use of the degree of the dyspnea. It is most important to bear in mind, that a severe air hunger is caused only — alongside of a pronounced stenosis

of the larynx or of the trachea- by bilateral, simultaneous constriction of major bronchi. The baby and the child in state of tranquillity breath fairly well with a single healthy lung. Therefore if we observe the severe dyspneic symptoms in a case of bronchial stenosis, then we can take for granted, that the larynx, the trachea, or on both side the major bronchi are constricted or blocked. The H—J-symptom signifies this time either that besides a stenosis of the larynx, or of the trachea, one or other main bronchus is constricted also on the side of the H—J-symptom (Case No. 1.), or that bilateral stenosises are present and the lesion affects a larger portion of the lung on the side of the symptom (Case No. 3.).

Summary

The author supporting his statements by concrete cases, wants to draw attention to the following point:

1. In a pathologic respiratory mechanism the dynamic process, the changes of volume are of primary importance. Therefore we must observe the whole process of respiration. Our attention has to be focused chiefly on the *motion* of the middle shadow and of the diaphragm.

2. In pathologic respiratory mechanism the middle shadow shifts during inspiration — independently from the degree of the stenosis — towards the involved side.

3. A moving of the mediastinum can be produced — departing from the statement of *Holzknecht* — not only by a *unilateral* constriction. The middle shadow shifts in case of bilateral stenosis during inspiration towards the side, where a greater part of the lung is affected.

4. In case of bilateral or a unilateral, but stenosis not affecting the total lung, hence the constriction does not affect the main bronchus, the motion or the greater motion is performed by that part of the middle shadow, which lies between the affected and the normal parts of the lungs.

5. In case of severe dyspnea the Holzknecht—Jacobson-symptom signifies either that besides the stenosis of the larynx or the trachea also the main bronchus is constricted on the side of the symptom, or that there are bilateral stenosises and the lesion affects a greater part of the lung on the side of the symptom.

REFERENCES

1. *Holzknecht: Wiener Klin. Rundschau*, 1899, Nr. 45.
2. *Kassay: Von den Symptomen der Bronchostenose. Monatsschrift für Ohrenheilk u. Lar.-Rhin.* 81, 225:1947.
3. *Huizinga: A collateralis ventillatio. Oto-Rhino-Lar. Danubiana*, 2, 68, 1947.
4. *A. D. Speranskij: Kísérleti és spontán tüdőgyulladás (Experimental and spontaneous pneumonia) Szovjet Orvostudományi Beszámoló*, 6, 318:1950.
5. *Sturm: Klinische Pathologie der Lunge*. Stuttgart, 1948.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Д. Кашаи

Резы ме

Сообщение занимается рентгеновыми симптомами патологических дыхательных механизмов. Автор на основании своих случаев устанавливает следующие:

1. В патологическом дыхательном механизме подчеркивается динамический процесс связанный с дыханием, то есть изменение об'ема. Поэтому во время исследования надо наблюдать всегда весь процесс дыхания. Наее внимание обращается в первую очередь на среднюю тень и движение диафрагмы.

2. В случае патологического механизма средняя тень при вдохе независимо от степени сужения в патологическое направление.

3. Движение средостения в отличии от оригинального установления Гольцкнекта причиняет не только одностороннее сужение. В случае двустороннего сужения средняя тень смещается при вдохе в сторону окклюзии большей части легких,

4. В случае двустороннего или одностороннего, но не распространенного не все легкое, сужения то есть в случае сужения не главного бронха, смещается или больше смещается та часть средней тени, которая расположена между больной и здоровой частью легкого.

5. В случае тяжелой одышки симптом Гольцкнекта-Икобсона обозначает или сужение главного бронха на стороне симптома при сужении гортани и трахеи или наличие двустороннего сужения и сужение или обструкция распространены, на большую часть легкого на стороне симптома.

ВТОРОЙ КОНГРЕСС ИМЕНИ КОРАНИ
СОСТОЯЛСЯ С 26—28 АПРЕЛЯ 1951 г. В ГОРОДЕ ПЕЧЬ,
ОРГАНИЗОВАННЫЙ ПРОФСОЮЗОМ ВРАЧЕЙ И МЕДРАБОТНИКОВ
И ДЕТСКОЙ КЛИНИКОЙ В ГОР. ПЕЧЬ

На конгрессе приняла участие министр здравоохранения Ратко Анна от Академии Наук присутствовал академик Хаваш Андраш.

Председательствующий Керпел-Фрониус Эден, говоря о целях конгресса имени Корани, подчеркнул что здесь собрались работники клиник, старающиеся путем теоретической медицинской методикой решить вопросы появляющиеся на практике. В связи с этим этот конгресс, проводимый всегда в другом населенном пункте, избрал своим именем имя Корани Шандор. Именно поэтому печально, что наши врачи-теоретики показали меньшую заинтересованность чем этого ожидали.

В противоположность Первому конгрессу, состоявшемуся в городе Сэгэд и имеющему большой успех, на этом конгрессе были зачитаны и доклады. Наряду с докладом, в рамках той же темы, были проведены и самостоятельные лекции. На второй день до обеда предъявлено было 16 лекций помимо доклада. После обеда участники конгресса провели экскурсию на Мечек.

В первом докладе разбиралось состояние вопроса аллергии сегодня.

А) В теоретической части доклада Райка Эден подробно изложил методы, которые следует применять при оценке аллергичного происхождения какого-нибудь процесса.

Б) В практической части своего доклада Хайош Карой разделил на четыре группы болезни, которые следует рассмотреть: 1. Болезни являющиеся бесспорно аллергического происхождения; 2. Болезни, при которых аллергическое происхождение играет решительную роль; 3. Болезни, которые могут образоваться и на основании аллергической этиологии; 4. Болезни при которых аллергическая этиология ненадежная.

В) Петени Геза прочел лекцию на тему “Аллергия при инфекционных болезнях”. С тех пор как Пирке ввел понятие аллергии изменилось положение о инфекционных болезнях. Для дальнейшего ознакомления с инфекционными болезнями и аллергическими процессами весьма важную роль играют исследования имунологов и биохимиков. В последнее время при об'яснении аллергических явлений на первое место ставится нервная система.

В дискуссии приняли участие: Фэкэтэ Шандор, который говорил об аллергии в гинекологии и акушерстве; Каради Иштван — Роль стресс-а при образовании аллергических болезней; Вэнт Иштван: — роль нервной системы в аллергической реакции организма; Кулин Ласло — роль аллергии в педиатрии; Борош Бела — роль аллергии в офтальмологии.

Среди докладов в связи с вопросами аллергии особое внимание привлекли доклады Форнэт Бела и его сотрудников.

Доклады и лекции в связи с ними представили полную картину нынешнего состояния вопроса аллергии в отдельных клинических дисциплинах.

Среди нескольких интересных докладов, прочитанных на второй день следует упомянуть доклад Хетени Геза и его сотрудников о дальнейшем исследовании механизма появления язвы желудка. Киш Фэрэнц демонстрировал особый прибор для регуляции просвета, который обнаружил в артерии сосудистого сплетения мозга, как и прессорецепторы, которые находятся на предкапилярных ветвях той же артерии. Он также показал макроскопические и микроскопические артерио-венозные анастомозы между венами и артериями мозга. Лайош Ласло в своем докладе рассматривал гипофизарное влияние на рвоту у беременных и доказал, что при рвоте у беременных значительно увеличено количество гонадотропного гормона как в моче, так и в сыворотке.

Далее следует указать на доклад Русняк Иштван и его сотрудников о лимфообращении при сердечной декомпенсации, и доклад Гемери Пал и его сотрудников о кровообращении почек при экссикозных состояниях.

На третий день на конгрессе разбирался вопрос диабета. Донхофер Силард говорил о нынешнем состоянии проблемы экспериментального диабета. Особое интересование вызвал вопрос патогенеза перманентных экспериментальных диабетов. Чапо Йожеф докладывал о вопросе сахарного диабета в детском возрасте. Он подробно изучал прогноз диабета в детском возрасте, который благодаря расстроенным кровеносным сосудам — описанным в последние годы — хуже чем до сих пор предполагали. В странах подвергнутых войне большее число детей умирало заболевая диабетом из-за недостатка инсулина. Чапо считает, что для диеты главным образом необходимо питание нормального состава.

Хетени Геза говорил об отношении диабета и артериосклероза. Артериосклероз играет решающую роль при прогнозе диабета и при хирургическом лечении его и находится на первом месте среди причин вызывающих смертность при диабете. Он особо подчеркивает, что артериосклероз не является "последствием" диабета, а что болезнь диабета состоит из двух частей: из классических явлений основанных на недостатке инсулина и из перемен образующихся в кровеносных сосудах путем механизма, который еще неизвестен.

Мадьяр Имре говорил о лечении диабета.

Шмидт Лайош докладывал о значении диабета в хирургии, а Бикич Дьердь о социальном значении диабета.

После докладов зачитано несколько лекций, разбирающих вопрос углеводного обмена при некоторых гормонических болезнях.

THE SECOND MEETING OF THE KORÁNYI-ASSEMBLY

The second „Korányi Assembly“ was held in Pécs between the 26-th—28-th of April 1951. It was organized by the Medical Trade Union and the Pediatric Clinic of Pécs. The minister for Public Health, Anna Ratkó, and András Havas, representative of the Academy of Science, were also present.

The chairman Ödön Kerpel-Fronius outlining the aims of the meeting stressed the fact that it represents an assembly of clinicians attempting to solve the clinical problems by means of theoretical medical science. For this reason the assembly adopted the name of Korányi to symbolize these aims. He then expressed his regret that, considering this point of view, not as many physicians dealing with theoretical problems have taken part, as expected.

At this meeting in contrast with the first highly successful assembly held in Szeged surveys also constituted part of the program. Each review was supplemented by experimental lectures dealing with corresponding problems. On the forenoon of the second day 16 lectures were delivered not associated with the themes reported on. In the afternoon the members of the assembly made an excursion to the Mecsek.

The first review considered current views on allergy.

A) Discussing the theoretical part Ödön Rajka gave a detailed account on the processes which must be carried out for determining the allergic nature of a phenomenon.

B) As regards the practical aspects Károly Hajós ranged the diseases into 4 groups. 1. Syndromes certainly having an allergic origin. 2. Syndromes in which allergic origin plays a decisive role. 3. Syndromes which may also have an allergic etiology. 4. Syndromes which are not certainly due to allergic origin.

C) Géza Petényi held a lecture about „Allergy in Infectious Diseases“. Since Pirquet the views concerning infectious diseases have changed owing to the conception of allergy having been introduced. For further elucidation of problems of allergic processes and infectious diseases immunological and biochemical investigations will have a great importance. Recently the nervous system is considered to play

an increasingly prominent role in the interpretation of allergic diseases.

In the following debate Sándor Fekete dealt with allergy in respect to obstetrics and gynecology. István Karádi with the role played by stress in the development of allergic diseases, István Went with that of the nervous system in the allergic reactions of the organism, László Kulin with the part played by allergy in pediatrics and finally Béla Boros with the role of allergy in ophthalmology.

Of the lectures dealing with allergic problems that of Béla Fornet and his co-workers was particularly interesting.

The reviews and supplementary lectures furnished a detailed survey of current conception of the clinical aspects of the question of allergy.

Among the lectures of the second day that of Géza Hetényi and his co-workers concerning their further investigations on the mechanism of the development of ulcers of the stomach should be especially mentioned. Ferenc Kiss demonstrated a specific lumen controlling apparatus which he has detected in the chorioideal artery of the brain as well as the pressoreceptors lodged on the praecapillary branches of same artery. He also illustrated the macro- and microscopical arterio venous anastomoses located between the veins and arteries of the brain. László Lajos reported on the role of the hypophysis in hyppremesis gravidarum, showing that in this disease the gonado-tropine content of both the serum and urine increases significantly. Other particularly interesting reviews were that of István Rusznyák and his co-workers on lymphatic circulation in congestive heart failure and that of Pál Gömöri and his co-workers on the circulation of the kidney in salt deficiency.

The third day of the assembly was devoted to the discussion of diabetes. Szilárd Donhoffer summarized the up to date results in experimental diabetes. The question of the pathogenesis of permanent form of experimental diabetes evoked particular interest. József Csapó reported on the questions dealing with diabetes mellitus in childhood. He devoted particular attention to the prognosis of this disease in childhood. Considering the recently described disorders of the blood vessels the prognosis seems less favourable as formerly believed. In the countries devastated by war the diabetes of children was, owing to the lack of insulin, mostly fatal. He suggests a fairly normal food intake.

Géza Hetényi dealt with the problem of arteriosclerosis in diabetes, which plays a decisive role in the diagnosis and surgery of diabetes and can be considered to be the primary cause of deaths due to this disease. He stressed the point that arteriosclerosis is not a „compli-

cation" of diabetes, but that the symptoms of diabetes are twofold: partly the classical symptoms of insulin deficiency and partly the changes of the vessels caused by an as yet unknown mechanism.

Imre Magyar discussed the therapy of diabetes.

Lajos Schmidt reported on the surgical problems in diabetes, and György Bikich on the social ones.

After the reviews a few lectures were still delivered dealing with the carbohydrate metabolism in certain hormonal diseases.

DIE ZWEITE KORÁNYI-WANDERVERSAMMLUNG

Die Korányi Wanderversammlung hielt ihre zweite Sitzung vom 26—28 April in Pécs. Sie wurde durch die ärztliche Gewerkschaft und der pädiatrischen Klinik in Pécs organisiert. Anna Ratkó, Minister für Gesundheitswesen und der Abgesandte der Ungarischen Akademie der Wissenschaft, András Havas nahmen teil.

Der Vorsitzende, Ödön Kerpel-Fronius, befasste sich mit den Zielen der Wanderversammlung und wies darauf hin, dass es sich um die Zusammenarbeit von Klinikern handle, die sich das Ziel gesetzt haben die am Krankenbett sich ergebenden Probleme mit der Hilfe der Methoden der theoretischen Medizin zu lösen. Deshalb habe die Wanderversammlung den Namen „Korányi“ als Symbol angenommen. Es sei daher recht bedauernswert, dass in Anbetracht dieser Tatsache unsere theoretischen Ärzte dem Kongress nicht das erwartete Interesse entgegengebracht haben.

Im Gegensatz zu dem im Vorjahr in Szeged abgehaltenen erfolgreichen Kongresses bildeten heuer auch Referate Gegenstand des Programs der Wanderversammlung. An jedes Referat schlossen sich selbständige Vorträge über das entsprechende Gebiet an. Der Vormittag des zweiten Tages war 16 selbständigen Vorträgen vorbehalten deren Thema das der Referate nicht berührte. Am Nachmittag unternahmen die Teilnehmer des Kongresses einen Ausflug auf den Mecsek.

Das erste Referat befasste sich mit dem gegenwärtigen Stand des Allergieproblems.

A) Dem theoretischen Teil der Frage behandelnd berichtete Ödön Rajka über die Prozesse, die die Feststellung der allergischen Phänomene ermöglichen.

B) Sich mit dem praktischen Teil der Frage befassend teilte Károly Hajós die zu besprechenden Krankheiten in 4 Gruppen. 1. Krankheitsbilder welche bestimmt allergischen Ursprungs sind. 2. Krankheitsbilder bei welchen der allergische Ursprung eine entscheidende Rolle spielt. 3. Krankheitsbilder welche auch durch einen allergischen Ursprung entstehen können. 4. Krankheitsbilder deren allergischer Ursprung unbestimmt ist.

C) Unter dem Titel Allergie in Infektionskrankheiten hielt Géza Petényi einen Vortrag. Er führte aus: seit Pirquet habe sich der Begriff der Infektionskrankheiten durch Einführung des Begriffs Allergie verändert. Zu weiteren Klärung der Begriffe Allergie und Infektionskrankheiten seien die Untersuchungen der Immunologen und Biochemiker von grosser Wichtigkeit. Neuerdings wird bei der Deutung der allergischen Phänomene dem Zentralen Nervensystem eine wachsende Bedeutung zugesprochen.

In der darauf folgenden Debatte behandelten Sándor Fekete die Rolle der Allergie in der Geburtshilfe und Gynekologie, István Karádi die Rolle des „Stress“ in der Entstehung der allergischen Krankheiten, István Went die Rolle des Zentralen Nervensystems in den allergischen Reaktionen des Organismus, László Kulin die Rolle der Allergie in der Kinderheilkunde und schliesslich Béla Boross die Rolle der Allergie in der Augenheilkunde.

Von den anschliessenden Vorträgen die das Problem der Allergie behandelten muss besonders der Vortrag von Béla Fornet und seinen Mitarbeiteren hervorgehoben werden.

Die Referate und anschliessenden Vorträge gewährten ein umfassendes Bild über den gegenwärtigen Stand der allergischen Frage in Bezug auf die einzelnen klinischen Disziplinen.

Von dem am zweiten Tag gehaltenen interessanten freien Vorträgen soll der von Géza Hetényi und seinen Mitarbeitern gehaltene über ihre Forschungen, den Mechanismus der Erstehung des Magengeschwür betreffend, besonders hervorgehoben werden. Ferenc Kiss berichtete über einen besonderen Lumenregulationsapparat den er in der Arteriae chorioideae des Gehirns entdeckte, sowie über die Pressorezeptoren die auf den Praecapillaren derselben Arterien auffindbar sind. Ferner demonstrierte er die makro- und mikro-arteriovenösen Anastomosen welche ihren Sitz zwischen den Venen und Arterien des Gehirns haben. Lajos László weist in seinen Vortrag auf die hypophysären Beziehungen des Schwangerschaftserbrechens und beweist, dass in diesem Fall der Gonadotropingehalt sowohl des Serums, als des Urins, bedeutend erhöht ist. Ferner soll noch auf den Vortrag von István Rusznyák und seinen Mitarbeitern über die Lymphenzirkulation, sowie auf den von Paul Gömöri und Mitarbeitern betreffend der Nierenzirkulation in dem Exsiccatiōnzustand hingewiesen werden.

Der dritte Kongresstag wurde dem Diabetesproblem gewidmet. Szilárd Donhofffer fasste den gegenwärtigen Stand der experimentellen Diabetesprobleme zusammen. Besonderes Interesse rief die Frage der Pathogenese der permanenten experimentalen Diabetes hervor.

József Csapó berichtete über die Frage der Diabetes mellitus in der Kindheit. Er befasste sich ausführlich mit der Prognose der Diabetes in der Kindheit, welche, infolge der im laufe der letzten Jahre beschriebenen vaskulären Störungen weniger günstig erscheint. In den Ländern die vom Krieg betroffen waren nahmen der grösste Teil der Diabetesfälle in der Kindheit, wegen des Mangels an Insulin, einen tödlichen Verlauf. Als Diät empfiehlt er eine ziemlich normal zusammengestellte Kost.

Géza Hetényi behandelt die bestehenden Beziehungen zwischen Diabetes und Arteriosklerose. Letztere Erkrankung spielt eine entscheidende Rolle in der Prognose und Chirurgie der Diabetes und steht an erster Stelle unter den durch Diabetes verursachten Todesfällen. Er hebt besonders hervor, dass Arteriosklerose nicht eine „Komplikation“ der Diabetes ist, sondern das das Krankheitsbild der Diabetes aus 2 Teilen besteht: den klassischen Diabetessymptomen welche eine Folge des Insulinmangels sind und den durch einen bisher noch unbekannten Mechanismus verursachten Gefässveränderungen.

Imre Magyar behandelte die Therapie der Diabetes.

Lajos Schmidt berichtete über die chirurgischen, György Bikics über die sozialen Beziehungen der Diabetes.

Nach den Referaten wurden noch einige Vorträge über die Probleme des Kohlenhydratstoffwechsels in einigen hormonalen Krankheiten gehalten

LA SECONDE ASSEMBLÉE DE LA RÉUNION-KORÁNYI

La seconde „Réunion Korányi“ eu lieu à Pécs du 26. au 28. Avril 1951. Elle était organisée par le Syndicat des médecins et par la clinique de la pédiatrie de Pécs.

Parmi les assistants se trouvaient le ministre de la santé publique, Anna Ratkó et le représentant de l'Académie des sciences, András Havas.

Le président ébauchant les buts de la réunion, accentua, qu'il s'agit d'une réunion de cliniciens ayant pour but de résoudre les problèmes cliniques à l'aide de la science médicale théorique. Pour symboliser ces aspirations, le Réunion adopta le nom du Korányi. Le président exprima aussi son regret, que vu l'importance de cette réunion il fallait admettre que le nombre des médecins présents n'atteignait pas ce que l'on avait prévu.

Différemment de la première, particulièrement fructueuse assemblée tenue à Szeged, l'ordre du jour de la présente assemblée contenait aussi des rapports sur des examens. Chaque exposé était complété d'une conférence sur les résultats expérimentaux concernant les problèmes en rapport. La matinée de la 1-ère journée 16 discours furent tenus sans avoir aucun rapport en regard des problèmes sur lesquelles nous allons nous rapporter. L'après-midi les membres de l'assemblée entreprirent une excursion au Mecsek.

Le premier rapport s'appliquait des opinions courantes sur l'allergie.

A) Dans le débat concernant les points de vue théorique Ödön Rajka fit un compte-rendu précis des procés à exécuter pour constater la nature allergique d'un phénomène.

B) En regard des points de vue pratiques Károly Hajós classa les maladies en quatre groupes. 1. Des syndromes d'une origine évidemment allergique. 2. Des syndromes où l'origine allergique joue le rôle essentiel. 3. Des syndromes éventuellement aussi d'une provenance allergique. 4. Syndromes dans lesquels l'origine allergique est douteuse.

C) Prof. Géza Petényi a tenu une conférence sur „L'allergie dans les maladies infectieuses“. La façon de voir est bien changée depuis Pirquet à l'égard des maladies infectieuses en conséquence

de l'instauration de la conception de l'allergie. Les examens de la biochimie et de l'immunologie auront une importance considérable à l'ultérieure éclaircissement des problèmes allergiques et de la matière des maladies contagieuses. Le système nerveux fut considéré récemment comme un facteur essentiel pour l'étude des maladies allergiques.

Au cours de la discussion subséquente Sándor Fekete s'occupa de l'allergie au point de vue obstétrique et gynécologique. István Karádi indiqua le rôle de la tension dans le développement des maladies allergiques, István Went fournit des renseignements sur l'influence du système nerveux sur les réactions allergiques de l'organisme. László Kulin discuta le rôle de l'allergie dans la pédiatrie et Béla Boros s'occupa de la même question au point de vue de l'ophtalmologie.

Parmi les conférences sur les problèmes allergiques le rapport de Béla Fornét et de ses collaborateurs présentait la matière d'une manière très intéressante.

Les rapports sur les examens et les discours complémentaires présentaient un exposé détaillé du point de vue des cliniciens de l'état actuel des problèmes de l'allergie.

Parmi les conférenciers de la 2-ème journée nous louons en termes élogieux le prof. Géza Hetényi et ses collaborateurs; ils rendirent compte de leurs recherches ultérieurs sur le mécanisme du développement des ulcères de l'estomac. Ferenc Kiss nous apprit, qu'il a découvert une construction spéciale qui a le pouvoir de contrôler le lumen dans l'artère chorioïdienne du cerveau, remplissant aussi la fonction des presso-récepteurs, placés sur les ramifications précapillaires de la même artère. Il a dévoilé aussi les anastomoses artérielles-veineuses, macro- et microscopiques situées entre les veines et les artères du cerveau. László Lajos fit un exposé sur le rôle de la hypophyse en cas de hyperemesis gravidarum, démonstrant, que la quantité de la gonadotropine dans le sérum et dans l'urine s'augmente considérablement pendant cette maladie. Les rapports de István Rusznyák et de ses collaborateurs furent particulièrement intéressants sur la circulation lymphatique en cas d'une défection congestive du cœur, et parallèlement la conférence de Pál Gömöri et des ses coopérateurs sur la circulation rénale en cas de défaut du sel.

La 3-ème journée de l'assemblée était vouée au débat du diabète. Szilárd Donhoffer présentait un résumé sur les résultats les plus récents du diabète expérimental. Le problème de pathogénésie en apparence permanent du diabète expérimental était présenté d'une manière très intéressante. József Csapó traitait la question du diabète mellitus à l'enfance. Il attira une attention particulière au pronostic

de cette maladie chez les enfants. Vu les irrégularités recemment définies des vaisseaux capillaires, le pronostic est moins favorable, comme on l'imaginait autrefois. Le diabète de l'enfance dans les pays davastés par la guerre était plus souvent mortel, vu le manque d'insuline. Il recommande une nourriture à peu près normale.

Géza Hetényi s'occupa des questions relatives à l'artériosclérose s'attachant au diabète. Ce problème joue un rôle décisif en rapport avec le diagnostic et traitement du diabète et l'artériosclérose est considéré comme une cause primordiale de mort qui se rattache au diabète. Il accentua que l'artériosclérose n'est pas une „complication“ du diabète, mais que les symptômes du diabète sont de deux différentes espèces: d'une part, les symptômes classiques de la pénurie d'insuline, d'autre part les altérations des vaisseaux sanguins causées par un mécanisme encore inconnu.

Imre Magyar traitait le thérapeutisme du diabète.

Lajos Schmidt s'occupa des problèmes chirurgicaux du diabète et György Bikich des questions sociales concernant cette maladie.

Suivant les rapports il y eut encore quelques conférences sur le carbohydrate metabolisme dans quelques maladies hormonales.

XVII КОНГРЕСС ВЕНГЕРСКОГО ФИЗНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Венгерское физиологическое общество провело свой XVII конгресс в Дэбрэцэне. Значение постольку больше, что Общество в этом году поставлено под управление Венгерской Академии Наук.

После приветственного слова профессор Кестюш Лоранд открыл конгресс. В первый день конгресса с докладами выступили Эрнст Ене, Ишекуц Бела-старший и Ишекуц Бела-младший осветившие в них ревультаты достигнутые до сих пор в отношении функции мышц. Доклады были сопровождаемы дискуссиями. Профессор Штрауб Ф. Бруно в заключительном слове указал на необходимость взаимной деятельности физиологов, биохимиков, формакологов и морфологов.

На второй день прочитаны доклады Балинт Петер, Гемери Пал, Керпел—Фрониус Эдэн и Янчо Миклоши. В первых докладах изложено сегодняшнее состояние физиологии и патофизиологии почек; Керпел—Фрониус рассматривал вопрос функции почек грудного ребенка, а Янчо в своем докладе говорил об отборе веществ, связывающихся с белками плазмы. Плодотворные результаты и уровень дискуссии доказали, что наши исследователи в области физиологии почек достигли хороших результатов продолжая дело Корани Шандор. Русняк Иштван в заключительном слове подчеркнул, что исследование почек у нас проводилось в тесной связи с опытами и лечением.

На третий день докладчики говорили о нервизме и о результатах достигнутых до сих пор в Венгрии в этой области.

Сентаготай говорил об исследованиях, доказывающих направительную роль нервной системы в клеточном делении и при формировании гистологической структуры. Лисак докладывал о нейроэндокринной регуляции жизненных процессов. Хетени говорил о вегетативных заболеваниях, а также и о направлении нервизма наступившем в патофизиологии. Хусак зачитал доклад об отношениях между заболеванием нервной системы и окислением нервной ткани. В дискуссии, развившейся после доклада, обнаружилось, что у нас физиология в области нервизма находится в стадии подъем. Балинт Пэтэр в заключительном слове познакомил присутствующих с решениями Академии Наук СССР, остановился на вопросах разбираемых во время дискуссии и снова указал на значение проведения совместной деятельности физиологов и морфологов.

На послеобеденных заседаниях проведено свыше 40 лекций. Из них приводим лекцию Герендаша о исследованиях с электромным микроскопом; доклад Вали-Надь об обмене нукленновой кислоты бактерий, изложенных действию пенициллина, доклад Фодора о чистоте структуры аминоалгоколов; доклад Андьана об электроэнцефалографическом исследовании условных рефлексов и доклад Вента о нервном происхождении контрапрегуляции.

Особо указываем на доклад ученого братской Народной Республики Румынии Харанги Ласло об исследовании происхождения опухолей.

Помимо этих остальные докладчики в своих докладах разбирали вопросы кровообращения, миозина, гигиены питания, внутренней, секреции, обмена веществ бактерии, вопросы токсикологии, биохимии центральной нервной системы, ретикуло-эндотелиальной системы и т. д.

В последний день проведено совместное собрание Физиологического общества, на котором решено XVIII конгресс провести в Будапеште.

THE XVII-THE MEETING OF THE HUNGARIAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY

The Hungarian Physiological Society held its XVII-th meeting at Debrecen between the 6-th—8-th of September, 1951. The fact that it was for the first time directed by the Hungarian Academy of Science rendered this meeting particularly significant.

After the usual greetings the meeting was inaugurated by Professor Lóránd Kesztyűs. On the first day Jenő Ernst was the referee and Béla Issekutz senior, and Béla Issekutz junior the co-referees. They surveyed current knowledge concerning muscle activity. A debate followed. The chairman Professor F. Bruno Straub stressed in his summary the need for co-operation between physiologists, biochemists, pharmacologists and morphologists.

On the second day Peter Bálint and Pál Gömöri were the referees and Ödön Kerpel-Fronius and Miklós Jancsó the co-referees. The referees gave an account on current knowledge of the physiology and pathophysiology of the kidney. The first co-referee Kerpel-Fronius reported on kidney function in infancy and the second Jancsó on excretion of the substances bound to the plasma proteins. The fruitfulness and high level of the debate proved that in this field of research Hungarian workers have remained faithful to the traditions of Sándor Korányi achieving outstanding results. The chairman István Rusznyák emphasised that in Hungary investigation concerning kidney function represents a fruitful synthesis of results of clinical and experimental research.

On the third day the referees and co-referees dealt with „nervism“ and the hitherto attained Hungarian results. Szentágothai gave an account of the investigations adducing evidence of the directing role of the nervous system in mitosis and in the development of histological structure. Lissák dealt with the neuroendocrine regulation of physiological processes. Hetényi pointed out the role of „nervism“ in vegetative diseases as to a new line of approach in pathophysiology. Huszák referred to the relation between the diseases of the nervous system and the oxydative processes in the nervous system.. The debate

which followed adduced evidence that the nervous system has an increasing influence in changing our physiological aspects. The chairman Peter Bálint gave an account of the resolutions of the Soviet Academy of Science and an evaluation of the debate, again stressing the need for co-operation between physiologists and morphologists.

During the afternoon sessions over 40 lectures were delivered. Of these Gerendás dealing with electrone-microscopic investigations, Vályi—Nagy's on nucleic acid metabolism of bacteria exposed to the action of penicillin, Fodor's on the elucidation of the structure of amino alcohols, Ángyán's on the electrocephalographic examination of conditioned reflexes and finally Went's on the nervous origin of the counter-regulating mechanism should be mentioned. Special attention should be drawn to the lecture of László Haranghy — a scientist of our friends the Roumanian Peoples Democracy — dealing with his investigations on the development of tumors.

The lectures also involved problems dealing with circulation, myosine, nutrition, endocrinology, bacterial metabolism, toxicology, the biochemistry of the central nervous system, the reticuloendothelial system, etc.

On the last day the Society held its general meeting on which a resolution was passed to hold the next XVIII-th meeting at Budapest.

DIE XVII. WANDERVERSAMMLUNG DER UNGARISCHEN PHYSIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Die Ungarische Physiologische Gesellschaft hielt ihre XVIII. Wanderversammlung in Debrecen vom 6—8. September 1951. Die Tatsache, dass die Versammlung zum erstenmal unter der Leitung der Ungarischen Akademie der Wissenschaft stand, verlich ihr besondere Bedeutung.

Nach den Begrüßungsansprachen eröffnete Professor Lóránd Kesztyűs die Wanderversammlung. Der Referent des ersten Tages war Jenő Ernst, die Mitreferenten, Béla Issekutz sen. und Béla Issekutz jun., die ein zusammenfassendes Bild über die bestehenden Kenntnisse betreffs der Muskelaktivität gaben. Danach folgte eine Debatte. Der Vorsitzende Professor F. Bruno Straub hob die Notwendigkeit der Zusammenarbeit zwischen den Physiologen, Biochemikern, Pharmakologen und Morphologen hervor.

Am zweiten Tag referierten Péter Bálint und Pál Gömöri, Mitreferierende waren Ödön Kerpel-Fronius und Miklós Jancsó. Die Ersten berichteten über den gegenwärtigen Stand der Nierenphysiologie und Pathologie, während von den Letzteren, Kerpel-Fronius über die Nierentätigkeit im Säulingsalter Jancsó über die Ausscheidung der an Plasmaprotein-gebundenen Stoffe, einen Bericht gab. Die fruchtbare und auf hohem Niveau stehende Debatte lieferte den Beweis, dass auf dem Gebiet der Nierenforschung unsere Forscher dem Vorbild Sándor Korányi's treu geblieben sind, indem sie weiter beachtenswerte Erfolge erzielen. István Rusznyák als Vorsitzender betonte in seiner zusammenfassenden Rede dass in Ungarn auf dem Gebiet der Nierenforschung die experimentelle — und klinische Tätigkeit engverbunden ist.

Die Referenten und Mitreferenten des dritten Tages der Versammlung befassten sich mit dem „Nervismus“, und den auf diesem Gebiet in Ungarn erzielten Ergebnissen. Szentágothai berichtete über die Untersuchungen, welche die lenkende Tätigkeit des Nervensystems in der Zellteilung und der Entwicklung der histologischen Struktur beweisen. Lissák befasste sich mit der Neuroendocrinenregelung der Lebensprozesse. Hetényi berichtete über die Rolle des „Nervismus“ in

den vegetativen Erkrankungen als einer neuen Richtung der Pathophysiologie. Huszák hielt als Mitreferent eine Abhandlung über den Zusammenhang zwischen den Erkrankungen des Nervensystems und den Oxydationprozesse der Nervengewebe. Die darauffolgende Debatte wies daraufhin, dass in Ungarn der „Nervismus“ einen entscheidenden Einfluss in der Änderung unserer Ansichten über die Physiologie ausübt. In seiner Rede als Vorsitzender berichtete Péter Bálint über die Beschlüsse der Sowjetischen Akademie der Wissenschaft, bewertete die Debatte und betonte abermals die Wichtigkeit der Zusammenarbeit zwischen den Physiologen und Morphologen.

Während der Nachmittagssitzung wurden mehr als 40 Vorträge gehalten. Darunter sollen nur die folgenden erwähnt werden: Gerendás befasste sich mit Elektronmikroskopischen Untersuchungen, Vályi-Nagy mit dem Nucleinsäuremetabolismus der, der Einwirkung von Penizillin ausgesetzten Bakterien, Fodor mit der Klärung der Struktur der Aminoalkohole, Ángyán mit elektroenzephalographischen Untersuchungen der bedingten Reflexe und Went mit dem neuralen Ursprung der Gegenregulierung. Besonders soll der Vortrag von László Haranghy, eines Wissenschaftlers der befreundeten Rumänischen Volksdemokratie, über den Ursprung der Geschwülste betont werden.

Die Vorträge beschäftigten sich noch mit den folgenden Fragen: Blutkreislauf, Myosin, Ernährungslehre, innere Sekretionen, Stoffwechsel der Bakterien, Giftelehre, der Biokemie des zentralen Nervensystems, das Retikuloendotheliale System usw.

Am letzten Tag hielt die Gesellschaft ihre Generalversammlung welche den Beschluss fasste, dass sie die nächste XVIII. Wanderversammlung in Budapest halten wird.

LA XVII^{ME} ASSEMBLÉE DE LA SOCIÉTÉ HONGROISE DE PHYSIOLOGIE

La société hongroise de physiologie a tenu à Debrecen son XVII-me assemblée du 6 au 8 septembre 1951. Le fait que l'assemblée était organisée pour la première fois par l'Académie des sciences hongroise est d'une importance toute particulière.

Après les formalités d'usage l'assemblée fut inaugurée par le professeur Loránd Keztyűs. La 1-ere journée Jenő Ernst était le rapporteur et le professeur Béla Issekutz ainé et Béla Issekutz fils furent les co-rapporteurs, ils examinèrent les connaissances courantes concernant l'activité des muscles. Ces rapports furent suivis par un débat.

Le président professeur F. Bruno Straub accentua dans son résumé l'utilité de la collaboration des physiologistes, des biochimistes, des pharmacologues et des morphologues.

Au cours du second jour Péter Bálint et Pál Gömöri furent les rapporteurs et Ödön Kerpel-Fronius et Miklós Jancsó les corapporteurs. Les rapporteurs refererent sur les connaissances courantes relatives à la physiologie et à la pathophysiologie du rein. Le premier co-rapporteur, le dr. Kerpel-Fronius donna un aperçu de l'activité du rein dès la plus tendre enfance et le dr. Jancsó fit un rapport sur l'excréition des matières en rapport des plasma protéins. Le haut niveau de la discussion productive a démontré, que les collaborateurs spéciaux hongrois restaient fidèles aux excellents principes de Sándor Korányi. Le président István Rusznyák souligna, que les recherches en Hongrie concernant l'activité du rein, représente la synthèse fructueuse et l'aboutissement des résultats par des études aux cliniques et dans les laboratoires d'expérience.

La 3-ème journée, rapporteurs et corapporteurs débattirent le problème de „nervisme“ et les résultats obtenus en Hongrie jusqu'à présent. Szentágothai fournit des lumières utiles concernant les recherches faisant preuve du rôle essentiel du système nerveux en regard de la mitose et du développement de la structure histologique. Lissák s'occupa du neuroendocrine ragèment des procés physiologiques. Le prof. Hetényi donna du relief au rôle du nervisme dans les maladies végétatives révélant des nouveaux points de vue de la pathophysiologie. Huszák fit un rapport de la relation entre les maladies du système nerveux et le procés oxydant dans le système des nerfs. Le débat subséquent fournit des preuves, que le système nerveux a une influence croissante sur le changement de nos aspects physiologiques. Le président Péter Bálint fit un rapport détaillé sur les résolutions de

l'Académie des sciences soviétique et évalua les résultats du débat, réiterant la conviction ferme de l'utilité de la collaboration étroite des physiologistes et des morphologisies.

Il y eu quarante discours au cours de la séance de l'après midi. Parmi ces discours nous notons les rapports de Gerendás sur les recherches électrone-microscopiques et ceux de Vályi Nagy sur le nucléal acide métabolisme des bactéries exposées à l'activité de la péniciline, ainsi que ceux de Fodor sur l'éclaircissement de la structure des amine alcools, et de Ángyán sur l'étude électroencephalographique des reflexes conditionnés et — à la fin — de la conférence de Went sur la provenance nerveuse des mécanismes contre-régulateurs. Nous attirons une attention toute spéciale sur la conférence de László Haranghy — un des savants de la République Populaire amicale de la Roumaine, qui exposa ses recherches sur le développement des tumeurs.

On fit aussi d'autres conférences débattant des problèmes de l'importance spéciale, comme la circulation du sang, la myosine, la nutrition, l'endocrinologie, le métabolisme des bactéries, la toxicologie, la biochimie du système nerveux central, le système reticulo-endothelial etc.

La dernière journée fut consacrée au débat de l'assemblée générale admettant une résolution, selon laquelle la prochaine, XVIII-me assemblée sera tenue à Budapest.

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

Les Acta Medica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes 300 à 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits. autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante.

Acta Medica Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement es 60 forints par an.

On peut s'abonner à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux „Kultúra“ (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 45-790-057-50-032) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Medica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to:

Acta Medica Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

Correspondance with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica, is 60 forints a volume. Orders may be placed with „Kultúra“ Foreign Trade company for Books and Newspapers (Budapest, VIII. Rákóczi-út 5. Account No. 45-790-057-50-032) or with representatives abroad.

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

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfangs. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden:

Acta Medica Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen „Kultúra“ (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr.: 45-790-057-50-032) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Komissionären.

Ára: 32.— Ft

Index

F. Rényi—Vámos: Лимфатические сосуды почек. The lymphatic vessels of the kidney	1
F. Rényi—Vámos: Über die lymphogene Aszension der Pyelonephritis. Лимфогенная асцензия пиэлонефрита	7
A. Babics—F. Rényi—Vámos: Die aszendierende Pyelonephritis. О пиелогенном нефрите	15
A. Gyöngyössy—S. Németi—F. Kardos: Beiträge zur klinischen Bedeutung des Rh Faktors. Данные к клиническому значению резус-фактора	35
L. Váczy—J. Kubinyi—E. Scipadias—T. Sándor: Experimental researches concerning the effect of the endocrines on the endometrium-stroma. Экспериментальное исследование гормонального влияния стромы эндометрия	53
I. Bottyán: Klinische-Untersuchungen mit Granulom-Antigen. Клиническое исследование с гранулом-антигеном	63
K. Sipos—G. Jáksó. Versuche zur Erhöhung der durch BCG erreichten Tuberkulinüberempfindlichkeit Опыты повышения чувствительности на туберкулин с помощью ВЦГ	73
Ö. Kerpel—Fronius—I. Kovách—M. Horváth: Zur Prophylaxe der akuten diffusen Glomerulonephritis im Kindesalter. О профилактике острого инфильтрального гломерулонефрита в детском возрасте	83
D. Kassay: Pathologic respiratory mechanisms. Механизмы патологического дыхания	94
The second Korányi—Assembly. — Die zweite Korányi Wanderversammlung. Второе собрание имени Корани	111
The XVII.-th Meeting of the Hungarian Physiological Society. — Die XVII. Versammlung der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft. — XVII. собрание Бенгерского Физиологического Общества	123

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM
HUNGARICAE

ADIUVENTIBUS

A. BABITS, A. HAVAS, G. ILLYÉS †, Ö. KERPEL-FRÓNIUSZ, I. KÖRNYEI
Ö. RAJKA, I. RUSZNYÁK

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS III.

FASCICULUS 2



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1952.

ACTA MED.

ACTA MEDICA
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI
ZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY-U. 21.

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

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, 20—30 ív terjedelemben, több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

A közlésre szánt kéziratok, géppel írva, a következő címre küldendők:

Acta Medica, Budapest 62, Postafiók 440.

Ugyanerre a címre minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként (egy évre) belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadó«-nál (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankszámla 04.878.111-48), külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankszámla: 45.790.057.50-032 sz.), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

»Acta Medica« издает трактаты из области Медицинской науки на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Medica« выходит в брошюрах переменного объема (20—30 печатных листов); несколько выпусков объединяются в одном томе.

Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

Acta Medica, Budapest 62, Postafiók 440.

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Medica« — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет »Kultúra« (Budapest VIII, Rákóczi-út 5. Счет Банка № 45.790.057.50-032) или его заграницные представительства и уполномоченные.

THE CAUSE AND PATHOGENESIS OF KÖBNER'S PHENOMENON.

DERMATOSES DUE TO PEXIS*: THE PEXIDERMAS. PSORIASIS VULGARIS IS A PEXIDERMA.

By
M. MELCZER

From the Department of Dermatology, University Medical School of Pécs

Towards the end of the last century Köbner drew attention to the fact that stimulation of the apparently intact skin of patients suffering from psoriasis may produce specific lesions. These lesions appearing in the initial stage of efflorescence at the sites of irritation was already previously known to Rayer and Bateman. Köbner's chief, Hebra, also mentions in his book that on the skin of psoriatic where vesicants had been applied psoriatic foci may arise locally. It has long been recognized, already in the middle of the last century since Cazenave's findings, that in syphilis too corresponding to Köbner's phenomenon, the irritation of the skin may effect a specific change on the skin.

Later it was established that Köbner's phenomenon does not only occur in the case of syphilis and psoriasis. Following Pospelov's findings several investigators reported that in lichen ruber planus, on the sites of external irritations, characteristic changes could be detected (Clara Fischer, Bloch, Sellei, Stanka, Lewith, Holzapfel, Lomholt, Vigne, Keining, Zurbelle, and others). The same symptoms could also be observed in variola (Prowazek and Beaurepaire), in accidental vaccinia (Calmette-Guérin, Prowazek-Jamamoto, Gins), in pemphigus (Kreibich, Clara Fischer, Hruszek, Oppenheim) and in acrodermatitis continua (Bezecny).

In the last decades of the last century Tarnowsky attempted to apply the characteristic changes effected by stimulation of the skin for the diagnosis of syphilis. He believes that on the site of the inflammation caused by the caustic effect of Ricord's paste—even after weeks have elapsed—in both secondary and tertiary syphilis specific changes may occur. Although Tarnowsky's cauterisatio provocatoria has not proved useful for the diagnosis of syphilis, on the base of Neumann's and more recently Worm's and Schereschewsky's reports its existence must be accepted.

Recently Kreibich has dealt with Köbner's phenomenon. In erythema multiforme and nodosum he was the first to observe this phenomenon, which

* Extraor intracellular accumulation of microheterogenous and colloidal particles.

he first called *sensibilisation* and later *isomorphic skin* reaction. Later Clara Fischer a pupil of Kreibich investigated this phenomenon. She obtained 30 per cent positive results in lichen ruber acuminatus, planus, acute eczema, inflammations of the skin due to mercury, urticaria hemorrhagica, pemphigus vulgaris, dermatitis herpetiformis Duhring, erythema toxicum following burns, erythema multiforme and nodosum, psoriasis and papulonecrotic tuberculid.

In her opinion the kind and intensity of stimulation, needed to bring about the phenomenon, varies in different diseases. In pemphigus a slight pressure is sufficient, in eczemas gentle rubbing with dry cotton—wool, whereas in erythema nodosum only the intracutaneous injection of saline effected a response and finally in erythema multiforme, excoriation of the skin had to be applied. According to her the period of latency range between hours (pemphigus, erythema nodosum), days and even weeks (lichen planus).

The publications point to the fact that in the enumerated diseases of the skin Köbner's phenomenon occurs the most frequently in psoriasis. It is known that aside from the mechanically induced cases (Neumann, Kaposi, Barthélemy, Hallopeau, Kreibich) psoriasis factitia may also be brought about by chemical stimulation (Hebra, Halbron-Barthélemy-Brizard) associated with inflammations of the skin (Margarot-Rimbaud, Hallopeau-Gardner, Simon, Gougerot-Blum, Firman, Hallopeau-Roy), as well as in the cicatrices due to preventive vaccination against smallpox or associated with it, (Augagneur, Monier, Truffi, Bruhns, Beurmann, Gerson), and also on the sites of tattooing (Cazenave, Brodeir, Morris, Piffart, Wood, Nicolas-Favre, Lassar, Köbner, Kissmeyer).

It is interesting to note that as contrasted with Hebra's statement that Köbner's phenomenon can only be observed in individuals having previously suffered from psoriasis this change was already observed by Köbner as well as later by Rohé, Augagneur and also by Bettmann in entirely healthy subjects not having been affected by the disease.

At the beginnig of this century the following authors also report such cases : Small, Remenowski, Löwenfeld, Bloch, Parl, Kerckhoff, Cajkovac, Levi, Bizzozero, Mendes de Costa, Matras, Mienicki, Fessler, Kissmeyer, Keining, Zipersson, Müller, Zurhelle.

Köbner suggests that the phenomenon discovered by him is due to a mostly inherited, occasionally acquired, intrinsic disposition of the skin which may remain latent for some years. This is the reason why the skin reacts to external and internal irritation with the chronic inflammation called psoriasis. According to Neisser the specific syphilitic changes can be attributed to the growth of the latent spirochetas increasing in number locally as a result of the irritation.

Pasini holds the view that trauma effects a formation of new cells showing weak or no immune properties which may cause specific syphilitic changes on the site of the trauma.

However, the experiments of Clausen, Igersheimer and Tumpeer in rabbits did not support the suggestion that the trauma brings about a locus minoris resistentiae for the settling of the circulating spirochetas of the blood. In his experiments the trauma was only effective on sites in which the spirochetas were latent in the tissue.

According to Michael in secondary syphilis spirochetas may circulate in the blood, whereas the trauma itself may be associated with rupture of the vessels leading, of course, to the development of secondary phenomena. But he also believes that possibly the trauma causes a change in the state of equilibrium prevailing between the spirochetas and the tissue.

In the opinion of Lipschütz lichen ruber factitius or psoriasis factitia induced by Köbner's phenomenon, after a latency ranging between 8—12 days, cannot be identified with the reaction due to various irritations occurring in patients with eczema and inflammations of the skin developing without latency within the course of a few minutes or hours. He is also doubtful as to whether the artificial blister appearing in pemphigus vulgaris on the site of irritation is identical with the phenomenon which can be observed in psoriasis and lichen ruber.

This author also detected the affinity of certain viruses to the skin which was experimentally supported. Burnet and more recently Lipschütz have shown that if from lesions of epithelioma contagiosum the virus containing suspension is intravenously injected in poultry, after a short period of latency, specific changes are brought about on the sites which have undergone a slight trauma.

For example Lipschütz succeeded in causing only unilateral specific changes in an animal by the plucking of feathers, whereas the side without trauma remained quite intact.

Calmette and Guérin have already noted at the beginning of this century that vaccinia injected intravenously into the rabbit does not induce any changes, whilst following shaving the abdominal skin characteristic pustules containing virus developed within 24 hours which could be reinoculated. Prowazek and Jamamoto epilated rabbits with calcium hydrosulphide and irritated their skin with emery and scarification. 30 minutes following the intravenous injection of the vaccinia, definitive changes occurred, which overlapped in the fourth hour, and was successfully reinoculated into a rabbit's cornea.

Later Gins attained the same results on the cornea of the rabbit pretreated with vaccinia and then scarified.

By virtue of these analogies Lipschütz endorsed the opinion that psoriasis is a specific infection caused by dermatotropic virus, however, he did not even attempt to interpret the mechanism of the phenomenon.

Weyl attributes Köbner's phenomenon in psoriasis to an inherited weakness of the nervous centres directing and regulating the nutrition of the skin.

Levi also succeeded in bringing about such a phenomenon in regressive psoriatic foci. According to him the phenomenon depends on a stable internal factor requiring some kind of secondary circumstances, e. g. a mechanical effect. Mienicki believes that the skin of psoriatic patients is allergic causing the skin to respond to irritation with specific psoriatic lesions.

Bizzozero on the other hand, did not succeed in inducing Körner's phenomenon on the cured parts. On the internal part of psoriasis figurata new foci also failed to develop even after scarification. He believes that the phenomenon ensues only if a *fairly severe inflammation prevails in the papillary body*.

Kreibich holds the view that in the event of a trauma the known or unknown virus *adhere to the irritated vessels*, or that the chemical substances, toxins, heterogenous proteins *exert a stronger effect* along the irritated vessels. Angioneurotic influences also commonly develop in areas with an abundant blood supply.

The similar behaviour of mycobacterium tuberculosis is also well known. Subsequently to intracardiac injections Lewandowski succeeded in effecting metastases of the skin on previously shaved areas of the body. He is of the opinion that shaving creates *locus minoris resistentiae*. In the skin of unshaved animals the infection failed to develop. More recently Inga Saeves carried out investigations on the same lines in animals with pathogenic hyphomycetes. Already several authors have attempted to induce infectious metastases in the skin by the intravenous injection of hyphomycetes, however, all these attempts failed (Quinque, Elsenberg, Sabrazès, Carini, Stavino).

Of eight guinea-pigs of Saeves, injected intracardially with the spores of achorion quinqueanum seven, and of three infected with trichophyton gypsum two, developed lesions on the shaved parts of the body. As she observed simultaneous infections, also on unshaved portions of the body she thinks it an doubtful whether trauma plays a significant role in the bringing about of metastases of the skin.

Apart from a few subsequent successful experiments which are difficult to evaluate correctly (Masia, Jessner and Hoffmann). Kogoj was the first to reinvestigate the correlation between infectious metastases of the skin and irritation. He used pathogenic hyphomycetes (achorion quinqueanum and trichophyton) gypsum which had already successfully been applied in guinea-pigs and rabbits by Saeves.

A suspension of spores, separated from the suspension of the fungi by centrifuging, was injected intracardially. One rabbit and 20 guinea-pigs were used for the experiment. Only in two guinea-pigs did the infection fail to develop on the site of irritation. In 15 animals (83 per cent) specific lesions containing fungi developed only in the infected areas. Methods used for irritation were the following : shaving of the skin, suction of the skin with a Bier-bell, irritation

with emery, circumscribed excision applying surgical clamps, incision, rubbing with crotone oil and ultra-violet radiation. In seventeen per cent of the animals lesions also developed simultaneously or subsequently on the parts of the body not having been irritated, however, the irritated ones always showed more intensive changes.

According to Kogoj various factors may be involved in the mechanism of the infection in the area of the irritation. The vessels dilate on the congestive and/or actively hyperemic inflamed parts, the tissues receive more blood and may become slightly oedematous. Thus more spores can penetrate into this area adhering possibly more easily to the irritated endothel and eventually penetrating slowly through the walls of the vessel. The stronger the inflammation

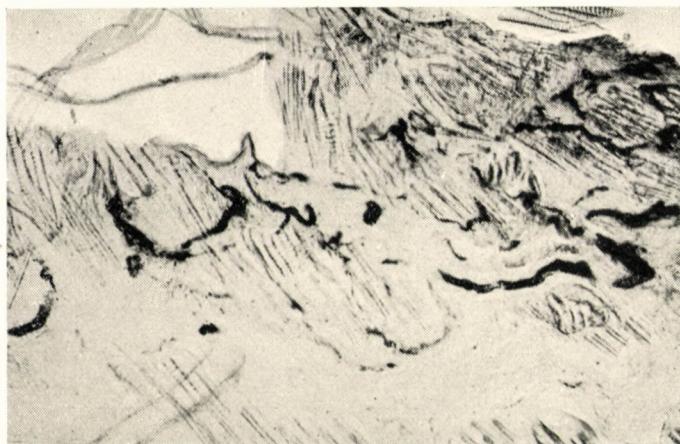


Fig. 1. White rat. Two ml. of diluted gelatinous Indian ink were injected into the artery of the thigh of the lower limb previously washed with a Tyrode's solution, subsequently the skin of the anterior surface of the thigh was irritated for 30 seconds by pressing with a test-tube containing water heated to 80°C.

The endothelial cells of the small vessels stored the Indian ink granules in the irritated area.

the greater the change in the wall of the vessel apparently also causing more significant clinical changes. As to the reason why the same animal only develops changes along the more intensively irritated parts he could offer no explanation. He assumes that the adhering of a smaller quantity of spores on the sites of irritation is not sufficient for an infection to develop. He suggests like Adelsberger and later Saeves that on the sites of irritation the antibody production is more enhanced rendering the adherence of the spores in this area more likely. However, like Saeves he did not either succeed to detect the components of the spores in the vessels in the histological picture or to demonstrate their penetration into these tissues.

Truffi, in more recent experiments, injected spores containing Indian ink intravenously in his animals and was able to observe the penetration of the spores together with that of the Indian ink granules into the tissue. Kogoj states that this finding supports his theory of filtration.

I attempted the investigation of Köbner's phenomenon among others with hyphomycetes myself. To compare my experiments with those of Saeves and Kogoj mentioned above achorion quinqueanum and trichophyton gypseum were applied. More than 70 rabbits and 147 guinea-pigs were used for the experiments. It has long been recognized that shizomycetes migrating in an electric field have a negative charge and proceed to the anode in the course of cataphoresis. *It could be established by these investigations that in the presence of serum the spores of achorion quinqueanum and trichophyton gypseum asterioides also have a negative charge.*



Fig. 2. Pexis of the Indian ink granules on the area of the skin irritated by heat. The endothelial cells turned black following the storage of the Indian ink granules.

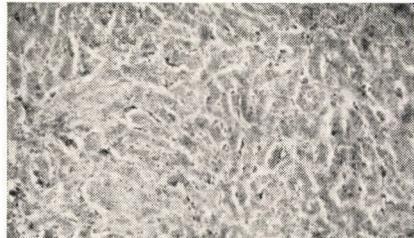


Fig. 3. Rabbit liver four days after the intravenous injection of a suspension of staphylococci. The Kupffer cells exhibit intense storage of cocci.

In two groups of 30—30 guinea-pigs, respectively, the intracardiac injection of achorion quinqueanum and trichophyton gypseum resulted in the development of the infection in 13 and 7 per cent, respectively, also on the non-irritated skin, however, *on a thorough investigations of the sites, in about 70 per cent, mark of an external mechanical trauma could be observed (bites, injuries, deficiency of hairs caused by tying and cicatrices).*

The experiments were then repeated employing plucking of the hair, shaving, burning, freezing, rubbings with crotone- and mustard oil and xylole, simultaneously histamine was injected intracutaneously. *70—90 per cent of the intracardially injected spores adhered to the sites of irritation the percentage depending upon the kind of irritation, the quantity of the injected suspension of spores and the manner of injection, clinical changes resulted within three weeks.* In 23 per cent of the non-irritated areas fungous changes developed. In rabbits the intravenous injection of spores caused the development of specific lesions in 28—50 per cent, the percentage also depending on the irritation.

In addition to the effect of the spores of hyphomycetes the accumulation effected by various irritations of the skin with staphylococci, Indian ink, trypan blue, trypan red, trypan yellow, Congo red, prontosil and caesiummeosinate were also examined. (Fig. 1—3.)

The investigations of my co-worker Gróf have shown that the effect of the irritations on the accumulation of colloids varies exceedingly according to the period and intensity of the irritation.

According to my experiments the competition of irritations — as described by Kogoj in the case of multiple irritation — ensues also following intravenous administration of colloids in the case if small amounts of the colloid is injected, and if the intensity and duration of the irritation varies.

It could be concluded from the investigations mentioned above that there exists a definite correlation between trauma and the hematogen metastases. If sus-

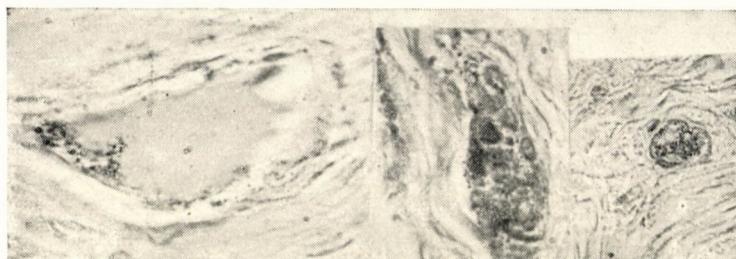


Fig. 4. Accumulation of the spores of achorion quinqueanum in the small vessels of the skin of a rabbit in the area of irritation induced by heat after the intracardial injection of living spores.

pensions of pathogenic hyphomycetes are injected into animals intracardially, intravenously, intraperitoneally or subcutaneously hematogen metastases develop mostly only on irritated surfaces of the skin, and in the event of disseminations forming on non-irritated areas the former are always more marked and extensive than the latter. In the majority of the non-irritated sites showing metastase, however, some traces of unintended irritation could also be detected (bite or other injury).

According to my opinion the essential factor determining Köbner's phenomenon can only be elucidated by physicochemical means. As experimental evidence has proved that on the sites of irritation the behaviour of the fungi components, microorganisms and Indian ink belonging to microheterogen systems not exceeding 0,1 mm. obeys the same laws as that of the electro-negative benzidine dyes in colloid state not exceeding 500 m μ , all data concerning the accumulation and storage of substances of such orders of magnitude can also be used for the interpretation of Köbner's phenomenon.

The recognition of Köbner's phenomenon, also termed Kreibich sensitisation, locus minoris resistentiae, or isomorphous phenomenon of the skin, which

can be observed in various diseases, being identical with the pexis of the electronegative benzidine dyes — well known from vital staining — on the sites of irritation, affords quite new line of approach for the elucidation of both the phenomena of irritation as also of the mechanism of the diseases.

Examinations covering a period of several decades furnished the data leading to our present knowledge concerning the accumulation of circulating bilirubin (Schürer, Klein, Jadassohn), introduced Congo red (Ebbecke, Hoff, Leszczynski and Blatt, Adlersberg and Perutz, Sannicandro, Czernitzki), as well as that relating to caesium-eosinate (Gougerot and co-workers), trypan blue (Ebbecke, Hirschfelder, Menkin, Rocha e Silva, Kreibich, Ridgon, Weatherby—Tainter—Throndson, Lehman), Indian ink (Huggins, Kwiatowski), iron sugar (Kwiatowski), lithium carmine (Ishikawa) on the sites of different skin irritations due to various chemical agents, e. g. about the accumulation in artificially produced urticaria (Adlersberg-Perutz). Hoff, Klein, Ebbecke believe that the increase of the permeability of the capillaries plays an important role in the development of the accumulation, whereas Adlersberg and Perutz hold the view that the increase in the protein content of the area is significant, as then it was already known that the electro-negative colloidal benzidine dyes circulating freely in the blood stream combine with the proteins thus rendering possible their migration through the walls of the vessel. Flarer attempting to explain this phenomenon also assumes an enhanced activity of the walls of the blood vessels, this assumption was also endorsed by Czernitzki and later by Kwiatowski. Leszczynski, although only uncertainly even postulates that accumulation is due to the effect exerted by histamine on the histiocytes.

By virtue of the fundamental studies of Eppinger and Ebbecke, but mainly owing to those of Lewis and Grant it was already commonly recognized in the early thirties that irritation of the skin effects the sudden liberation of the histamine-like H substances, but loosely bound to the cells of the skin, bringing about the Lewis' triple response: hyperaemia, swelling causing urticarial patches, and around them owing to the nervous effect exerted on the arterioles the formation of a faint hyperemic halo. According to Schulemann the resulting accumulation is related to phagocytosis, obeying the laws of adsorption.

Among recent workers Jancsó and his co-workers have contributed interesting data concerning the pexis of Indian ink, colloidal gold, or mercury-sulphide. They observed in cats and rats that the rubbing of an ointment or solution of histamine into the skin results in the endothel of small capillaries and veins aquiring in a few minutes the reticulo-endothelial property of binding and accumulating colloids, which phenomenon is also well detectable by the naked eye owing to the storing of Indian ink. Irritations causing endogen histamine to be liberated similarly activate the endothel lining of the minute blood vessels. Later Jancsó definitely established that histamine is the physiological activator of the reticuloendothel.

On the base of his experiments Menkin refuses to accept the role attributed to histamine in the accumulation of electro-negative dyestuffs. In his opinion lencotoxine a crystallizable protein substance, liberated from the leucocytes, effects the storage. Recently Fekete, Sóvári and Szodoray pointed out that neoantergane in rabbits did not prevent the storage of intravenously injected lithium carmine on the sites of irritation which suggests that the accumulation of this colloidal dyestuffs in this area may not be due to histamine.

Already Bechhold observed that proteins are capable of binding certain dyestuffs. Whereas Bennhold demonstrated by the means of cataphoresis that a great deal of non-electrolytes occurring, or introduced, into the organism is bound to proteins, usually to albumin, effecting a change in the electric properties of them. In experiments with cataphoresis the more coarsely dispersed alkaline night-blue bound to carrier proteins also migrated to the anode, just as the less coarsely dispersed negative naphtol-yellow did.

According to our investigations Köbner's phenomenon which can be observed in some diseases of the skin is identical with the accumulation of substances in suspensions or colloid state termed colloidopexis, known from vital dye processes.

The hyphomycetes and shizomycetes, entering the blood stream and obviously also the viruses are bound to the blood carrier proteins, mainly to the albumin, like inanimate colloidal and microheterogenous particles, may have been changed their electric charge, they become negative after the binding, and as shown in numerous experiments, accumulate on the sites of irritation of the skin within a few minutes. The accumulation seems to be due to the change in the permeability of the walls of the vessels, however, the mechanism of this process is as yet not quite clear. If Menkin's leucotaxine or Lewis' H substances induce this change is to date still open to debate, not changing, however, the result of the experiment that on the sites of irritation the substances of microheterogen and colloidal size, circulating in the blood stream, accumulate.

According to the currently most generally accepted view of Lewis the tissue substances loosely bound to the cell proteins on the sites of irritation are suddenly liberated thus enhancing the permeability of the capillaries in that area. The colloidal dyestuffs move towards the extracellular space, whereas in suspensions it can be shown that these materials will be accumulated after having been adsorbed on the surface by endothel cells changed in a reticuloendothelial-like manner into storing cells (Jancsó).

Dermatoses due to Pexis, the Pexidermas.

However, Köbner's phenomenon which is reproducible by model-experiments also clarified the mechanism of those skin diseases in which an isomorphous skin phenomenon occurs. According to the author of the present

paper Köbner's phenomenon also demonstrates that in the diseases in which it develops the pathogenic agent must be a microheterogen, or colloidal sized micro-organism or chemical substance.

Therefore, all skin diseases due to various pathogenic agents but to the same mechanism can in general be termed pexigen diseases. Among these the pexidermas are those which attack only the skin, whereas Köbner's phenomenon and the elementary changes of the skin are pexides.

The formation of the pexidermas occurs in several stages. Of these stages at least four or five are fairly well known by virtue of analogies obtained from vital staining. In the first stage the microheterogen sized microbe or suspended chemical substance, or the colloidal sized virus or chemical substance respectively, introduced into the blood stream, combine with the carrier proteins of the blood. The second stage is not yet sufficiently elucidated as our knowledge about the development of scarlatiniform and morbilliform exanthema is still limited. Possibly the effecting agent remains in the transitorily occluded capillaries of the skin and is adsorbed by the walls of the vessels, probably in patches according to the branching of the end arteries. In the third phase the ectotoxins of microbes, or chemical substances exerting a chemotactic action, may effect the liberation of H-substances enhancing the permeability of the vessels. Thus giving rise to a change in the permeability and adsorption of the capillaries enabling the substances of colloidal size to penetrate into the extracellular space, whereas the microheterogenous sized components may be phagocytized by the cells of the walls of the vessels adopting a reticulo-endothelial-like character.

The investigations of Kwiatowski, Janesó and Törő have shown that the microheterogen sized suspensions eventually also gain access from the walls of the vessels to the extracellular space where they can be stored by histiocytes. On accumulation of pathogenic germs a mass infection arises in the 5th stage, infection sets in and clinical symptoms develop. Also in the case of the aggregation of chemical substances exerting a chemotactic effect and causing inflammations the characteristic change of the skin develops after a shorter or longer period of latency.

Considering its manner of evolution psoriasis vulgaris is also a pexiderma.

As, however, analogies deduced from animal experiments cannot be applied without reserve to humans it seems advisable e. g. also to establish at the development of psoriasis factitia, corresponding to Köbner's phenomenon whether tissue substances actually enhancing the permeability can be detected on the site of irritation and in the subsequent focus.

According to present knowledge there is only one possibility to accomplish this : the pexis of electro-negative vital dyes introduced into the blood stream. In order to carry out routine clinical investigations of the function of the reticulo-endothelial system the Adler-Reimann test with Congo red is widely used.

In the years between 1926—30 trypan blue was administered for therapeutical purposes to thousands of cancer patients, whilst French workers favour the application of caesiumeosinate for desensibilization.

Tainter, Thronson and Lehmann, later also Weatherby, found this method appropriate for the estimation of degree of inflammation. Jancsó too endorses the view of this process being one of the most sensitive means for the detection of histamine.

In the cases of psoriatic patients voluntarily undergoing the treatment particularly after the application of trypan blue, the storage of the dye

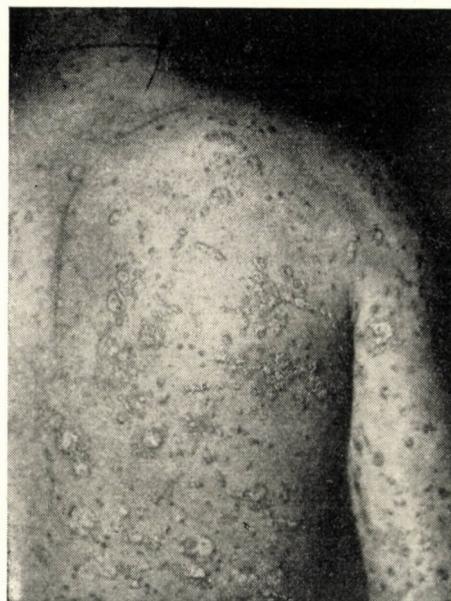


Fig. 5. Köbner's phenomenon in psoriasis. Psoriasis factitia proceeding in lines along the scratches. On injecting trypan blue, blue patches could be detected mainly on the posterior surface of the arm, but also on the trunk of the apparently intact skin due to the pexis of the trypan-blue.

on the site of irritation could already be detected within a few minutes showing that *prior to the development of psoriasis factitia substances enhancing the permeability of the vessels are liberated in the area of the irritation* again pointing to the fact that psoriasis factitia really develops *in a pixinogen manner*.

However, the procedure also served to clarify the mechanism effecting the development of spontaneously occurring *psoriasis vulgaris* not induced by any detectable irritation. In our patients the psoriatic foci remained colourless subsequently to intravenous injection of benzidine dyestuffs, whereas in 15—30 minutes on the apparently intact skin sites — entirely free from rash — multiple smaller

and larger dark blue dye patches arose turning after some hours into a lighter slate blue colour. On the site of some of these patches the erythematous squamous changes characterising psoriasis could be observed after 8—12 days proving in the author's opinion that psoriasis itself is also due to pexis. (Fig. 5, 6.)

As, of course, pexidermas may be effected by viruses as well as by chemical substances further investigations must be carried out to elucidate the origin of psoriasis.

On summarizing these facts it can be established that all diseases in which Köbner's phenomenon or Kreibich's isomorphous skin phenomenon occur may be due to a wide variety of factors. The symptom can be detected in non-infectious



Fig. 6. On the back of a psoriatic patient 15—20 minutes after the intravenous injection of trypan blue the apparently completely intact skin exhibited faint, and on other areas darker patches, due to the storage of trypan blue. The psoriatic foci themselves did not accumulate the benzidine dyestuff.

diseases in those resulting from metabolic disorders and chemical substances, as well as in infectious illnesses which may be associated with allergy or merely with toxic effects.

Whatever differences there also may be in the causes of these disorders the pathomechanism bringing about Köbner's phenomenon which may be observed more or less frequently in the diseases is always the same.

This symptom is invariably induced, always on the irritated sites of the skin, by microheterogen elements ranging between 0,1 mm. to 500 μ in size, as well as by colloidal dispersed elements not exceeding 500 μ , i. e. by micro-

organism (hyphomycetes, bacteria, viruses), chemical substances, or metabolic products owing to the pexis of the suspended or colloidal substances known from vital staining processes, termed by the French as colloidopexis.

Thus the diseases in which Köbner's phenomenon occurs all originate pixinogen. Those only attacking the skin can be termed pexidermas and Köbner's phenomenon itself poxide.

In one of the most important pexidermas, psoriasis vulgaris, it could be demonstrated by storage of intravenously injected benzidine dyestuff that the dyestuff do not only accumulate on the irritated sites resulting later in psoriasis factitia, but also on some of the apparently completely intact areas of the skin of psoriatics exhibiting multiple patches of various size. Although this finding has decisively proved the patho-mechanism of the origin of psoriasis its cause has not yet been elucidated, as microheterogen, as well as colloidal sized living organisms and lifeless substances may all effect the development of pexidermas.

Thesaurismoses and pexidermas have many characteristics in common, yet these diseases differ essentially. In the former the pathologic storage of some compounds occurring also in the healthy organism, even easily detectable to the naked eye, in unusually large amount is striking. On the other hand in the pexidermas the storage is not a conspicuous feature of the syndrome — as this can at most be of microheterogen extent not exceeding 0,1 mm., — the outstanding one being the defensive phenomena attempting to eliminate the accumulated substance, and the accumulated substance itself may be a pathogenic germ often not even occurring in the healthy organism.

REFERENCES

- Adlersberger D. und Perutz, A. : Klin. Wschr. 11, 492, 1932.*
- Bechhold H. : Z. f. physik. Chemie 60, 257, 1907.*
- Bennhold H. — H. : Sitzber. Ges. Morph. u. Physiol. Münch. 36, 93, 1925. — Z. exper. Med. 49, 71, 1925. — Kolloid Z. 43, 328, 1927. — Erg. inn. Med. 42, 326, 1932.*
- Bettmann S. : Münch. Med. Wschr. 1899, Nr. 15. Ref. Monatsch. f. prakt. Dermat. 29, 277, 1899.*
- Beurmann L. de : Ann. de Dermat. 45, 67, 1904.*
- Bezecny R. : Arch. f. Dermat. 171, 385, 1935.*
- Bizzozero E. : Ann. de Dermat. 73, 510, 1932.*
- Bloch Br. : Schweiz. med. Wschr. 58, 366, 1928.*
- Bruhns C. : Berl. Dermat. Gesell. 6. II. 1900. — Ref. Monatseh. f. prakt. Dermat. 30, 325, 1900.*
- Burnet Et. : Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906. Lipschütz nyomán.*
- Cajkvac S. : Derm. Wschr. 1930. II. 1429.*
- Calmette A. : et Guérin, G. : Ann. Inst. Pasteur, Paris 15, 160, 1901.*
- Carini : Le Sperimentale 1891. Saeves nyomán.*
- Czarnetzki : C. r. Soc. Biol. 127, 122, 1938.*
- Ebbecke U. : Klin. Wschr. 2, 1341, 1923. — Klin. Wschr. 2, 1725, 1923.*

- Elsenberg A.* : Arch. f. Dermat. 21, 179, 1889.
Eppinger H. : Die Permeabilitätspathologie. Wien, Springer, 1949.
Fekete, Sóvári és Szodoray : Dermat. Társulat ülése 1950.
Fessler A. : Dermat. Z. 69, 24, 1931.
Fischer Clara : Arch. f. Dermat. 153, 318, 1927.
Flarer Fr. : Giorn. ital. Dermat. 73, 1537, 1568, 1932.
Gerson H. : Berliner dermat. Gesellschaft 1. VII. 1902.
Gins H. A. : Beitr. z. Pathogenese u. Epidemiologie d. Infektionskrankh. Leipzig 1923.
Gougerot H. et Albeaux-Fernet, M. : Bull. soc. franç. Dermat. 40, 1312, 1933.
Gougerot H. et Blum, P. : Bull. soc. franç. Dermat. 35, 909, 1928.
Gougerot H., Peyre, Ed. et Lévy, Francois Bernard : Bull. soc. franç. 38, 1325, 1931.
Gróf, P. : Dermatologica 90, 105, 1944. — Acta derm. vener. 25, 289, 1945.
Halbron — Barthélémy, R. et Brizard : Bull. soc. franç. Dermat. 30, 250, 1923.
Halloreau, H-Gardner : Bull. soc. franç. Dermat. 10, 1899, 216.
Hebra F. : Hautkrankh. Erlangen 1860.
Hirschfelder A. D. : Dermat. Wschr. 1933. II, 1751.
Hoff F. : Z. f. klin. Med. 102, 745, 1926.
Holzapfel H. : Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechtskrankh. 52, 488, 1936.
Hruszec S. : Rev. franç. Dermat. 12, 85, 1936.
Huggins Ch. : J. of exp. Med. 64, 275, 1936.
Igersheimer J. : Jadassohns Hndb. XVII,2, Berlin, Springer 1928.
Ishikawa R. : Mitt. med. Akad. Kyoto 24, 909, 1938.
Jadassohn J. : Dtsch. med. Wschr. 51, 1544, 1923.
Jancsó M. : Magy. Orv. Archiv. 42, 367, 1941. — Orvosok Lapja 3, 1025, 1947.
Jancsó M.—Dirner, Z., Bordás, S. és Csefkó, I. : Ref. Orvosi Hetilap 84, 615, 1940.
Jessner M. : Archiv. f. Dermat. 144, 139, 1923.
Kaposi M. : Pathologie u. Therapie d. Hautkrankheiten 1887.
Keining E. : Zentralbl. f. Haut. u. Geschlechtskrankh. 56, 360, 1937.
Kerckhoff J. H. P. von : Beitr. z. Kenntniss d. Psoriasis vulgaris etc. Leipzig, Hirzel, 1929
Kissmeyer M. A. : Ann. de. Dermat. 5, 1085, 1934. — Dermat. Z. 2, 657, 1936.
Klein O. : Med. K. 17, 613, 1931. §
Kogoj Er. : Arch. f. Dermat. 150, 333, 1926. — Arch. f. Dermat. 154, 463, 1928.
Köbner H. : Jahresb. d. schles. Gesellsch. f. Vaterl. Cultur 1872. — Vierteljahresschr. Dermat. 8, 559, 1886. — Vierteljahresschr. f. Dermat. 9, 203, 18. — Berl. kl. Wochenschr 15, 631, 1878.
Kreibich, C. : Arch. f. Dermat. 146, 14, 1924.
Kwiatowski, St. L. : Arch. f. Dermat. 171, 440, 1935.
Lassar, Osc. : Berl. dermat. Gesell. 5, III. 1895.
Leszczinsky, R. v.—Blatt, O. : Arch. f. Dermat. 157, 264, 1928.
Levi, J. : Giorn. ital. Dermat. 72, 669, 1931.
Lipschütz, R. : Arch. f. Dermat. 127, 849, 1911.
Lewandowsky, F. : Biol. Abt. d. ärztl. Vereins in Hamburg, Sitz. von 24, III. 1914. — Ref. Münch. med. Wschr. 66, 961, 1914.
Lewis, Th. : Die Blutgefäße der menschl. Haut. Berlin, Karger, 1928.
Lewis, Th. and Grant, R. T. : Heart, II, 209, 1924.
Lewith, R. : Dermat. Wschr. 1933. II, 1751.
Lomholt, S. : Dermat. Wschr. 1936, II. 22.
Masia, A. : Giorn. ital. delle mal. ven. e pelle 1924; Ref. Dermat. Z. 45, 117, 1925.
Matras, A. : Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechtskrankh. 46, 413, 1933.
Mendes de Costa, S. : Ceska Dermat. Samberger-Festschr. 1934. 224.

- Menkin V.*: J. of exper. Med. 50, 711, 1929. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 47, 456, 1941.
- Michael M.*: Jadassohns Hndb. XV/2, 167, 1929.
- Mieniczki M. de & C. Ryll-Nardzewski*: Ann. Dermat. 75, 499, 1934.
- Morris M.*: Monatsh. f. prakt. Dermat. 9, 225, 1882.
- Müller M.*: Über das Köbnersche Phänomen bei der Psoriasis, Lausanne, Diss. 1934.
- Neisser A.*: Beitr. zur Syphilisforschung, Berlin, 1911. — Bericht über die in Breslau und Batavia ausgeführten Arbeiten zur Einforschung der Syphilis. Berlin, Springer, 1911.
- Neumann I.*: Allgemeine Wiener med. Zeitung 1877. Cited by Lipschütz.
- Oppenheim M.*: Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechtskrankh. 46, 413, 1933.
- Piffart*: J. of cut. a. ven. diseases 1883, 119.
- Prowacek S. v. und Beaupaire-Aragao*: Mem. d. Inst. Osw. Cruz 1909. Cited by Lipschütz.
- Prowacek S. v. und Jamamoto*: Dtsch. med. Wschr. 1909, Cited by Lipschütz.
- Remenowsky F.*: Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechtskrankh. 13, 332, 1924.
- Ridgon R. H.*: J. of cutan. a. ven. Diseases, 1883, 161.
- Rocha e Silva M.*: Nature. Lond. 145, 591, 1940.
- Rohé G. H.*: J. of cutan. a. ven. Diseases, 1883, 161.
- Sabrazès J.*: Ann. de Dermat. 1893, 414.
- Saeves, Inga*: Arch. f. Dermat. 121, 161, 1916.
- Sannicandro, G.*: Arch. f. Dermat. 170, 269, 1934.
- Schereshevsky, I. und Worms, W.*: Arb. ksl. Gesundh.-amt. 4, 112, 1912.
- Schürer, J.*: Dtsch. med. Wschr. 18, 593, 1922.
- Sellei J.*: Börgyógy. Szemle 10, 4, 1932.
- Simon O.*: Die Localisation d. Hautkrankh. Berlin, 1873. Hirschwald.
- Small, W.*: Edinb. med. J. 26, 51, 1921.
- Stanka, H.*: Wien, med. Wschr. 1934. II. 1350.
- Stavino*: 13, Cong. int. de méd. Paris 1900. Section de Dermat. 435. Cited by Saeves
- Szodoray L., Sóvári és Fekete*: Korányi, vándorgy. 1951. Pécs.
- Tainter M., Thronson A. H. and Lehman A. J.*: Proc. soc. exp. Biol. a. Med. 36, 584, 1937.
- Tarnowsky B.*: Vierteljahrsschr. f. Dermat. 4, 19, 1887.
- Truffi G.*: Bol. Inst. Sieroter. milan. 10, 11, 1931.
- Truffi M.*: Gazetta med. Torino 1889. — Cited by Paschen (Jadassohn's Handb. II. 9132.)
- Tumpeer L.*: J. amer. med. Assoc. 78, 185, 1922.
- Vigne P.*: Bull. soc. franc. Dermat. 43, 669, 1936.
- Weatherby J. H.*: J. Labor. a. clin. Med. 25, 1199, 1940.
- Weyl A.*: Psoriasis. Ziemssen: Hndb. d. spec. Pathol. u. Therapie. Leipzig. W. Vogel 1883. Bd. 14. S. 493.

М. Мельцер

ПРИЧИНА И СПОСОБ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИМПТОМА КАБНЕРА

Р е з ю м е

С целью изучения симптома возбуждения Кабнера или, по другому названию, изоморфного явления раздражения Крейбиха, автор производил на 70 кроликах и 156 морских свинках опыты с введением нитьевидных грибковых спор (*trichophyton gypseum* и *achorion Quinckeapium*), стафилококков, туша, бензидиновы краски, конгорота, прон-тозила. Эозината цезия. Опыты показали, что введение патогенных для животного нитьевидных грибковых спор в сердце, в вены, внутрибрюшинно или подкожно в преобладающем большинстве случаев (7 — 90 проц.) вызывает одновременно метастазы на коже

на месте, где одновременно или предварительно имело место раздражение. В тех случаях, когда метастазы возникали в местах, не подверженных раздражению, во многих случаях можно было установить наличие ненамеренного раздражения (укуса, травмы). Согласно этим исследованиям явление Кэбнера тождественно известному из витальной окраски пексису.

Попадающие в русло крови живые или неживые микрогетерогенные частицы меньше 0,1 мм и колloidно-дисперзные частицы меньше 500 миллиграмм связываются главным образом с огромными молекулами альбуминов в кровяной плазме, в результате чего меняются и электрические свойства положительно заряженных частиц. Положительно заряженные дисперсированные частицы тоже принимают отрицательный заряд и связанные с белками частицы уже через несколько минут накапливаются на раздраженных участках кожи. Причину накопления нужно искать в изменении проницаемости сосудистой стенки, причину которого мы еще точно не знаем. Играют ли в этом главную роль «вещества Н» Льюиса, лейкотаксин Менкина или, в какой-нибудь форме, нервная система (Риккер, Сперанский, Быков) хотя и спорно, но это ни в коей мере не меняет результаты повторяемых в любом количестве опытов, согласно которым на раздраженных участках кожи накапливаются циркулирующие в крови микрогетерогенные и колloidные размеров вещества.

Феномен Кэбнера показывает однако и то, что при всех заболеваниях, при которых наблюдается это явление (*psoriasis vulgaris*, *lichen ruber*, *erythema nodosum*, *erythema multiforme*, *herpes simplex*, *variola*, *variola-vaccina*, *erythematodes chronicus discolides etc.*) возбудитель должен быть микрогетерогенной частицей меньшей 0,1 мм или живой или неживой накапливающей частицей размеров меньше 500 миллиграмм. Эти заболевания различной этиологии, но одинакового патомеханизма автор называет пексисмозами, а действующие на кожу-пексидермами. Само явление Кэбнера соответствует изменениям кожного заболевания и может быть названо пексидом.

Страдающим чешуйчатым лишаем больным, добровольно согласившимся на проведение опыта, автор после внутривенного введения конгората, лучше всего после трипановой синьки наблюдал, что псoriатические узелки оставались бесцветными, но на кажущейся здоровой коже больного, после внутрикожного введения гистамина, под влиянием царапания иголкой или под влиянием небольшого ожога, за несколько минут наступало накопление краски, доказывая этим, что перед наступлением *psoriasis facitiae* на месте раздражения имеется изменение проницаемости сосудов. На кажущейся здоровой коже больных чешуйчатым лишаем, одновременно возникли пятна краски, на месте которых через 8—14 дней возникла характерная псoriатическая папула, что доказывает, что чешуйчатый лишай является кожным заболеванием пексигенного происхождения: пексидермой. Ввиду того, что пексидермы могут быть вызваны в одинаковой степени живыми и неживыми микрогетерогенными веществами и веществами колloidных размеров, данный опыт объясняет лишь патомеханизм чешуйчатого лишая, но не его этиологию.

Между пексидермами и тезавризмозами имеется существенная разница. При тезавризмозах бросается в глаза обычно видимое невооруженным глазом патологическое накопление безжизненных химических веществ. При пексидермах важнейшим явлением является не накопление, ведь оно имеет лишь величину меньше 0,1 мм, а защитная реакция, направленная против накопления, и накопленное вещество может быть патогенным источником, не имеющимся в здоровом организме.

SOMMEIL PATHOLOGIQUE DE LONGUE DURÉE (HYPNOLEPSIE) AVEC RÉVEIL PARADOXAL

T. LEHOCZKY et E. MAKKAI

Communication du Service Neurologique de l'Hôpital István, Budapest.

Nous qualifions le sommeil de pathologique lorsque le moment et la brusquerie de son déclenchement, sa durée ou sa profondeur le distinguent du processus normal.

Depuis *Gélineau* (1880) nous appelons ces crises subites de sommeil : narcolepsie. 70 ans n'ont pas suffi pour préciser cette notion. *Löwenfeld* (1902) estime que la cataplexie, donc la chute émotionnelle de la tonicité sans perte de conscience, constitue un signe diagnostique. Plus tard, certains savants (*Henneberg, Redlich, Stöcker ect.*, appuient l'importance de ce signe que d'autres (*Goldflam, Curschmann—Prange*) estiment négligeable. *Wilson* (1925) déclare que toutes les distinctions sont artificielles et range les espèces de sommeil pathologique en deux larges groupes : 1. sommeil diurne réitéré de durée brève, par crises, avec, ou sans chute de la tonicité. 2. crises de sommeil prolongées.

Nous rapportons un cas de la seconde catégorie.

*

Le sujet — une jeune fille qui a actuellement 26 ans —, fut atteinte, il y a 12 ans, donc dans sa quatorzième année, d'une grippe fébrile. Depuis, des crises de sommeil diurne se firent remarquer, le plus fréquemment au cours de quelque travail. Suivit l'hospitalisation avec un diagnostic de narcolepsie, lequel répondit favorablement au traitement par la béta-phénylesopropylamine (actedron). Après avoir pris ce remède durant 3 ans, la malade s'était trouvée bien même lorsqu'elle eut abandonné la médication. Le 22. Juillet 1949, une crise de sommeil la saisit au cours d'une représentation d'amateurs, si bien qu'elle s'affaissa sur la scène et s'endormit. Soignée dans notre service pendant 1 an, la malade s'y améliora sensiblement. Elle quitta le service en Juillet, 1950. À sa propre demande, à cette époque, elle passait en moyenne 7—11 heures par jour éveillée. Consécutivement — fin Juillet —, une lettre notifia l'aggravation, la malade ne passant désormais que 3—4 heures quotidiennement à l'état de veille. Saisie par une crise de sommeil durant une partie de canotage, elle tomba à l'eau.

Les crises de notre malade surviennent subitement, à une occasion elle s'endormit ainsi à table, tombant le visage dans son assiette de légumes.

Ce fait s'est également produit pour un malade de Bruno *Fischer* qui était tombé la face dans son potage. Les crises de notre sujet se manifestent aussi plusieurs fois tandis qu'elle marche dans le jardin et nous avons réussi à fixer l'une d'elles cinématographiquement (voir Fig. 1.).

Les sujets de Kurt *Singer* se sont endormis en hersant, en faisant de l'équitation ou durant l'acte de copulation, ceux de *Wenderovic* en faisant de la bicyclette, en dansant ou en chantant. Plusieurs cas analogues furent reconnus au cours de la première guerre mondiale, quand la sentinelle s'endormit subitement durant sa faction.

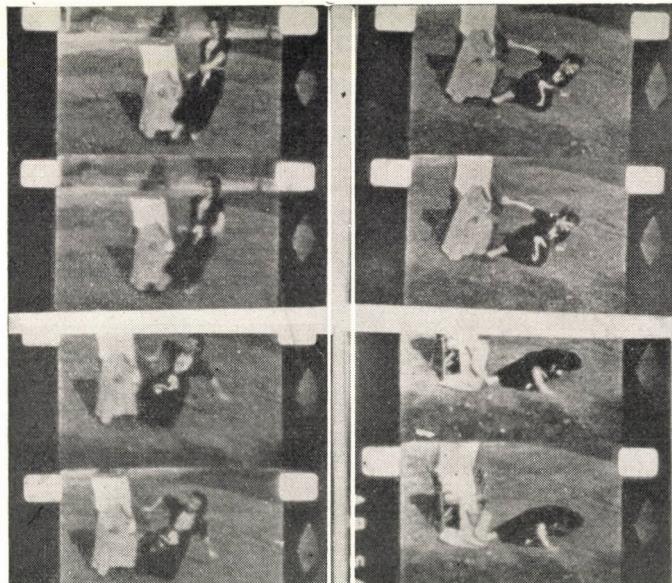


Fig. 1.

Notre malade est amnésique à l'égard de son sommeil. Au réveil, elle s'impatiente de ne pouvoir enregistrer aucun souvenir du temps écoulé. La faim ne provoque pas le réveil, l'incontinence est occasionnelle. En règle générale, nulle stimulation extérieure n'amène le réveil complet, mais l'excitation de la cornée, le déclanchement du réflexe nasopalpébral ou l'odoration du liquide ammoniaque entraînent un réveil partiel, lourd de sommeil. Le sujet ouvre les yeux, jette un regard vide, somnolent, autour de soi, essaye éventuellement de se hausser sur son séant pour retomber bientôt dans un profond sommeil (voir Figs 2. et 3.). *Jantzen* a observé le même fait en examinant la pupille de son sujet. L'insufflation d'air pouvait maintenir notre malade éveillée pour des périodes prolongées durant 4—5 jours.

Les annales s'accordent pour affirmer que l'amnésie est un signe distinctif important de la narcolepsie, — l'évaluation des tentatives de réveil est toutefois plus contradictoire. En règle générale, les malades peuvent être facilement «réveillés» mais dans nombre de cas cités les stimulations extérieures sont restées inefficaces.

La durée du sommeil narcoleptique est habituellement brève de 1—2 secondes à 1—2 minutes, jusqu'à une demi- ou une heure. *Notre cas manifeste*

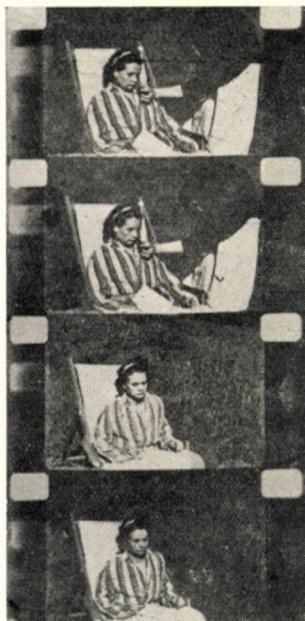


Fig. 2.

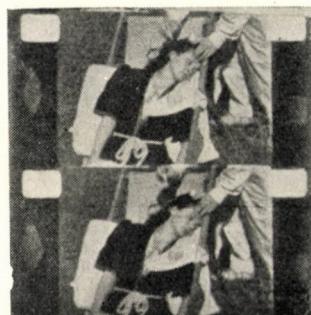


Fig. 3.



des périodes généralement longues, qui restent rarement au dessous de 1—2 heures, atteignent le plus souvent 10 à 12 heures, et nous avons même vu le sujet dormir pendant 3 jours avec de courtes interruptions ne comptant guère qu'une demi-heure. Une semblable ténacité du sommeil se trouve décrite par Singer : malade No. 2., 10 jours, — par Levin : malade No. 2., 1—6 semaines, par Stöcker: malade No. 5., 2, 3, 8, jours. Les extrêmes comprennent un cas de Lancereaux, un autre de Pawlow (Leningrad) ayant dormi chacun 20 ans, — le dormeur d'Oknö pendant 32 ans (Wilson).

Les excitants du cortex (caféine, tetracor, actedron, éphédrine) n'influencent aucunement le sommeil de notre malade, tandis que les hypnotiques : narconumal, piqûres de sévenal, agissent de façon entièrement *paradoxe*. Le fait est particulièrement frappant par la piqûre de sévénal (2 ccm, 33 cgs d'acide phényl-éthyle-barbiturique) suivie après environ 10—20 minutes d'un réveil d'abord partiel, puis complet. Les jours de piqûre, la malade a des périodes de veille bien plus soutenues : un traitement de sévénal, réparti sur 12 jours a pour résultat l'état de veille total durant 36 heures, tandis que *les heures de veille pendant une période-témoin ne donnaient qu'un total de 7 heures!*

Singer rapporte cet effet paradoxal dans son 1-er cas : le sommeil du sujet étant plus profond après une dose de caféine, tandis que 0,50 grs de véronal provoquaient, au contraire, de l'excitation. Un résultat semblablement paradoxal est perçu par Stöcker (1-er cas), qui réussit à espacer les crises de sommeil par 2 comprimés d'adaline quotidiens. Il nous semble utile de souligner que l'effet paradoxal ne s'est manifesté dans notre observation qu'à l'aide des hypnotiques barbituriques agissant sur le tronc cérébral. *Les hypnotiques influant sur la zone corticale, tels que la paraldéhyde n'entraînent aucun effet paradoxal.* La malade ne s'éveille pas à l'effet de 2—3 cuillers à soupe (2—3 grs) de paraldéhyde, mais elle continue de dormir presque toute la journée, comme si elle n'avait reçu aucun médicament ($\frac{1}{2}$ —1 heure éveillé pendant 24 heures). Afin de pouvoir administrer le médicament nous avons appliqué les stimuli mentionnés (excitation de la cornée, etc).

Il faut faire observer que la paraldéhyde (comme l'hydrate de chlorate, etc.) à doses modérées, exerce un effet narcotique cortical, par contre les grandes doses effectuent une anesthésie générale, c'est-à-dire en ce cas l'effet se répand aussi sur les centres de la moelle allongée et épinière. Ainsi elles amènent la disparition des réflexes, la relaxation musculaire, etc.

Hormis l'état de sommeil pathologique ébauché, le sujet ne présentait aucune lésion neurologique organique : les nerfs cérébraux, la motilité, la sensibilité, le fond de l'œil et l'encéphalogramme ne révèlent rien d'insolite. Pas d'altérations psychiques. Nous n'avons pas noté la chute de tonicité en forme de crise appartenant à la cataplexie.

Examen EEG. Nous avons transporté la malade endormie au service neurologique d'un autre hôpital pour y tenter diverses expériences avec l'électro-encéphalographe Garceau à 4 dérivations. La malade est restée profondément endormie durant le transport et les expériences.

Les Figs. 4—7 reproduisent nos résultats. Fig. 4. montre la malade dans un sommeil paisible. Fig. 5. la piqûre de sévenal, Fig. 6. suit la piqûre de 17 minutes et précède de très peu le réveil, Fig. 7—25 minutes après la piqûre, — nous montre la malade complètement réveillée. Dérivations : frontale et occipitale dr., frontale et occipitale g., bifrontale et bioccipitale. L'onde lente,

de grande amplitude visible sur Fig. 5. et correspondant à l'instant même de la piqûre ne se prête pas à l'interprétation.

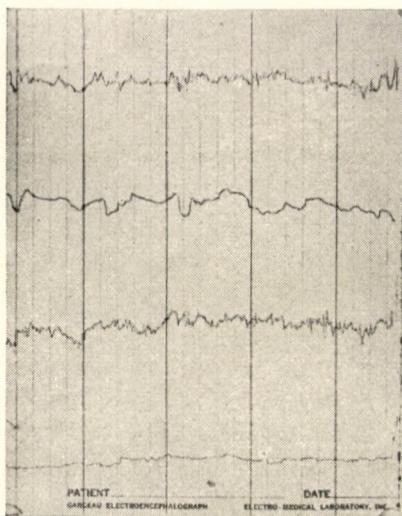


Fig. 4.

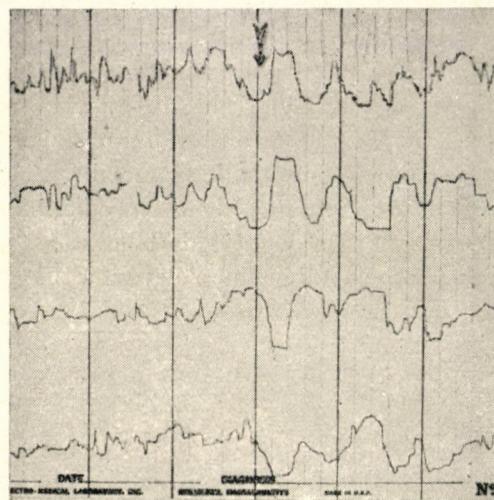


Fig. 5.

Pour résumer, nous dirons que l'onde alpha observée sur l'EEG de notre sujet endormi, ainsi que l'onde bêta traduisant l'éclairage des pupilles confirment les observations des savants étrangers. Afin d'examiner la »réaction paradoxale«

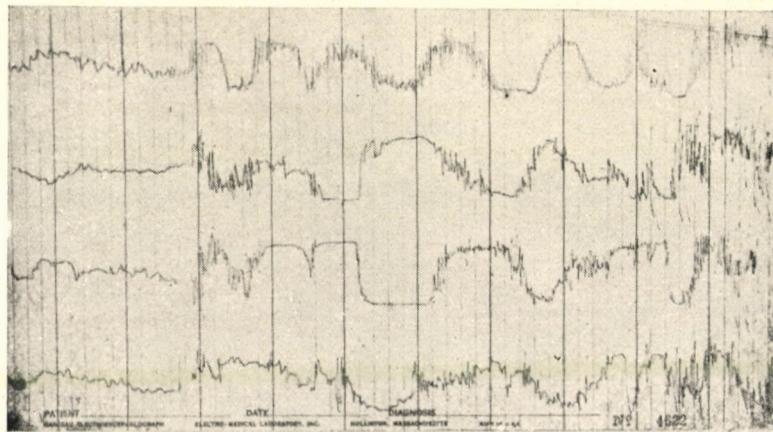


Fig. 6.

nous avons administré une piqûre de sévénal (33 cgs. acide phényle-éthyle-barbiturique) et avons noté le réveil partiel, puis complet environ 15—17 minutes

plus tard, avec manifestation simultanée de l'onde bêta. De petites convulsions au coin droit de la bouche annoncent le réveil ; parallèlement : dysrythmie enregistrée durant 2 secondes. Ajoutons que des convulsions périorales de quelques secondes s'étaient déjà manifestée d'ailleurs pendant le sommeil de la malade. Deux explications du fait s'offrent à notre choix : 1. contractions musculaires engendrées par les mouvements du réveil, 2. petit-mal latent du sujet rendu manifeste par l'approche du réveil.

Gibbs et Gibbs ont été les premiers à faire remarquer que toutes les crises se multiplient durant le sommeil et éclatent de préférence dans les premières 20 minutes, ou précèdent *immédiatement* le réveil.

Parmi les données de laboratoire relatives à notre sujet, nous soulignons
 1. la courbe d'adrénaline s'élevant à 100% au dessus de la normale après l'adminis-

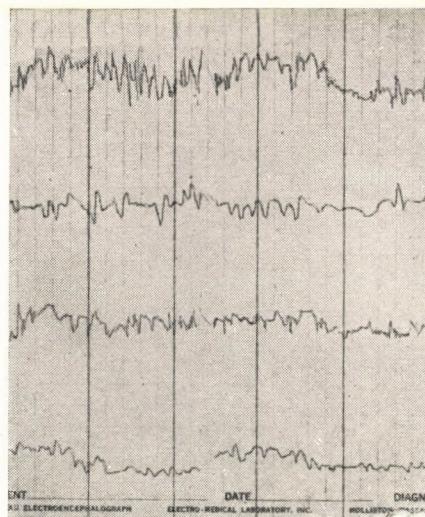


Fig. 7.

tration intra-veineuse de 0,01 mgms, — 2. le ralentissement discret de la sémentation sucrée, consécutif à 10 U. d'insuline, et 3. une rétention accusée du métabolisme d'eau. La dernière frappe certains jours par les chiffres suivants : ingestion d'eau 400 ccm, évacuation d'urine 50—60 ccm. Pour le reste : métabolisme général + 19%, azote résidual 16 mgm %, sémentation sanguine 10—24 mm, — liqu. CR : albumines totales 10 mgm %, taux cellulaire 0/3, Pándy, Takata, Nonne : négatifs, Bordet WA négatif, courbe colloidale normale. L'inoculation du liqu. CR sur la souris blanche et le cobaye est restée stérile. Taux respiratoire : 9 durant le sommeil, 12 à l'état de veille. Parallèlement le pouls se chiffre à 80, respectivement 74. Pression artérielle : 114/100 Hg durant le sommeil, 130/90 mmHg à l'état de veille. La température atteint souvent 37° avec une moyenne de 36—36,9. Température cutanée fort basse :

pendant le sommeil les extrémités sont froides, cyanotiques. Le sang coule toutefois normalement à l'essai de piqûre, ce qu'il faut noter vu que Raecke, en des conditions semblables, n'avait pas obtenu de sang et que l'infirmier avait conséquemment porté le malade comme mort. Taux de sucre sanguin 117—137 mgm%. Règles : irrégulières, avec des cycles de 15—18 jours. Curetage d'épreuve : proliférations dans la muqueuse utérine.

Les *troubles fonctionnels* de l'*hypothalamus* semblent indiqués dans notre cas, par la courbe ascendante d'adrénaline, et inversement, par un certain affaissement de la courbe insulinique, par la rétention de liquide, les troubles cycliques. Notons, — pour confirmer le fait de la rétention, que notre sujet éventuellement endormi pendant 1 jour et demi, n'était que fort rarement l'objet d'une incontinence des urines et que le volume de la vessie n'était pas sensiblement augmenté. Il s'agit donc évidemment d'*oligurie*, état dont l'importance dans la pathologie du diencéphale semble plus manifeste à certains auteurs (*Laubenthal*) que celle du diabète insipide.

Comment classifier le *sommeil pathologique* observé dans notre cas?

Le syndrome actuel diffère de celui noté il y a 12 ans. Ce dernier, avec ses crises brèves, durant lesquelles la malade était facile à réveiller et l'effet satisfaisant exercé par l'amphétamine, se dessinait nettement comme narcolepsie. Rien de tel actuellement : le sommeil de la malade se prolonge, n'est pas sujet aux interruptions, l'amphétamine est inopérante, les barbituriques effectuent un réveil paradoxal.

Le cas rentre donc, maintenant, dans la 2-ème catégorie de »sommeil prolongé« d'après *Wilson*. *Levin* nomme cet état : »sommeil pathologique sans cataplexie« et différencie 4 sous-groupes : 1. sommeil pathologique pur, 2. sommeil et tumeur, ou artériosclérose, sclérose en plaques, ou encéphalite, 3. sommeil et trouble métaboliques, ou endocrinien, 4. sommeil et épilepsie, hystérie, ou psychose. Vu que notre cas présente des indications de troubles fonctionnels dans le diencéphale, nous le classerons dans le 3-ème groupe de *Levin*.

Pour la *nomenclature*, *Singer* sur les traces de *Wenderovic* recommande la dénomination d'hypnolepsie. *Wilson* partage cet avis. *Levin* ne désire appliquer le terme de narcolepsie que si la crise de sommeil s'accompagne de cataplexie.

Il nous semble juste de distinguer le sommeil pathologique sans cataplexie et celui qui s'y associe. La dénomination »narcolepsie« n'est en effet, légitime que pour la première variante, toutes les autres formes de sommeil pathologique se distinguant comme »hypnolepsie«.

L'artificialité de ces distinction est néanmoins évidente, ce que notre cas achève de confirmer : des attaques de sommeil brèves, se répétant plusieurs fois par jour formaient la crise type d'il y a 12 ans. Celles observées actuellement commencent par l'emprise instantanée du sommeil, lequel est fort durable. En conséquence, le même sujet présente au cours des années des exemples de

narco-, puis d'hypnolepsie. Les deux catégories de sommeil pathologique peuvent donc alterner, ce qui suggère une origine commune.

En raison de ces faits, le cas rapporté se manifeste comme *hypnolepsie* consécutive à une grippe fébrile observée il y a 12 ans. *Levin* constate des faits similaires dans son cas No. 7.

Vu les données de notre malade, certaines possibilités peuvent être écartées, soit : 1° le sommeil *hystérique* de longue durée d'après *Raecke*, notre malade s'étant abbatue de tout son long en marchant, ce qui n'advent pas dans l'hystérie, 2° la tumeur cérébrale, la malade étant suivie depuis 12 ans, l'examen neurologique restant négatif, 3° l'encéphalite épidémique, étant donné l'absence des signes parkinsonniens.

*

Comment expliquer les espèces de sommeil pathologique dans le cadre de la patho-physiologie? Il faut faire observer tout d'abord, que nous ne voulons pas traiter l'enorme littérature du sommeil et de la veille à l'occasion d'un seul cas. Les théories : toxinique (*Légendre—Piéron*), biologique (*Claparède*), réflexologique (*Pawlow*) ont des défenseurs et offenseurs.

Pawlow qualifie le sommeil expérimental par deux caractéristiques : *la profondeur* et *l'étendue*. *La profondeur* varie suivant le nombre des reflexes conditionnels abolis par le sommeil, *l'étendue* d'après les parties affectées de l'écorce cérébrale. Cette dernière nous donne la possibilité de distinguer *le sommeil localisé ou partiel et le sommeil généralisé*.

Le sommeil partiel c'est à dire les actions automatiques performées durant le sommeil — un sujet de *Singer*, endormi, continuait d'avancer au pas militaire — indiquent que l'inhibition corticale n'atteint pas tout de suite les centres souscorticaux (*thalamostriatum*) des automatismes exercés, donc ceux-ci peuvent soutenir l'action apprise et courante à brève échéance (quelques minutes).

Le rôle supérieur d'intégration de l'écorce est indiqué par la somnolence causée par l'oedème préfrontal (*Cl. Vincent—Tardieu*), et par le fait qu'on pouvait expérimentalement produire la lésion de la région préfrontale par l'insomnie forcée ou par la destruction du centre antérieur du sommeil (*Manceau—Jorda*).

On peut invoquer contre la théorie réflexologique du sommeil : 1° es anencéphales, les animaux décortiqués ont un rythme du sommeil, 2° l'écorce est en sommeil naturel dans un état de désafférentation parfaite aussi bien que dans le sommeil barbituriques (*Bremer*); 3° les données anatomo-cliniques indiquent les centres du sommeil et de la veille dans la paroi du III-ème ventricule, 4° le sommeil peut être provoqué par *l'excitation* de l'infundibulum et de la région de l'aqueduc de *Sylvius*, ainsi que par le *la lésion* du corps mamillaire et des régions suprachiasmatiques et préoptiques (*Cl. Vincent, Hess, Ranson, Nauta, Manceau—Jorda*).

L'essentiel est : l'isolement fonctionnel du cortex pendant le sommeil est généralement admis. Mais d'après la première conception l'inhibition commence dans les noyaux hypothalamiques et se répand en avant, atteint le centre de l'éveil, les relais somatiques mésencéphaliques (noyau rouge? *Chauchard*) et enfin l'écorce. Par contre d'après la théorie pavlovienne le point de départ est l'inhibition du cortex et le sommeil est le résultat de ce procès biologique diffusant.

Il nous semble que le sommeil pathologique de notre cas peut être expliqué surtout par la théorie de *Pawlow*. D'après cela l'inhibition corticale envahit d'abord l'écorce et ne déborde qu'ensuite sur la région sous-corticale. Cela appliquée à la maladie en question : *dans la narcolepsie* les centres corticaux sont déjà inhibés quand les centres souscorticaux sont encore en action à bref délai ; c'est ainsi que le malade s'endort et au commencement du sommeil il peut encore continuer pour quelques moments l'action automatique exercée : il marche, danse, chevauche. Quand l'inhibition atteint les centres plus profonds, l'action automatique s'arrête et le malade tombe en marche, comme nous le voyons (figure 1.), ou laisse échapper de sa main les objets, tombe dans son assiette, etc.

Par contre *la cataplexie* est l'inhibition des centres sous-corticaux de la tonicité. Ainsi s'explique le fait que le malade est atteint de défaillance en pleine connaissance. D'ailleurs nous sommes redatables de l'appellation de *cataplexie* au savant soviétique *Wenderovic*, qui désire la substituer à la nomination »inhibition cataplexique« de *Henneberg*. La cataplexie — ainsi qu'elle nous est connue —, n'est pas alliée à la perte de connaissance et se rapporte essentiellement à une perte de la tonicité émotionnelle. Cet état pathologique s'associe fréquemment mais non obligatoirement à la narcolepsie. Il est donc inadmissible de considérer la cataplexie comme un symptôme accessoire ou complémentaire de cette dernière.

Comme nous avons démontré, les médicaments barbituriques agissant sur le tronc cérébral, ont causé dans notre cas un état de veille paradoxale, par contre les médicaments à l'action corticale n'ont pas influencé le sommeil pathologique. Ce fait peut être expliquer par l'action dissociée des deux centres du sommeil : les médicaments mentionnés exercent un effet différent.

Pour terminer, nous désirons attirer l'attention sur une affection intéressante : *le sommeil et la faim pathologiques conjoints* (syndrome de *Kleine—Levin*). Rapporté primairement par *Anfimoff* (1898), *Levin* l'explique en se basant sur la théorie pavlovienne, par l'inhibition excessive ou l'épuisement des centres supérieurs : le tableau ajoute à la sémiologie abondante du cortex et du diencéphale une variation remarquable.

RESUMÉ.

Sujet féminin de 26 ans. Il y a 16 ans, une grippe fébrile manifeste des crises narcoleptiques que l'amphétamine influence favorablement pendant 3 ans. Rémission complète durant les 6 années suivantes, sans aucune médication.

Depuis, sommeil de longue durée (12—36 heures) débutant par attaque, accompagné d'amnésie, résistant aux stimulations normales. L'excitation de la cornée, l'odoration de liquide ammoniaque ammènent un réveil partiel, de courte durée. Effet paradoxal des hypnotiques agissant sur le tronc cérébral (barbituriques) administrés par voie i. v. et suivis environ 10—20 minutes après d'un réveil complet. Les somnifères et les stimulants du cortex restent inopérants. Pas de cataplexie. Aucune altération organique neurologique. La courbe de l'EEG correspond au sommeil normal, avec une dysrythmie précédant le réveil. Troubles fonctionnels accusés hypothalamiques. Ce type de sommeil pathologique rentre dans la catégorie : hypnolépsie.

Du fait que le même sujet fut atteint dans la puberté de narcolepsie et 7 ans plus tard d'hypnolépsie, la conformité essentielle des deux syndromes semble indiquée.

Les divers aspects du sommeil pathologique peuvent s'expliquer par la théorie pavloviennne : inhibition propagée par l'écorce cérébrale.

BIBLIOGRAPHIE.

- Cohn : Clinical Electroencephalography, MacGraw-Hill Book Co. New York 1949.
 Fischer : Z. Neur. 90. 599. 1924.
 E. Gibbs—F. Gibbs : Proceedings of Ass. for Research in Nerv. and Ment. Diseases, 26, 366. 1946.
 Janzen : Z. Neur. 104. 800. 1926.
 Laubenthal : Über Zwischenhirnsyndrome. G. Thieme. Stuttgart 1949.
 Levin : Arch. of Neurol and Psych. 22. 1172. 1929.
 Levin : Brain 59. 494. 1936.
 Pai : Brit. Med. Journal 522. I. 1950.
 J. P. Pawlow : Vorlesungen über die Arbeit der Grosshirnhemisphaeren. Med. Staatsverlag. Leningrad 1932.
 Raecke : Klin. Wschr. 41, 1323. 1904.
 Singer : Z. Neur. 63. 278. 1917.
 Stöcker : Z. Neur. 18. 217. 1913.
 Wenderowic : Archiv. f. Psych. 72. 459. 1925.
 Wilson, Kinnier : Brain. 51. 63. 1928.

Т. Лехоцки и Е. Маккан
**ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ СОН (ГИПНОЛЕПСИЯ)
 С ПАРАДОКСАЛЬНЫМ ПРОБУЖДЕНИЕМ**

Резюме

У больной 26 лет. В 14 г. нарколепсия, продолжающаяся 3 года. В следующих 6 годах полное благосостояние. С июля 1949 г. приступообразный длительный (12—36 часов) сон с амнезией, обычновенными раздражениями не пробуждается, на обоняние амиака частичное короткое пробуждение. Действие наркотиков ствола мозга вызывает парадоксальное действие: через 15—20 минут полное пробуждение. Наркотики и раздражители коры головного мозга неэффективные. Каталлексии нет. Органических неврологических отклонений нет. EEG: кривая, соответствующая сну, на ней перед пробуждением отклонение, напоминающее на дисритмии. Выраженное гипоталамическое функциональное расстройство. Этот патологический тип сна авторы держат гипнолептическим. Так как у этой самой больной в отрочестве случалась нарколепсия, а после 7 лет гипнолепсия, это указывает на согласие сущности этих двух заболеваний.

Вышеуказанный патологический тип сна объясняется более всего теорией сна И. П. Павлова (пространяющееся торможение со стороны коры головного мозга).

CONTRIBUTIONS TO THE SIGNIFICANCE OF SLIT LAMP EXAMINATIONS OF THE EYE-GROUND

by:
M. RADNÓT

From the First Department of Ophthalmology University Medical School of Budapest

The biomicroscopy of the anterior segment of the eye with the slit lamp is so universally used that it is almost inconceivable to perform an up-to-date clinical examination without it. Until quite the recent years new data were obtained in spite of this fact in this field. Most recently there were published the aneurysms of the conjunctiva in diabetes by *McCullach and Pashby*. On the base of about 50 examined patients suffering in diabetes aneurysms occur in our material more sporadic. *Friedenwald* obtained similar conclusions too. The various aneurysms of the conjunctiva occur also in the late stages of hypertony and in arteriosclerosis. The caliber-changes of conjunctival vessels were published already by *Kraupa* and there are several conditions besides the above mentioned ones where slackenings of the conjunctival vessels may occur. In *Vogt's* atlas there are many excellent illustrations on about the different pathological conditions of the conjunctival vessels.

The slit lamp examination of the posterior segments of the eye were began with *Koeppe's* investigations, after his work however the method did not become a generally used one because of methodical difficulties. In the recent years the biomicroscopy of the living eye developed far more simple with the application of *Goldmann's* contact glass or *Hruby's* preset lens. *Hruby's* monograph was a considerable contribution to the propagation of the examination-method. *Hruby* deals in the first place with the physiology and pathology of vitreous and with the detachment of the retina. It is verified by the fact that there are only 5 illustrations out of 32 ones not belonging to the above mentioned problems.

Our investigations were performed with *Goldmann's* contact glass. Of course this examination does not take the place of ophthalmoscopy it is, however, an important supplementary aid. In certain cases ophthalmoscopically not visible or exactly not decidable changes may be explained with the slit beam and microscope.

Many practically important problems of the vitreous were elucidated by slit lamp examinations. We have numerous data referring to the investi-

gations performed for the pathogenesis of retinal detachment in the literature. There was discovered on about the so-called »vitreous hemorrhages« that they are by no means real vitreous hemorrhages generally but the vitreous retracts and the hemorrhage lies between it and the retina. The bundles and the newly formed vessels of the etiologically different proliferating retinitis are also upon the surface of the retracted vitreous namely between the vitreous and the retina. This fact was known previously on the base of anatomical and histological examinations but it was accentuated on the base of *in vivo* examinations by *Hruby*. The detachment of the vitreous is a frequent symptom in the elder ages particularly. Fig. 1. shows a so-called vitreous ring. The vitreous detached on his most frequent point, i. e. before the optic disc; it is, however, partly connected

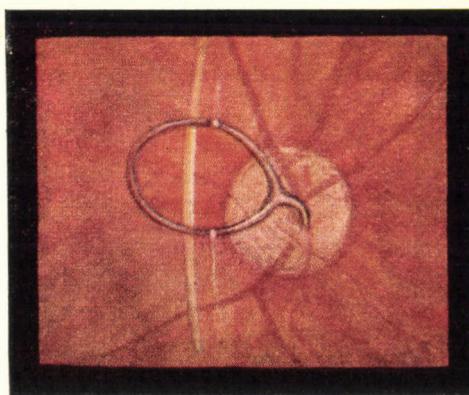


Fig. 1. »Vitreous ring«. Detachment of the vitreous in the region of the disc on the left eye of a 56 years old male patient suffering from simple optic atrophy.

with the disc. The figure was performed from the left eye of a 56 years old patient suffering in simple optic atrophy and in vitreous detachment in the region of the disc of both side. This phenomenon could be seen with ophthalmoscope too, but it seems to be much more plastical with the slit lamp.

It is well known that the long-standing choked disc is developing into optic atrophy. The connective tissue formations around the vessels and the sheathings of the vessels may follow in the living eye. It may correctly establish further how the contraction of the connective tissue is evolving and how the well-known corroded margin of the disc is emerging on the effect of the connective tissue membranes.

There are certain changes in the retina which could be determined accurately only with the slit lamp, they are suspected only with the ophthalmoscope, e. g.: the hole formation of the macular region could be differentiated from macular cyst-formations in this manner.

Fig. 2. shows changes in the macular region. On the left eye of a 60 years old female patient there is considerable choroidal sclerosis. In the beam may be seen the atrophized, thin retina over the atrophized choroid even it ceases practically in a round-shaped area approximately of a half-disc size.

Even in physiological conditions the thickness of the retina may be very different and it is decidable accurately with the slit lamp. In pathological conditions the retina may not become thin only but it may thicken too. Thus in retinal edema caused by the embolism of the central retinal artery the retina may be so enormous thick at the edge of the disc that it may emerge above the level of the optic disc — as we have it in our material seen.

In certain types of retinopathies may occur also retinal edema, e. g.: first of all in the late stages of hypertony. As already we have had mentioned elsewhere

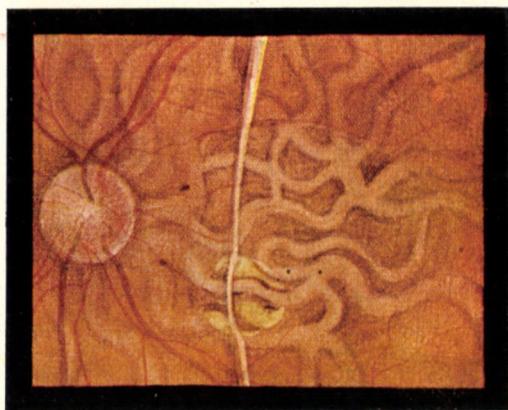


Fig. 2. Left eye of a 60 years old female patient. On the area of the macula there is atrophic, thin retina in addition to choroidal sclerosis, which ceases almost on halfdiscioi side.

this is a very unfavourable prognostical sign usually, much more unfavourable than papilledema. Goldmann pointed out such cases how exactly could be observed with the slit lamp.

Fig. 3. shows the left fundus of a male patient suffering in hypertony. An obliterated vein is to be seen below, the obliteration starts at the venous compression caused by the artery. The wall of the vein is thicker even on the central portion but a narrow blood column is still visible in it. The macular region is edematous scattered with red spots which are partly little aneurysms. On the edematous area the retina is thickened.

The pathogenesis of diabetic retinopathy was explained in some relations recently. The flat unsectioned preparations of the retina show many aneurysms in cases of diabetic retinopathies which correspond to the red spots of punctate retinitis. Thus the base of this examination the syndrome is not only due to

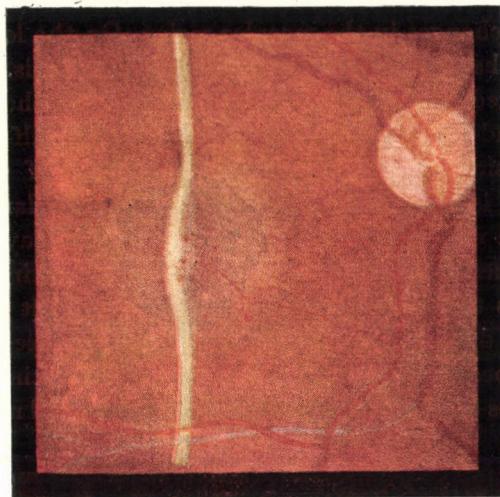


Fig. 3. Hypertensive retinopathy. The macular region is edematous scattered with red spots and aneurysms. An obliterated vein is to be seen below, the obliteration starts at the level of the venous compression; the wall of the artery is thickened even on its central portion, a narrow blood-column however is still visible in it.

hemorrhages alone but it is due to microaneurysms too. Whilst we are suspecting only where aneurysms may be with the ophthalmoscope, we can properly establish it with the aid of slit beam and microscope. If we follow the

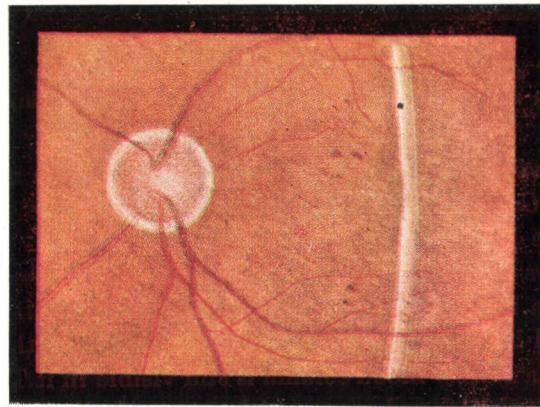


Fig. 4. Diabetic retinopathy. Haemorrhages and microneurysms in the retina.

aneurysm with the micrometer screw we may find the vessel belonging to it, sometimes the beam falls correctly upon that part of the vessel which contains

aneurysm. Aneurysms take place in different levels of the retina. Fig. 4. shows fundus of a 52 years old female patient where aneurysms and hemorrhages may be seen. Fig. 5. is a part of fig. 4.

In later stages of diabetes there are degenerative spots too taking place in the deeper layer of the retina in contrary of degenerative patches of retinopathies caused by hypertony or nephritis.

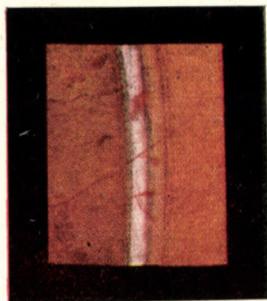


Fig. 5. Diabetic retinopathy. A part of the same fundus illustrated on Fig. 4. Higher magnification of the hemorrhages and aneurysms.

The most severe form of fundus-changes caused by diabetes is the diabetic proliferating retinitis which contains very much newly formed capillaries, these do not emerge usually in the vitreous but — as we could demonstrate it in histological preparations previously — at first they meshes the surface of the retina and this is demonstratable very good in the living eye with slit lamp.

SUMMARY

Numerous symptoms of retinopathies are much more correctly established in the living eye with the aid of the slit lamp. Not only the relation between the vitreous and the retina is determinable but it is possible to see whether the changes are in the superficial or inner layer. Further hemorrhages may distinguish from aneurysms and the edematous areas are better detectable.

REFERENCES

- McCullagh, C. és T. J. Pashby* : Brit. J. Opht. 34. 495, 1950.
- Friedenwald J.* : Am. J. Opht. 33. 1187. 1950.
- Goldmann, H.* : Brit. J. Opht. 33. 242. 1949.
- Hruby, K.* : Spaltlampenmikroskopie des hinteren Augenabschnittes. Wien, 1950.
- Koeppe, L.* : Die Mikroskopie des lebenden Auges. Berlin 1922.
- Kraupa I. Schieck, H.* : Die Erkrankungen der Conjunctiva Kurzes Hb. d. Opht. Berlin 1931.
- Radnót, M.* : Szemészeti patológia. Budapest 1951.
- Radnót, M.* : Magyar Belorvosi Archivum 3. 108. 1950.
- Vogt* : Hb. und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Berlin 1931.

М. Раднот

О ЗНАЧЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА ЩЕЛОВОЙ ЛАМПОЙ

Р е з ю м е

Исследование ретинопатий с щелевой лампой дает возможным более точное определение многих явлений в живых. Определяется не только отношение стекловидного тела и ретины, а можно более точно судить о том, что изменение лежит поверхностно или глубоко, имеется ли кровоизлияние или микроаневризм. Отечные участки определяются тоже точнее чем офтальмоскопией.

ANAPHYLAXIS AND THE NERVOUS SYSTEM

I.

by

GÉZA FILIPP, ANDOR SZENTIVÁNYI, BÉLA MESS

From the I.-st Department of Medicine, University Medical School, Debrecen and the Department of Anatomy, University Medical School, Pécs

The leading role of the nervous system in the etiology of disease, and our vein of disease, has steadily gained importance in the last two decades. It has become in this manner both a guiding principle and integrating theory of pathological processes. The first achievement is attached to the name of *Pavlov* and his pupils : *Orbeli, Speranskij, Bikov*. In Hungary, *Hetényi* was the first to follow suit in establishing his concept of »vegetative diseases«.

This widening of the neuropathologic outlook brings forth new impulses regarding allergic and anaphylactic phenomena. We are the more entitled to assert this fact, since the clinical manifestations of allergy have induced us long ago to presume the supremacy of the nervous system. Given this sound basis for investigations into allergy, scientific annals provided many fascinating data relative to the importance of the nervous system in anaphylactic manifestations. We feel nonetheless justified in suggesting that — in spite of numerous clinical and experimental data — we still lack tangible evidence that the nervous system is truly the *primum movens* and chief organisator of anaphylactic phenomena.

Shortcomings both in the spirit and methods of the above experiments may account for their failings. It does not seem utterly irrelevant to examine this problem at some length.

Testing of the nervous system in the context of anaphylactic reactions has been generally conducted — so far, — in four manners : 1. with neuro-vegetative toxins, 2. upon nerves of the autonomous system, 3. by surgical interventions on the peripheral, or 4. central nervous system.

It seems best to undertake a joint evaluation of the groups 1 and 2 as both sets of reports are, theoretically, founded on the theories of *Eppinger* and *Hess*. These authors advocated a sharp division between the two components of the neurovegetative system. Today, we are aware that this hypothesis was erroneous and hence responsible for contradictory experimental results (*Friedberger & Oshikawa, Biedl & Kraus, Galambos, Coca, Auer, Tonietti, Kylin, Csépai & Sümegi, Belák—Sághy—Cseresnyés, Litaczek, Frei & Hess, Nicosia, Salomonsen & Mand森, Joachimoglu & Wada, Bijisma, Bogendörfer, Gordienko, Rosenthal & Holczer*). According to our present opinion, the antagonism of the

sympathetic and parasympathetic systems is purely an apparent one, this antagonism being subordinated to a major synergism, — which is, in its turn, — ruled by organic functions, respectively their tasks and performances. These can be split into a trophotropic, or preparatory, and a sympathetic, — ergotropic— functional phase. The relation between these two phases is in continuous transformation. To put it differently : the sympathetic and parasympathetic innervation of organs is by no means a constant : it is permanently shifting and seeking adjustments, as a compromise to functional exigencies. We recognize further that organs innervated by the autonomous nervous system keep up a permanent interaction, and extend it to similarly innervated organs. We must be aware of the above facts, when we shall attempt to influence the seat of allergic reactions, or shock-centre, by way of the autonomous nervous system, either by pharmacological, or surgical means.

Denervation tests, performed upon the peripheral nervous system, may be included into the third group, (*Fischer & Kayserling, Leupold, Lasovszki & Viropajev* etc.). The same technique was generally adopted in the experiments : i. e. observation of hyperergic inflammatory reactions in the denervated tissue. We feel justified in condemning this method, as it is unlikely that neural elements or influences could be entirely eliminated, even at the cost of severing spinal and sympathetic strands, or performing ganglionectomy. Neural influences can be exercised, — as we know, — both through neurohormonal action or by local axonal reflexes (Langley). Numerous publications of *Speranskij, Brucke & Alpern, Rössle* etc. have enlarged upon this fact in correlation with focal processes. A correct appreciation is rendered even more delicate by the consideration that partly, or completely, denervated organs manifest an increased susceptibility to natural chemical mediators as to other stimulating substances (*Cannon, Melczer, Auer, Hampel, Luco, Maes, Dale & Gasser, Bard* etc.).

We must finally discuss surgical interventions effected on the higher levels of the nervous system, subject to eventual criticism from the technical if not from the theoretical, view. (*Tusch & Moser, Bogendörfer, Kiszelev, Migina, Gordijenko, Heymans & Dalsace* etc.) In the major part of these experiments, physiological environment does not come up to average requirements — a most unfortunate fact in view of assessing the observed phenomena. The critical phase of the tests usually occurs within the effect of acute postoperative traumatism, or else the intervention is of a magnitude which excludes roughly adequate physiological conditions for a long while.

Taking the above into consideration, our own tests were conducted with due attention to the following : 1. Experiments were to be solely performed on the classical subject : the guinea-pig. 2. Interventions would be aimed at the higher levels of the nervous system, 3. A technique was to be elaborated, for avoidance of rougher interventions, for maximum accuracy in localization and for observation of the phenomena at a time when the animal had recovered

from the surgical trauma and its general condition and vitality was unimpaired.

We submit, in the following, our first set of completed experiments with the admission that they present a single theoretical flaw. Namely : their limitation to the hypothalamus, which is but a component of a coherent regulating system, subordinated in its turn to cortical control. It should go without saying that an analysis of pathological processes should not confine itself to the realm of vegetative centres, and ought to be based upon well-considered data of the highest level. This, in our case, would be the cortex, from the angle of its functional abilities. We must consider, however, restrictions imposed upon these principles by compulsory use of the guinea-pig as classical medium of fundamental investigations. Hence, the above reflections undergo some modification. This amendment is simply a warning, that our conclusions cannot be applied unconditionally to human pathology. We make deliberate use of the word unconditionally as it is evident that impulses originating in the cortex reach the internal organs and the shocktissue by way of the neurovegetative system. The latter is equally in charge of impulses travelling from the internal organs to higher regions of the central nervous system. This system, however, submits to the influence and control of hypothalamic centres.

Our serial tests have been entered upon with the aim to assess the part played by the above centres in anaphylactic phenomena. Our first investigations were directed on the tuberal region of the hypothalamus.

Proposition under debate :

How does a focal lesion of the hypothalamic tuberal region affect anaphylactic phenomena?

Experimental technique :

Our tests were performed on parti-coloured guinea-pigs, both male and female, averaging 400—600 gms of weight and kept on common diet. Sensibilization was effected in each case by loc of preserved equine serum (sec. Phylaxia) injected subcutaneously on the chest. Shock was achieved according to the animals size, by reinjecting 0,8—1 cc of identical serum, administered intracardially. Focal lesions of the hypothalamus were effected by way of Horsley-Clark's stereotactic apparatus, modified by Szentágothai. The animals head was accurately immobilized within a specially conceived snare, conical winding. Screws were introduced into its auditory passages, with the foreteeth biting upon a bored channel in the centre of a gliding bridge. The back of the animals muzzle was equally held in place by screws. The lesion itself was performed with a unipolar needle-electrode, protected to its tip by glass casing. Electrolysis was used as destructive agent, with the negative pole as indifferent electrode and the positive pole fastened to the needle-electrode, with a duration of 8, seconds per intervention, using 2—3 M. Ampère. We placed one focus to right and left of the median line. Measurements of the various hypothalamic regions had been previously effected on the head of a guinea-pig fixed in formaline

solution. After putting the animals head into the correct position, as stated above, and incising the scalp, the crosswise suture at the junction of the sagittal and coronary sutures afforded a fully visible basic point. The tip of the electrode being accurately placed on the intersection of the two sutures, its position was exactly gauged in all three directions of space. Reading took place with the help of Nonius-scales. Subsequently, the cranial lid being taken off, a median-sagittal cutting was excised from the brain. After this intervention we directed the point of the electrode to the area selected for destruction, keeping it the while under constant visual control. Finally, the location of the electrode was once more checked on the Nonius-scales. According to these measurements, the electrode located 4 mm behind the intersection of the two sutures, penetrated to a depth of 13 mm, 1 mm both to right and left of the median, and destroyed the central section of the tuber cinereum. Two sets of transverse microscope arrangements forwarded the electrode into all directions of space and directed it to the appropriate hypothalamic nuclear group. These movements can be controlled on the Nonius scales.

Interventions were performed under aether-anesthesia. We use a stomatological globe-borer for trepanation of the cranial lid.

After the intervention, animals got ample doses of subcutaneus saline solution, as experiences with rats have taught us that close vicinity of the pituitary may induce diabetes insipidus of lethal consequences. Similar experiences encouraged us to keep the animals in an environment of 25—26° C for the next few days. Though measurements of heatregulation were not included in the present serial tests, we have learnt to reckon with disturbances in [the heat-regulating system. In spite of these precautions, postoperative lethality in rats and guinea-pigs attained 50%. An important majority of the animals perishes within 24—48 hours. Animals which survive this period show an extraordinarily rapid improvement in their general condition. In fact, they can be said to regain their preoperative fitness in 3—4 days. By that time, both appetite and vitality of the guinea-pigs are unimpaired. With in the range of our own experiments, the few animals deceased after 48 hours fell victims either to cerebral abscesses bordering on the operative perforation-channel, or starved as a consequence of inaccurate care and subsequent injury of the optical tract. *Detailed report of the experiments.*

We made our tests on a total number of 31 guinea-pigs. Experimental subjects were grouped in 4 categories : I. plain controls, II. animals first sensitized and subsequently undergoing tuberal lesions, III. animals undergoing tuberal lesions first, with subsequent sensitization, IV. controls undergoing lesions only.

I. Number of animals : 5.

Sensitization on the 1-st day, — see above, — producing of shock on the 14-th day. animals perished within 3 minutes, 1 within 5 minutes after reinjection, manifesting the classical symptoms of anaphylactic shock.

Microscopic sections proved all organs of each animal sound. There was no instance of haemopericardium or haemothorax. The lungs of all animals manifested important emphysema, causing the heart to be more or less hidden from view. Incision into the lung-tissue yielded abundant, foamung fluid.

II. Number of animals : 10.

Sensibilization on the first day. Tuberal lesion inflicted on the 8—10-th day following sensibilization. Provocation of shock — as before, — 7—8 days after the tuberal lesion.

None of the animals was found to manifest anaphylactic symptoms after reinjections. 4 hours later, the animals — which were in good condition, — were killed by CO. Sections proved the internal organs to be macroscopically intact. Tactile investigation of the lungs revealed no anomalies, acute emphysema was absent. The location of lesions was decided under control of the macroscopic preparing microscop. The medium level of the tuber cinereum beeing uniforme y chosen. Lesions spread down to the cranial base in some cases involving the pituitary stem.

In the followings, we report upon histological findings in the 10 animals subjected to lesions.

1st guinea-pig :

Median lesion, mainly involving the central level of the tuberal region, affecting the cranial base and the nuclei arcuatae and ventromedialis. Injury extends to the limits of the superior optical and tuberal regions, and-rearwards-as far as the infundibular-mamillary frontier.

2nd guinea-pig :

Two parallel trepan-bores, at the end of which lesional focuses merge into one another. Delimitation of tuberal and superior optical regions is the main seat of injuries. Bilateral nuclei, as well as the paraventricular as the median part of the ventromedialis are affected. The perifocal infiltration affects nucleus arcuatus, dorsomedialis, and the central part of ventromedialis. The lesion, keeping to its median line disappears in the infundibular region.

3rd guinea-pig :

Tuberal damage, resulting from two median lesions. Main location : medium level of the tuberal region, with bilateral extensions into nuclei arcuatus, ventromedialis, and dorsomedialis. In the supraoptical region, the nucleus paraventricularis and n. supraopticus diffusus are injured. Lesser damage of the chiasma.

4-th guinea-pig :

On the frontal level of the tuberal region, both a median and paramedian lesion are visible, with a spreading of blending peripheral infiltrations. The cranial base, nucleus arcuatus are bilaterally injured. Injuries noted on nucleus ventromedialis-median and central part, and also n. dorsomedialis. The lesions disappear on the posterior level of the tuberal region.

5-th guinea-pig :

In the tuberal region, we note two trepan-bores of respectively median and paramedian location. The lesions at their extremities merge into one another. Bilateral injuries to nucleus arcuatus and ventromedialis, ventral part.

6-th guinea-pig :

Two independent injuries. The first trepan-bore is of median, the second of lateral disposition. Main injuries at intersecting lines, in the vicinity of the infundibular region and 3rd ventricle. The stem is intact. The lateral injury traverses the anterior level of the infundibular region, reaches the cranial base, involving the lateral hypothalamic area.

7-th guinea-pig :

Median and paramedian trepan-bores on the medium level of the tuberal region. The cranial base is injured. Bilateral lesions to nuclei arcuati, ventromedialis, median and central part, n. dorsomedialis.

8-th guinea-pig :

Symmetrical bilateral lesions within the medium level of the tuberal region. The cranial base, nuclei arcuatus and ventromedialis, — median part, — are injured. The trepan-bore traverses nucleus dorsomedialis.

9-th guinea-pig :

Two trepan-bores of respectively median and paramedian disposition and independent origine, on the medium level of the tuberal region. The median lesion involves the 3rd ventricle, the lateral one crosses nucleus dorsomedialis and ventromedialis, central part, spreading down to the cranial base.

10-th guinea-pig :

A lesion originating from a paramedian trepan-bore is noted aton the frontal level of the tuberal region, injuring hereby nucleus paraventricularis, n. ventromedialis central and median part, and the lateral *hypothalamic* area.

III. group

Number of animals : 6.

Tuberal lesion on the first, sensibilization on the 7-th and 8-th day provocation of shock on the 10-th day following the latter. 5 animals out of 6 failed to manifest anaphylactic shock upon reinjection, while a single one within the group reacted with protracted, intense shock-symptoms (restlessness, nasal itching, bronchospasm). Following disappearance of acute symptoms, the animal recovered rapidly. Two hours after reinjecting, we killed the animals which enjoyed perfect fitness, availing ourselves, as previously, of coal-gas. The organs gave perfectly normal sectional results. No instance of acute amphysema was noted. In the case of the 5 non-reacting animals, macroscopic survey located, the main seat of lesions in the tuberal region. No lesion of that area was apparent in the single animal in which response to reinjection had been symptomatic of anaphylactic shock. This negative macroscopic result was probably due to the fact that the electrode got stuck in some higher strata of the cerebral substance (this hypothesis was confirmed by the consecutive preparation of histological preparations which are communicated below).

Histological examination :***1-st guinea-pig :***

The lesion, with its medium localization occupies the frontal level of the tuberal region and just stretches to the ventral part of nucleus ventromedialis. The main seat of the lesion is in the supraoptical region, injuries are noted in nucleus suprachiasmaticus, and within the chiasma itself, down to the cranial base.

2nd guinea-pig :

Small, bilateral, focal lesions, situated extra-hypothalamically in the posterior level of the tuberal region, in dorsal relation to the hypothalamus »*This was the only animal reacting with positive anaphylactic shock!*«

3rd guinea-pig :

Two lesions located on the identical side, within the posterior level of the tuberal region. Nucleus ventromedialis injured through and through, nuclei arcuatus and dorsomedialis in their ventral part. The lesion somewhat exceeds the median limit.

4-h guinea-pig :

The lesion invades the frontal level of the tuberal region, where it reaches nucleus ventromedialis. Its main seat is in the posterior level of the supraoptical region. Bilateral lesions, merging into a single one at the median line, injure nuclei supraopticus diffusus, suprachiasmaticus and the chiasma itself.

5-h guinea-pig :

Two lesions of some extension, medially situated, with main seat at the limit of the tuberal and supraoptical regions. Injuries noted within the schiasma, and nuclei supraopticus

diffusus, and suprachiasmaticus. In the tuberal region, injuries appear in the ventral lateral and central parts of nucleus ventromedialis. Though the lesion is principally situated on the cerebral side, it transcends the median line to some extent.

6-h guinea-pig :

A median injury, of trepanated origin, at the limit of the tuberal and infundibular regions, extending into the stem. Bilateral injuries to the nuclei arcuatus ant the stem.

IV. Group.

Number of animals totalling : 10.

A) Number of animals : 2. Sensibilization on the 1-st day cranial trepanation performed at the intersection of the saggital and coronary sutures on the 7-th day. Ten days after the latter, antigenic reinjection. Both animals developed lethal shock.

B) Number of animals : 5. Sensibilization on the first day, tuberal perforation without electrocoagulation on the 7-th day, reinjection of antigen on the 10-th day following intervention. All three animals perished from anaphylactic shock.

Histological findings :

1-st guinea-pig :

The trepan-channel is hardly visible in the cerebral substance.

2nd guinea-pig :

Minor destruction around the trepan-bores, within the parietal lobe. The channel itself is of hardly distinguishable size. It is, though, possible to follow its course on the posterior level of the tuberosity, within the thalamus, until it disappears in the tuberal region.

3-rd guinea-pig :

On the medium-level of the tuberosity, trepan-bores can be traced for 1 mm approximately, running dorsally in the tuberal substance.

C) Number of animals : 2. Sensibilization on the first day, lesion of the thalamus on the 7-th. Reinjection on the 10-th day following the latter. Both cases manifest shock of lethal consequence.

Histological findings :

1-st guinea-pig :

Bilateral lesion, immediately beneath the corpus callosum. The same, as well as the dorsal part of the thalamus, are injured.

2-nd guinea-pig :

Extrahypothalamic, bilateral lesion on the posterior level of the tuberosity. Injury on the left side is by far the more important of the two. The injuries are both located in the dorsal half of the thalamus.

D) Number of animals : 3. Sensibilization on the first day, cortical lesion on the 7-th, antigenic-reinjection on the 10-th day following the latter. All three cases fell victims to lethal shock.

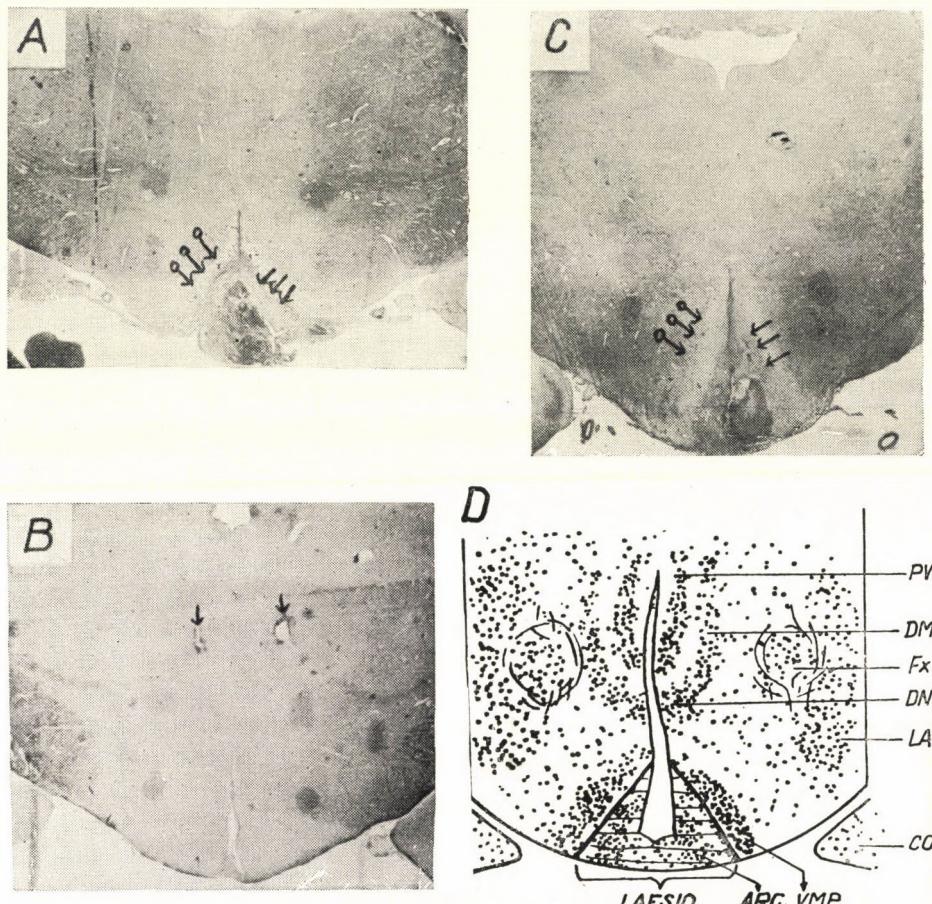
Histological findings :

1-st guinea-pig :

The lesions affected the parietal cortex and extend to the upper edge of the corpus callosum.

2-nd guinea-pig :

Lesions are situated on the basal surface of the temporal lobe, approximately 4—5 mm to right and left the lateral hypothalamic border.



- A A midline lesion on the infundibular region of the tuber cinereum extending to the base of the brain. (\rightarrow = (colliquative zone, $\circ\rightarrow$ = zone of vital reaction).
- B Small, bilateral, extrahypothalamic lesion in the ventral nuclear group of the thalamus (The only animal, exhibiting shock!) Colliquative zone.
- C A confluencing bilateral lesion in the middle of the tuber cinereum extending to the base of the brain. (\rightarrow = (colliquative zone, $\circ\rightarrow$ = zone of vital reaction).
- D A schematic drawing illustrating the seat of the lesions in the middle zone of the tuber cinereum. (Krieg.)

PV	= Tractus periventricularis.
DMD	= Nucl. dorsomed. pars dorsalis.
DMV	= Nucl. dorsomed. pars ventralis.
LAT	= Nucl. lateralis hypothalami
ARC	= Nucl. arcuatus.
VMP	= Nucl. ventromed. pars post.
FX	= Columna fornicis.
III	= Ventr. cerebri III.
CORT	= Temporal lobe.

3rd guinea-pig :

Focal lesions converge on the basal surface of the frontal lobe approximately at a 4 mm distance from the median line.

Discussion of experimental results :

Considering the numerous literary data advocating the reflex characteristics of reagene-production, as well as the hypothesis that the antigene-antibody encounter within, or on the surface, of the cell is by no means indifferent from the angle of intraplasmatric neural terminatiens, — considering furthermore the fact, that the biologically active substances which form the background of clinical anaphylactic phenomena are moreover the conductors of neurovegetative impulses, we feel justified in putting forth the following working-hypothesis : 1. It is the antigene effect, acting as an impulse upon neural receptors, which is responsible for setting the reagene-production in motion. This action is a reflex one. — 2. Under the repeated allergenic impact, the allergen-reagene reaction taking place on the cellular surface stimulates the fundamental peripheric plexuses, creating hereby an afferent stimulus and resulting in excitation of the hypothalamic vegetative centres. Switching over to the efferent branch, this stimulus procedes to liberate histamine-substances in the neural terminations. We must, however, emphasize the fact that our hypothesis will only cover unconditionally the workings of such organisms as have not yet attained cortical predominance in the evolution of progressive cerebration. Upon consideration of the above, it seems likely that elimination — by whatever means — of the switch-post in the indicated circuit will suspend the manifestations of shock.

As stated in the detailed part of our report, electro-injury inflicted to the tuberal region was conducive, — without exception in the case of all animals, — to absence of shockphenomena. However, the classical form of anaphylactic shock was observed whenever operative methods (trepanation, plain perforation) were applied, and whenever lesions were situated in various parts of the brain. We may consequently take it for granted that the phenomena are of specifically hypothalamic character. We may add that our theoretical hypothesis has been notably confirmed by this first series of experimental essays.

It remains, however, a matter for consideration to decide whether the discussed affect is entirely dependent upon elimination of the tuberal region, and whether intervention occurs within the first, specific, or within the second, non-specific, phase of shock.

SUMMARY

Availing ourselves of Horsley-Clarke's stereotactic apparatus, modified by Szentágothai we lodged focal lesions in the tuberal region of the hypothalamus.

1. 10 guinea-pigs, having been sensibilized, and consecutively submitted to tuberal lesions, failed to manifest anaphylactic shock.

2. 5 guinea-pigs, having suffered tuberal lesions first, and consecutive sensibilization, equally failed to manifest shock-phenomena, with the exception of one animal, in the case of which technical shortcomings prevented tuberal lesion. In this case, we observed the obvious shock-response.

3. If the different stages of intervention were effected independently of each other, (trepanation, tuberal perforation) or if we placed a focal lesion in the cortex and the thalamus: anaphylactic shock sets in.

4. 5 controls perished, manifesting the classical symptoms of shock.

Foregoing observations prove, that the absence of shock phenomena is attached to the hypothalamic region, respectively to specific intervention performed within this area.

REFEEERENCES

1. *Eppinger and Hess* : Die Vagotonie, Hirschwald. Berlin, 1910.
2. *Friedberger and Oshikawa* : Z. immun. Fschg., 33, 306:1922.
3. *Biedl and Kraus* : Cit. Gartner (Gartner : Z. Hyg., 111, 672:1930)
4. *Galambos* : Cit. Hajós (Hajós : Orv. Het. 1926).
5. *Coca* : Ann. N. Y. Ac. Sci., 50, 807:1950.
6. *Auer* : Amer. J. Physiol., 26, 439:1910.
7. *Tonietti* : Z. gesp. exp. Med., 45, 1925.
8. *Kylin* : Cit. Gutmann : M. M. W. 22, 1922.
9. *Csépai and Sümegi* : Orvosképzés, 14, 1924.
10. *Belák, Sághy and Cseresnyés* : Z. ges. exp. Med., 559:1926.
11. *Litaczek* : Z. ges. exp. Med., 46, 656.
12. *Frei and Hess* : Schw. Med. Wsch., 2,1398:1938.
13. *Nicosia* : Ann. Igyene, 48, 350:1938.
14. *Salomonsen and Madsen* : Compt. rend. de l'Académie des Sciences 125, 1229:1898.
15. *Joachimoglu and Wada* : J. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 93, 259:1922.
16. *Bijsma* : Z. f. Bact., 35, 246:1921.
17. *Bögendorfer* : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 124, 65 : 1927.
18. *Bogendörfer* : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 126, 378 : 1927.
19. *Bogendörger* : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 133, 107 : 1928.
20. *Gordijenko* : Tr. Kubansk. G. M. I. 11, 1938.
21. *Rosenthal and Holczer* : D. Med. Wschr., 3, 745 : 1925.
22. *Fischer and Kayserling* : Virchows Arch., 146, 297 . 1936.
23. *Fischer and Kayserling* : Virchows Arch., 253, 299 : 1937.
24. *Leupold* : Frankf. Z. Path., 52, 392 : 1938.
25. *Lasovsky and Viropajev* : Ann. d'Anat. path., 15, 357 : 1938.
26. *Cannon* : The supersensitivity of denervated structures. New York, 1949.
27. *Meltzer and Auer* : J. Physiol., 11, 28 : 1904.
28. *Hampel* : Amer. J. Physiol., 111, 611 : 1935.
29. *Luco* : Amer. J. Physiol., 137, 392 : 1937.
30. *Macs* : Chinese J. Physiol., 113, 359 : 1938.
31. *Dale and Gasser* : Pharm. and exper. Ther., 29, 53 : 1926.
32. *Bard* : Arch. Neurol. and Psychiat., 30, 44 : 1943.
33. *Tusch and Moser* : J. f. Immun. Fschg., 89, 108 : 1950.
34. *Kiselev and Migina* : Arch. Patol., 4, 1950.
35. *Heymans and Dalsace* : C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 741 : 1927.

Г. Филипп, А. Сентиваньи и В. Меш
АНАФИЛАКСИЯ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА
Р е з ю м е

По Сэнтаготай переделанным стереотактильным аппаратом Горслей-Кларка были произведены очаговые нарушения в regio tuberalis hypothalami.

1. У 10 предварительно сенсибилизованных 10 свинок повреждение тубера не вызвало анафилактического шока.

2. У 5 свинок с предварительно поврежденным тубером сенсибилизация не произвела шоковую реакцию с исключением одного случая, где повреждение regio tuberalis из-за технических причин не производилось. В этом последнем случае была получена правильная шоковая реакция.

3. Если отдельные моменты операции были самостоятельно исполнены (трепа-
ния, повреждение тубера) или если поврежденные очаги были помещены в кору голов-
ного мозга или таламуса: получался анафилактический шок.

4. 5 контрольных животных между правильным симптомами шока погибли.

На основании вышесказанных следует, что отсутствие симптомов шока является последствием специфического вмешательства, произведенного на территории гипота-
ламуса.

INVESTIGATIONS ON TOBACCO SENSITIVITY

(Tobacco sensitivity as occupational disease.)

By

A. SZENTIVÁNYI, G. FILIPP and G. LEGEZA

From the I-st Department of Medicine, University Medical School of Debrecen

In the course of the last months of 1950 an ever increasing number of workers of the fermentation department of the tobacco manufactory of Debrecen reported to the medical officer of the plant whose anamnestic pro data pointed to the possibility of their complaints being due to some kind of allergic manifestation. Thus it was decided to examine all the workers from this point of view.

Before describing the results of these investigations some of the special characteristics of tobacco sensitiveness must be dealt with. Directly on attempting to determine the allergen involved in this disease it becomes evident how suitable the term »special« is. Though on the base of the literary data at our disposal and — as will be seen later — on those of our own investigations, the reactions cannot be considered to be due to nicotine, but to hypersensitivity against other substances contained in tobacco. Nevertheless, owing to the numerous factors which may be involved the elucidation of the substances causing it remains a very difficult task.

In the first place the substances contained in the tobacco leaf itself: carbohydrates, substances containing nitrogen, organic substances, dye substances, tanning substances, volatile oils and resins must be considered [1]. Even this brief enumeration indicates the importance of the tobacco leaf as sensibilizer. However, the dried tobacco leaf must be cured before it becomes a relishable industrial raw material. On taking into account the chemical conversions and changes in composition which it undergoes during this process — particularly during that of fermentation — [2] it may be assumed that probably still more allergens are involved. The more so since the by — products used in the process also play a role in this respect and the bacterial and mold flora of the stored, fermented and non-fermented leaves such as aspergillus glaucus, penicillium glaucum, mucor racemosus, penicillium brevicaule, bact. micoides, bact. coli, bact. prodigiosum, bact. chactocladium [3] must also be taken into account. Since the literature does not describe such sensitivity and the dried tobacco leaves contain many active enzymes — capable of fermentation also in fairly dry substances even when bacterial growth and activity fail — the role of bacteria and fungi as regards allergens becomes more or less theoretical.

Into the second group of tobacco sensitiveness the allergies caused by smoking, respectively the smoke arising from it must be ranged. In the case of smoking which can be considered as a distillation the conditions differ, from the point of view of the allergens, to a certain extent. In this case the combustion products i. e. pyridine, pyrrolidine, methyl-pyrrolidine and ammonia liberated on the glowing surface, must also be taken into consideration.

Finally it should still be mentioned that allergens are resistant to heat as well as to ultra violet and X rays, dialysable and soluble in water.

The sensibilization may occur either by inhalation or contact. The former applies to workers employed in tobacco plants, smokers, or non-smokers who are from some reason or other obliged to spend many consecutive hours in smoky localities. The latter to tobacconists, farmers growing tobacco and those who deal with its curing etc. However, a double sensibilization may also take place for instance just in the case of men and women working in tobacco plants in which tobacco sensitiveness may result either from inhalation or contact, the organism being sensitized first by the one and then by the other means, or vice versa.

In the following a brief survey of the literature referring to tobacco sensitiveness is given.

Blaisdell [6], Stauffer [7], Moncorps [8], and Harkavy-Rosenfeld draw attention to the allergic character of occupational dermatoses from which tobacconists, cigarette rollers and tobacco plant workers suffer. Morawitz [10] describes a Quincke-oedema which resulted from smoking. Thrombangitis obliterans is defined by Harkavy-Hebald and Silbert [11], as well as by Sulzberger and Feit [12] as almost always being due to specific tobacco sensitivity of the blood vessels. Kayserling [13] and Coca [14] are of the same opinion. Harkawy [15] and his co-workers established in several cases that tobacco sensitiveness was the cause of angina pectoris. Hanhart [16] describes a case of tobacco idiosyncrasy. In addition asthma, vasomotor rhinitis, migraine and allergic manifestations of the intestinal tract have been reported. It should also be mentioned that during tobacco sensitivity and exposure to tobacco allergic reactions could be observed which ceased on the elimination of tobacco [17].

Our investigations were carried out on the workers of the mechanically operated fermentation department of the tobacco plant of Debrecen. A complete physical examination involving the study of the anamnestic data followed by skin sensitivity tests (tobacco, nicotine and histamine sensitiveness) serum complement cholesterin, goldsol and in each case eosinophil counts were carried out. In 15 cases the Prausnitz-Küstner reaction was also performed.

For the histamine tests a dilution of 1 : 10 000 was employed. The tobacco sensitivity was determined with the aqueous solution of the leaves of the tobacco used for production at the plant at the time. Whereas the nicotine estimations were carried out with a dilution of 1 : 1000, according to the prescription of the

industrial nicotine preparations furnished by W. Sachsen. Attention should still be drawn to the fact that according to the reports dealing with this question, most authors, in order to differentiate tobacco sensitiveness from nicotine sensitiveness, used both, tobacco solutions, as well as tobacco solutions rendered free of nicotine for the skin tests. We did not apply this method rather using instead industrial nicotine preparations. Considering that at the time of our investigations Virginia tobacco was mostly grown our solution was also prepared from its leaves, of which it has long been recognized that the fumes evolving on boiling aqueous solutions of the tobacco, the smoke of which gives an acid reaction, are acid, as well as its distillate, obtained without the addition of alkali and free of nicotine, as all these tobacco sorts contain sufficient acid to bind the whole alkali present. Virginia tobacco also belongs to these kinds of tobacco (Gärtner).

The tobacco extract was prepared in the following manner. To the carefully cleaned and finely ground tobacco leaf 20 times as much of extracting solution was added. (The extracting solution was prepared as follows : Solution I : KH_2PO_4 3,63 g., Na_2HPO_4 —12 H_2O 14,51 g., NaCl 50,0 g. Aqua dest. ad 1 liter. Solution II : a solution of 4 per cent of carbol. An equal amount of the two solutions was mixed and diluted with four times as much of 0,85 per cent of NaCl). A layer of toluene was placed over it subsequently the mixture was shaken and allowed to stand for 24 hours at room temperature. Then it was filtered, centrifuged and the acidity of the purified solution tested. Finally the sterility was determined (filtration over a Berkefeld candle, culture and animal injection). Control tests were carried out on the nonallergic patients of the clinic. Out of the 160 cutan-tests two were positive. Thus in healthy individuals, the reaction to the solution was positive in 1—2 per cent of the cases.

When our investigations were initiated the plant employed about 500 workers. Precise data are not available as the plant does not occupy the whole year round the same number of workers. Therefore we draw attention to the fact that the data demonstrated below in table I. cannot give an exact illustration of the state of health of the workers of the plant. 260 workers were examined at random 121 of whom suffered from some kind of disease. The data of the distribution of the diseases are detailed in table I.

Distribution according to the different diseases

Table I.

Diagnosis	Cephalgia	Angina	Rhinitis	Rheumatism	Migraine	Eczema	Urticaria	Prurigo	Asthma bron.	Ulcus ventr.	Oedema frigax.	Gastritis ehr.	Hyperthyrosis	Myodeg. cordis	Hypertension	Conjunctivitis	Nephrolithiasis	Brachialgia
No	34	30	1	12	11	10	4	1	1	2	1	3	1	3	2	3	1	1

No remarks can be attached, as in order to comment on the morbidity rate the corresponding data of other plants would have to be available.

Out of all the 121 patients 61 were tobacco sensitive, i. e. 50 per cent. Considering the extent of the exposure, that for example 1 cubic meter of air contains on the average 18—60 mg. of tobacco dust [21] and that the workers work for eight hours in such penetrant fumes etc., this high percentage is not surprising. Table II shows the pathologic manifestations of the disease.

The distribution of the tobacco allergics according to the diseases

Diagnosis	Cephalgia	Migraine	Angina	Rhinitis	Eczema	Urticaria	Prurigo	Asthma bron.
No.	21	10	19	1	6	2	1	1
%	34,5	16,5	31,1	1,6	10	3,2	1,6	1,6

Table II.

Distribution of the tobacco allergics according to age, sex and smokers

Age	under 20	21—30	31—40	41—50	51—60		
Men	1	5	6	3	1	16	12
Women ...	1	24	12	6	2	45	8
%	3,2	48	29,5	14,5	4,8		

Table III.

The results listed in this table show that the greater part of the patients (48 per cent) fall into the age groups between 20—30 (this will still be discussed in detail on dealing with the angina cases), furthermore that 74 per cent of them are women (the sex percentage is of course only relative as most of the workers of the plant are women) and finally that 33 per cent smoke. It should

Duration of work at the plant

Rears	till 1	1—5	5—10	10—15	15—
No.	10	30	12	7	2
%	16	49	20	11	3
	2—5,	6—10,	11—15		

Table IV.

be mentioned that this latter fact did not involve any complications for as has already been stressed on dealing with tobacco allergens a different allergen causes the sensitiveness in workers employed in a tobacco plant and in smokers, although in both cases the allergen components may be in common.

The following table shows how long the workers have been employed in the tobacco industry.

It can be seen that most of them (49 per cent) have been working in such plants between 1—5 years. In table V the period of exposure is illustrated.

Distribution according to the time of exposure

Table V.

Rears till	1	1—2	2—5	5—10	10—15
No.	2	6	33	17	3
%	3	10	54	28	5
			3—5,	6—10,	11—15

The results set out in this table demonstrate that in 54 per cent of the cases the period of exposure, i. e. the period of time during which the organism did not show the slightest sign of hypersensitivity against the sensitizing substance, ranged between 2—5 years. Of course, the data presented in the table are not quite authentic as they are only based on the statements of the patients and not on objective observations.

Table VI gives a comparative survey and evaluation of all the investigations.

Comparing the investigations

Table VI.

The kind of investigation	Tobacco	NIC.	His.	Eos.	Comp.	Chol	Gs.	
Tobacco allergies ...	100	10	70	75	62	68	44	positive percentage
All other cases	7	1	5	4	28	36	26	positive percentage
Percentage of investigations	100	100	100	100	54	54	48	

The table illustrates that the sensitiveness is not due to nicotine but to the other substances contained in the tobacco leaf (100 : 10). Furthermore that the results of the examinations rendering the assumption of an allergy probable (tobacco, nicotine and histamine sensitiveness, as well as eosinophilia of the blood) show a significant divergence between tobacco and other allergies. 7 per cent of the latter (14 cases) reacted cutan-positive to tobacco, the workers being entirely free from complaints (this finding will be discussed below). At the three last determinations (complement, cholesterol, goldsol) not only

the tobacco allergies but also all other cases, involving the healthy ones, afforded a high percentage of positive reactions. This points to two facts. In the first place it may be considered to be characteristic of tobacco sensitiveness, namely in the case of the first four tests indicating the occurrence of allergy the observed divergences between tobacco allergies and all other cases were decisive, whereas in the colloid tests mentioned above they were far less marked. Furthermore

Comparing age of angina patients

Table VII.

Age	under 20	20—30	30—40	40—50	50—60
Tobacco allergics	—	11	6	2	—
Other cases	—	1	2	6	2

it must be borne in mind that the relatively high percentage of positive reactions obtained in all the other cases was probably due to the fact that the liver which plays such an important role in maintaining the colloid equilibrium of the organism was damaged by the constant supply of nicotine. The more so since it has long been recognised that nicotine can induce a wide range of lesions of the liver extending from minor disorders to the cirrhosis. This assumption is supported by observations deriving both from human pathology and animal experiments. The data of the physical examinations, showing not unfrequently enlargement of the liver and tenderness on palpation, are in good agreement with the results achieved in the laboratory. Owing to the few cases in which it was carried out the Prausnitz-Küstner reaction is not listed in the table as it was only performed in 15 cases of tobacco sensitiveness giving in three cases positive results. Hereby the passive transfer of reagins succeeded and thus the state of tobacco sensitiveness could be decisively proved.

It must still be mentioned that in three cases a focal reaction ensued, in two of which following the intracutan tobacco sensitivity test intensive steno-cardiac complaints occurred. Whereas in one dermatological case on the prurigo localised in the bend of the right elbow, 40 minutes after the cutan-tests, an attack of itching associated with acute hyperaemia, — actually masking the characteristic elementary skin phenomena of the dermatosis — could be observed.

In the followings the two more important groups will be dealt with in detail.

Cephalalgies. This disease was observed in 45 cases, 31 (68 per cent) of which were cases of tobacco sensitiveness and the remaining 14 (32 per cent) negative. Out of the 31 cases 10 showed the typical symptoms of migraine. In the cases not associated with migraine the splitting headaches generally involved the whole head appearing usually during working hours, in the majority

of cases in paroxysms. In most of those combined with migraine the disease showed all the characteristic symptoms except for the prodromic symptoms not being so marked as required for the classic picture to be complete. Concerning the symptoms representing a possible characteristic difference between allergic and non-allergic cephalgias which could be useful for the diagnosis nothing definite could be established.

Anginas. In spite of the fact that it has long been generally accepted that the phenomena characterising angina can be effected by smoking or can be found in the case of workers employed in tobacco plants the etiological role of tobacco is still contested. Whilst numerous authors ascribe severe heart damage and impairment of the blood vessels to nicotine, many others do not attribute to it an essential role in cardiac or peripheric blood vessel diseases. In any event the work of Harkavy and his co-workers mentioned above has thrown a new light on the functional pathology of angina due to tobacco.

Concerning our own investigations the following data are available : out of 30 patients suffering from angina 19 (63 per cent) proved to be tobacco allergies, whereas 11 (37 per cent) were negative. As can be seen below in table 7 the average age of the tobacco-sensitive angina patients ranged between 20—30, whilst that of the others fell into age group of 40—50.

As to the symptoms observed by us they support completely the assumptions of Brooks [18] according to which this form of angina pectoris is not characterised by locally well defined, but by prolonged, and dull pain, which may become manifest either in the form of »angine de poitrine d'effort«, or in that of »angine de poitrine de decubitus«. Symptoms of heart failure could be observed in none of our patients. According to the unanimous statements of all of the patients the stenocardiac complaints developed nearly without exception during in the manufactory and a longer period in which the work was interrupted (e. g. the spring and summer seasons when the plant did not work) was accompanied always by a relief of the complaints. Electrocardiograms were made in nine cases three of which exhibited a normal curve, whilst one showed signs of myocardial damage. These examinations were ambulatory and not associated with working or provocation tests. It must be mentioned that special attention was paid to the possibility of hyperthyreoidism since Büttner [19] has reported that hyperfunction of the thyroid gland frequently occurs among workers employed in tobacco plants and the latter may of course be associated with angina pectoris. Among all of our patients only a single one suffered of hyperthyreoidism, who however, failed to show any signs of either tobacco sensitiveness or angina.

Anamnestic data of one of our patients suffering of angina will be described in detail as it is a striking proof of the clinical development of tobacco sensitiveness. A female aged 30 who is employed since 4 years in the plant to select tobacco. She suffers since about 8 months from typical anginal complaints,

which in the beginning were mild and occurred less frequently, however, during the course of the last 6 weeks they became always more intensive presenting a serious obstacle to continue the work. About a fortnight before reporting for examination she had had an eczema associated with an acute inflammation and exudate on her right hand and on the volar side of the forearm. Her physician administered, in addition to the routine local treatment, calcium injections and tablets of »Dehistine« (antihistamine). On the third or fourth day of the treatment she unexpected by ameliorated, and at the end of this report she is already since a few days completely free from complaints and reported to work. In our opinion a single such case is more striking than all statistics and laboratory examinations.

The other allergic manifestations occurring besides these two predominant ones need not be discussed in detail. We only would like still to draw attention to the fact that in the dermatological cases the dermatosis did not always occur on the surfaces which were the most closely in contact with the tobacco, i. e. on the hands. This can probably be interpreted by the exhaustion of the antibodies on the constant contact surfaces. Karrenberg reports similar evidence [20].

14 cases must also be described which were cutan-positive and yet entirely free from symptoms. This is not surprising as the formation of reagins does not necessarily involve clinical symptoms. These cases must undoubtedly be ranged into the group of latent allergies in which of course the symptoms may still become manifest.

In the following we shall elucidate the criteria on the base of which a part of the complaints were considered to be of allergic character.

Under usual conditions it would perhaps be sufficient to refer to the results recorded in the tables, in this case, however, the questions at issue are not so simple. It has long been recognized that the elucidation or establishment of the allergic character of a syndrome, or of a group of symptoms is even in routine cases no easy task and particularly not in occupational diseases, i. e. industrial hazards. In these cases we must differentiate between the toxic and mechanic damaging effect, and that induced by the sensitization of the allergene. Namely the criteria of intoxication, isotoxic idiosyncrasy and true allergy correspond very often to a great extent. In our case it had therefore to be established whether we are dealing with the toxic effect of nicotine or with a case of tobacco sensitivity.

Specificity, diverging from normergy, cannot be taken into account considering that both can prevail in either case, whatmore the same holds good for the possibility of provocation. We can, however, refer to the positive skin tests (tobacco and histamine) to succesful passive transfers, in certain cases to induced focal reactions, as well as to the high blood-eosinophilia and finally to the fact that the symptoms are to a certain extent independent of the kind of the allergy. This can be stated as in our cases cephalalgia, migraine, angina,

rhinitis, eczema, urticaria, prurigo and asthma are ranged side by side. However the term »only to a certain extent« was not used in vain as the dividing into groups of our patients suffering from tobacco sensitiveness has shown that cephalgia and angina are the dominating symptoms, which are also the usual forms in which chronic nicotine poisonings become manifest. This predominance however, does not disprove our conclusions, partly because in addition to the cutan-positive cephalgia cases there are also others which do not react — the same applying to the angina cases — and partly owing to our assumption that this high percentage is probably only an indication that the nicotine damaging the vascular system is able by virtue of its toxic effect to determine where the allergene-reagins meets, i. e. the site of the »locus maioris reactionis«, thus the nicotine angina becomes a tobacco allergy angina.

SUMMARY

260 workers employed in a tobacco plant were examined from the point of view of tobacco sensitiveness. 61 (24 per cent) of them showed some kind of tobacco sensitivity. Thus it could be established that a significant part of the illnesses occurring in the tobacco plant which had hitherto been considered to be due to toxic effects were allergic manifestations. This represents the practical value of our investigations as the therapy applied to chronic nicotine poisonings and tobacco sensitiveness differ. In the case of the former we can only try to diminish the exposure, whereas in that of the latter specific desensibilization may also be attempted. This should be carried out in all cases in which tobacco sensitiveness is suspected or has been proved to exist. Should these attempts fail it is deemed advisable — after having explained the reasons — to suggest to the patient to give up working at the plant.

REFERENCES

1. Smirnow, Piatnizky, Sirotenko : Chemie des Tabaks und Tabakrauches. Moskau. 1940.
2. Smirnov, Krainew : Änderungen des Tabaks während der Fermentation. Moskau. 1940.
3. Behrens : Lafars Handbuch der techn. Mykologie. 5.I.1905—1914.
4. Gártner : A dohány és gyakorlati hasznosítása. Budapest. 1944.
5. Kämmerer : Allergische Diathese, München, 1934.
6. Blaisdell : Urolog. Rev. 664. 1924.
7. Stauffer : Schweiz. med. Wschr. II. 1203. 1929.
8. Moncorps : Zentr. f. Haut u. Geschlechtskrankheiten 30. 804. 1929.
9. Harkavy, Rosenberg : J. Allergy 6, 56. 1934.
10. Morawitz : Fortschritte der Therapie 2. 417. 1926.
11. Harkavy etc. : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30. 104. 1932.
12. Sulzberger, Feit : J. of Immunol. 24. 435. 1933.
13. Kaiserling : Med. Woch. 1292. 1936.
14. Coca : Hypersensitivity. Ticé's Practice. New-York. 1926.
15. Harkavy : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30. 683. 1933.
16. Hanhart : Deutsch. med. Woch. 1830. 1937.
17. Berger, Hansen : Allergie Thieme. Leipzig. 1940.
18. Brooks : cit. Haynal : A szív és vérerek betegségei. Budapest. 1938.
19. Büttner : Deutsch. med. Wschr. 781. 1937.
20. Karrenberg : Derm. Zeitschr. 52. 30. 1928.
21. Gortvay : Munkaegészségtan. Budapest. 1944.

А. Сентиваньи, Г. Филипп и Г. Легеза
ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЛЕРГИИ ВЫЗВАННОЙ ТАБАКОМ
Р е з ю м е

Исследовались 260 рабочих Машинноферментирующего Отделения Дебреценского Табачного Завода, без разбора, с точки зрения табако-аллергии. После предварительного анамнеза и полного физического исследования, испытывались пробы чувствительности кожи (чувствительность на табак, никотин, гистамин), а потом в каждом случае в сыворотке определялось количество комплемента, холестерина, аэросола, и также в картине крови эозинофilia. В 15 случаях была произведена проба Праушниц-Кюстнера.

В итоге вышенаведенных, в 24%-х исследованных лиц оказалась какая-нибудь табако-аллергическая манифестация. Распределение по болезням у больных табако-аллергией следующее: кефалалгия — 34, мигрен — 16, angina pectoris — 31, экзема — 10, крапивница — 3, ринит — 2, почесуха — 2, астма бронхиальная — 2%. Возраст больных в большей части (48%) между 21—30 лет. В 74%-х были женщины, курящие 33%. Экспозиционный период двигался в подавляющем большинстве между 4—5 года.

Было установлено, что чувствительность существует не на никотин, а на прочие вещества листа табака.

На основании исследований оказалось, что значительная часть табачно-заводских болезней, держанных до сих пор отравлением, аллергическое заболевание. В этом и является практическое значение исследований: терапия иная при хроническом табачном отравлении, и иная при табако аллергии. В первом случае нам удается только снижение экспозиции, а в последнем и попытка специфической десенсибилизации.

PURIFIED PRECIPITATED VIRUS OBTAINED BY A NEW SIMPLE METHOD

I.

By

GY. TAKÁTSY

Virus Section of the State Institute of Public Health, Budapest.

The problem of the purification and concentration of the viruses arose almost at the same time as the existence of the viruses was discovered. One of the most important aim of the virus research is to prepare virus materials containing the least traces of the host tissue. Such pure preparates would facilitate not only the morphological examination of the viruses, but renders possible as well to investigate in a more precise manner their biochemical and serological properties and antigenic structure.

A difficulty which all the various ways of purification have to overcome — no matter which be the principle they are based upon — is that the purified and concentrated material contains tissue components, the sedimentation, electric charges etc. of which is quite similar to that of virus particles.

The first approximatly elective method available in order to purificate a group of animal viruses is based on the virus adsorption capacity of chicken red cells and the elution of the virus caused by its specific enzymatic activity. To a certain extent the ways of purification employed by Cox [1], and Warren [2] using methanol and protamine-sulphate respectively, as well as Tovarnickij's [3, 4] applying urate and papaine, are elective too. These methods, however, are some-what complicated, require expensive equipment and finally, the concentrates obtained this way contain the virus in a complex form.

By the process described in this paper a pure and concentrated virus-suspension may be obtained, the purity of which can readily compete with that of any of the various procedures described in the literature. In addition, as the virus is present in its purified form as a precipitate soluble in saline, it can be concentrated to a high degree.

Virus Material

Influenza A strains : PR8, Sweden 3/50, Budapest C 201, 4/49 and Paris PL 1/49. Influenza B strains : Lee, Budapest 1/49, 2/49 and 3/49 [5, 6]. Newcastle virus strains : H and Budapest SE [7]. Mumps strains : VJ and TGy (isolated recently by us).

Influenza and Newcastle virus material was obtained by inoculating the allantoic cavity of eggs incubated for 11 days and reincubated for 42 hours. The mumps strains were passed intraamniotically in embryonated eggs (7 days old) and reincubated for 5 days. The virus adsorption was carried out on chicken red cells, collected in the presence of sodium citrate and washed five times with normal saline. All the materials were stored at +4° C until used.

The haemagglutination tests were carried out on grooved glass plates with a spiral loop [8]. The 50 per cent infectivity end point was calculated according to Reed-Muench.

Experimental

The method is based on the fact that the solubility of the virus is diminished at low salt-concentration, so virus materials purified and concentrated by adsorption on and elution from chicken red blood cells may be precipitated by dialysis and the precipitate sedimentable by ordinary laboratory centrifuge. This method proved to be suitable in purifying and concentrating influenza, Newcastle and mumps viruses.

1—2 per cent of washed chicken red cells were added to allantoic or amniotic fluid containing virus. The mixture was allowed to stand at +15° C for 15 minutes and the agglutinated red cells were centrifuged. The supernatant was removed and a quantity of normal saline corresponding to one fifth of the initial amount of liquid was added to the red cells. It was incubated subsequently for 2—3 hours at 37° C, stirred a few times and then centrifuged. The supernatant containing the virus eluted from the red cells was dialysed in a cellophane bag at +4° C for 24 hours against distilled water, or a hypotonic saline solution. Subsequently the material was removed from the bag and centrifuged at 3000 rpm. for 15 minutes. The sediment contained the purified and concentrated virus. As control, normal allantoic fluids were treated similarly.

Table I.
N values in different phases of the purification of the PR8 and LEE virus

Material	PR8		LEE		Norm.	
	N μ g/ml	RN μ g/ml	N μ g/ml	RN μ g/ml	N μ g/ml	RN μ g/ml
Allantoic fluid	496	340	439	372	383	392
Supernatant after red cells adsorption	630*	460	442	368	408	416
Virus eluted from red cells	10,0	4,4	12,2	4,5	4,7	—
Supernatant of the dialysate	2,3	0	4,8	0	0	0
Sediment of the dialysate	3,2	0	3,8	0	0	0

* The values are calculated in the volume of the starting material. .

The total and residual nitrogen content of the various fractions was determined in order to control the degree of purity. The nitrogen was determined according to Kjeldahl's method by means of the microprocedure modified by Schulek [9]. The results of two experiments carried out with PR8 and Lee strains respectively are demonstrated in Table I.

The nitrogen content of the virus infected allantoic fluid was found to be higher than that of the control eggs. The difference is due to the higher protein content of the former, as no significant difference was found between the residual nitrogen values. The high protein content of the infected fluid is probably mostly of host cell origin and only its very small part consists of the virus itself.

The nitrogen values of the concentrate obtained after the adsorption on and elution from the red cells show a significant decrease indicating the high specificity of the adsorption.

In the course of the dialysis the virus precipitates, the crystalloid impurities eliminate and a considerable part of the nondialysable impurities in the supernatant are removed also by centrifuging.

The nitrogen value of the virus precipitate calculated on the base of the original volume of the starting material was only 3—4 μg , as contrasted with that of the allantoic fluid amounting to 400—500 μg . Considering that precipitation of the virus contained in the eluate is complete, the decrease of the nitrogen percentage can be used as a mean for establishing the degree of purity of the virus. It can be assumed that if the decrease in nitrogen exceeds 99 p. c., the remaining amount originates mainly of virus.

The high degree of purity is indicated by the ratio of the nitrogen content of the pure virus precipitate (3,2 and 3,8 μg resp.) and of the starting material (496 and 439 resp.), that means 0,64 and 0,86 per cent resp.

For establishing the mechanism of the precipitation during dialysis, experiments were carried out where virus material was dialysed against sodium chloride solutions of different concentrations, and the amount of virus contained in the supernatant and sediment was determined by means of haemagglutination. The extent of the dialysis was estimated by the amount of chloride found in the supernatant. Sodium chloride concentration was determined by Mohr's method.

Simultaneously the embryo infectivity of the precipitate and supernatant were examined too. The results are illustrated in Fig. I.

The haemagglutination curve of the virus precipitate shows that the precipitation of the PR8 virus starts at a salt concentration of about 0,7 per cent and attains its maximum at about 0,3 per cent. The virus precipitated under optimal conditions retains almost completely its ability to agglutinate red blood cells. Its egg infectivity corresponds to that of the starting material. On continuing the dialysis the precipitate gets always coarser, finally visible

and the infectivity and the haemagglutinating titre of the virus decreases simultaneously, as it is illustrated by the decreasing trend of the curves. In some of the experiments carried out at optimal conditions (freshly harvested virus material, elution at lower temperature) this decrease was not to be observed. The curves illustrating the virus content of the supernatants indicate that this decrease is due to the incomplete precipitation. The solubility of the virus

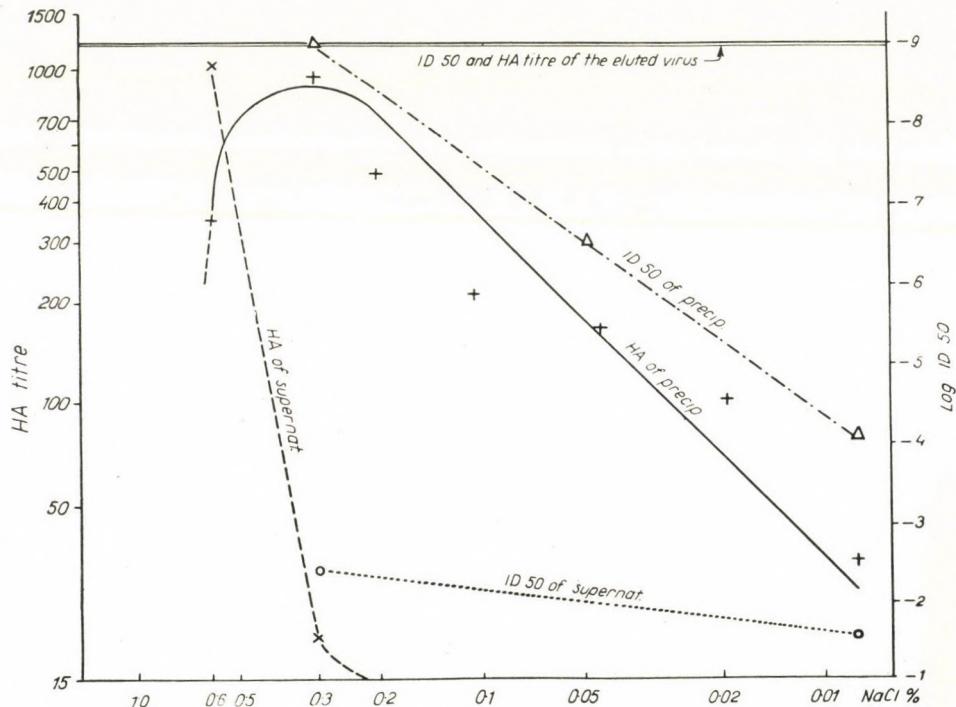


Fig. 1. Distribution of PR8 strain in supernatant and precipitate at different sodium chlorid concentrations expressed by the haemagglutinating (HA) and the egg infectivity (ID 50) titres.

precipitate in saline diminishes parallel with that of the haemagglutination titre of the precipitate, indicating the enhancement of the irreversibility of the precipitation.

Fig. II. shows the percentage of the virus precipitated at different sodium chloride concentrations (0,5, 0,3, 0,2 per cent). It can be seen that the influenza A strains are precipitated at higher and those of type B at lower salt concentrations. Within the different types variations may also be observed, a definite gradient, however, can only be established after the conditions of the dialysis have been more accurately standardized.

All the influenza strains investigated may be completely precipitated by further diminishing the salt concentration, as it can be seen on the Fig. III.

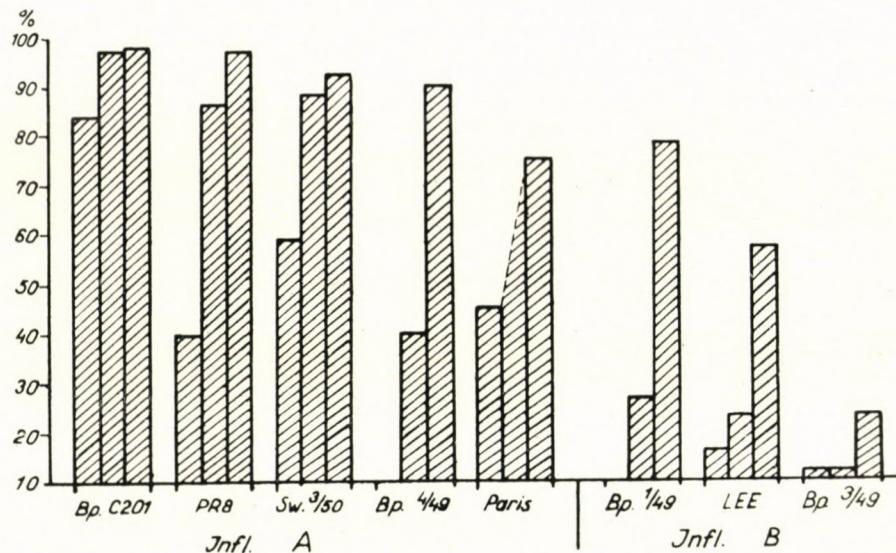


Fig. 2. Precipitation of the individual influenza virus strains at different sodium chlorid concentrations. The three columns represent 0,5, 0,3 and 0,2 p. c. resp.

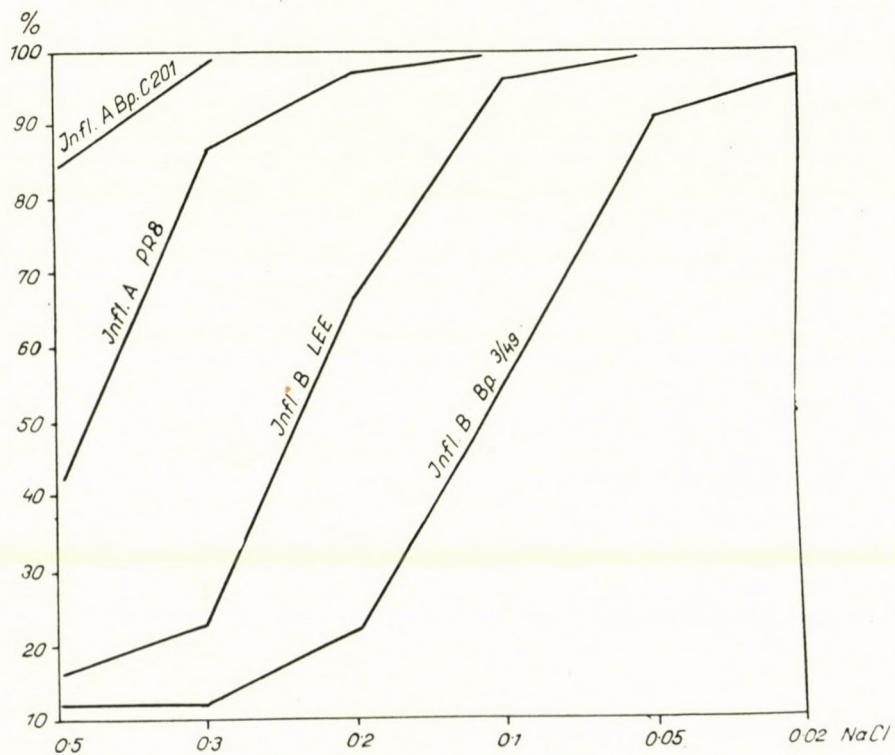


Fig. 3. Curves illustrating the correlation between the NaCl concentration and virus precipitation.

Discussion

The question arises whether the precipitate of influenza viruses obtained by dialysis is purely a conglomerate of the virus particles, or whether the virus is adsorbed by some other materials precipitated during dialysis. Considering that carefully washed chicken blood cells were used, globulin contamination due to chicken serum can be excluded. The assumption of contaminations due to embryonal impurities contained in the allantoic fluid may be disproved by the fact that virus of mouse-lung origin behaves similarly. The possibility of some extraneous material deriving from the red cells and participating in the formation of the precipitate, cannot be excluded. The role of a substance deriving from the red cell receptor is disproved by our observation indicating that virus preparations eluted in a solution of 5 per cent saline from the red cells were also precipitated by lowering the salt concentration. *Jeremjejev* has shown that under such conditions the red cell receptors remain intact [9]. The role of some other substances deriving from the red cells is, however, supported by the fact that the virus is not precipitated on dialysing the allantoic fluid. An alternative explanation of this fact is that the stability of the virus in the allantoic fluid might be due to some proteins of albumin character. Furthermore it can be assumed that if a certain aspecific impurity would initiate the precipitation of the virus, the differences in the strains illustrated in Fig. II. could not be observed.

The elucidation of the differences in the precipitation of individual viruses needs further investigation.

According to our current experiments the precipitated virus material is capable of absorbing specific antibodies, thus enabling a more detailed study of the finer antigen structural relation of the different strains, than the hitherto employed methods. Considering the simple method of the production of precipitated virus, the serum absorption test is not more complicated than that applied in the bacteriological research.

Investigations on these lines are in progress and the results will be published later.

SUMMARY

1. On dialysing virus suspensions of influenza, Newcastle and mumps strains, purified by means of adsorption on and elution from red cells, the virus precipitates and can be sedimented at 3000 rpm. after centrifuging for 15 minutes.
2. The purified virus material thus obtained contains less than 0,7 per cent of the nitrogen impurities present in the starting material.
3. The precipitation of the individual influenza strains takes place at different salt concentrations. Those belonging to type A are precipitated at higher, those type B at lower salt concentrations.

REFERENCES

1. Cox : J. of Immunol. 56, 149, 1947.
2. Warren : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 662, 1949.
3. Tovarnitski : Vopr. Med. Virusologii I. 22.
4. Tovarnitski : Vopr. Med. Virusologii I. 58.

5. Chu, Andrewes, Gledhill : Bull. of W. H. O., 3, 187, 1950.
6. Farkas, Takátsy : Népegészségügy, 11, 1949.
7. Sinkovits : Kisérletes Orvostudomány, 1, 134. 1949.
8. Takátsy : Kisérletes Orvostudomány, 5, 393. 1950. and 2, 60. 1952.
9. Schulek, Fóti : Magyar Chemiai Folyóirat, 6. 406. 1949.
10. Jeremejev : Vopr. Med. Virusologii, I. 255.

Д. Такачи

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ДИАЛИЗОМ ОСАЖДЕННОГО ВИРУСА

Р е з ю м е

С помощью адсорции и элюзии эритроцитов вирус осаждается диализом из очищенной суспензии вируса гриппа, newcastle и свинки. Осадок вируса при 3000 оборотов в минуте в течении 15 минутов можно центрифугировать и суспендая в физиологическом растворе поваренной соли по желанию концентрировать. Вирус охраняет свою способность к инфекции и гемаглутинации. По свидетельству определения азота, проведенные в отдельных фазах концентрации, нам удается получить вирус-суспенсию высокой степени чистоты. Осаждение разных штаммов вируса гриппа происходит в течении диализа при разной концентрации поваренной соли. Вирусы, принадлежащие к типу А осаждаются при высшей, а вирусы типа В при низкой концентрации NaCl.

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ ЛЮЭСЕ С ОСОБЫМ УЧЕТОМ СКРЫТОГО СИФИЛИСА

ОЛЬГА ПАЛИХ-САНТО

Точный метод исследования явлений глазного дна раскрывает процессы, происходящие в организме. Благодаря этому его роль неоценима не только с офтальмологической, но и с общей медицинской точки зрения.

Прежде чем приступить к подробному изложению обнаруженных перемен нами, считаем целесообразным вкратце остановиться на основной проблеме люэса.

Люэтические заболевания можно разделить на две большие группы: люэтические и металюэтические заболевания. Эта работа не распространяется на вопросы металюэтических заболеваний, однако, сейчас же желаем подчеркнуть, что некоторые, а именно анатомические, изменения являются общими для обеих групп. Такими являются заболевания стенок кровеносных сосудов основания мозга. Эти заболевания появляются при спинномозговом люэсе, а также и при табической атрофии зрительного нерва, являющейся типичным металюэтическим заболеванием, что доказано гистологическими исследованиями Штаргардта и Палих-Санто.

Исходной точкой для наших исследований послужила следующее соображение: Возможно, что при люэсе на основании мозга развивается менингеальный процесс. Этот процесс может развиваться в различных стадиях люэса, а также, конечно, и при скрытом сифилисе. Он может явиться в различных формах менингита, а может быть и в такой слабой форме, что остается совершенно скрытым, и его нельзя диагностировать. Единственным клиническим симптомом может быть, например, головная боль. Этот менингит основания мозга в скрытой форме — который можем рассматривать как менингизм — обычно обратимый и при лечении развивается обратно.

Эти изменения могут путем кровеносных сосудов распространяться на зрительный нерв и появиться на глазном дне. Таким образом, большое значение имеет изменение, наступающее на соске зрительного нерва. В настоящей статье нас главным образом интересует вопрос: бывают ли при скрытом сифилисе изменения глазного дна и, если да, то какие?

В целях решения этого вопроса мы исследовали 244 сифилитика. Материал для исследования мы получили частично из дермато-венерологи-

ческой клиники Будапештского Медицинского Института, а частично из поликлиник Будапешта, Уйпешта, Пештэржебета, улицы Мештер и из венерологического диспансера. Испытания мы производили на 2-й глазной клинике. Кроме исследования глазного дна мы произвели и функциональные исследования, относящиеся к остроте зрения, полю зрения, к скотоме к слепому пятну и т. д., а также обратили внимание на зрачковые симптомы. Естественно, что мы учли и серологические отношения, чтобы сделать соответствующие выводы. В исследованном материале нами есть много случаев скрытого сифилиса. Так как мы не отбирали материал, это обстоятельство указывает на большое значение и частое появление скрытого сифилиса.

Рассмотрим сейчас в чем состоят изменения глазного дна? На основании вышесказанного ясно, что изменения следует искать в соединительной ткани глазного нерва, значит в оболочках, вдоль кровеносных сосудов, вернее на месте откуда они выходят. Следует принимать во внимание отношение ободков соска зрительного нерва и сосудистой воронки. Так как речь идет о ранних переменах, мы встречаемся только с неяркими симптомами. Периартерит является самым незначительным процессом среди изменений, происходящих в стенках кровеносных сосудов. Он не суживает просвет кровеносных сосудов и не вызывает расстройства кровообращения и вытекающие из этого функциональные расстройства. Все это ясно показывает какое большое значение имеет исследование глазного дна; его ценность значительно увеличивается тем обстоятельством, что оно не сопровождается никакими неприятными ощущениями.

Бадал из 631 сифилитика с глазными болезнями нашел всего лишь в 9% изменения зрительною нерва. Фэр же, в противоположность этому, исследуя большое число случаев раннего люэса, не взирая на глазные заболевания, обнаружил изменения зрительного нерва у 33%. Его труды важны потому что отчетливо показывают, что значительная часть лютических поражений зрительного нерва протекает в скрытой форме, т. е. незаметно. Больной даже не жалуется на свою болезнь. Наши исследования, подобно этому, относятся к больным люэсом, не жалующимся на расстройство зрения. Однако, мы обратили особое внимание на проблемы скрытого сифилиса и значительная часть нашего материала состоит из таких случаев.

Гистологические исследования, проведенные Штаргардтом, а затем и наши исследования показали, что при табической атрофии зрительного нерва вдоль зрительного тракта, в особенности в области перекреста зрительных нервов, в кровеносных сосудах мозговых оболочек можно заметить значительные изменения, выраженные в виде инфильтрата шаровидных клеток в стенках кровеносных сосудов. По нашему мнению этот инфильтрат шаровидных клеток играет большую роль в деле развития атрофии зрительного нерва, так как он вызывает значительные изменения в процессе питания нервных волокон.

Результаты опытов Штейнера на животных, полностью согласуются с гистологическими исследованиями Алцхаймера, Штардгардта и Палих-Санто проводимыми на людях. Это подтверждают ранние изменения появляющиеся в спинномозговой жидкости, а также и серологические реакции. Согласно этому нарушения в деятельности черепно-головных нервов, и в частности зрительного нерва, являются последствием менингеальных изменений. Следовательно можно предполагать, что на глазном дне, в частности на ободке соска зрительного нерва и на сосудистой воронке, т. е. вдоль кровеносных сосудов, с мозговых оболочек переносится нисходящий инфильтрат, который после первой фазы, значит после фазы возбуждения, приводит к образованию соединительной ткани на этих местах.

Образование соединительной ткани, в сосудистой воронке соска зрительного нерва мы считаем отчасти последствием менингита, появляющегося в ранних стадиях люэса или ли последствием менингеального раздражения. Так как этот симптом продолжителен он имеет до некоторой степени диагностическое значение. Слабая гиперемия соска зрительного нерва и расплывчатость носовой границы являются только переходящими изменениями и их можно обнаружить только при систематическом осмотре глазного дна, но и они не менее важные. Подобные изменения могут образоваться и при менингите иного происхождения.

Не следует забывать обстоятельство, которое подтверждают гистологические исследования, а именно — люэтический процесс, который переходит с мозговых оболочек на зрительный нерв постепенно ослабевает переходя к глазнице и глазному яблоку. Табическая атрофия зрительного нерва во внутричерепной части более выражена и изменения, приближаясь к глазному яблоку уменьшаются. Это доказано рядом гистологических исследований, проведенных мною и подтверждающих, что направление распространения люэтических и металюэтических изменений зрительного нерва одинаковое. Нисходящий характер люэтических процессов дополняет наше утверждение согласно которому табическая атрофия зрительного нерва имеет нисходящий характер.

Соединительная ткань появляется и при нормальных обстоятельствах в сосудистой воронке соска зрительного нерва. Это, однако, глия, а не соединительная ткань, появляющаяся после воспаления.

Наши результаты показаны в следующей таблице:

Из этого числа патологическое глазное дно в 101 случае — 41%; нормальное глазное дно в 143 случаях — 59%.

Из 101 случая патологического глазного дна 60 у женщин — 59% и 41 мужчины — 41%.

Из 143 случаев нормального глазного дна 87 у женщин — 61% и 56 у мужчины — 39%.

Характер сифилиса	Количес. случаев	Глазное дно жен- щины		Глазное дно мужчины	
		Патологи- ческое	Здоровое (норм.)	Патологи- ческое	Здоровое
Первичная сифилома —	5	0	1	1	3
Первичная сифилома +	4	0	0	1	3
Вторичный сифилис	11	2	5	1	3
Третичный сифилис	5	1	2	2	0
Одногодичный	17	0	8	3	6
Двухгодичный	11	1	4	3	3
Трехлетний	13	6	1	0	6
Четверехлетний и выше	73	17	27	14	15
Спинномозговой сифилис	4	3	0	1	0
Прогрессивный паралич и сухотка синного мозга	5	2	1	2	0
Скрытый сифилис, неизвестной продолжительности	89	25	36	13	15
Врожденный сифилис	7	3	2	0	2
Всего:	244	60	87	41	56

Разделение 244 случаев согласно полу: женщин 147,60%, из этого патологического глазное дно в 60 случаях — 41% и нормальное 87, т. е. 59%; мужчин 97 — 40%, из этого патологического дно — 41, т. е. 42% и нормальное — 56, т. е. 58%.

Число положительных и отрицательных результатов реакции Вассермана примерно одинаковое при случаях с патологическим и нормальным глазным дном.

Число случаев в которых болезнь продолжается свыше 3-х лет равна 171 и представляет 70% общего числа случаев.

Из этого патологическое глазное дно — 77, т. е. 45% у женщины — 47, т. е. 61% и у мужчины — 30, т. е. 39%;

Нормальное глазное дно — 94, т. е. 55%, из этого 64 у женщины (68%) и 30 у мужчины (32%).

Распределение согласно полу 171 случая с изменениями глазного дна при сифилисе старее 3 лет:

Женщины 111, т. е. 65%, из того патологическое 47, т. е. 42% и нормальное 64, т. е. 58%, мужчины 60, т. е. 35% из того патологическое 30, т. е. 50% и нормальное 30, т. е. 50%.

Юсуфова и Гориловская при различных заболеваниях центральной нервной системы заметили тончайшие изменения на глазном дне и назвали их микросимптомами. Эти изменения заключались главным образом слабой размытости ободка соска зрительного нерва и в отеке окружающих частей

сетчатки. Они подчеркивают, что острота зрения и поле зрения нормальные, только слепое пятно было незначительно увеличено.

Фазекаш тоже изучал образование соединительной ткани в сосудистой воронке и он придает большое значение этому симптуому при эпилепсии.

Рукер и Джонсон писали, что в некоторых случаях при рассеянном склерозе образуется соединительная ткань в стенках сосудов.

Гат у тяжело больных туберкулезом в 10—15% случаев обнаружил изменения на глазном дне. Он тоже подчеркивает, что эти изменения являются часто только проходящего характера. Самые слабые изменения — это отек и размытость носового ободка соска зрительного нерва. Часто появляются отеки и на окружающих частях сетчатки. Все эти изменения, обратимые, значит лечением достигается их обратное развитие, но соединительную ткань, которая остается в сосудистой воронке Гат считает постоянным симптомом. Хорошая острота зрения, поле зрения, хорошее центральное зрение продолжаются 6—8 недель, так что больные не замечают процесс. Гат и гистологическими исследованиями пополнил свои клинические наблюдения и подчеркивает, что и при случаях с тканевыми изменениями он не обнаружил расстройства зрения.

Он считает, что все эти изменения вызваны аллергией. Мы же, наоборот, считаем, что замеченные люэтические изменения глазного дна являются последствием нисходящего воспалительного процесса, распространяющегося непосредственно с мозговых оболочек через оболочки зрительного нерва и его соединительную ткань.

Обзор результатов наших исследований показывает, что изменения глазного дна в связи с люэтическими заболеваниями, встречаются часто точнее значительно чаще, чем мы знали об этом раньше. Из 244 случаев мы обнаружили патологические изменения в 101 случае. Эти весьма слабые изменения, которые мы охарактеризовали как патологические, можем назвать скрытыми изменениями глазного дна, так как у них не появляются функциональные изменения, острота зрения не изменяется, нет скотомы, и слепое пятно не изменяется. Именно поэтому такие больные и не доходят до офтальмологического осмотра и эти изменения глазного дна протекают в скрытой форме.

Мы отводим большое значение этим изменениям, как с диагностической, так и с прогностической точки зрения. Эти «скрытые» изменения глазного дна мы чаще всего обнаруживали при скрытом сифилисе. Они, значит все до сих пор были скрыты и с офтальмологической точки зрения. Необычайно важна диагностика скрытого сифилиса, так как именно из таких случаев развивается металлюэс. Это главным образом относится к случаям, когда антилюэтическое лечение не проводилось в должной степени, или когда вообще не было применено лечение. Согласно этому, изменения глазного дна, даже если они и весьма незначительны, являются важным диагно-

стическим симптомом. Поэтому мы считаем, что у сифилитика необходимо произвести систематическое офтальмоскопическое исследование во всех стадиях заболевания.

Также весьма значительна и возможность ранней диагностики путем офтальмоскопии, так называемого неврорецидива, появляющегося в связи с антилюетическим лечением. По нашему мнению и тут важную роль играет систематическое офтальмоскопическое исследование. Значение наших исследований:

1. При скрытом люэсе значение диагностическое, так как они укомплектовывают серологическое исследование и исследование ликвора.

2. Прогностическое значение, так как они сигнализируют, что произошло заболевание центральной нервной системы и поэтому можно его считать предшественником металюетического заболевания; офтальмологическое значение заключается в том, что исследования указывает на возможность позднего появления атрофии зрительного нерва.

3. Все это согласуется с гистологическими изменениями, на которые указал Штаргардт, а затем и мы при табической атрофии зрительного нерва.

Эти изменения выражались инфильтратом шаровидных клеток, который особенно выразителен в области перекреста зрительных нервов, в оболочке зрительного нерва и главным образом в стенках кровеносных сосудов.

Мы считаем весьма возможным, что эти изменения существуют много раньше, чем появляется атрофия зрительного нерва, как первичная фаза заболевания зрительного нерва. Это с точки зрения анатомии соответствовало бы начальным изменениям глазного дна, которые мы обнаружили на соске зрительного нерва. Это, значит фаза, которая появляется в самом начале и выражается в самых слабых изменениях; это можно обнаружить только путем систематического офтальмоскопического исследования, так же как только путем систематического исследования крови и ликвора возможно было доказать скрытую форму люэса.

Наш труд мы не считаем законченным, так как в связи с наблюдениями возникло еще много других проблем. Опубликование до сих пор полученных результатов мы считаем важным, так как они находятся в связи с патологоанатомическими и патологическими данными и могут быть использованы как основа при исследованиях.

Литература. Behr: Zbl. f. O., 42: 540, 1939. — Benhamon et Foisson: Ann. d'O, 182, 1949. — Brückner: Cit. Henke & Lubarsch: Hb. d. spez path. Anat. u. Hist., Auge, I: 433, 1928. — Duke-Elder: Textbook, IV, 1949. — Esente: Rass. ital. di O., 1948; Riv. di Clin. Ped., 1949; Giorn. ital. di O., 1: 27, 1950. — Fehr: Cit. Igersheimer: Syphilis u. Auge, 265. — François: Zbl. f. O., 40: 712, 1937. — Gát: Ophthalmologica, 117: 43, 1949. — Grósz I.: Zbl. f. O., 40: 511, 1937. — Hausmann: Zbl. f. O., 39: 270, 1937. — Herxheimer: Cit. Igersheimer 115. — Igersheimer: Syphilis u. Auge, 1918. — A. o. O., 42: 170,

1949. — Jesionek : Cit. Igersheimer, 108. — Kawabata : Zbl. f. O., 41 : 142, 1938. — Lehoczky : O. H., 4 : 106, 1950. — Lövenstein : Allerg. Augenerkrankungen, 1938. — Luithen u. Mucha : Cit. Igersheimer 116. — Mac Pherson : Am. J. o. O., 23. 1939. — Mayer : Kl. Mbl., 107 : 218, 1941. — Michel : Jahresber. f. Au., 171, 1897 ; Cit. Igersheimer, 375. — Moore & Woods : Am. J. f. Syph., 24 : 59—116, 1950. — Oppenheim : Cit. Igersheimer 524 ; Lehrb. d. Nervenkrankh., 1902. — Palich-Szántó : A. f. Aug., 82 : 48—66, 1917. — Paufique : Ann. d. Oe., 183, 1950. — Santonastaso : Zbl. f. O., 43 ; 144, 1939. — Sato : Ref. Zbl. f. O., 28 : 480, 1933. — Schaub : Am. J. o. O., 24, 1939. — Stargardt : Heidelb. Ber. 1911 ; Heidelb. Ber., 214, 1912 ; Münch. M. V., 269, 1913 ; A. f. Psych. u. Nervenkr., LI—3 : 173, 1913. — Sloan & Woods : Ref. Zbl. f. Aug., 42 : 253, 1939. — Throckmorton : Zbl. f. O., 43, 1939. — Vail : Am. J. o. O., XXII, 1939. — Vergera : Zbl. f. O., 41 : 617, 1938. — Wakatsuki : Zbl. f. O., 41 : 108, 1938. — Wolokowenko : Zbl. f. O., 37 : 674, 1937. — Wilbrand u. Saenger : Die Erkrank. d. Optikusstams. 5. Bd. d. Neurologie d. Augen, 1913. — Fazekas : Orvostud. Közl., 1941., 5. szám. — Johnson : Am. J. o. O., 29 : 1150, 1946. — Юсуфова и Гориловская : Офт. Вестник, 26 : 11, 1947, ref. Arch. o. O., 39 : 834, 1948. Rucker : J. A. M. A., 127 : 970, apr. 1945.

SYPHILITIC ALTERATIONS OF THE FUNDUS OCULI, WITH PARTICULAR REFERENCE OF SYPHILIS LATENS.

SUMMARY

The author investigated the eye ground of 244 patients suffering from syphilis : in 101 cases she found heretofore unrecorded alterations. These patients manifested a slight effacement of the papillary outline and moderate oedematous swelling of the adjoining retinal layers. These alterations are reversible, but the conjunctive proliferation manifest in the vascular funnel — which can be followed along the vessels upon part of their course, — draws attention to the inbedded channel and suggests a permanent character. The author calls these alterations »latents« as they do not entail functional insufficiencies. The above data confirm her opinion : that all syphilitic subjects should undergo an examination with the ophthalmoscope, whether actual ophthalmologic symptoms are reported or not. This ophthalmoscopic examination is of both : 1. diagnostical, and 2. prognostical value, as a complementary part of serological and fluid-tests, while affording valuable evidence on the involvement of the central nervous system.

The author points out that — according to her views — the delicate alterations noticeable upon the papilla correspond to initial lesions of the n. opticus. She connects these discreet phenomena of the fundus oculi with similar alterations that have been demonstrated by former histological investigations in the integument of the n. opticus and within vascular walls, in the course of tabetic optical atrophy. According to the author, these alterations were present even before the onset of atrophy.

METHOD FOR THE QUANTITATIVE ESTIMATION OF ARTERIO-VENOUS ANASTOMOSES IN ORGANS

By
T. DOBY

From the Wards and Laboratory of the Trade Union Hospital Péterfy S.-u. Budapest

The existence of arterio-venous anastomoses is already proved in nearly every internal organ, and everyone underlines the importance of these shuices, which can drive all the blood through capillaries, or leave a certain amount to flow directly into the veins, avoiding the capillaries, and thus diminishing the metabolism of the tissues. But if we really are curious to know the *degree* in which they are able to control the rest or work of an organ, and influence the metabolic supply of the tissues, we should leave theories and bridle our iphantasy, turning to facts in search for *quantitative data*. No one, however, ha so far possessed any practical means for judgeing the approximate number of the arterio-vernous anastomoses.

The following methods were used hitherto for the determination of arterio-venous anastomoses :

1. Direct inspection under the microscope. This can be used only for the visualisation of thin, transparent layers (rabbit's ear, etc.). Even so it does not give a quantitative answer.

2. Micro-reconstruction. Though this is the only method which makes the closing apparatus of the arterio-venous anastomoses visible, its long, wearisome preparation is a great disadvantage. Furthermore, in this way only small parts of an organ can be evaluated, and those who calculate from these minute frag-ments the number of shunts in the whole organ will be led astray.

3. Micro-arteriography (Barclay) can either make arterio-venous anas-tomoses visible directly, or the emptiness of a section of the capillary bed may indicate some proximally lying anastomoses. If the injected radiopaque substance consists of particles bigger than the capillaries (Barclay), or if the capillary routes were obliterated by lycopodia particles previous to the arteriographic injection (Röhrl), then the only possible communications between arteries and veins remain the anastomoses. This method may be an ingenious and elegant one, still the complicated network made by the projection of innumerable arterioles, venules, and capillaries often makes the indubitable visualisation of the shunts impossible. But if, in spite of these difficulties, demonstration of the shunts s successful, the question of their quantity remains unsolved.

4. Arterio-venous oxygen saturation difference is essentially influenced by the actual width of the capillaries and by the circulation time, thus it cannot be used for estimating the number of arterio-venous anastomoses. (Microscopical anastomoses are here in question not the surgically curable fistulae!)

5. Perfusing particles bigger than capillaries. If such particles appear at the venous side of an organ, transference must have occurred through broader routes than capillaries, i. e. through arterio-venous anastomoses. The inventor of this principle, Vulpian (1875) failed in observing the lycopodium powder particles used in his experiments. Bizzozero, Steinach, Langley and others obtained various, partly contradictory results with Vulpian's method later, but none of them tried to give quantitative data, they were content to show the existence of shunts. Recently Prinzmetal et al. used glass globes of 10—440 micron diameter to study the arterio-venous anastomoses of the heart, kidney, liver, and spleen, but they were faced with an unpleasant difficulty. Glass beads fall quickly to the bottom of the perfusing fluid. This latter fact and inconsistencies in the sizes of the beads was the cause of their failure to find out the number of the arterio-venous anastomoses. They resulted in determining the size of the shunts in the organs mentioned by measuring the diameters of the beads transferred.

During my experiments I read the report of Crimson, Stewart and Fuhrman who like me, separated their beads into series, eliminating discrepancies in size by sieving and water elutriation. They could not, however, prevent the rapid sedimentation of their glass and plastic (isobutylmethacrylate) spheres which would have frustrated the solving of the quantitative question, but as they used their globules for quite different purposes this viewpoint did not interest them.

In this paper I wish to describe a method for preparing microspheres with a uniform diameter, which can be strictly limited within any desired size range, and having furthermore the specific weight of blood serum (1021), they remain suspended in the perfusing fluid for a considerable time. These qualities enable us to calculate the percentage of the microspheres of the chosen diameter range transferred, and makes it possible to estimate the quantity of the perfusion fluid which evaded the capillary routes by flowing from the arteries directly into the veins.

Method.

First equal quantities of 1,5% KJ and 1,0% Ag NO₃ are mixed. Into the Ag J colloid suspension obtained 3% agar-agar is dissolved in a water bath at 100° C. Liquid paraffin is poured into an Erlenmayer flask and heated till boiling. Half of the quantity of the paraffin, hot agar solution (prepared by the described manner and filtered) is added to it. The agar solution separates distinctly from the oil, and gathers at the bottom of the flask. The contents of the flask which has been closed with cork, are rapidly and violently shaken. After a few minutes

shaking the flask is instantly cooled in running fresh water, but shaking must be continued till the contents of the flask are as cold as running tap water.

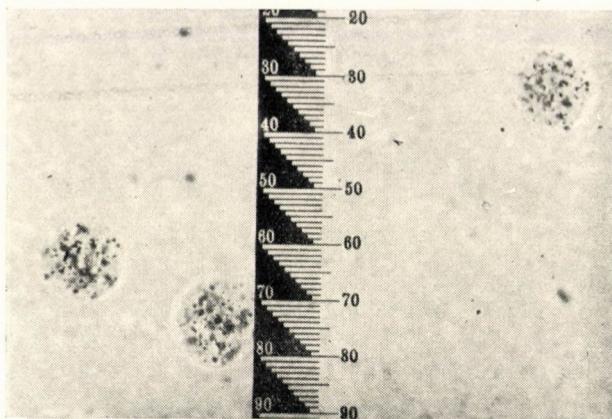


Fig. 1. Agar spheroids of about 30 microns. 10 rules equal 25 microns

The agar solution which is dispersed in spheroid form in the liquid paraffin when hot, maintains this shape after cooling.

The next step is to let cold tap water into the oily agar bead suspensions to shake this, and put it into the centrifuge. The sediment contains agar spheroids,

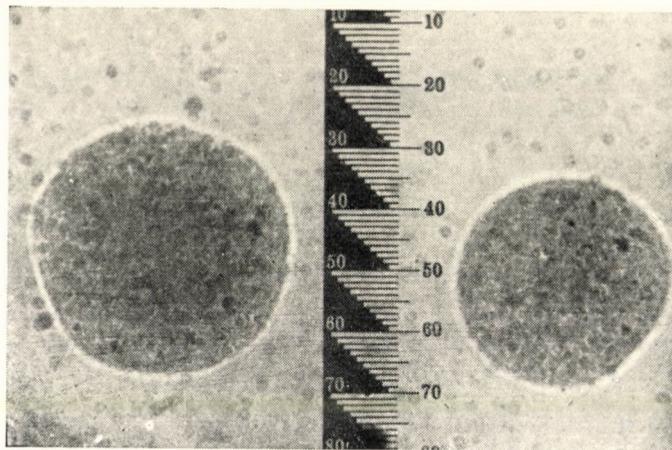


Fig. 2. Agar spheroids of about 100 microns, 10 rules equal 25 microns

then comes a clean water layer, and on the surface there is clean oil. Between the water and oil there is a remainder of the oily agar bead suspension, which can be cleansed by further water elutriations and centrifugations. The thin

film of oil sticking to the surface of each agar globe already suspended in water is to be removed by shaking the suspension several times in ether. The suspension at this stage contains agar beads of various diameters from 10 to about 1000 microns. By sieving, the desired range of agar spheres can be obtained. The smallest particles, which would exceed the lower limit of the desired diameter range, remain suspended for the longest time, obeying Stokes' rule, and can be poured off. This must be done several times to get rid of all the little unwanted swimming particles.

At the end we decant the water and substitute normal saline for it. We determine the number of the spheroids in a Bürker chamber, and put the suspension into a refrigerator, for the particles adhere at room temperature.

The diameter of the beads are not quite equal, but the size of the red blood cells also differ! By sieving and decanting we are able to obtain definite diameter limit, the spheroids not differing by more than 40 or 30 microns, or less.

The perfusion of the spheroids takes place in the direction of the natural flow of the blood. The organ has first to be perfused with pure serum, or 4% gelatin solution, to get rid of most of the blood cells. Then the injection of the spheroid suspension is made under a pressure not exceeding 300 Hg mm, or else the arterioles or capillaries may be torn and big pools of liquid may accumulate in the tissues or ooze through the surface of the organ. Higher pressure does not increase the number of the transferred spheroids, on the contrary, it diminishes it. I always inject in a pulsating way because I think this causes whirling in the minute vessels, and helps the spheroids to spread more equally throughout the vascular system than when constant pressure is used.

After injecting the spheroids, serum, or gelatin solution should again be perfused to wash them out of free spaces of the organ. The liquid collected on the venous side of the organ contains spheroids and red blood cells which can be found in the sediment at the end of the centrifugation. The sediment is measured, the red blood cells dissolved with saponin by Szmuk's staining method (which was especially elaborated for counting eosinophiles). Finally the number of agar beads can be counted in a Bürker chamber. If there are but few spheroids in a whole Bürker chamber the mean value of 10 to 20 tests has to be taken.

The percentage of transferred microspheres represents the portion which bypassed the capillary system through arterio-venous routes. This percentage is identical with the quantity of perfused liquid flowing directly from arteries into the veins through broader channels than capillaries. I should like to recommend *»shunt percents«* as a brief term for this bypassing quantity. For instance 1,00 sh. % (30—60 microns) would mean 1% transferred microspheres, the diameters of which were between 30 and 60 microns in at least 75% of the prepared particles.

So we can obtain quantitative data, and give solid bases for estimateing the physiological and pathological role of the arterio-venous anastomoses in a whole organ.

SUMMARY

Description of a method to make AgJ-agar microspheres which cannot pass capillaries, but only the direct arterio-venous anastomoses of an organ. The use of these particles has the following advantages over others hitherto employed: 1. The specific gravity of the spheroids is identical with that of the serum (1021), so they do not sediment quickly. 2. Their mean diameter can be chosen as desired, which is important because of the differences of capillary size in various organs (they are for instance wider in the lungs than in the muscles). 3. The upper and lower limits of their diameters can be kept within a desired range. 4. With perfusion of the spheroids the percentage of particles of a given size that passed through direct arterio-venous anastomoses can be estimated. This percentage is identical with the amount of fluid which carried the particles from the arteries directly into the veins. This »shunt percent« permits a certain insight into the physiological, or pathological role of the shunts in the organs.

REFERENCES

- Clara*: Die arteriovenösen Anastomosen, Leipzig, 1939.
Barclay and Bentley: Brit. Journal of Radiology 22, 62, 1949.
Crimson, Stewart and Fuhrman: Stanford med. Bull. 8, 184, 1950.
Prinzmetal, Simkin, Bergman and Krüger: Am. Heart Journal 33, 420, 1947.
Prinzmetal, Ornitz, Simkin, Bergman: Am. Journal of Phys. 152, 48, 1948.
Simkin, Bergman, Silver and Prinzmetal: Arch. int. med. 81, 115, 1948.
Röhrl: Klin. Wschr. 307, 1951.
Szmuk: personal communication.

The author wishes to thank Dr P. Deák and Dr E. Szmuk for their advices and active cooperation throughout the period of this work.

Т. Доби

О ЧИСЛЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ АНАСТОМОЗОВ В ПОЧКЕ

Р е з ю м е

Описание метода изготовления агар-йодисто-серебрянных шаров маленького размера, проходящих с перфузионной жидкостью только через артерио-венозные анастомозы какого-нибудь органа и снова попадающих в внешний мир. Пользование этими корпуксулами напротив до сих пор употребляемых методов является преимущественным из-за следующих:

1. Удельный вес шаров является приблизительно тождественным удельному весу крови, значит, осаждаются медленно.
2. Их диаметр по желанию изменяемый. Это является возможным потому, что ширина капилляров отдельных органов не одинаковая (на пример в легких ширина капилляров больше, чем в мышцах).
3. Их величину можно держать между границами желания.
4. Перфузацией медленно осаждающихся и разных величин шаров удается определить количество перфузионной жидкости проходящей через артерио-венозные анастомозы, или с этим аналогично, определить количество крови переходящей через их в живых.

THE NUMBER OF DIRECT ARTERIO-VENOUS AMASTOMOSES IN THE KIDNEY.

By

T. DOBY

From the Wards and Laboratory of the Trade Union Hospital, Péterfy S.-u.
Budapest.

In 1947, when Trueta et al. published their »Studies of the renal circulation« everyone was convinced of the final solution of the shunt problem in the kidney. The demonstration of direct arterio-venous anastomoses in the kidney, which they denied, scarcely one year after the publication of this epochal work was the more astonishing.

Simkin, et al. besides showing evidence of such routes, even estimated the diameter of them (1948), in the range of 50 to 180 microns, by perfusing glass beads of different sizes (10—440 microns) through the kidney, and measuring those which bypassed the capillaries and the Trueta shunts. They also succeeded in repeating their experiments in living animals. Franklin himself inclines to think, on the basis of investigations made on living rabbits, »that diversion of the cortical blood flow is not on all occasions, or in toto, via vasa recta«. He quotes the newer opinion of another prominent member of the Trueta team, Barclay, who in his microradiographic preparations saw direct anastomoses in the arcuate zone to be quite common.

These more recent experiments seemed to confirm Spanner's view of the existence of direct arterio-venous routes anew, which he shared with other authors of the former century such as Gross, Sucquet, Steinach, Geberg, Golubjew.

The only trouble is the lack of any quantitative data either in the older papers or in the newer ones, excepting Spanner's work which, as it refers to the results of not more, than one single kidney, renders the value of his findings very dubious. Incidentally no one has as yet repeated his investigations using the same micro-reconstruction method.

The state of the problem, due to the lack of any available quantitative method, led to the honest confession of Simkin et al., who wrote »... little is known about the percentage of renal flow of blood that is directed through the extraglomerular circulation under normal and pathological conditions«.

Now with the perfusion of my agar microspheres (see previous communication of this issue) the percentage of the flow of suspension which gets through the kidney to the venous side by direct routes broader than capillaries can be estimated.

I used the kidneys of pigs, which were bled to death in the slaughter house. The kidneys (130—150 gr) were put into a refrigerator (2° C) for not more than 24 hours in normal saline. The perirenal fat was either removed or left in place, without altering the results. The capsule was left on the kidney in every case.

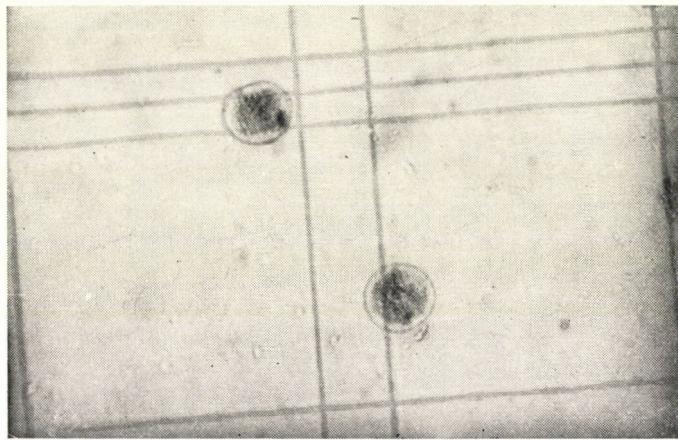


Fig. 1. Microspheres in a Bürker's chamber

At the beginning of the experiment the kidney was first put into normal saline at 38° C , which temperature was maintained during the whole experiment. A glass canule with a short rubber tube was tied into the renal artery. The rubber

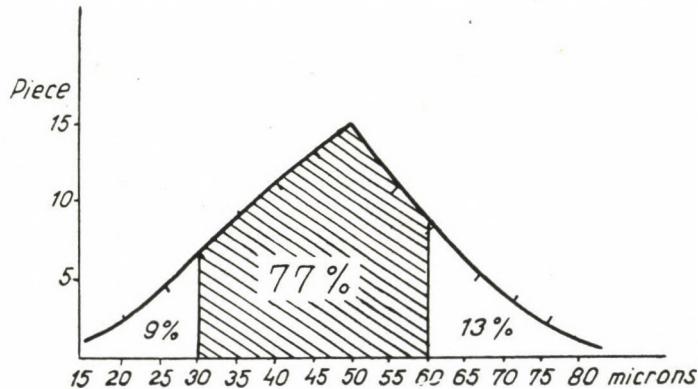


Fig. 2. Curve of distribution of diameters of the agar microspheres

tube at the venous canule was about half a meter long and was suspended into a covered glass flask. This was necessary to avoid the drops which otherwise might have splashed into it from the site of the injection or might have oozed through little torn arteries at the collecting place. I injected at a pressure bet-

ween 150 and 250 Hg mm, though raising the pressure never increased the shunt percent.

The blood was first washed out from the kidney with about 150 ml pig's serum (38° C). Then the agar sphere suspension was injected.

The features of the suspension were : 180 000 spheres in 1 ml normal saline, 77% of which fell in the range between 30 to 60 microns.

The spheres with such diameters were no doubt broader than the capillaries, but were small enough to be able to roll through nearly every arterio-venous anastomosis. (Diameter span given by Spanner is 32 to 90 microns, by Simkin et al. 50 to 180 microns.)

The total number of injected microspheres was 2 to 4 million. After the suspension was injected I again perfused 70—80 ml serum. The mixture of the suspension and serum collected on the venous side was then centrifugated, and the beads transferred counted in the usual manner. Those few beads the diameters of which were less than 30 microns were simply ignored. The diameters were measured by ocularmicrometer.

The method does not allow any minute estimation as to the exact location of the arterio-venous anastomoses. They may be in the kidney itself as well as in the renal capsule or renal hilus.

The data on 10 perfused kidneys are as follows :

No.	Injected spheres	Transferred spheres	Shunt percent (30—60 microns)
1	3 480 000	35 000	1,01%
2	3 770 000	19 250	0,51%
3	2 430 000	8 750	0,36%
4	1 710 000	6 000	0,35%
5	2 700 000	2 625	0,09%
6	2 250 000	Ø	Ø
7	2 430 000	3 430	0,14%
8	1 980 000	1 050	0,05%
9	1 770 000	2 000	0,12%
10	2 250 000	5 700	0,25%

It can clearly be seen that there were open arterio-venous anastomoses in all kidneys (with one exception), but their number was so small that their presence seems to be at first glance unsignificant. In 3 additional kidneys I tried to inject agar spheres of 90 to 120 micron diameters, but none of them could be observed on the venous side, although according to Simkin and collaborators' data these dimensions ought have been the average ones.

Before reaching a final conclusion we have to consider following facts : every kidney was taken from a healthy young animal which was killed by blee-

ding. The diminishing blood pressure before death forced the suprarenals to pour their adrenaline contents into the circulation in attempting to maintain its normal level. But, according to Tischendorf, adrenaline is the strongest stimulus for closing the arterio-venous anastomoses. So one may presume that the sluices of the peripheral circulation were shut, or tightened, in the last moment of the animals' life.

The question of the possibility of bigger shunt percents under other experimental circumstances remains open. The problem cannot be looked upon as finally solved, only the first step has been made towards solution. Investigations should to be made on animals which were not killed by bleeding.

It may be of interest to cite a case of human kidney among 3 experimented on so far, the shunt percent of which was 13,00. This kidney was taken from a woman who suffered for several months and died of congestive heart failure.

But we should restrain our imaginations and wait for further results. Up to this moment only the present data can be considered, with their strict limitations.

REFERENCES

- Clara* : Die arteriovenösen Anastomosen 1939.
Doby : Acta med. Hung. 3, 206, 1952.
Franklin : Proc. Royal Soc. Med. 42. 721, 1949.
Simkin, Bergman, Silver, Prinzmetal : Arch. int. med. 81. 115, 1948.
Trueta, Barclay, Daniel, Franklin, Prichard : Studies of the renal circulation. 1947 Oxford.]

Т. Доби

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ АНАСТОМОЗОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Резюме

О числе артерио-венозных анастомозов в почке.

Через почку перфузированной су спензией, содержащей определенное количество агар-йодисто-серебрянных шаров в размере 30–60 микронов, является возможным определить процент shunt, то есть тот число, которое показывает процент шаров, введенных в arteria renalis и переходящих через артерио-венозные анастомозы в вену. (Подборную методику см. в предидущей статье). У 10 почек свиней эта цифра двигалась около 0,3%, только это количество перфузационной жидкости обошла капилляры и Тгета shunt. Этот результат не является общим, потому что автор у почек человека определил 13% переходящей через артерио-венозные анастомозы шаров. Этот результат показывает на то, что при различных условиях более или менее количество артерио-венозных анастомозов могут быть свободным в почке. Исследования производились на почках трупов.

Сообщаемая статья является первой в литературе, которая дает квантитативные данные касающиеся артерио-венозных анастомозов одного органа в целом.

KARIES UND SCHWANGERSCHAFT

ILONA SÁRKÁNY

Aus der Stomatologischen Universitätsklinik in Debrecen

Die Zusammenhänge zwischen Karies und Schwangerschaft sind in der Literatur vielfach behandelt worden; das Schrifttum ist indes uneinheitlich.

— Wie aus den in Tab. 1 zusammengestellten wesentlichsten uns zugänglichen Daten der Literatur hervorgeht, wird ein karies-fördernder Einfluss der Schwangerschaft von der Mehrzahl jener Forscher geleugnet, die eigene Untersuchungen an einem grösseren menschlichen Probandengut durchgeführt haben; die Ergebnisse der meisten einschlägigen Tierversuche sprechen im gleichen Sinne. Die karies-fördernde Wirksamkeit der Schwangerschaft wird vor allem auf Grund des allseits bekannten Volksglaubens, sowie gewisser, aber einer ernsthaften Kritik nicht standhaltender Vorstellungen behauptet. Dass die Frage aber letzten Endes doch nicht eindeutig entschieden ist, dafür zeugt die Stellungnahme *Euler's*, wonach auf Grund der äusserst sorgfältigen Untersuchungen von *Buhs* an Graviden »die Schwangerschaftskaries nicht so rundweg abgelehnt werden darf, als dies von manchen Seiten aus geschieht«.

Dies allein gibt genug Berechtigung, diese Frage nochmals aufzuwerfen. Ein weiterer Grund hierfür liegt aber darin, dass die bisherigen einschlägigen klinischen Untersuchungen mit gewissen Mängeln behaftet sind, auf welche anlässlich der Besprechung ihrer Ergebnisse *Adler* und *Pászner*, die den karies-fördernden Einfluss der Schwangerschaft auf Grund der Untersuchung eines umfangreichen Probandengutes ablehnen, kurz hingewiesen haben.

Da die Karies vor allem eine Erkrankung des unter modernen Zeitbedingungen lebenden Menschen ist, deren Ausbreitung auch vom sozialen Milieu abhängt (*Pászner*, *Scharpenak*), sind die aus Tierversuchen — wenn auch mit der allergrössten Zurückhaltung — gezogenen Schlüsse für die Karies der menschlichen Gemeinschaft nur bedingt gültig.

Was wiederum das bisherige Studium der Zusammenhänge zwischen Gravidität und Karies an grösseren menschlichen Probandengruppen betrifft, sind zwei grundsätzliche Mängel hervorzuheben:

1. Das untersuchte, nach Ansicht der einzelnen Autoren nicht selektierte Probandengut war in Wirklichkeit zumeist nach gewissen Gesichtspunkten dennoch selektiert, wobei die Selektionsgrundlage den anerkannten Erforder-

Tabelle No. 1.
Die wichtigsten Daten der Literatur über die Beziehungen zwischen Schwangerschaft und Karies
 A. Klinische Beobachtungen an Menschen :

Verfasser	Zahl, Gruppierung und Selektion der Probanden	Art der Untersuchg.	Ergebniss
Adler u. Pászner	543 Pat. einer Frauenklinik, nach der Zahl der Schwangersch. gruppiert	einmalig (statisch)	kein Einfluss
Biró	200 schwangere und 100 nicht geschwängerte Hausgehilfinnen	« «	« «
Day u. Shourie	182 Frauen ; Gruppierung und Selektion uns unbekannt	« «	« «
Gerson	50 schwangere und 50 nicht schwangere Frauen	in Serie (wiederholt)	fördernd
Graffius	200 gebärende Frauen in einer Anstalt	einmalig (statisch)	kein Einfluss
Kovarskij u. Mitarbeiter	432 gebärende und 104 nicht schwangere Frauen.	« «	« «
Lemeland	150 gebärende Frauen in einer Anstalt	« «	fördernd
Mötsch	60 gebärende und im Wochenbett befindliche Frauen in einer Anstalt	« «	kein Einfluss
Preuss	45 gebärende Frauen in einer Anstalt	« «	fördernd
Starobinsky	216 gebärende und 150 nicht schwangere Frauen in einer Anstalt	« «	kein Einfluss
Torgerson	46 gebärende und im Wochenbett befindliche Frauen an einer Klinik	« «	fördernd
Ziskin	599 schwangere und 205 nicht schwangere Frauen	« «	kein Einfluss
Ziskin u. Hotelling	324 gebärende Frauen einer Anstalt nach d. Zahl der Schwangerschaften gruppiert	« «	« «

B. Tierversuche :

Verfasser	Tierart	Ergebnisse
Eggers—Lura	Hamster	Bei unzureichender Ernährung vererbt sich die Kariesneigung an die Nachkommenschaft
Karlström	Ratte	Keine Änderung des Ca und P Gehaltes im Zahn
Rickert u. Palmerlee	Ratte	Bei Ca- und Vitamin-armen Ernährung werden die Zähne der schwangeren Tiere schlechter
Shaw	Ratte	Kein fördernder Einfluss auf die Karies
Toverud	Ratte	Zunahme der kariösen Zähne bei Ca- und vitamin armer Nahrung
Träger zit. Toverud	Stute	Einfluss nachweisbar

C. Laboratoriumsbefunde an Menschen :

Verfasser	Art und Zahl der Untersuchungen	Ergebniss
Bauer, Albright, u. Aub	Ca-Ausscheidung bei Ca-armen Ernährung im V., VIII. Mo und 6 Wochen nach Entbindung; 1 Versuchsperson	Ausscheidung wie an Nicht-schwangeren
Bucker	Vitamingehalt und sonstige Urinbestandteile während der Schwangerschaft	Die C-Hypovitaminose fördert die Karies
Deakins	Zusammensetzung des Dentins von schwangeren und nicht schwangeren Frauen	kein Unterschied
Dragiff u. Karshan	Chem. Zusammensetzung der Zähne an 31 schwangeren und 21 nicht schwangeren Fr.	kein Unterschied
Friesell u. Vogt	pH Untersuchungen im Speichel von 97 Schwangeren und Kontrollen	Unterschied 0,1 pH (6,7 gegen 6,8)
Mull, Bill u. Kinney	Serum Ca und P an 358 Schwangeren und Kontrollen	kein Unterschied
Rickert u. Palmerlee	Ca-Gehalt im Speichel während der Gestation und ohne Schwangerschaft	ohne: 7,6 mg/100 ml im VIII. Mo.: 4,26 mg/100 ml
Starobinsky	pH des Speichels an 100 Gebärenden und Schwangeren	im III. Mo.: 7,05; im VI. Mo.: 7,01; im IX. Mo.: 7,09
Toverud	Ca-Balance an 17 Schwangeren	negativ

nissen der Kariespeidemiologie *nicht* entspricht. Man hat zumeist die Insassen bezw. Patientinnen einer Entbindungsanstalt oder Frauenklinik untersucht ; gelegentlich wurde zu Kontrollzwecken eine andere Gruppe von Frauen herangezogen (wie z. B. in den Untersuchungen *Biró's* nicht geschwängerte Hausgehilfinnen aus Vermittlungsbüros, die sich seines Erachtens von der schwangeren Probandengruppe nur in ihrer Moral unterschieden hätten). Das Krankengut obengenannter Anstalten sammelt sich in der Regel aus einem grösseren Umkreis. Seit der Klärung der Zusammenhänge zwischen Kariesbefall und Fluorgehalt des Trinkwassers (*Dean* u. Mitarbeiter), die auch für unsere einheimischen Verhältnisse gültig sind (*Adler* u. Mitarbeiter), ist es aber beim Vergleich zweier Probandengruppen auf Grund einer einmaligen (nach der Bezeichnungsweise *Jackson's* »*statischen*«) Befunderhebung *nicht statthaft*, *Personen mit unbekannter Lebensvorgeschichte* nach beliebigen Gesichtspunkten (wie z. B. bei der Bearbeitung des gesammelten Materials zur Klärung der vorliegenden Frage die Zahl der durchgemachten Schwangerschaften ist) *zu Gruppen zu vereinen*. Einige wenige, anlässlich ihrer Verehelichung aus einem Fluoridgebiet in den Umkreis der Anstalt zugewanderte Frauen können eine beträchtliche Verschiebung des sich zahlenmässig kundtuenden Kariesbildes bewirken, wenn die übrigen Frauen aus F-armen Gebieten stammen — und umgekehrt.

2. Das Krankengut der Anstalten, geschweige denn das Krankengut von zahnärztlichen Ordinationen oder Betreuungsstellen ist nicht repräsentativ für die Bevölkerung irgendeines Landstriches oder gar für die weibliche Bevölkerung überhaupt, was den Kariesbefall anbetrifft. Die soziale Schichtung des auf diese Art gesammelten Krankengutes entspricht schwerlich der sozialen Schichtung der Gesamtbevölkerung.

Um diesen Mängeln der bisherigen Versuche zu Klärung der Zusammenhänge zwischen Karies und Schwangerschaft abzuhelpfen, war es nötig, womöglich die gesamte weibliche Bevölkerung einer grösseren geschlossenen menschlichen Gemeinschaft (zumindest aber einen beträchtlichen unselektierten Teil derselben, der als repräsentativ anzusehen ist) auf den Zustand des Gebisses zu prüfen. Die Untersuchung ist auf gewisse Altersgruppen zu beschränken, u. zw. von dem üblichen Verehelichungsalter an (20 J.) bis höchstens zu 45 Jahren, da Zahnverluste im höheren Alter vielfach durch Erkrankungen und Involution des Parodontes (Zahnlockerung) bedingt sind.

Da die durch die Karies gesetzten Schäden (abgesehen von gewissen initialen Läsionen) biologisch irreparabel sind, können durch eine *einmalige* Befunderhebung die bis zu dem Zeitpunkt der Untersuchung entstandenen akkumulierten Kariesläsionen im bleibenden Gebiss (bis zu einem bestimmten Alter) ermittelt werden. Auf die nicht unbeträchtlichen Vorteile dieser »*statischen*« Untersuchungsmethode der wiederholten Untersuchung derselben Probanden vor und nach der Schwangerschaft gegenüber wurde von *Adler* und *Pászner* hingewiesen.

Es schien uns geboten, die diesbezüglichen Untersuchungen in einer Ortschaft durchzuführen, wo der Kariesbefall der Bevölkerung niedrig ist. Die zahlenmässige Bewertung des Kariesbefalles ist zum Vergleich verschiedener Probandengruppen unerlässlich; sie erfolgt durch einen der gebräuchlichen Karies—Indexe. Die Verlässlichkeit solcher Indexzahlen ist aber nach den Ermittlungen von *Adler*, *Bruszt* und *Hradecky* nur unterhalb einer gewissen Grösse ausreichend. Des weiteren spricht der Umstand für die Wahl eines Probandengutes mit niedrigem Kariesbefall, dass je weniger Zähne von vornherein — ohne durchgemachte Schwangerschaft — an Karies erkrankt sind, umso leichter kann sich ein karies-fördernder Einfluss an den noch in grosser Zahl vorhandenen intakten Zähnen Geltung verschaffen. Wo der Kariesbefall stark ist, wo die Frauen zur Zeit ihrer Verehelichung bereits alle Mahl- und Backenzähne gefüllt haben, wo auch die oberen Frontzähne mit Füllungen versehen sind, könnte sich die stärkere Kariesneigung nur an den unteren Frontzähnen Geltung verschaffen, deren Kariesresistenz allgemein bekannt ist.

Diesen Gesichtspunkten entsprechend wurden unsere Untersuchungen im Dorf *Kunszentmárton* durchgeführt. Das Dorf bildet mit zahlreichen umliegenden Gehöften und Gehöftgruppen eine verwaltungstechnische Einheit; unsere Untersuchungen waren auf das Innengebiet des Dorfes beschränkt, wo die Wasserversorgung der Bevölkerung durch 14 öffentliche artesische Brunnen sichergestellt (und dadurch kontrollierbar) ist. Das Wasser in allen Brunnen enthält Fluor in protektiver Menge, u. zw. zwischen 0,76 und 1,55 mg je Liter (*Adler*, *Straub* u. *Sárkány*). Dementsprechend ist der Kariesbefall der Schulbevölkerung auffallend niedrig. Wir haben angenommen, dass auch der Kariesbefall der erwachsenen weiblichen Bevölkerung niedrig sein wird (diese unsere Vermutung hat sich vollinhaltlich bestätigt; darüber wird andernorts in extenso berichtet).

Das Dorf Kunszentmárton — ohne die umliegenden Gehöfte mitzurechnen — hat rund 7000 Einwohner; mit den Gehöften über 11 000.

Die Zahl der untersuchten Frauen beträgt rund 35% der Zahl der weiblichen Gesamtbevölkerung (die Bewohnerschaft der Gehöfte mitgerechnet). Auf die im Innengebiet des Dorfes sesshafte Bevölkerung reduziert macht unser Probandengut mehr als 50% der weiblichen Bevölkerung der entsprechenden Altersklassen aus.

Als Kriterien der Verwertung der erhobenen Befunde im vorliegenden Zusammenhange galten Ortsgeborensein und dauernde Ortsansässigkeit. Diesen Kriterien entsprach nur ein Teil der untersuchten Probanden.

Die Untersuchungen wurden Oktober und November 1950, an insgesamt 25 Arbeitstagen durchgeführt. Die Probanden wurden z. T. das Dorf von Haus zu Haus begehend in ihrer Wohnung, z. T. nach Vorladung in eine zentral gelegene Schule dort mit den üblichen Instrumenten der klinischen Kariesfahndung untersucht (Spiegel, Puster, Sonde). Von jeder Frau wurde ein Karteiblatt angelegt, an dem nebst dem Zahnbefund die für uns wichtigen Daten

der Lebensgeschichte vermerkt wurden. Diese sind: Name, Beruf, Ort und Zeitpunkt der Geburt; Wohnort seit der Geburt; Änderungen und etwaige Unterbrechungen des Wohnsitzes; Zahl der Geburte (Lebend- und Totgeburte), Früh- und Fehlgebürte. Die anamnestischen Daten wurden von Fr. A. Uray, der langjährigen, eingearbeiteten Sekretärin unserer Klinik aufgenommen. Für ihre wertvolle Hilfe ist auch an dieser Stelle zu danken.

Die Untersuchungen wurden finanziell durch die Ungarische Akademie der Wissenschaften, Abtg. Medizin ermöglicht. Hierfür sei ebenfalls gedankt.

Die Bewertung der erhobenen Befunde erfolgte nach dem CER (DMF) Index, wobei jeder kariöse (*C* : caries, anstatt *D* : decayed), extrahierte (*E* : extractio, anstatt *M* : missing) und gefüllte (*R* : restauratio, anstatt *F* : filled) Zahn als 1 Einheit gezählt wird. Die mit Kronen versehenen Zähne wurden den *R*-Zähnen zugezählt, unabhängig von der Art des Kronenersatzes. Wenn ein Zahn gefüllt und auch kariös ist, wird er nur als 1 Einheit gezählt. — Nach dieser Art der Bewertung ist die Progression der Karies an bereits kariösen Zähnen vernachlässigt. Die Bewertung der Karies nach erkrankten Zahnoberflächen hängt u. a. vom Grade der zahnärztlichen Versorgtheit ab; hierbei ist auch die Bewertung der extrahierten und mit Kronen versehenen Zähne völlig unsicher.

Die 498 ortsgeborenen und dauernd ortsansässigen Frauen wurden einerseits altersgemäß (zu je 5 Jahrgängen), andererseits nach der Zahl der durchgemachten Schwangerschaften gruppiert. Bis über die Hälfte der Zeit ausgetragene Schwangerschaften wurden berücksichtigt; frühere Fehlgebürte jedoch nicht.

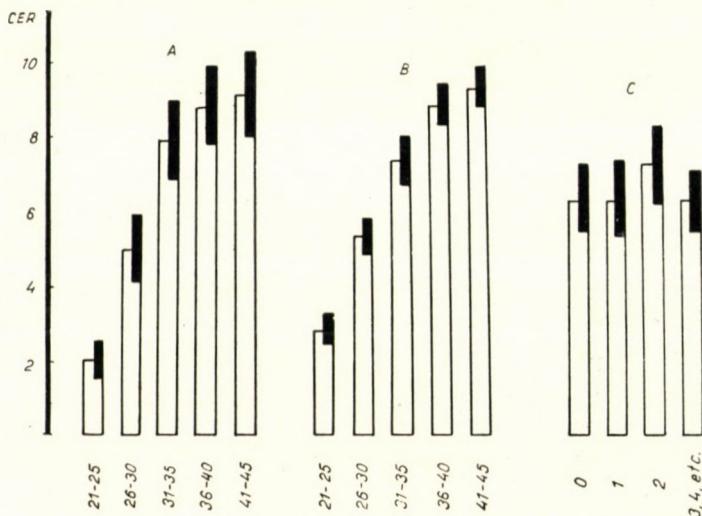
Tabelle No. 2.

CER Indexwerte für Frauen in verschiedenen Altersgruppen, nach der Zahl der stattgefundenen Geburten geordnet

Altersgruppe	Nicht		Einmal		Zweimal		Öfter als zweimal	
	entbundene Frauen							
	Z. d. Pr.	Index Mittelw.	Z. d. Pr.	Index Mittelw.	Z. d. Pr.	Index Mittelw.	Z. d. Pr.	Index Mittelw.
21—25	59	3,08 ± 0,52	25	2,68 ± 0,52	10	2,40 ± 0,99	2	0
26—30	43	5,77 ± 0,62	24	4,42 ± 0,82	18	5,50 ± 0,92	10	4,40 ± 0,99
31—35	18	5,56 ± 0,89	16	6,13 ± 1,14	18	8,39 ± 1,00	17	8,82 ± 0,99
36—40	32	8,47 ± 0,97	21	8,33 ± 1,11	30	9,17 ± 1,08	40	9,33 ± 0,97
41—45	22	8,50 ± 1,34	24	9,92 ± 1,12	28	10,43 ± 1,13	41	8,59 ± 0,64

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Aus den Daten der Tabelle ist vor allem die altersgemäße Zunahme der Karies unabhängig von der Zahl der Schwangerschaften zu entnehmen. Infolge Streuung der Werte haben aber die 31—35 jährigen nie geschwängerten Probanden einen niedrigeren Index als die 26—30 Jährigen; ein ähnlicher Unterschied ist zugunsten der

41—45 j. Multiparae im Vergleich zu den 36—40 Jährigen zu finden. Die Differenzen sind innerhalb der Streubreite und in aller Wahrscheinlichkeit durch die geringe Zahl der Probanden in den einzelnen Gruppen bedingt. — Was den Einfluss der Zahl der Schwangerschaften auf das Kariesbild anbetrifft, ist der Index der Nulliparae in den beiden jüngsten Probandengruppen am höchsten und der Multiparae am niedrigsten. In der 21—25 j. Gruppe ist die Abnahme der Indexwerte wohl kontinuierlich, doch ist die Zahl der zweimal entbundenen und mehr als zweimal entbundenen Frauen begreiflicherweise viel zu gering,



CER Indexwerte (weisse Säulen) und deren mittlere Fehler (schwarze Säulen) bei verschiedener Gruppierung der Probanden.

A : Gruppierung nach Lebensalter. Durchschnittswerte für die einzelnen Altersgruppen bei zahlenmäßig gleicher Verteilung der Probanden mit 0,1, 2 und mehr Geburten (»Korrigierter CER Index«).

B : Gruppierung nach Lebensalter. Durchschnittswerte für die einzelnen Altersgruppen ohne Rücksicht auf die Zahl der erlebten Schwangerschaften (»realer CER Index«).

C : Gruppierung nach der Zahl der durchgemachten Schwangerschaften. Durchschnittswerte für Frauen mit 0,1, 2 und mehr Schwangerschaften auf alters- und zahlenmäßig gleiche Probandengruppen adjustiert (»korrigierter CER Index«).

Infolge der ungleichmäßigen Altersverteilung der Probanden nach der Zahl der durchgemachten Schwangerschaften ist ein »realer« CER Index in diesem Zusammenhang unbrauchbar.

21—25, usf. 41—45 : Alter der Frauen (bei der Gruppierung *A* und *B*)
0, 1, 2, 3, 4, etc. : Zahl der durchgemachten Schwangerschaften (bei der Gruppierung *C*).

um dieser Tendenz des Indexes irgendeine Bedeutung beimessen zu können. Eine ähnliche geradlinige Tendenz ist bei den 26—30 j. Probanden nicht mehr festzustellen. — Das umgekehrte Bild bieten die 31—35 jährigen Probanden — mit einer kontinuierlichen Zunahme der Indexwerte parallel zur Zahl der Schwangerschaften. Weitaus unregelmäßiger sind die Schwankungen zwischen den Gruppen bei den 36—40 und 41—45 j. Probanden.

Da es uns wichtig schien, die Verlässlichkeit unserer Daten zu prüfen, haben wir bei der Bewertung der Ergebnisse die Frequenzverteilung der CER-Zähne ebenfalls ermittelt und daraus den mittleren Fehler berechnet; dieser ist in der Tabelle angeführt. Die Schwankungen zwischen den einzelnen Werten der Tabelle in der gleichen horizontalen Linie sind mit einer Ausnahme geringer als die Summe der mittleren Fehler der verglichenen Werte; somit kommt ihnen keinerlei statistische Signifikanz zu. Die mittleren Fehler sind in manchen Gruppen nicht unbeträchtlich; in Gruppen mit wenig Probanden liegen die Werte naturgemäß höher. — Trotz der Aufsplitterung des an sich nicht all zu grossen Probandengutes in 20 Untergruppen, trotz der hierdurch bedingten Schwankungen sind aber Tendenzen eindeutig ausgeprägt, wenn sie nur vorhanden sind. Um dies darzutun, sind in Abb. 1 die altersgemässen Zunahme der Karies (ohne Rücksicht auf die Zahl der Schwangerschaften), u. zw. einerseits unter der Annahme einer gleichen Probandenzahl mit 0,1, 2 und mehr als 2 Graviditäten, andererseits der tatsächlichen Zahl der Probanden (also der korrigierte und der reale CER-Index für die 21—25, 26—30 usf. jährige Probandengruppe) und der auf das gleiche Alter und die gleiche Probandenzahl adjustierte CER-Index für Frauen mit 0,1, 2 und mehr als 2 Schwangerschaften mit den zugehörigen mittleren Fehlern dargestellt. — Aus der Abb. entnimmt man eine eindeutige altersgemässen Zunahme der Karies, was den wohl bekannten Tatsachen entspricht, jedoch keine die Streuung übersteigende Änderung mit der Zahl der Schwangerschaften. Da die altersgemässen Karieszunahme deutlich zu Tage tritt, sind wir zur Annahme berechtigt, dass die durch die vermehrte Zahl der Schwangerschaften bedingte Zunahme ebenfalls manifest sein müsste, wenn sie nur vorhanden wäre. — So glauben wir eben den Schluss ziehen zu müssen, dass eine eindeutig karies-fördernde Wirksamkeit der Schwangerschaft *nicht* nachzuweisen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Kariesbefall eines repräsentativen unselektierten Anteiles der 21—45 jährigen ortsgeborenen weiblichen Bevölkerung des Fluoriddorfes Kunszentmárton weist, wenn die Probanden in je 5 Jahrgänge umfassende Gruppen und nach der Zahl der Schwangerschaften (0,1,2 und mehr) eingeteilt werden, wohl eine altermässige, aber keine durch die höhere Zahl der Schwangerschaften bedingte Zunahme auf. — Hierdurch ist der in der Literatur erstmalig von unserem Landsmann Biró niedergelegte Befund an einem unselektierten Probandengut einer Siedlung bestätigt.

LITERATUR

- Adler* : J. dent. Res. 30 : 368, 1951.
- Adler, Bruszt & Hradecky* : Népegészségügy 32 : 170, 1951.
- Adler u. Pászner* : Oe. Z. Stomat. 48 : 335, 1951.
- Adler, Straub & Sárkány* : Népegészségügy 31 : 505, 1950.
- Bagnall* : Bibliography on Caries Research. Nat. Res. Council of Canada, 1950, Ottawa.
- Bauer, Albright & Aub* : J. Clin. Invest. 7 : 75, 1929.
- Biró* : Oest.-ung. Vjschr. Zahnhlk. 14 : 371, 1898.
- Bucher* : Münch. med. Wschr. 1937, I. 734.

- Day & Shourie* : Ind. J. Med. Res. 35 : 101, 1947.
Deakins : J. dent. Res. 22 : 198, 1943.
Dean : On the epidemiology of fluorine and dental caries. in »Fluorine in Dental Public Health«, New York Inst. Clin. Path., 1945.
Dragiff & Karshan : J. dent. Res. 22 : 261, 1943.
Eggers-Lura : Stoma 3 : 288, 1950.
Euler : Die Karies-Aetiologie. C. Hanser, München, 1948.
Friesell & Vogt : J. Amer. Dent. Ass. 13 : 748, 1926.
Gerson : Zahnärztl. Rdsch. 30 : 23, 1921.
Graffius : Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhlk. 3 : 592, 1936.
Jackson : Brit. dent. J. 89 : 157, 1950.
Karlström : Sv. Tandl. Tidskr. 1929, 244.
Kovarskij, Citovskaja, Korelevitsch, & Eichova : Stomatologija 1949, No. 4, 25.
Klein : Dent. Cosmos 77 : 864, 1935.
Lemeland : L'Odont. (fr.) 1932, 485.
Mötsch : Dissertation, 1933.
Mull, Bill & Kinney : Am. J. Obstet. & Gyn. 27 : 679, 1934.
Preuss : Diss. Leipzig, 1933.
Rickert & Palmerlee : J. Amer. Dent. Ass. 1924, 783.
Schour : J. Amer. Dent. Ass. 1945, 247.
Scharpenak, zit. Fogorv. Szle. 1949.
Shaw : J. dent. Res. 29 : 802, 1950.
Starobinsky : Dtsch. Monatsschr. Zahnhlk. 47 : 238, 1929.
Torgerson : Dissertation, 1930.
Toverud : Dent. Cosmos 69 : 1213, 1927.
Ziskin : Am. J. Obstet. & Gyn. 12 : 710, 1926.
Ziskin & Hotelling : J. dent. Res. 16 : 507, 1937.

И. Шаркань
КАРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ
 Р е з у м е

Кариозная интенсивность женщин в возрасте от 21—45 лет рожденных и проживших в г. Кунсентмартоне (суммируя 5 лет и в этом группируя исследования по числам беременности) повышается с возрастом, но в отношении повышения числа беременности она не повышается. Таким образом нашими исследованиями оправдался доказан взгляд Биро, что беременность не повышает кариоз.

STUDIES ON RESISTANCE OF THROMBOCYTES

M. HORÁNYI and E. ZÁDORY

From the Ist. Department of Medicine, University Medical School of Budapest.

Several observations lead to the conclusion that thrombocytes are the most labile cell constituents of the organism. Various changes of the milieu not effecting the intactness of the other cell components result in the destruction of the platelets. In a glass tube, for example, the red cells remain intact for days without exhibiting haemolysis, whereas the thrombocytes mostly disintegrate instantaneously on a foreign surface. Rapid and prolonged centrifuging, not causing any damage to the other cells contained in the blood, leads to the decomposition of the thrombocytes [1, 2]. Data are also available suggesting the extreme sensitiveness of the platelets to changes of the pH and salt concentration respectively as well as to the increase and decrease of temperature, and to the action of X rays [2, 3, 4].

This great extent of lability can be brought into correlation with the physiological role of the thrombocytes as all that is known of their function happens to promote their destruction. The impaired capillaries are, at least in part, repaired by the thrombus of platelets which also encloses the foreign substances and bacteria entering the blood or the organism; thrombokinase and the assumed vaso-active substances, too, originate from the deteriorating thrombocytes. Of the many different functions, the retraction of the clot is the only one calling for unimpaired platelets. There is a marked difference between the fibrin-structure of the clot containing thrombocytes and that devoid of them [5]. It seems very likely that retraction is due to this structure. The formation of a fibrin structure suitable for retraction demands completely intact platelets, i. e. those surviving the production of fibrin without damage. Anything capable of damaging prematurely the platelets results in arresting or diminishing retraction. Thus under certain conditions the occurrence or absence retraction can be regarded as an indication as to the resistance or the intactness of the thrombocytes. In the paper quoted above [5] Horányi has stated that retraction does not take place on mixing the native plasma containing platelets with an equal amount of distilled water. Thus the thrombocytes were subjected to an osmotic test by being brought into hypotonic medium. The subsequent failure of retraction was due to their impairment.

Present investigations were carried out on these lines and it could be observed that on varying the dilutions of the plasma with hypotonic solutions gradual diminution of the retraction ensues leading to its ultimate cessation. The investigations were repeated in different cases all pointing to *the close correlation between the extent of retraction and saline concentration*. The literature as well as the already mentioned publication [5] contain much convincing data supporting the assumption that retraction calls for the intactness of the platelets this being the most essential factor of the process. Considering that hypotonia also affects the other factors of the plasma, e. g. the proteins, further control experiments were carried out to prove whether the method is sufficiently related to the platelets. This was accomplished by diluting the plasma containing the thrombocytes in distilled water, and keeping it for a few minutes at room temperature. Subsequently the saline concentration was restored, yet retraction failed to take place. Similarly on adding after incubation native plasma not containing thrombocytes to the plasma diluted with distilled water retraction could not be observed, whereas in this case the other components of the plasma were certainly not impaired by hypotonia. Thus it seems probable that hypotonia influences retraction through the effect it exerts on the platelets.

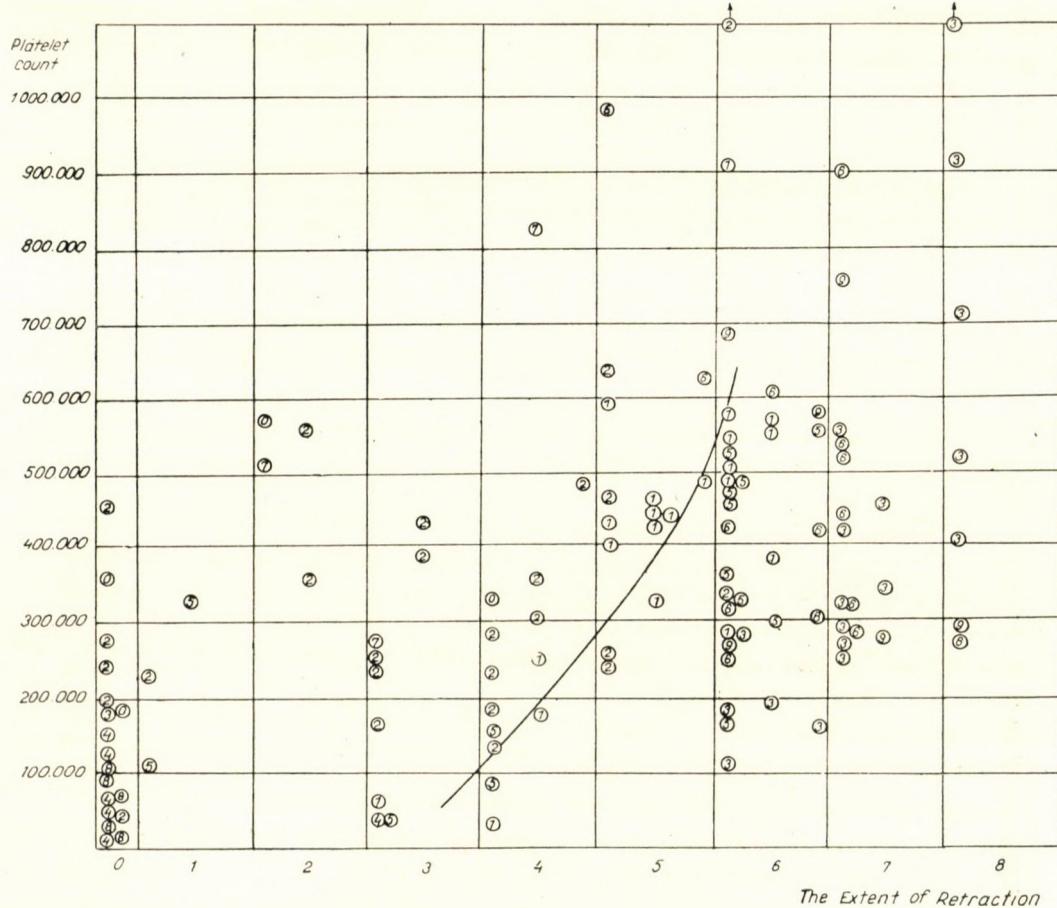
Theoretically the examination of the osmotic resistance of the platelets can be carried out in two ways, by means of hypo- and hypertonic saline solutions. On the basis of previous experiments the application of hypotonic solutions seemed more feasible.

The studies were carried out in 120 cases including the plasma of healthy individuals and those of patients suffering from various diseases. In these examinations, too, native plasma was used because of its resembling most closely the natural conditions.

Muhrer and co-workers report in their paper [6] data concerning the »fragility« of the thrombocytes. They examined oxalated blood of normal and exsanguinated animals, measuring by recalcification the coagulation time of plasma mixed with saline solutions of different concentrations. According to their results in the case of exsanguinated animals the liberation of thrombokinase is slower and the coagulation is retarded owing to the platelets being more resistant. The disadvantage of the procedure is that it takes place in oxalated plasma thus necessitating recalcification, whereas CaCl_2 exerts by itself a thrombocytolytic effect [7], and on the other hand the coagulation time cannot be always defined quite exactly either. *Nolli and Sforzini* [24] established the fragility of the platelets on the basis of their liability to agglutinate as shown by the distribution of their groups on stained slides, and by the diminution of their number in the Simmel solution. According to *Grandjean* [25] the thrombocytes of haemophilic individuals dissolve to a greater extent in quinine sulphate solution than the normal ones. He also reports similar results in cases of anaemia and haemophilia when platelet counts were carried out in anisotonic saline solutions. Under these conditions the number

of the platelets and the extent of retraction were closely related, whereas the blood coagulation time did not change accordingly.

Method. The blood was withdrawn from the cubital vein into a tube coated with celloidine or paraffine (8). The blood amounting to about 10 ml. was promptly centrifuged at 1000 rpm. for ten minutes. During this time the red cells only were sedimented, whereas the platelets remained in the plasma. It is known that the platelets can be sedimented by centrifuging the blood at a higher speed i. e. at 4—5000 rpm. for at least 30 minutes. The supernatant plasma was then promptly pipetted into a normal test tube and samples of 0,50 ml.



The correlation of the platelet count and extent of retraction in native plasma diluted with hypotonic solution. Every circle denotes a case. (>1 denotes the healthy and the others pathologic cases. The low healthy values are results obtained with deplateleted plasma.) The curve indicates the correlation between normal platelet count and retraction. The figures on the left side correspond to diminished, those on the right to increased platelet resistance.

each were measured by means of a graduated pipet into a previously prepared saline solution amounting similarly to 0,5 ml. the concentration of the latter being varied in the following order: first tube contained 0,90, the second 0,72, the third 0,54, the fourth 0,36, the fifth 0,18 per cent of saline respectively and the sixth 0,5 ml. of distilled water. (The saline series were prepared by measuring 0,00—0,1—0,2—0,3—0,4—0,00 ml. respectively).

In the beginning of these investigations even tube No 6 showed excellent retraction in several cases indicating that in certain pathologic cases the possibility of the occurrence of retraction was not eliminated by diluting the plasma with equal amounts of distilled water. Thus additional two tubes were added to the series, in which the quantity of distilled water was progressively augmented in proportion to the plasma. In tube No 7, 0,4 ml. of plasma was added to 0,6 ml. of distilled water. Out of the total in seven cases only could a very slight retraction be observed in tube 8; thus it seemed unnecessary to set up further tubes to test the effect of dilution. A pipet graduated into 0,5 ml. was used for measuring plasma containing platelets in order to ensure that the plasma in each tube should be in contact with the surface of the glass and the dust particles of the air for the same time approximately and to a similar extent as this circumstance is very significant owing to the thrombocytolytic and thromboplastic effect (9). Considering that shaking and mixing diminishes or even precludes retraction (4), it is important that the mixing of the plasma samples with the distilled water or the saline dilutions should always be identical and carried out with great care. The examinations were performed in test tubes, 8 mm. in diameter and 10 cm. long. The plasma was mixed by tilting the tubes twice into a nearly horizontal position. According to our experience this resulted in an adequate mixing and did not interfere with the retraction. The tubes prepared in this manner were stoppered and placed for an hour into the incubator at 37° C. Consecutive readings were taken as to in which tubes and to what extent retraction had taken place. It should be mentioned that in the following hours no further retraction occurred eliminating the necessity of an incubation any longer.

The results of our investigations are summarized in a table and a graph. The cases were grouped according to the similarity of diagnosis and resistance of the platelets. Thus for instance all pathological cases located on the graph on basis of their respective resistance in the area of the normal cases are grouped together and denoted as the latters. This enabled the grouping to be carried out without any undue limitations and without having to provide detailed tables rendering the general survey more difficult. In the discussion, however, certain cases will be dealt with particularly.

The results of the investigation are demonstrated on the graph by plotting the number of platelets against the extent of retraction. The 8 perpendicular columns represent the 8 test-tubes. The cases had been distributed into the different columns according to the lowest salt concentration in which retraction occurred at all. Within the column proper they were then placed on the left or right side and the middle, according to the retraction in the last tube being small, great or average respectively. The cases are denoted by circles and the groups by the numbers therein.

The platelet count as illustrated on the graph was carried out in the following way: the native plasma containing thrombocytes was aspirated to mark 1 of a pipet used for white cell counts, subsequently 1,34 per cent sodium oxalate was added till mark 11. After the routine mixing, platelet counts were made under moderate power magnification, in the smallest squares of Bürker's counting chamber. These figures were frequently compared with those obtained with Fonio's method. Often the results did not agree. This observation will be discussed in detail later as it has rather significant bearing on the resistance of the platelets.

The value of the resistance quotient is shown in the last column of the table. In introducing this quotient our endeavour was to find a numerical relation suitable for comparing the values of the different groups. The quotient itself is computed by dividing the platelet count with the extent of retraction or, in other words, the platelet count is expressed as the function of retraction. The mean of the platelet count in the different groups was obtained in the

usual manner, to calculate the mean value of the extent of retraction the location of the circle within the columns, i. e. the extent of retraction was expressed in tenths (e. g. the values on the left, right and middle of the 5th column were taken to be 5,2 5,7 and 5,5 respectively). Thus theoretically the resistance

37a

Table I.

Serial number of groups	Number of the cases	Diagnosis In brackets the number of cases in the different groups	Platelet count mean value	Extent of retraction	Resistance quotient
1.	22	Healthy (17), essent. hyperton. (2), ulcerus ventric. (1), obstruct. iterus (1), hyperthyreosis (1)	431 000	5,5	78 000
2.	26	Anaemia pernic. (14), haemolytic jaundice (8), macrocytic anaemia (1), hypersplenia (2), hepatic cirrhosis (2)	361 000	3,4	106 000
3.	19	Acute nephritis (1), chron. nephritis (8), chron. myeloid (4), lymphoid leuk. (4), myxoedema (1), M. Cushing (1), polycythaemia (1)	407 000	6,5	62 000
4.	6	Acute myelosis (4), panmelophthisis (2)	87 000	0,6	145 000
5.	14	Pneumonia (2), endocard. lenta (4), febris rheum. (1), reticulosis (1), hepatitis (3). tbc. lymphogland. (1), trombo-phlebitis (1), sepsis (1)	343 000	5,1	67 000
6.	15	Syphilis (6), carcinoma (6), lymphogranulomatosis (3)	482 000	6,5	74 000
7.	3	Aplastic anaemia	527 000	3,6	146 000
8.	5	Thrombopenic purpura	66 000	0	∞
9.	6	Vascular purpura	487 000	6,9	70 000
10.	4	Thrombopatic purpura	418 000	2,1	200 000

quotient is the platelet count related to one unit of retraction i. e. the number of platelets capable of bringing about the elementar amount of retraction in spite of osmotic damage. Consequently this value can be considered to represent the extent of the retraction.

The evidence discussed in the introduction renders it obvious that if a greater number of platelets are needed to bring about a retraction corresponding to one unit, the resistance of the platelets is smaller, whereas in the case when fewer platelets are needed it is greater. Retraction requires intact platelets, if many decompose in the diluted saline solution, far more are needed to effect the same retraction than of those notwithstanding the hypotonic milieu in which case a greater number remain intact and capable to participate in the formation of a structure suitable for retraction.

On comparing the data in the table it can be seen that the normal resistance quotient is around 78 000 and that one part of the groups show higher, the other lower values. It is higher in both forms of chronic leukaemia, in the myeloid as well as the lymphoid types, in acute and chronic nephritis, in one case of myxoedema, Cushing's disease and polycythaemia (group 3), furthermore in one case of pneumonia, endocarditis lenta, hepatitis, febris rheumatica, reticulosclerosis, tuberculosis of the lymph-nodes, sepsis, thrombophlebitis (group 5), in 6 cases of vascular purpura (group 9) as well as in syphilis, carcinoma and lymphogranulomatosis (group 6). In contrast to the above groups the resistance of the platelets was found to be lower than normal in thrombopenic purpura (group 6), thrombopathic purpura (group 0), aplastic anaemia (group 7), acute myelosis and panmyelophthisis (group 4), pernicious anaemia, haemolytic jaundice, macrocytic anaemia, hypersplenia, cirrhosis of the liver (group 2).

On drawing a line by plotting the number of platelets against the extent of retraction the results demonstrated above are even better explained. It is clear that the decrease of the number of platelets is associated with a fall in the extent of retraction. It seemed likely, however, that this correlation does not hold for cases in which the diminution of the number of platelets was due to some pathologic process. For the very same reason the correlation between the number of platelets and extent of retraction was determined in normal cases as well. Therefore thrombopenia was produced by mixing normal native plasma containing platelets with that free of platelets. The low platelet values denoted with »1« on the graph are such cases. The results show that even in the case of *a significant decrease in the count of the intact platelets retraction remains satisfactory.*

The obtained curve of normal retraction, or as it may also be termed the curve of resistance divides the field of the coordinate system in two parts. The area on the left of the curve represents the decreased resistance and that on the right the increased one.

Accordingly the curve demonstrates graphically the figures expressed by the resistance quotient.

As the majority of the data concerning the resistance of the platelets as reported above were unknown so far in the following the results will be compared with the clinical data in order to decide whether the figures indicating the resistance of the platelets can be of use in elucidating the pathogenesis and establishing the diagnosis of the different syndromes.

The nature of the subject involves that in spite of the substantial number of cases investigated many decisive results cannot be reported as yet since in several disease-groups only relatively few cases were available, although all those occurring at the clinic over a period of almost two years were investigated. This paper as a preliminary report purposes the introduction of the new method. The cases investigated are merely examples of the application of the method.

The literature contains but few data on thrombopathy and thrombasthenia. In addition to the animal experiments of Muhrer quoted above, rare familial purpura can be classified into this section, and recently thrombopathy has been described as an initial symptom of essential thrombopenia [10].

Hitherto the possibility of an enhanced resistance of the platelets had merely been suggested as an explanation of the pathogenesis of haemophilia [11, 12, 13].

On applying our method, however, more labile or resistant platelets could be found in numerous diseases which can also be seen from the tabulated data.

The greater part of the cases denoted with »1« concerns healthy individuals. In this group the average platelet count amounts to somewhat less than 500 000. Only in the case of one healthy woman did it diverge essentially. Her blood contained on the last day of menstruation 900 000 platelets the next day, however, it dropped to 530 000. It is known that during the menstruation cycle the platelet count varies about to this extent. It is, however, striking that on both occasions the extent of retraction was identical, in spite of the significant difference of the platelet count, hereby prompting us to give this case special consideration. This observation can be interpreted as a sign that the thrombocytosis appearing at the final period of menstruation consists of an accumulation of labile platelets. It is our firm belief that the role of these labile thrombocytes is the production of thrombokinase (thromboplastin) on their decomposition, thereby accelerating the coagulation. Considering that these sort of platelets also increase in number under physiological conditions, as proved by the case described above, it would be seen advisable to term them instead of »thrombasthenic« or »thrombopathic«, simply »thromboplastinogen« platelets. Accordingly *postmenstrually a state of thromboplastinogen thrombocytosis exists*. This observation also furnishes fresh evidence proving the hormonal control of thrombopoiesis.

The group denoted »2« contains mainly cases of pernicious anaemia. It is known that in this disease the platelet count usually shows a marked decrease and very seldom bleeding tendency, particularly hemorrhage of the eye ground [14]. Our investigations revealed a low platelet count and a lessened resistance of the platelets. Thus it can be stated that *pernicious anaemia is associated with thrombopenia and thrombasthenia*. The higher values demonstrated of the table relating to this group represent cases which were treated with liver preparations or vitamine B₁₂. Therapy resulted in a significant rise of the platelet count, in each case it returned to normal, the extent of retraction, however, did not increase in any case, i. e. together with recovery from *pernicious anaemia thrombopenia disappeared, but thrombopathy remained unchanged*. In the investigated cases of haemolytic jaundice, hypersplenia and cirrhosis of the liver similar correlation was observed between the platelet count and

the extent of retraction. We also had the opportunity of examining one case of haemolytic jaundice following splenectomy. Prior to operation the platelet count was 490 000 attaining in the postoperative stage the highest value of 1 600 000 observed in the present studies, this was concomitant with an improvement of retraction, extending in the preoperative stage to the 4th, and in the postoperative one to the 6th tube, respectively.

Thus in one case of haemolytic anaemia splenectomy resulted in thrombocytosis causing similarly the postoperative disappearance or improvement of the thrombopathy. In his recent study Kenigszon [15] describes in pernicious anaemia the rise of the platelet count of the overaged shapes, whereas in haemolytic jaundice this applies to the degenerated ones. During recovery i. e. following splenectomy the count returned to normal.

The behaviour of the cases of *acute myelosis, panmyelophthisis, aplastic anaemia* resembled those of thrombopenic and thrombasthenic purpuras. It has been pointed out previously that a very restricted number of normal platelets, e. g. 27 000 can bring about retraction up to the 4th tube, as compared with the diseases mentioned above in which a far higher count did not even induce retraction in the first tube, affording clear evidence that in all these illnesses thrombopenia is associated with severe thrombopathy.

It is striking that the three cases of aplastic anaemia examined also fell into this group and attention shuld be drawn to the fact that a relatively very high platelet count could detected with our method. It has long been recognized that in the chronic idiopathic forms of bone marrow destruction into which category our cases must also be classified anaemia, leucopenia and thrombopenia can also be seen often. In all three cases marked thrombopenia could be observed on applying Fonio's method, whereas haemorrhagic diathesis was not present in any of our cases.

Schulter [16] and *Wintrobe* [17] also mention the paradox finding that in similar cases in spite of thrombopenia, haemorrhagic signs are often absent or at least do not dominate the syndrome. The results of our investigations suggest a probable explanation for this observation. In the first place it must be established that *certain cases of chronic aplastic anaemia can be regarded as pseudothrombopenia*.

Applying a better, less damaging method the platelet count was found to be normal or even above it. However, these platelets are extremely labile and thus very useful for the checking of the bleeding and are also capable of preventing the manifestation of purpura, yet fail to induce retraction.

These cases prompted us to compare our results with those obtained by Fonio's method.

This was carried out systematically and it could be established that the *results of the two methods differed considerably, particularly in those cases in which*

the retraction method served to demonstrate thrombopathy and thrombasthenia, i. e. labile platelets.

Table II.
Haemophilic patients

Platelet count found with:	
Fonio's method	Our method
1. 40 000	280 000
2. 16 000	264 000
3. 3 000	156 000
4. 190 000	380 000
5. 3 000	360 000
6. 40 000	332 000
7. 80 000	852 000
8. 50 000	504 000
9. 50 000	564 000
10. 70 000	456 000
11. 80 000	220 000
12. 20 000	88 000
13. 37 000	120 000
14. 4 000	13 000
Average 48 000	320 000
Average of 14 healthy patients examined	
228 000	480 000

As can be seen in the table the values obtained by Fonio's method are significantly lower than those resulting from the use of ours. The latter two values considering that the one relates to whole blood and the other to plasma, are in the case of normal individuals nearly identical differing, however, in pathologic cases significantly. In some cases the platelet count was also carried out according to *Boros-Kaltstein's* [18] brilliant-cresyl-blue method yielding in the cases with the decreased resistance, essentially higher values than those obtained by Fonio's method, remaining, however, below those achieved with our technique.

On comparing the retractive capacity of normal platelets with those of the thrombopenic cases, thrombopathy must be considered to be co-existent as has already been described on dealing with the cases of acute bone marrow destruction. In this respect it must be pointed out again that as already mentioned above thrombopenia can occur in Werlhof's disease, particularly in its initial stage [10].

The three cases of thrombopathy observed were sporadic and it seems most likely that they occurred on similar pattern. Our investigations, however, lead to the conclusion that thrombopathy is a far less rare symptom than was previously believed appearing most frequently in those cases which used to be considered as purely thrombopenic. Essentially the same conclusions can be drawn from Wolpers' and Ruska's findings [19, 20]. On carrying out investigation with the electronmicroscope these authors found in the blood of patients suffering from thrombopenia many minute platelets, not visible with an ordinary microscope, which they also consider to be platelets producing thrombokinase also being evidently very labile.

Among the syndromes showing enhanced resistance the cases of vascular purpuras dominate. The literature usually mentions that one of the functions of the platelets is the repairing of the impaired capillary wall by sealing it. Considering that *in our 6 cases of vascular purpura enhanced resistance could be observed* it seems likely that this may be the very cause of capillary fragility. It is possible that the increased resistance of the platelets results in their decreased ability to repair the capillary lesions occurring continuously in the body. In haemophilia the platelets become more resistant too, and capillary lesions can be considered to be a regular symptom of the disease, probably owing to similar reasons. In any event the enhancement of the resistance of the platelets which can be noted in cases of vascular purpura supports the assumption that the platelets actually play a part in keeping the walls of the capillaries intact.

On the basis of the investigations concerning resistance the following diseases were also listed into this group : *chronic leukaemia, sepsis, illnesses associated with inflammations, carcinoma and nephritis*. It is known that also in these conditions capillary fragility and purpura are frequent symptoms their mechanism being evidently identical with the aforementioned ones.

It should be remarked that the only investigated case of *polycythaemia* exhibited an identical behaviour to that of leukaemia, pointing to the relation existing between the two syndromes. Among these cases examined in the acute phase in a chronic lymphoid leukaemia with a relatively low platelet count, retraction did not take place (Case »3« in the column marked with »0«). It followed a course resembling exactly that of acute myelosis, extensive intramedullary metaplasia being the dominating characteristic of the syndrome leading to the development of thrombopenia, purpura and sepsis.

The syndromes involving carcinoma, syphilis and lymphogranulomatosis can also be grouped into the cases exhibiting enhanced resistance. This finding is in agreement with data published by Soviet authors [21, 22] who have described in patients suffering from carcinoma a qualitative change in the platelets. According to these workers there is a greater number of smaller, aged platelets in this disease exhibiting an essentially greater resistance to the retracting influence exerted by the clotted blood.

Other Soviet authors [23] have also described qualitative changes in platelets in septic cases which can be regarded to parallel the functional changes of the platelets detected by our method. Both in cases of carcinoma as in those of sepsis the count of degenerated, vacuolated, aged platelets increases which finding together with our observation renders the assumption most likely that these forms of platelets are more resistant, playing part in the first place in establishing the fibrin structure suitable for retraction.

SUMMARY

The investigations are based on a finding described in a previous paper in which it was established that retraction can only be induced by completely intact platelets. Its absence is a sign of the impairment of the platelets. The failure of retraction can be utilized as a diagnostic symptom to determine the osmotic resistance of the blood platelets. The essential part of the method is to establish the smallest concentration of sodium chloride in which retraction takes place at all. The examinations were carried out in native plasma containing platelets and the platelet count was determined by a direct method. In this manner the correlation between the degree of retraction and the platelet count was examined in the blood of 120 individuals, some of which were healthy and others suffering from purpura and various other diseases. This correlation was expressed in figures and termed „resistance quotient”. It could be ascertained that in some diseases the platelets were more labile than the normal ones and in others more resistant. Our investigations revealed that aside from several cases of sporadic thrombopathy the resistance also diminished in all kinds of thrombopenia, (Werlhof disease, acute myelosis, panmyelophthisis, aplastic anaemia), furthermore in some cases of pernicious anaemia, haemolytic anaemia, hepatic cirrhosis and hypersplenia. In the cases of pernicious anaemia marked thrombopathy could be detected in addition to moderate thrombopenia. On the application of suitable treatment the platelet count returned to normal, their resistance, however, did not improve. In one case of haemolytic jaundice a great extent of thrombocytosis and the enhancement of the resistance of the platelets could be observed following splenectomy. In vascular purpura, chronic leukaemia, nephritis and sepsis the platelets proved to be more resistant. The resistant platelet types are probably the aged, degenerated shapes, thus in these cases the capillary fragility may be explained by the fact these resistant platelets are not suitable to repair and preserve the wall of the capillaries. In different cases the results of the platelet count achieved with our method were compared to those attained with that of Fonio. In each case in which the resistance had diminished Fonio's results were significantly lower than ours. The great divergence of the two methods is a sign of the diminution of the resistance of the platelets. Postmenstrual thrombocytosis consists of an increase in the labile so-called thromboplastinogen platelets, as in these cases the significant rise in the platelet count is not accompanied by any increase of the retraction.

REFERENCES

1. Horányi : Acta Med. Scand. CXXXIV : 448, 1949.
2. Wechsler cit. Fonio : Schw. Med. Wschr. 40 : 1948.
3. Jürgens u. Neumann : D. Arch. Klin. Med. 172 : 248, 1932.
4. Horowitz : Klin. Wschr. 12 : 705, 1933.
5. Horányi : Acta Med. Scand. CXL : 140, 1951.
6. Mührer, Bogarth a. Hogan : Am. J. Physiol. 141 : 449, 1944.
7. Fulton : Howell's Textbook of physiology. Saunders. Philadelphia, London.
8. Horányi : KI. Wschr. 20 : 1128, 1941.
9. Horányi : Hung. Acta Med. I : 1, 1948.
10. Esser u. Stenhauser : D. Arch. Klin. Med. 196 : 1949.
11. Minot a. Lee : Arch. Int. Med. 17 : 474, 1916.
12. Fonio : Erg. Inn. Med. u. Kinderh. 51 : 1936.
13. Wright : Lancet : 1, 306, 1946.
14. Wintrobe : Clin. Hemat. Lea a. Feabiger. 366, 1947.
15. Kenigszon : Therapeuticeszki Archiv : XXII : 6, 48, 1950.
16. Schulten : Lehrb. d. klin. Haemat. Thieme. 385, 1939.
17. Wintrobe : Clin. Hemat. 443, 1947.

18. *Boros a. Kaltstein* : Boros Haematologia. 25, 1942.
19. *Wolpers a. Ruska* : Klin. Wschr. 1111, 1939.
20. *Wolpers* : D. Med. Wschr. 515, 1941.
21. *Kenigszon a. Korosin* : Klinicseszk. Med. 26 : 2, 1948.
22. *Popova* : Klinicseszk. Med. 26 : 8, 1948.
23. *Zsvanja, Mamantaurisvili a. Makalatija* : Klinicseszk. Med. 12, 1949.
24. *Noll a. Sforzini* : Haematologica 30, 3, 1947.
25. *Grandjean* : Acta Med. Scand Suppl. 239, 1950.

М. Хорани и Е. Задори
ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗИСТЕНЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Р е з ю м е

Авторы исследовали озмотическую резистенцию тромбоцитов в нативной плазме, содержащей тромбоцитов так, что определили ту меньшую концентрацию поваренной соли, при которой ретракция еще возможна. Исследование произведено всего в 120 случаях в крови здоровых, разных больных и кровоточивых. Одновременно с собственным способом определилось и число тромбоцитов и резистенция тромбоцитов выразилась частным степенем ретракции и числа тромбоцитов. Таким образом в некоторых болезнях находили тромбоциты лабильнее и резистентнее нормального. По их исследованиям тромбоциты более лабильные нормального при тробопении, при злокачественной анемии также как и при циррозе печени. Наоборот они более резистентные нормального при хронической лейкемии, нефrite и васкулярной пурпуре. На основании этих наблюдений авторы делают выводы относительно патогенеза пурпур.

STUDIES ON THE HUMAN URETER

By

ISTVÁN MERÉNYI and LÁSZLÓ KOVÁCSI

From the Department of Urology University Medical School, of Budapest.

The excretory organ and transport system of the urogenital apparatus are parts of a single unit, consequently, pathologic changes affecting the apparatus at one part will incur changes at the remoter points. As it is observed in urology, diseases occurring separately in the excretory and transport system of the apparatus seldom remain isolated : they usually involve the other system as well and lead to the destruction of the entire apparatus. This system-pathological statement is true primarily, and perhaps without exception, in case of the pathologic processes of the ureters. The functional disorders of these acting as an obstacle in the urine transportation causes retrograde retention and all the sequelae of the latter involving finally the destruction of the renal parenchyma. This consideration gives some significance to our experiments in which we examined the ureter function separately both under normal and pathologic conditions.

The regularities of ureter peristalsis can be examined in surviving stage and *in vivo*. Before 1922, only the ureters of animals have been observed ; it was Trattner who studied the ureter peristalsis in man *in vivo* for the first time. He was followed by Mingers and Lapides. We have no information that anybody else had undertaken similar studies. The methods they applied show essential differences, so there is no standard method of examination established as yet and final conclusions cannot be drawn.

It is still debated whether the ureter peristalsis is of neurogen (Macht, Satani, Hryntschak, Fuchs, Rubritius, Zanne, Kosic, Pflaumer and others) or of myogen origin (Engelmann, Grudinszkij, Koczorowszki, Lapides, Nesbit and others).

There are some who assume the mutual interaction of both. Some of the above listed authors, however, are of the same opinion too. The neurogen theory is based on the presence of unmyelinated nerve fibres and some atypical ganglion cells at the transition of the renal pelvis into the ureter and in the lower third of the ureter. These nerve fibres and the ganglia are in the adventitial and the muscular layer. Beside these, there are numerous undulating nerve fibres present in the periureteral regions.

The existence of two nerve centers may be assumed as well: one at the transition of the pelvis into the ureter and the other at that of the ureter into the bladder.

The myogen hypothesis is based on two physiological properties of the smooth muscle fibres: 1. on vegetative tonus and 2. on vegetative irritability.

It is possible that the truth lies on the side of those who assume that the coordinated peristaltic movements are of neurogen and the irregular ones of myogen origin.

The mechanism of urine transport is the following: the urine excreted on the papillae is transported by the peristalsis beginning already at the renal end of the calyces to the pelvis. (Narrath, Hebler, Pflaumer.) The filling of the pelvis is the stimulus which activates ureter peristalsis. (Engelmann) The time of transmission of one peristaltic wave is 3 cm/sec. (Engelmann, Fuchs, Rubritius et al.) Peristalsis is the specific activity of a tube consisting of smooth muscle fibres. Characteristic of it is its tone, that is to say its property that it exerts the same resistance against mechanical distension or pressure, contrary to the elastic cord, which reacts with increased resistance to traction. (Uexküll, Bayliss, Starling et al.) If the pressure-stimulus of the internal contents is imparted to a circumscribed area of this non-striated muscle tube, that portion will react with contraction, whereas at the same time the nearby muscle parts will relax. Thereby the contents are forwarded. The urine coming from the pelvis distends the ureter of non-striated muscle wall when it reaches the upper portion of the ureter and activates its peristalsis. This mechanism transmits the urine towards the bladder. However, the tone of the ureter is not uniform along its entire length. It depends, even under normal physiological conditions, on the diuresis, the quantity of bladder contents, the muscles of the ureter wall, and we can also assume the interplay of hormonal and thermic effects as well as the influence of the vegetative nervous system. Pathologic changes taking place in the wall and lumen of the ureter create a wide range of opportunities from spasm through hyperkinesis, hypotonia or atonia to total ureter paralysis for the changing of the muscle tone. As the tone is different on the various parts of a functioning ureter, the intraureteral pressure must be likewise different at the subsequent portions. This is influenced by other factors, such as the intraabdominal pressure and its changes. The intraureteral pressure increases under normal conditions when proceeding distally. It is the highest juxtavesically, especially if the bladder is full. In extreme cases it may increase by 2,5 of the pressure of the renal pelvis (92.5 water cm.) to adapt its tone and pressure to changed conditions. (See Kreutzmann, Wüllenweber). This property makes it possible for the ureter to transport the urine unimpaired into the bladder.

Urine transportation from the pelvis into the bladder may take place in the form of uninterrupted, simple transmitted waves, or in the form of single

urine-columns which separately or in chain-like formation fill out as residual contents the different portions of the ureter and the units of this chain pass on intermittently (cystoid theory). Babics and Rényi—Vámos are of the opinion that the activation of the urine transport rests primarily on the autonomy of the non-striated muscles of the cavity system. This musculature reacts to mechanic, chemical, osmotic and other impulses. The muscular tone of the renal pelvis regulates the stage-like transmission of the urine, while the chronological irregularity of stagelike evacuation is based on the effect of the higher nerve centers on water metabolism. Their observation is to be noted according to which the urine volume produced by an upper, usually by a smaller group of calyces activates the *pelvic persitasis* and before this activity terminates, a larger group of lower calyces initiates a new activity thereby effecting superposition of the waves. The contraction of the ureter muscles may be complete or incomplete. The former transmits the urine, the latter is probably the automatic movement of the non-striated muscles (Zanne). The number of contractions is different on each side, some authors estimate it at 5—6 per minute. Their rythm is the inverse ratio of the strength of contractions. The peristaltic activity starts with a pyelohypotonic phase (Paces) in which the uppermost hypotonic portion of the ureter exerts suction effect on the pelvis.

Anti-peristalsis can be evoked in man *in situ* and on animals by excitation of the median portion of the ureter (Zanne). The waves pass in both direction. It can be evoked in the juxtavesical area as well. Spontaneous anti-perstalisis is very rare, however, its existence cannot be absolutely denied. High diuresis in case of overdistended bladder may cause hyperkinesis and anti-peristalsis.

The study of ureter function in man is based on the registration of intraureteral pressure changes which take place parallelly with the peristaltic movement. The effect of ureter contractions on the intraureteral pressure can be graphically represented with the help of a suitable instrument.

The first instrument for the examination of ureteric function in man was constructed by Trattner in 1922. It was based on the principle that a tracing device with an inserted water manometer drew the changes of intraureteral pressure on a revolving drum. (hydrophoragraph). This instrument underwent several modifications till 1948. In 1938 Mingers constructed a device which registered the electric oscillations caused by potential differences in the ureter; however, this being disturbed by several other factors gave unreliable results. Both instruments necessitate the application of ureter catheters.

Our instrument described below is similar to Trattner's with the essential difference that the curves are photographed on a roll of film photoelectrically. Thereby we exclude the friction of the tracing mechanism and can record the finer oscillations as well. The other modification is the application of a built-in stop-watch, which records automatically the time units on the film roll. Our

latest modification made it possible to record simultaneously the movements of the two ureters which makes the comparison much easier.

This instrument was constructed by our laboratory assistant Imre Kukucska based on Trattner's model.

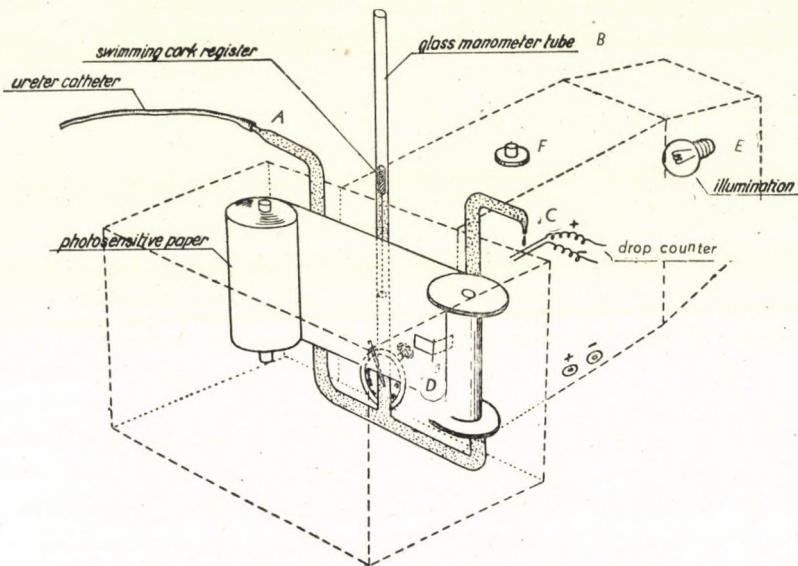


Fig. 1.

Ureterometric instrument combined with water manometer

The principal part of the instrument is a glass water manometer filled with physiological salt solution. The ureter catheter is fitted to one end (A) of the manometer. Inside the manometer (B) there is a cork float on which there is a light metal disc hanging by a fine glass fiber its shadow when moving is projected on a moving photosensitive paper through a 1 mm. long opening.

The movement of the float is not hindered by friction, consequently it registers the slightest oscillation of pressure. If the peristaltic contraction of the ureter presses urine through the ureter catheter into the system the internal pressure will increase, the float moves out of its former position and the various pressure-oscillations are recorded.

At the other end of the manometer tube (C) the same quantity of urine drips out, which was pressed into the manometer at end A. during the period in which the float returns to zero. The enumeration of the drops is based on the electric conductivity of the liquid : the drop of urine dripping at end C. closes an electric circuit for the fraction of a second which supplies an electromagnet. The magnet brings a little metal pen into motion (D) the shadow of which appears on the graph in the form of a thin vertical line.

The time units are indicated by the application of a stop-watch, its elongated three-pronged hand indicates every ten second. This appears at the bottom of the graph in the form of a short and thick line.

Other parts of the instrument : a press-button (F), lamp (E) which can be controlled by the press-button so that it leaves thinner or wider white strips on the photoelectric papers. This can be used for markings. The photosensitive paper is revolved on a reel by an electromotor. The electric power is supplied by a 12 Volt battery.

Method

Preparation of the patient for the examination is not necessary ; purgation and thirsting decrease the diuresis and the frequency of ureter actions which hinders the recording of the curves. However, in a certain number of our cases we had to undertake the examination after preparation of the patients, in those cases when collection of separated urine was necessary for the examination of the kidneys we did not want to expose them to repeated ureter catheterization and combined the renal examination with our experiments. The patient is in the position customary in cystoscopization, the instrument is on a special stand beside the patient set so that the part to which the ureter catheter is attached should be in the level of the introduced and fixed cystoscope. Then one or both ureter catheters are introduced. Two circumstances should be paid attention to :

1. the size of the ureter catheter ; 2. the level of introduction.

Ad 1. The easier the evacuation of the urine through the ureter catheter, i. e. the thicker the catheter is, the better curves are obtained. Nevertheless, it is not advisable to use a catheter thicker than 6 Ch. ureter catheter or 7 Ch. Pflaumer catheter to avoid spasm. The urine escaping at the side of the ureter may be the source of error, therefore we have to watch for this through the cystoscope with the aid of indigocarmine.

Ad 2. The best is to introduce catheter up to 5 cm. In this case we get a picture of the entire ureter portion above the catheter, which informs us practically about the entire ureteric activity. In case of closure or pathologic condition of the ureter the catheter may be easily washed out into the bladder by the peristalsis if it is introduced below the level of 5 cm. Of course, if we go higher with the catheter we can register only a smaller portion of the ureter.

After its introduction we connect the ureter catheter with the instrument. The recording of the curves starts somewhat later, as the introduction may upset for a time the original ureter function. Experience shows that it takes a few minutes for the ureter to resume its former function, which is indicated by the rythmical oscillations of the float. Then we put the recording apparatus into action. During its operation different experimental drugs may be given to the patient, the bladder can be evacuated, it can be filled, the ureter catheter can be disconnected any time of we wish to inject some liquid into the ureter.

After the examination it is advisable to give the patient a generous dose of disinfectant.

We cannot expect that the degree of diuresis taking place is sufficient in each case for the recording. Rare and small oscillations prolong unduly the examination and make the results dubious. The decreased renal function which may exist only during the examination, is not necessarily accompanied by a weak ureter function. In such cases we apply Trattner's motoric test which consists of the injection of about 3—4 cc of physiological salt solution through the ureter catheter into the ureter. The mechanic stimulus increases the intraureteral pressure to a recordable degree. This way we deviate from the strictly physiological path, but it furnishes us with valuable information about the *functional capacity*, i. e. contractibility of the ureter. Trattner's motoric test has also the advantage that it can investigate into the ureter's condition independently from the diuresis by way of injection into the ureter which otherwise could not be performed with our instrument.

This test indicates the presence of

1. normotonia ;
2. hypertonia or irritability ;
3. hypotonia ;
4. atonia or total paralysis, and finally ;
5. rigid, sclerotic, deteriorated ureter wall.

As information about the above mentioned conditions can be obtained only with this test, we applied it even in case of satisfactory diuresis as a functional test.

We examined the ureter peristalsis while the bladder was empty and while the bladder was filled (150—250 cc. bladder contents). We expected a change in the amplitudo. Kreutzmann, Wüllenweber and others assume that the intraureteral pressure is different if the bladder is full — as it is seen on the recorded curve — especially after injection into the ureter.

The curves show the peristaltic phases. The majority of authors distinguish two phases : contraction and relaxation (»systole« and »diastole«) Paces is the only one who believes that the peristaltic movement begins with systole followed by hypotonia, diastole to be followed immediately by another contraction of the ureter wall before the period of rest sets in. According to him peristalsis consists of 3 phases : 1) contraction; 2) hypotonia ; 3) contraction — rest. Consequently, he uses the term »peristaltic complex« instead of »peristaltic wave«.

We do not wish to draw any final conclusion from the results of our experiments so far, we merely wish to outline the steps we have taken on the road towards the recognition of the regularities of ureter peristalsis. Analysis of a

normal curve gives us the following information : On fig. 1. we see a triphase formation in which the second contraction (C_2) is increased in comparison to the first (C_1).

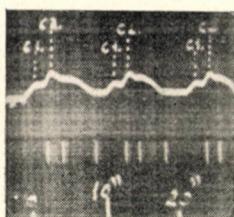


Fig. 1. Triphase peristalsis

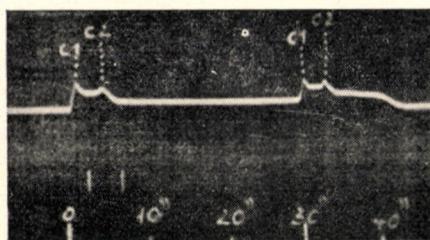


Fig. 2.

On Figure 2. we illustrate a type in which the first contraction (C_1) is in places stronger, respectively almost as strong as the second (C_2). However,

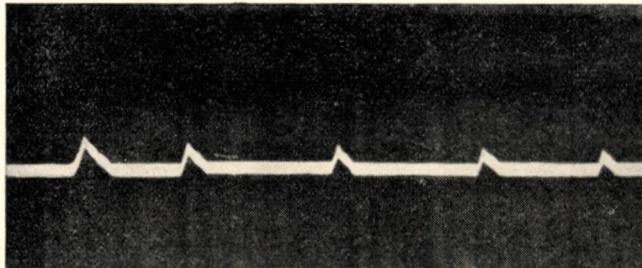


Fig. 3.

we have found several normal graphs where peristalsis appeared in biphases. (Figure 3.)

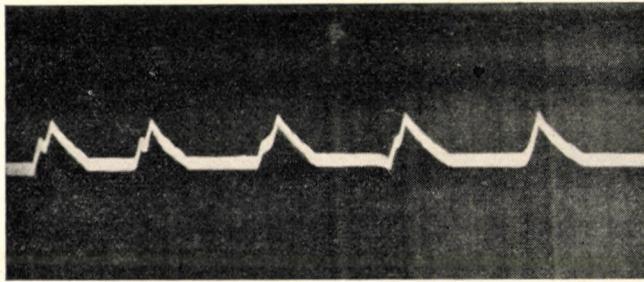


Fig. 4. Biphasic peristalsis

The third type is the monophase curve, which appears under pathologic conditions. (Figure 9.) We speak of a monophase curve in cases when instead

of the characteristic rise and fall of contraction and relaxation we obtain an undulating line in which the two phases seem to melt into each other almost without transition.

The oscillation seen on the curve corresponds to the ureteric pressure and can be measured with manometer in water-centimeters. This curve, how-

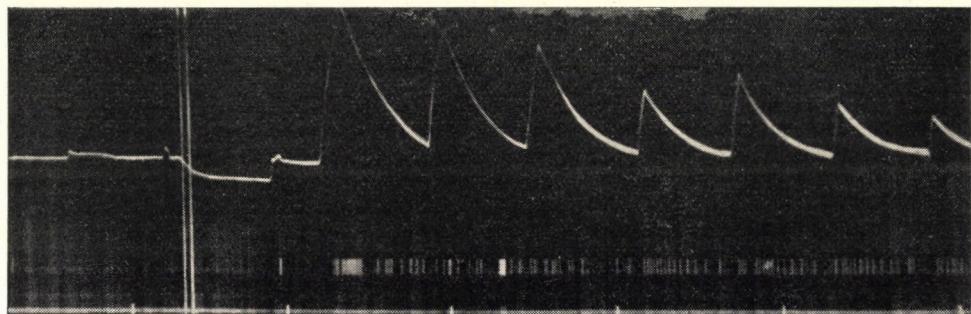


Fig. 5. Effect of injection of 3 cc. phys. salt solution in the ureter

ever, does not indicate the functional capacity, contractility, as well, as the pressure changes parallelly with the degree of diuresis. We have mentioned already that smaller diuresis is not necessarily accompanied by decreased ureter

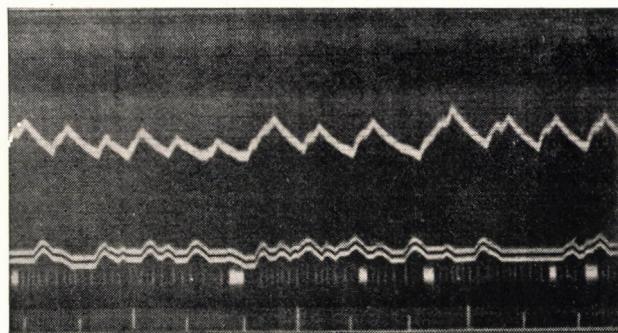


Fig. 6. Simultaneous recording of both ureters

function. Consequently, for the determination of the functional capacity we have to inject the ureter with 3—4 cc of physiological NaCl solution even in normal cases. Figure 5. shows how at the effect of sudden increase of the intraureteral pressure the frequency and amplitudo of the waves increase. After 2—3 minutes the waves recede.

Figure 6. illustrates the simultaneous recording of both ureters of a patient with normotonia of the ureter. The double line curve represents the right ureter.

The curves support the observation of several authors that the two ureters contract in different rythm (it is observable by chromocystoscopy) and the pressure and correspondingly the tone differs on each side.

Among the *pathological* cases, we obtain identical curves in ureteric hypertonia and irritability. Due to lack of typical cases we can demonstrate only the latter (Figure 7). The length of the amplitudo is characteristic of hypertonia

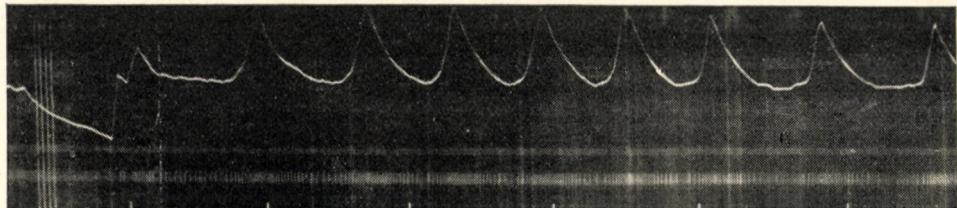


Fig. 7. Recording of high ureteric irritability

and irritability and the normal peristaltic wave becomes re-established only when a longer time has passed after the irritation. The irritating stimulus is imparted by the injection of 3—4 cc. of physiological salt solution into the ureter.

Hypertonia develops at the initial stage in cases where some space reducing process is slowly developping in the lower portion of the ureter.

An obstacle to the evacuation of urine, such as a full bladder, can be the cause of temporary hypertonia under *physiological conditions*. (Figure 8.)

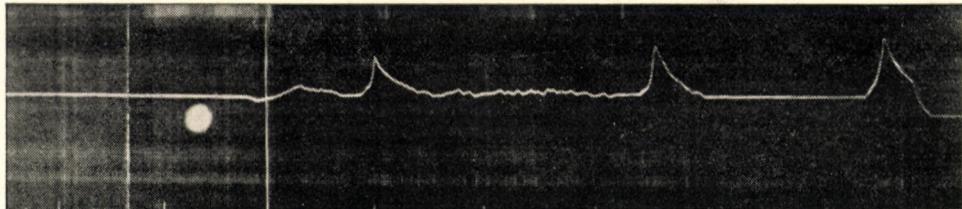


Fig. 8. Hypertonic ureter

Irritating stimuli may exist anywhere along the passage between the kidneys and the bladder. These may be : 1. *inflammation*. Trattner's observation of changed peristalsis in case of early renal tuberculosis when the X-ray and all other examinations were negative, is very interesting. 2. *Stone in the pelvic cavity*. (Figure 7.) We have not been able to collect sufficient material of tumorous cases and of extraureteral causations.

Hypotonia may be reversible (gravidity, toxic effect, condition after stone evacuation etc.) and it may be irreversible such as congenital anomaly

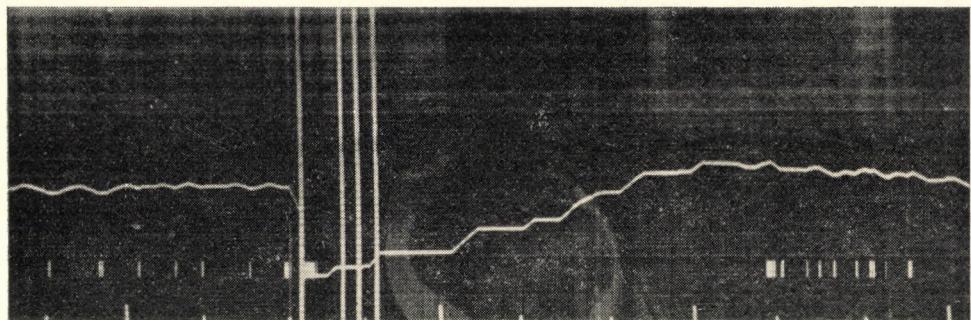


Fig. 9/a Curve of hypotonic megaloureter, before and after injection of salt solution. (Motor test.)

(megaloureter, obstacle of long standing in urine evacuation) which give a mono-phase curve with small amplitude. If we inject into a hypotonic ureter, we will not receive the otherwise characteristic long amplitudes, but small ones indicating the decreased functional capacity of the ureter. Figure 9/a represents a mega-



Fig. 9/b Pyelogram of megaloureter

loureter and we attached its x-ray too (Fig. 9/b.). Figure 10. shows the behavior of a normal ureter one day after evacuation of a stone, in extreme hypotonic condition.

Sudden increase of the intraabdominal pressure involves increase of the intraureteral pressure. It is especially marked in case of hypotonia where the resistance of the ureter wall against an external force is much weaker. One of our

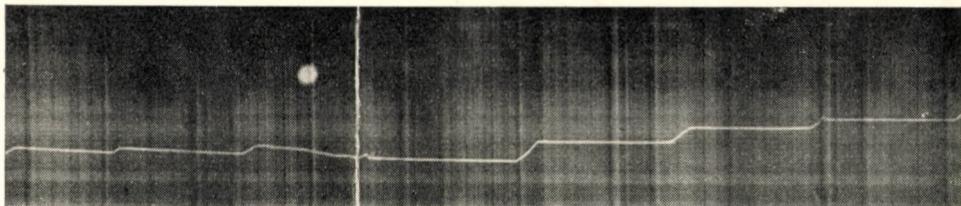


Fig. 10. Extremely hypotonic ureter

patients began to vomit during the examination and the pressure of his hypotonic ureter increased for the duration of the vomiting (Figure 11).

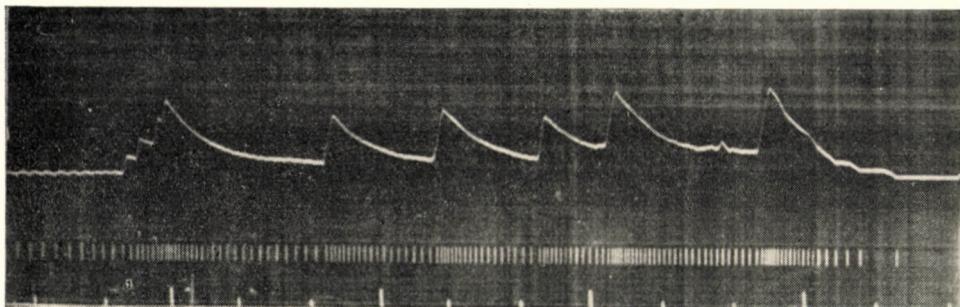


Fig. 11. Effect of increased abdominal pressure (vomiting) on hypotonic ureter

According to Trattner the atonic, respectively paralytic ureter loses its functional capacity, the injection of physiological solution does not create any

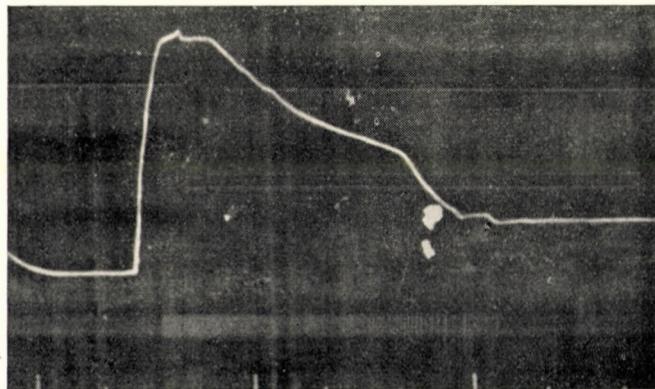


Fig. 12. Paralytic ureter, elasticity in place of tone

waves and only inactive dripping is observed. We believe that the tone of the ureter is replaced by elasticity when the ureter wall is inactive. This theory seems to be supported by one of our cases in which we examined the movements

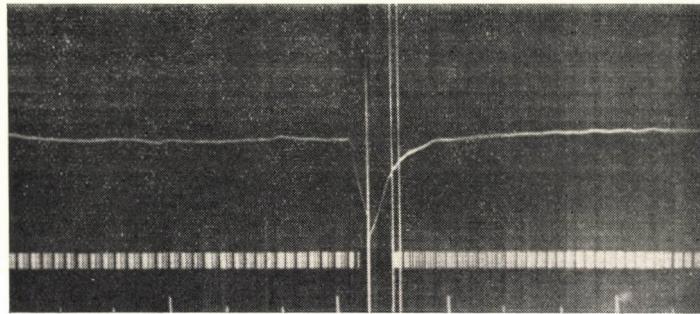


Fig. 13/a Destroyed, sclerotic ureter

of an ureteric stump one year after nephrectomy for stone. The ureter stump showed sudden pressure increase upon injection which was followed by precipitant dropping of the pressure without any peristaltic waves. This behavior is in keeping with the rules of elasticity (Figure 12).



Fig. 13/b Pyelogram representing tuberculous kidney and ureter.

With the aid of this instrument we are provided with an excellent differential diagnosis in cases of rigid ureters, where even the elasticity is no more

present. Figure 13/a represents a tuberculous ureter where the urine drips passively and pressure increase does not set in upon injection. (See X-ray 13/b).

An organ with tonus while at rest gives a high frequency wave with small amplitude. We receive similar curves if we insert ureter catheter for instance into the

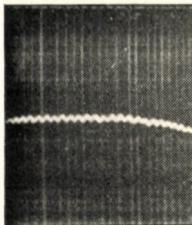


Fig. 14. High frequency wave contractions obtained from the bladder

bladder, see fig. 14. We see the same in case of megaloureter when after the loss of its peristalsis it develops into a reservoir with tone. Fig. 9/b seems to indicate especially if we disregard the renal cavities, that the organ has lost its functional capacity. As a control of the x-ray finding examination our instrument gave objective evidence of the fact the ureter wall was not destroyed (Figure 15).

Lapides examined the effect of a series of drugs influencing the non-striated muscles, the somatic and vegetative nervous system to observe their effect on ureter peristalsis. He came to the final conclusion that the administered drugs have no effect on ureter peristalsis in man except indirectly through their effect on the diuresis. Increase and decrease in the diuresis causes increase

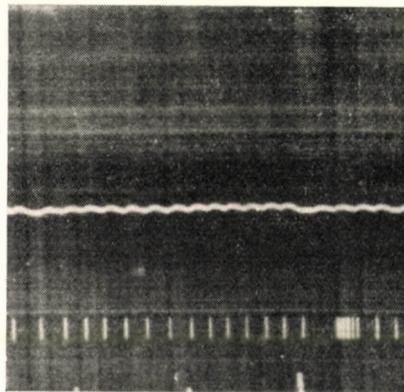


Fig. 15. Hypotonic megaloureter

and decrease of the ureter activity. He is of the opinion that the initiation of peristaltic activity is independent from the central nervous system and it is activated solely by the mechanic stimuli of the volume of urine output. In some

of the normal cases we have undertaken similar studies with adrenalin, pituitrin, morphine, papaverin, prostigmin, caffeine and faradisation. We believe this test to be impractical as the ureter movements can be measured only through the diuresis. The majority of these drugs, such as adrenalin, caffeine and pituitrin affect the diuresis and the reaction measured with our instrument shows only their indirect action on the ureter wall. There does not seem to exist any decisive proof that they exert the same effect on an intact, human ureter independently from the diuresis. Injection during examination may exclude this source of error, but we have no indication that those who made these examinations have in each case, both before and after administration of the drug applied injection into the ureter. Our experiment described below seems to confirm our view that the diuresis alone cannot give sufficient information about the ureter function.

Fig. 9/b, supplementing Figure 16., represents a megaloureter. This was an interesting case because even without the effect of diuresis, with aid of collecting

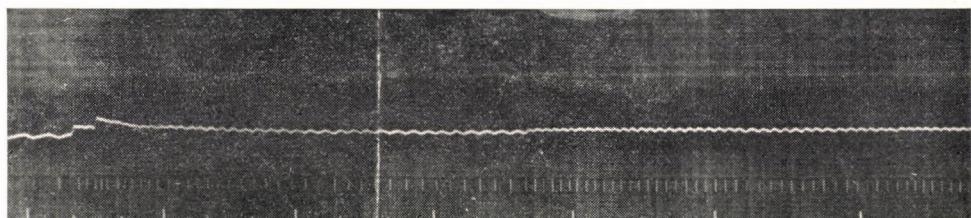


Fig. 16. Curve taken from megaloureter, vertical line indicates injections of pituitrin. Note increased frequency of contractions 30 seconds after

of the urine in the distended ureter we could record a curve. Upon insertion of ureter catheter we were able to obtain a monophase curve of small amplitude typical of an organ with tone. The patient received 10 units of pituitrin intravenously. 30" after the administration of the drug we observed that the contractions increased indicating that the tone of the organ has increased. Definite peristaltic complexes did not develop, but it was not to be expected in case of a megaloureter which had a thin wall. What may be the significance of this?

It is known that pituitrin has an anti-diuretic effect. If the contractions increase while urine excretion decreases, *this phenomenon* can be explained only by a *direct effect on the ureter wall*. It may be possible that in pathologic cases the drugs have a direct influence on the ureter wall.

The above described experiments had the primary aim of determining the practicability of our instrument. We have now evidence that the instrument indicates correctly every little change in the status of ureter dynamism. The experiment has no harmful effects on the patient apart from ureter catherization

which has to be performed anyway. It is suitable for the study of ureter physiology and for the recording of its pathologic changes. Being a photoelectric method, its source of error is much less than that of other instruments based on hydrodynamics which have been in use up to the present.

Also it seems to be an adequate method of furthering our aim : the finding of a suitable examination apart from urography to support the evidence of x-ray findings. While intravenous x-ray shows only the momentaneous situation and retrograde pyelography supplies us with information mainly about the morphologic condition, this device can give us information about the functional capacity i. e. contractibility of the ureter within a certain time chosen at our deliberation. It is not replacing, merely supporting the x-ray finding. Its use seems to be justified in cases of conservative surgical interventions, such as pelvic plastic operations or ureter implantation, as the morphologic condition supported by the findings of chromocystoscopy cannot be decisive factors in the evaluation of the functional capacity of the ureter wall.

This method can be of service in prognostics as well. The curve obtained after evacuation of a stone gives valuable information about the damage suffered by the muscles of the ureter and to what degree its restitution may be expected. As a rule, this method might bring us nearer to the solution of many problems in urology, it might give us information about the future of the excretory system in case of ureteritis, periureteritis.

Final conclusions may be drawn only after many more examinations. We will have to study with the help of a modified instrument which will record the two ureters simultaneously the healthy cases plainly and under the effect of drugs, nervous irritation and direct irritation ; the pathologic cases in relation to the kidney and its cavity system. The study of reflexes opens a wide area for investigation of the myogen and neurogen theories. It may be utilized for the study of ureter innervation and for the discovery of an assumed tone regulating center. The study of physiological problems necessitates animal experiments in which this instrument can be just as easily applied as in man.

The study of the system in continuance with the ureters requires different examinations, nevertheless their dynamism has to be correlated to the ureter activity. Only these combined investigations will give us a complete picture of the transport mechanism of the urogenital tract.

We have to express here our appreciation to Imre Kukucska, our laboratory assistant, who assisted us in our experiments.

SUMMARY

We have studied the ureter peristalsis in more than 50 cases with our photoelectric recording device. We have described the different types of curves received in case of intact ureter peristalsis. We have measured the functional capacity of the ureter's muscles, i. e. its contractility which is able to drive out 3—4 cc of physiological salt solution injected slowly into the ureter.

We have studied ureter activity under pathologic conditions drawing conclusions mainly from the changes of intraureteral pressure following upon the changes of muscle tone. In addition to the study of normotonic ureter activity we have gathered information about the behavior of hypertonic, irritative, hypotonic and atonic ureter. We have investigated the effect of inflammation, distensions and stone evacuation on ureter activity. We intend to apply our method with which we examine the ureter during action as a supplement to x-ray and urography findings. This method naturally will not make the other diagnostic procedures obsolete it is meant to add further data to make the picture of ureter activity more complete. It has greater significance in certain diseases like the plastic operations of the renal cavity system and ureter implantations, where the knowledge of the degree of ureter contractility is decisive. This method is suitable for the study of the physiology, pharmacology and of the effects on the nervous system, which was not feasible with the aid of the methods in use up to the present for studies in man *in vivo*. It opens up a wide field of investigation in the search for the regulating nerve centers and the reflex mechanism.

REFERENCES

- Babics—Rényi—Vámos* : A vese üregrendszerének patologiája és műtétei. (Monograph) Budapest, 1950.
- Blum* : Zbl. Chir. 59, 14, 1929.
- Boehminghaus* : Congr. D. Ges. f. Urol. Berlin, 1924.
- Disse* : Jahresbericht über Fortschr. d. Anatomie u. Entwicklungslehre, 561, 1994.
- Dogiel* : Arch. f. mikrosk. Anatomie, 15, 64, 1978.
- Engelmann* : Arch. f. Physiolog. 2, 243, 1869.
- Fuchs* : Z. Urol. Chir. 33, 1, 1931.
- Grudinszki* : Urologija, 16, 4, 1930.
- Heckenbach* : Z. Urol. 27, 207, 1933.
- Hryntschak* : Z. f. Urol. Chir. 45, 190, 1940.
- Kosic* : Grenzgebiete, der Med. und VChir. 45, 190, 1940.
- Kreuzmann* : J. Urol. 19, 517, 1928.
- Lapides* : J. Urol. 59, 501, 1948.
- Macht* : J. Urol. 1, 97, 1917.
- Mingers* : J. Belge D'Urologie, 11, 419, 1938.
- Mitchell* : J. of Anat. 70, 10, 1935.
- Narath* : J. Urol. 57, 242, 1947.
- Nesbit, Lapides* : J. Urol. 57, 242, 1947.
- Orbelli, Brucke* : Arch. f. physiolog. 133, 341, 1910.
- Paces* : Cinmost vyvodnych cest ledvinnich. Pokusna studie se zretelenke clinické potrebe. (Prague) 1947.
- Rubritius, Fuchs* : IV. Kongr. der Int. Ges. f. Urolog. 1, 499, 1936.
- Satani* : J. Urol. 3, 4, 1919. Am. J. Physiolog. 49, 474, 1919.
- Trattner* : J. Urol. 11, 477, 1924., J. Urol. 28, 1, 1932.
- Uexküll* : Z. Biol. 11, 56, 1911.
- Wüllenweber* : D. Arch. Klin. Med. 177, 624, 1935.
- Zanne, Dinu, Georgescu* : Rev. Romana Urol. 2, 17—51, and 131—167, 1935.

И. Мерени и Л. Ковачи
ИССЛЕДОВАНИЯ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ МОЧЕТОЧНИКЕ

Резюме

Авторы исследовали в больше чем пятидесяти случаях на человеке *in vivo* перистальтику мочеточника фотоэлектрическим водоманометрическим регистрирующим методом. Они установили различные типы отдельных форм появления невредимой перистальтики мочеточника. Они измеряли работоспособность мускулатуры мочеточника, т. е. ту силу, способную к контракциям, которую физиологический раствор поваренной соли в 3—4 см³, после медленного впрыскивания, опять выгоняет из мочеточника.

Авторы исследовали деятельность мочеточника во время патологического состояния, причем они, в первую очередь, сделали выводы на основании изменения давления внутри мочеточника, последующее после видоизменения тонуса. Таким образом авторы, кроме исследования нормотонической деятельности мочеточника, предоставили данные для диагноза гипертонического, ирритативного, гипотонического и атонического мочеточника. Они наблюдали влияния воспалений, расширений и прохождения камней на деятельность мочеточника. Свой метод исследования мочеточника в действующем динамическом состоянии авторы желают применять в качестве дополнения к рентгеновским, уографическим способам. Конечно не может быть и речи об оттеснении на задний план оправдавшихся до сих пор способов диагноза. Своим методом авторы дополнили лишь несколькими данными существовавший доныне опыт, чтобы получить более полную картину о деятельности мочеточника. Однако, в некоторых случаях (пластика операция полостной системы почки и мочеточников, имплантация мочеточника и т. д.), при которых именно измерение способности к контракции мочеточника является существенным, их способ приобретет, по всей вероятности, более важное значение. Этот метод пригоден для выяснения физиологии движений мочеточника, дальнейших фармакологических влияний и эффектов нервной системы, исследование которых над человеком *in vivo* до селе причиняло больших трудностей. Применением этого метода открываются дальнейшие перспективы для исследования рефлексных и регулирующих центров патологических процессов.

EOSINOPENIA IN CHRONIC CONGESTIVE HEART FAILURE : ITS MECHANISM AND SIGNIFICANCE

by

D. HALMÁGYI, B. FELKAI, J. IVÁNYI

(From the 1.-st Department of Medicine, University Medical School, Szeged, Hungary.)

Many observations indicate that tolerance of hypoxia is influenced by the adrenal cortex. (*Goldzieher, Nicholls and Miller, Penneys et al., Malméjac et al.*) According to these experiments acute hypoxia is followed by adrenal cortical hyperfunction. *Lewis et al.* pointed out that acute hypoxia is one form of stress causing adrenal cortical stimulation.

Chronic congestive heart failure may be regarded as a state of chronic oxygen deficiency. The question of cortico-adrenal function in this state is, however, not definitely settled. (*Liebegott, Merrill, White et al.*) Some symptoms of congestive heart failure (e. g. increased sodium retention, decreased sugar tolerance) may be regarded, however, as signs of hypercorticism. Administration of Cortisone (*Carlisle*) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) (*Mc. Ewen*) has a detrimental effect on congestive heart failure.

The number of circulating eosinophils is regarded to be a good measure of adrenocortical function (*Thorn et al.*). We therefore decided to investigate the number of circulating eosinophils in heart failure. It was expected that, if during failure hypercorticism really occurs, the number of circulating eosinophils will be depressed. During these experiments, *Elliott* reported a similar investigation in eight cases of heart failure. He found low values, which increased under the influence of successful therapy.

One of the main functions of the adrenal cortex is the preservation of the normal sodium/potassium balance. *Deane et al.*, and *Bacchus* reported that a shift in this balance results in a histochemically demonstrable change in cortical function: sodium excess resulted in hypofunction of the cortex. It seemed us possible that, loading humans with sodium, the resulting depression of cortical function will be reflected in an increase of the eosinophil count.

Methods and Material.

Experiments were carried out on 65 patients suffering from congestive heart failure of various origin, and on 90 control persons having a normal circulation and hypophyseal-adrenal system. Four patients, suffering from uncomplicated »essential« hypertension were either investigated. All experiments were carried out in the post-absorptive state, mainly in the afternoon.

Eosinophil counts were determined by *Dunger's* modified (*Thorn* et al.) method. Values obtained were statistically evaluated (*Fischer*).

Some experiments were carried out with the aid of the following substances: desoxycorticosterone acetate (CIBA) (DCA, 10. mg. intramusc.) desoxycorticosterone gluconate (CIBA) (DCG, 25 mg. intraven.), crystallin adrenocorticotrophine (ARMOUR) (25 mg.) and Cortisone acetate (MERCK) (200 mg.)

Salt administration was accomplished by intravenous injections of 20 cc. of a solution containing 10 per cent sodium chloride. Control experiments were made with the aid of half of this dose or 20 cc. of a 20 per cent glucose solution. In these experiments eosinophil counts were determined twice before and four times following salt administration, in intervals of one hour.

Results.

1. *Eosinophil cell counts in normals and cardiacs.* The mean eosinophil cell count of 55 controlled persons equalled 298, with a standard deviation of

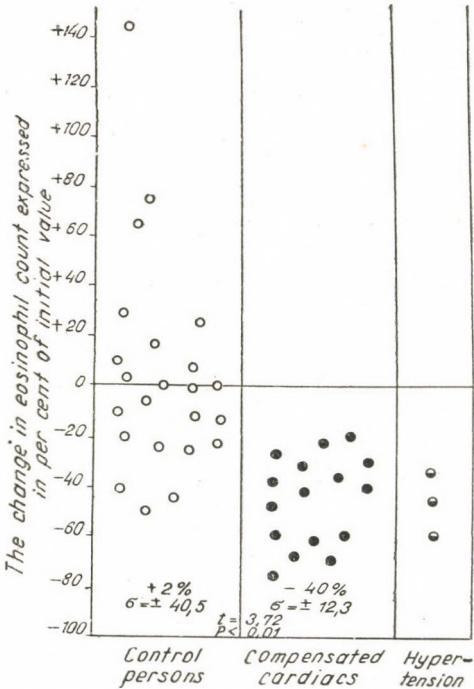


Figure 1. The effect of the intravenous administration of a 10 per cent solution of sodium chloride on total eosinophil count.

± 186 . *Table I.* indicates the eosinophil cell counts in cardiacs. The mean value in failure was low and differed significantly from both the normal and the compensated group. The eosinophil cell count in compensation did not differ significantly of the value obtained in the control group ($P < 0,10$).

Table I.
*Total eosinophil count in heart failure and following regained
 compensation Crosses mean death of the patient*

No.	Eosinophil count		No.	Eosinophil count	
	decomp.	comp.		decomp.	comp.
1	60		34	11	
2	22		35	88	233
3	33	+	36	55	
4	0		37	111	161
5	22	222	38	0	+
6	0	+	39	55	138
7	166	226	40	22	103
8	55	266	41	100	+
9	33	260	42	61	322
10	33	155	43	22	77*
11	77	105	44	110	155
12	11	100	45	33	116
13	88	+	46	72	
14	0	+	47	11	77*
15	33	+	48	88	183*
16	122		49	0	72*
17	33	266	50	77	155
18	66	144	51	288	344
19	27	144	52	0	144
20	0	+	53	0	+
21	66	100	54	72	
22	0	+	55	111	138
23	155	266	56	0	88*
24	88	+	57	100	272
25	22	177	58	11	238
26	88	266	59	0	+
27	188		60	88	
28	88	+	61	0	+
29	22		62	166	266
30	0	+	63	11	+
31	11	+	64	0	
32	110	+	65	0	
33	55				
Mean eosinophil count	in decom-pen-sation 54			in compensation 189	
Standard deviation	± 56			± 78	

$t = 9,55$ $P < 0,01$

2. *Effect of salt loading on eosinophil cell count.* (Fig. 1.) Salt loading had a varying effect on the eosinophil cell counts of 25 normal persons. The mean value of the variation was ± 2 per cent: the change is not significant. Salt loading had no effect on the eosinophil counts of 15 decompensated, eosinopenic patients. (This negative result is not represented on Fig. 1.) Salt administration to 17 compensated cardiacs with normal eosinophil counts results in each case in eosinopenia, the mean value of which equaled 40 per cent. The diminution was found to be significant. The eosinopenic effect of salt administration lays behind the similar effect of adrenaline. A further difference between salt- and adrenaline-eosinopenia was in the course of the reaction: the maximal reaction following salt administration occurred mostly between the second and fourth hour.

Salt loading resulted in eosinopenia in three among four hypertensives investigated in this series. Halving the quantity of the salt solution administered

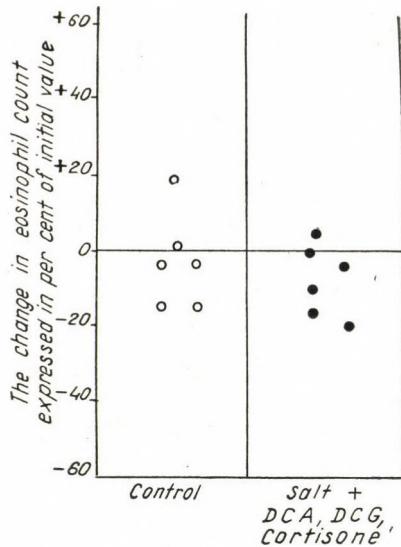


Figure 2. The significance of some adrenal cortical hormones in bringing about the phenomenon of salt-eosinopenia.

prevented in every case the onset of eosinopenia. Administration of hypertonic glucose solution failed to result in eosinopenia.

3. *Influence of DCA, DCG, and Cortisone on salt-eosinopenia.* Effect of salt administration was determined in three control persons. On the following three days DCA was administered, and on the third day salt loading was repeated. On two controls the effect of DCG on eosinophil count was determined: no change occurred. Next day DCG administration was repeated with simultaneous salt-loading. In a single case salt loading was carried out before and following cortisone administration. Results of these experiments are illustra-

ted on *Figure 2*. The aforementioned substance did not seem to influence the salt-reaction of eosinophil cells.

Discussion.

1. *Eosinophil cell count and clinical course of congestive heart failure.* The eosinophil count in decompensated cardiaacs is most often depressed. With the clinical improvement the number of circulating eosinophils increased. Overdosage of digitalis resulted in eosinopenia. (*Batterman et al.* pointed out that toxic doses of digitalis may increase congestive heart failure). During redecompensation, eosinophil cell count decreases again. In ten of our cases, despite of manifest failure, eosinophil cell counts were normal. In one of these eosinophil count exceeded 200. In this case, *enterobius vermicularis* could be detected in the stool. This explanation, however, does not fit the four other cases. The impression was gained that cases, failing to display eosinopenia, had a less serious progress. The difference was especially striking in comparison with patients having eosinophil counts of 0. Patients with absolute eosinopenia exhibited the most grave signs of failure. It was attempted to correlate the clinical course and prognosis of the disease with eosinophil counts obtained at admission. In support of this attempt, the patients were divided in three groups :

Group No. 1. Eosinophil count : 0., 15 cases, died : 9.

Group No. 2. Eosinophil count : 1—100. 40 cases, died : 7.

Group No. 3. Eosinophil count : 101—300. 10 cases, died : 1.

The probability of homogeneity or heterogeneity of these groups, in respect of the death rate, was computed. (*Table II.*) The difference proved to be significant. The assumption that the degree of eosinopenia may be a good measure of prognosis in heart failure, seems to be justified : a high degree of eosinopenia means grave outlook for cardiaacs.

Table II.
*Correlation of eosinophil count and clinical progress
in chronic congestive heart failure*

Eosinophil count				
	0	1—100	101—300	Total
Living	6	32	9	47
Dead	9	8	1	18
Total	15	40	10	65

$$\chi^2 = 8,9908 \\ 0,01 < P < 0,02$$

It seems important to emphasize that absolute eosinopenia is not to be regarded as a simple praemortal sign. Patients of this group died about 3—5 days following the first cell counting, and one of them expired on the 12-th day. Some of them remained aneosinophilic despite full digitalization, in others, eosinophil cell count increased, reached a value of 20—90 as death intervened.

Following regained compensation, eosinophil cell count reaches normal values. Cases which failed to show normal eosinophil counts (*Table I.*, values signed with asterisks), were clinically not fully compensated they had a marked exertional dyspnea, their right auricular and pulmonary arterial pressures were high. We therefore think that a normal eosinophil count is a good index of satisfactory compensation.

2. *Significance of salt-eosinopenia in cardiacs and hypertensives.* In 25 normals no statistical change in the number of circulating eosinophils occurred following salt administration. In compensated cardiacs, however, eosinopenia appeared. This phenomenon is in marked contrast with *Deane's* and *Bacchus'* experiments. Our results indicate that salt loading in compensated cardiacs results paradoxically in cortical *hyperfunction*. This observation seems to represent a further support for those who state that sodium retention is not a mere consequence of the »forward failure« and underlines the therapeutic importance of a salt free regime in congestive heart failure.

The number of hypertensive patients investigated in this series in regard of salt eosinopenia is insufficient to draw any valid conclusions. It must be reminded, however, that *a)* there is a well marked sodium retention in hypertensive patients (Perera-Blood), *b)* the adrenals seem to take part in the pathomechanism of hypertension (Sapeika), *c)* hypertension is a frequent cause of congestive heart failure.

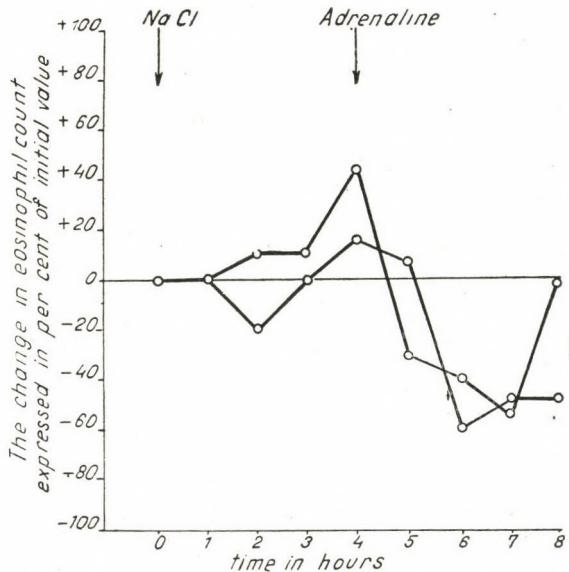


Figure 3. The effect of sodium chloride and epinephrine on total eosinophil count in heart failure.

3. *Mechanism of spontaneous and salt-eosinopenia in cardiacs.* Decompensated, eosinopenic patients did not exhibit the phenomenon of salt-eosinopenia. This was supposed to be the result of the »stage of resistance« (Selye). In this stage

of the general adaptation syndrome eosinophil cells do not respond to further stimuli. Adrenaline, however, caused a further reduction of eosinophil count in these patients (*Figure 3.*), despite of their unresponsiveness towards salt-loading. This observation was in apparent contradiction to the present views on the mechanism of eosinopenia. This contradiction was solved by the observation of two decompensated patients suffering simultaneously of hypopituitarism. (Table I. Nos. 31 & 52). The diagnosis was substantiated in one of them by autopsy-finding, and in the other by clinical, X-ray, and laboratory tests. Eosinophil cell count in hypopituitarism is normal or high, and stress does not result in eosinopenia (*Recant et al.*). Despite of hypopituitarism, both patients were eosinopenic during the decompensated stage of their heart disease. This observation indicates that eosinopenia in heart failure does not necessitate the presence of ACTH. It is presumed that eosinopenia of decompensation may be derived by some stimulus acting directly on the adrenal cortex. The observation that salt-eosinopenia develops only in compensated, and not in decompensated cardiacs, despite of equal reactivity to adrenaline, seems to support this view. The organism in heart failure is overloaded with salt in a manner that eosinopenia results, and is not to be augmented by further administration of sodium. Eosinophil cell count can be further depressed only by stimuli which release ACTH. This assumption is supported by *Deane et al.*, *Yoffey-Baxter* and *Korpássy et al.* They succeeded to prove that the zona glomerulosa of the adrenal cortex is independent of the anterior pituitary.

DCA, DCG, and Cortisone could not reproduce the phenomenon of salt-eosinopenia. This seems to prove that some other cortical substance may be responsible for the phenomenon observed.

The stimulus, resulting in hypercorticism in heart failure is supposed to be rather a disturbance of sodium metabolism than a lack of oxygen.

Summary.

In congestive heart failure the number of circulating eosinophils is low. A good correlation was found between the degree of eosinopenia and clinical course and prognosis of decompensation. The outlook was grave in patients with eosinopenia. Following compensation, eosinophil cell counts increase to normal values.

Salt administration results in eosinopenia in compensated cardiacs, but not in normals or in decompensated patients. Out of four cases of uncomplicated hypertension three exhibited the phenomenon of salt-eosinopenia.

The establishment of eosinopenia in heart failure and the phenomenon of salt-eosinopenia does not demand the presence of ACTH.

The authors are much indebted to Mr. G. Hetényi jr. for his help in statistical evaluation of the data.

REFERENCES

- Bacchus*, Amer. Journ. Physiol. 163, 326. 1950.
Battermann, and *Gutner*, Circul. I 1052. 1950.
Carlisle, Brit. Med. Journ. ii, 590. 1950.
Deane, *Shaw*, and *Greep*, Endocrin. 43, 133. 1948.
Dunger, Münch. Med. Wschr. 5., 1942. 1910.
Elliott, Lahey Clin. Bull. 6, 251. 1950.
Fisher, Statistical methods for research workers. Oliver & Boyd, London, 5.-th Edition. 1934.
Forsham, *Thorn*, *Prunty*, and *Hills*, Journ. Clin. Endocrin 8, 15. 1948..
Goldzieher, The adrenal glands in health and disease. F. A. Davis Co., Philadelphia. 1946
Korpássy, *Török*, and *Kovács*, Acta Physiol. Hung. I, 324. 1950.
Lewis, *Thorn*, *Koepf*, and *Dorrance* Journ. Clin. Investigig. 21, 33. 1942.
Liebeggott, Beitr. Path. Anat. Allg. Path. 109, 93. 1944.
Malméjac, *Chardon*, and *Gross*, Compt. Rend. Soc. Biol. 144, 518. 1950.
Mc. Ewen, *Bunin*, *Baldwin*, *Kuttner*, *Appel*, and *Kaltmann*, Bull. N. Y. Acad. Med. 26, 212. 1950.
Merrill, Amer. Journ. Med. 6, 357. 1949.
Nichols, and *Miller*, Proc. Soc. Exp. Biol. E Med. 70, 300. 1949.
Penneys, *Thomas*, *Lewis*, Bull. Johns Hopkins Hosp. 86, 102. 1950.
Perera, and *Blood*, Amer. Journ. Med. I, 583. 1946.
Recant, *Hume*, *Forsham*, and *Thorn*, Journ. Clin. Endocrin. 10, 87. 1950.
Selye, Ann. Int. Med. 29, 403. 1948.
Thorn, *Forsham*, *Prunty*, and *Hills*, Journ. Amer. Med. Ass. 137, 1005. 1948.
Yoffey, and *Baxter*, Journ. of. Anat. 83, 89. 1949.
White, *Gordon*, and *Leiter*, Journ. Clin. Investigig. 29, 1445. 1950.

Д. Халмади, Я. Ивани и Б. Фелкаи
**ЭОЗИНОПЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕДОСТАТКЕ СЕРДЦА: ЕГО
 МЕХАНИЗМ И ЗНАЧЕНИЕ**
 Р е з ю м е

Над 65 больными, страдающими хронической сердечной недостаточностью подтвердилось то наше раннее наблюдение, по которому: 1. При наличии декомпенсации число эозинофилов значительно понижается, а при компенсации опять становится нормальным. 2. Глядяется статистически подтвержденная параллельность между степенью эозинопении и клиническим течением декомпенсации. Прогноз самый плохой у тех больных, у которых, число эозинофилов при приеме в клинику было 0,3. Вследствие внутривенно применяемого раствора соли, число эозинофилов не изменилось у контрольных лиц. Также не изменилось число эозинофилов у компенсированных больных с эозинопенией. У больных в стадии компенсации у которых число эозинофилов стало нормальным, вследствие действия соли происходила 40%-ая эозинопения. Из четырех больных гипертонией, у трех наблюдалось тоже самое. 4. Авторами было доказано, что механизм эозинопении, прошедшей из-за декомпенсации или от соли, различается от механизма эозинопении, возникающей из-за «stress» или адреналина. Суть разницы является в том, что эозинопения, описанная авторами происходит и без передней доли гипофиза, т. е. без АСТН.

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

Les Acta Medica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 à 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante:

Acta Medica Budapest, 62. Postafiók 440.

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 110 forints (\$ 6.50) par an.

On peut s'abonner à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Compte courant No. 45.790.057.50-032) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Medica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscript should, if possible, be typed and addressed to:

Acta Medica Budapest 62, Postafiók 440.

Correspondance with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forint (\$ 6.50) a volume. Orders may be placed with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VIII., Rákóczi-út 5. Account No. 45.790.057.50-032) or with representatives abroad.

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

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfangs. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden:

Acta Medica Budapest 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 110 forint (\$ 6.50). Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr.: 45.790.057.50-032) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

INDEX

- M. Melczer* : The cause and pathogenesis of Köbner's phenomenon. 131
Причина и способ возникновения симптома   бнера 131
- T. Lehoczky—E. Makkai* : Sommeil pathologique de longue durée (hypnolepsie) avec réveil paradoxal. 147
Длительный патологический сон (гипнолепсия) с парадоксальным пробуждением 147
- M. R  athot* : О значении исследования глазного дна щелевой лампой 147
- M. Radnót* : Contributions to the significance of slit lamp examinations of the eye-ground 157
- G. Filipp—A. Szentiv  nyi—B. Mess* : Anaphylaxis and nervous system. 163
Анафилаксия и нервная система 163
- A. Szentiv  nyi—G. Filipp—G. Legeza* : Investigations on tobacco sensitivity 175
Исследование аллергии вызванной табаком 175
- Gy. Takátsy* : Purified precipitated virus obtained by a new simple method. 185
Новый метод получения диапазом осажденного вируса 185
- O. Палич-Санто* : Об изменениях глазного дна при люзее, с особым учетом скрытого сифилиса.
- O. Palics—Sz  nt  t* : Augenhintergrundver  nderungen bei Syphilis, mit besonderer Rücksicht auf Syphilis latens. 193
- T. Doby* : Method for the quantitative estimation of arterio-venous anastomoses in organs.
Метод количественного исследования артерио-венозных анастомозов внутренних органов 201
- T. Doby* : The number of direct arterio-venous anastomoses in the kidney. 207
О числе непосредственных артерио-венозных анастомозов в почке 207
- I. Sárkány* : Karies und Schwangerschaft. 211
Кариоз и беременность 211
- M. Horányi—E. Z  dory* : Studies on resistance of thrombocytes. 221
Исследования разистенции тромбоцитов 221
- I. Mer  nyi—L. Kov  csi* : Studies on the human ureter. 233
Исследования на мочеточнике человека 233
- D. Halmágyi—J. Iványi—B. Felkai* : Eosinopenia in chronic congestive heart failure: its mechanism and significance.
Эозинопения при хроническом недостатке сердца: его механизм и значение 249

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM
HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABITS, A. HAVAS, G. ILLYÉS †, Ö. KERPEL-FRÓNIUSZ, I. KÖRNYEI
Ö. RAJKA, I. RUSZNYÁK

REDIGIT
G. HETÉNYI

TOMUS III.

FASCICULUS 3.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1952

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY-U 21.

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

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, géppel írva, a következő címre küldendők:

Acta Medica
Budapest, 62, Postafiók 440.

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadók-nál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04.878.111.48), a külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin-út 2, Bankszámla: 45.790.057.50.032), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

»Acta Medica« выходит отдельными выпусками разного объема.

Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи (в напечатанном намашинке виде) следует направлять, по адресу:

Acta Medica
Budapest, 62, Postafiók 440.

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

Подписная цена »Acta Medica« — 110 форинтов за том. Заказы в стране принимает Akadémiai Kiadó (Alkotmány-utca 21. Текущий счет № 04. 873.111.48), а для заграницы, предприятие по внешней торговле книг и газет »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Текущий счет № 45. 790.057.50.032) или его заграничные представительства и уполномоченные.

THE ROLE OF LYMPH-CIRCULATION IN THE PATHOGENESIS OF EDEMA

By

M. FÖLDI, I. RUSZNYÁK and GY. SZABÓ

From the I-st Department of Medicine, University Medical School, Budapest

Since Bright's communications it has been recognized that the blood of patients with edematous renal affection is depleted of proteins. *Cohnstein* [1] in his monography — published 1897 — puts forward the supposition that »hypalbuminaemida conducive to increased filtrability of the blood« is responsible for edema. *Starling* [2] was the first to proclaim the importance of plasma proteins in the origin of edema, and to justify his hypothesis by exact experimental and quantitative data.

According to *Starling*'s theory, we are facing two active forces within the capillaries. One of them is the arterial pressure, the importance of which has been pointed out earlier by *Ludwig*, the second is the resorptive force of the plasma proteins, the colloid osmotic pressure. In the absence of this colloid osmotic pressure, filtrating counteraction would squeeze the plasma water entirely through the capillary wall into the interstitium, bringing about a fatal reduction of the entire circulating blood volume, the vertiginous fall of blood pressure, hemoconcentration and : finally death. Harmony of the reabsorption and filtration is essential in order to ensure the balance of intermediary metabolism of water. Whenever an increase of the capillary pressure takes place, or when the reabsorption of fluids decreases in consequence of a fall in colloid osmotic pressure, edema is bound to occur.

It is generally considered that *Epstein* [3] was the first in putting *Starling*'s theory to clinical application in various morbid conditions accompanied by edema. We are — however, — compelled to state that three pupils of *Korányi* : *Roth* [4] and *Kövesi*, as well as *Roth-Schultz* [5] made similar endeavours a few years before *Epstein*. *Epstein* and the Hungarian scientists disagree but for the following fact : *Epstein* correctly explains hydraemia encountered in edematous renal affections by a loss of proteins, whereas the pupils of Fr. *Korányi* claim the presence of hydemic plethora.

Colloid osmotic pressure in edematous renal diseases was not measured, neither by *Epstein*, nor by the Hungarian clinicians. A few years later, *Krogh* [6] *Rusznyák* [7] and several other authors [8, 9] working simultaneously, through independently from one another, demonstrated that in such cases colloid osmotic pressure is indubitably low, and not only on account of diminished plasma

protein concentration, but also because the *qualitative* composition of blood proteins undergoes a change : shifting toward roughly dispersed or osmotically less active fractions, such as globulins and fibrinogen.

In the animal, we find it easiest to induce hypoonkia and consequent edema by a low-protein diet, or better still, by plasmapheresis. If we succeed in producing hypalbuminaemia in the animal by taking blood and reinjecting the washed erythrocytes, edema manifests itself at a plasma protein concentration of about 3%, provided that ample quantities of saline are given simultaneously. As generally acknowledged, it will take an exceptionally large intravenous infusion of saline to produce edema in an organism with a normal plasma protein level, and it is probable that this edema will be, — at least partially, — of cardiac character as a sequel of cardiac decompensation. The amount of salt and water sufficient to develop edema in the animal subjected to plasmapheresis does not prove effective in the normal one.

Consequently, clinical observations and experimental results are well in keeping with *Starling's* theory, yet many scientists — *Volhard* among the rest, — are still refuting it. Opponents of the theory are insisting upon following arguments :

Several authors have demonstrated that the formation of edema in renal affections is far more dependent on salt and water intake than on colloid osmotic pressure. In plasmapheresis — as mentioned before — edema is always subsequent to adequate salt and water intake.

In human pathology, we encounter cases where hypoonkia is present without concomitant edema. A rise in colloid osmotic pressure accompanying the absorption of edema is almost exceptional.

In following *Starling's* theory, we find it difficult to imagine how anyone can suffer from hypalbuminemia for any length of time. Let us presume that hypalbuminemia occurs at a given moment. According to the theory that would engender an immediate filtration of water through the capillaries until lost equilibrium is regained and the degree of colloid osmotic and capillary pressure is equalized. Consequently, albumine concentration in the blood should revert to normal levels, hypalbuminemia being controlled. According to *Volhard*, daytime fluid deficits can be refunded by drinking water but during the night, the patient does not drink, so that by morning the hypalbuminemia should have disappeared. Actually, this incidence never takes place.

As early as 1927, *Rusznyák* considered these objections and stated that hypoonkia does not necessarily stand for edema, only for an »Oedembereitschaft«. By the latter, we understand a quantitative alteration in the fluid-metabolism : factors leading to transsudation of the fluids from the vascular channel will become predominant, or possibly the factors attempting a conservation of circulatory fluid-volume fall short. When no water is available (e. g.

renal function is satisfactory, or if the »Oedembereitschaft« finds some other compensatory outlet,) edema need not become actually manifest.

Rusznyák [11] was first in 1924 to mention the factual existence of hypalbuminemia, respectively its subsistence, as a considerable argument disproving Starling's theory. Subsequently several authors, mainly Boros and Czoniczer [12] and Volhard [10] stressed that the persistance of hypalbuminemia was unthinkable in the ligh of the above. In this context Rusznyák suggested that protracted hypalbuminemia could be sustained if sinking of colloid osmotic pressure was accompanied by a simultaneous decrease of capillary pressure. Rusznyák, not having determined capillary pressure, found arterial hypotension in patients suffering from hypoproteinemic edema : this value does not by any means legitimate a conclusion on capillary pressure. In this manner, the question is still open to debate and the quoted weighty objection is, so far, unrefuted by conclusive argements. Volhard, aware of this opening, abandons Starling's physico-chemical theory in writing his monography and puts instead »the functions of living capillary endothelial cells«. This takes us, virtually, back to the vitalistic theory of Heidenhain without getting any closer to a solution.

»Whenever we mention the circulation, it is taken for granted that we are alluding to blood circulation alone. Lymphatic circulation is never, — or but rarely — discussed... We are convinced that the lymphatic system has an important role in circulation, and while understanding of this action is far from perfect, we consider it compulsory to examine it under different circumstances.« This is what we wrote in 1949 when our series of experiments upon the lymphatic circulation were first launched. [13]

It is curious, that in the question of hypoproteinemic edema, as in many others, the role of lymph circulation has not been considered, though Starling published suggestive experiments in this context, as early as 1894. [14] He noted, among other facts, that upon taking 200 ml of blood from the dog, and infusing in its place 200 ml. of 0,9% saline, he found that the quantity of lymph produced within 10 minutes marked a rise from 3,2 ml to 5,2 ml. Cohnstein and Meissner [15] got identical results while effecting similar experiments. Lymphatic flow can reach even much higher values after blood has been taken in larger quantities and in plasmapheresis. This was the case in one of Field and Drinker's [16] experiments, when plasmapheresis was effected very radically : 2250 cc of blood being taken, the washed erythrocytes were infused in 3950 ml. of saline and lymph-flow from the thoracic duct was noted to comport no less than 800 ml in 4 1/2 hours.

It seems evident that such a major increase in lymph-flow must exert an influence upon the composition of blood and on the intermediary metabolism of water. We found consequently that it was of prime importance to investigate the lymph-flow in hypoproteinemia.

In the first set of our experiments, we investigated lymph-flow in the thoracic duct upon dogs subjected to acute plasmapheresis. We made 6 experiments in this line. Our method consisted in the following: we established the dogs normal blood-protein concentration, and took subsequently 200 ml. of blood. The washed erythrocytes, suspended in a saline solution, were reinjected, upon which a second checking of protein concentration in the blood was effected (using Abbes refractometer). We continued to take blood and to reinject the washed erythrocytes until albumine concentration in the plasma attained a value of approximately 3%. Meanwhile, the animal was given saline through an intravenous drip infusion. The quantity of saline varied from 600—1500 ml according to the size of the animal. When plasma protein concentration reached the required level, intratracheal anesthesia was induced by using oxygen and ether. After resecting the ribs, the thoracic duct was isolated in the thoracic cavity. In each instance, we found the duct to be full of fluid and while its location in a normal animal proves a most difficult task for even the best-trained investigators eye, — in our experiments we reverted to the dying of thoracic ducts with methylene-blue given into a peripheral lymphatic, in the above cases the full, straining duct simply caught the eye. In one experiment, the duct was accidentally severed, upon which the thoracic cavity immediately filled with an overflow of fluid. In some of our experiments, the animals manifested ascites, hydrothorax, and edema of the extremities. In other cases, however, we did not encounter edema, even though the albumine level was low. After having opened the thoracic duct, we introduced and fastened a polyvinyl tube. Immediately after the intervention, an exceedingly large amount of fluid came streaming through the canule. As a rule, we waited for some 15—20 minutes before starting to collect the lymph, in order to discount eventual stagnation provoked by introducing the canule.

While our earlier experiments [17] afforded a lymph-flow of 0,30—1,0 ml per minute in the hydrated, normal animal, animals deprived of food and water yielded values of 0,01—0,10 ml and by way of plasmapheresis 1,4—4,0 ml was obtained (see Tables 1 and 2).

We must bear in mind that our experiments were not directed on the intact lymphatic system, but registered lymphatic flow subsequent to the opening of the thoracic duct. Hence, we are liable to encounter objections on the force of possibly different conditions inside the intact lymphatic circulation, where the streaming of lymph need not be similarly augmented.

In our next series of experiments, we consequently investigated the speed of lymph circulation in the intact lymphatic-system. For this purpose, we were bound to develop adequate methods which would give a satisfactory outline of lymph-flowing both under normal and pathological conditions. Different techniques for measuring the velocity of blood-circulation are at our disposal: they are well known. A common basic principle of these methods

Table 1.
Effect of Novurit on lymph-flow in the dog subjected to plasmapheresis.

Experiment No	Time	Lymph ccm/min.	Comment	Experiment No	Time	Lymph ccm/min.	Comment
6968	13 22'—27'	3,4		6920	—48'	1,3	
	—33'	2,8			—58'	1,2	
	—38'	2,5			—08'	1,1	
	—43'	2,8			—18'	1,2	
	—48'	2,8		6948	15 ^h 28'—33'	3,4	
	—53'	2,5	0,5 ccm Novurit		—38'	2,5	
	—01'	2,5			—43'	2,0	
	—06'	1,7			—48'	1,8	
	—11'	1,5			—53'	1,8	1,5 ccm Novurit
	—16'	1,1			—58'	2,0	
6849	13 30'—35'	1,64			—03'	3,1	
	—40'	1,70			—08'	2,4	
	—45'	1,76			—13'	2,0	
	—50'	1,06			—18'	2,0	
	—55'	0,92			—23'	1,7	
	—60'	0,76	0,3 ccm Novurit	7066	16 ^h 15'—20'	4,4	
	—05'	0,42			—25'	4,4	
	—10'	0,62			—30'	3,6	1 ccm Novurit
	—15'	0,68			—40'	2,8	
	—20'	1,12			—50'	2,2	
	—25'	1,18			—60'	3,2	
	—30'	1,20			—10'	3,9	
	—35'	1,04			—20'	2,8	
	—40'	1,12		11	15 ^h 00'—10'	0,50	
	—45'	0,92			—20'	0,49	
	—50'	0,96			—30'	0,64	
	—55'	1,00	0,3 ccm Novurit		—40'	0,67	
	—60'	0,96			—50'	0,58	
	—05'	0,66			—60'	0,56	
	—10'	0,70	g		—10'	0,54	
6920	15 08'—18'	1,2		16 ^h 38'—48'	0,30	0,6 ccm Novurit	
	—28'	1,4			—60'	0,10	
	—38'	1,4	1 ccm Novurit		—10'	0,11	
					—20'	0,11	

consist in introducing a foreign substance into the circulation and in checking the time elapsed until this substance reaches some other part of the organism. We aimed to approach measurements of the lymph-system upon the same basic principle. Theoretically, it did not seem compulsory to introduce the foreign substance destined as determining agent of the velocity of circulation directly into the lymphatic system. It would have been sufficient to inject any of the dyes splitting into large, roughly dispersed molecules, which are absorbed by

way of the lymphatic-system, subcutaneously, in order to determinate its appearance in the blood. This sounded fairly plausible, as we experienced ourselves that dyes composed of large molecules and absorbed by the lymphatics would appear almost immediately, following subcutaneous injection, in the lymph-vessels of the extremities. However, absorption constitutes a somewhat uncontrollable factor of this method, and complicates the proceedings, as substances which will be normally absorbed exclusively by the lymphatic vessels, may be diverted — under pathological conditions — toward the capillaries. In respect to proteins, this fact has been clearly demonstrated on plasmapheretic animals [19]. This was the cause why we administered substances right into the lymphatic vessels.

Table 2.
Average value of lymph-flow per minute.

Upon					
normal dogs		dogs subjected to plasmapheresis		phelbohypertonic dogs	
Experiment N°	Lymph ccm/min.	Experiment N°	Lymph ccm/min.	Experiment N°	Lymph ccm/min.
897	0,1	6968	2,8	942	2,9
6885	0,06	6849	1,3	6937	1,7
6848	0,08	6920	1,4	6871	1,8
900	1,0	6948	1,9	6875	1,0
6880	0,4	7066	4,1	6846	0,9
6840	0,7	11	0,5	7788	0,8
6888	0,5				
6816	0,6				
average : 0,4		average : 2,0		average : 1,7	

In view of the above, our experimental technique included preparation of one of the minor lymph-vessels which accompany the vena saphena. The next move consisted in injecting a Geigy-blue solution — 0,3—0,5 ml depending on the bodyweight of the animals — by means of a thin intracutaneous needle into one of the lymphvessels. When 1/2 a minute had elapsed after introducing the dye we proceeded to draw 1—2 ml of blood every 1/2 minute from the isolated art. carotis externa, for fully 10 minutes. After the first spell, when the 10th minute was passed, blood was taken every minute and after 15 minutes, we started to take blood every 5 minutes. The oxalated blood samples were immediately centrifuged and the time at which the dye appeared in the plasma was determined. In normal animals — hydrated or not, — it usually took more than half an hour for the dye to appear in the blood (see Table II/a)

The dye appeared in the plasma of plasmapheretic animals within 1,5—5,0 mins. (see Table 3/b).

It is necessary, further, to remark critically that our measurements embraced the time of blood-lymph circulation as an entitly, noting the time

taken by the dye to travel from its point of entry traversing the lymphatic system of the abdominal cavity, in order to enter the thoracic duct, therefrom to join the vena subclavia, streaming onward with the blood into vena cava superior, crossing the right heart, discharging itself into pulmonary circulation, crossing the left ventricle and auricle to land in the aorta and finally in the carotis. Seeing that the velocity of blood circulation is recognized to be very fast—in man the »arm-lung time« does not exceed 4—8 seconds, and the shortest lymph-blood time we measured being 1,5 minutes, we may well assume that blood circulation itself constitutes but a fraction of this period. We are consequently justified to neglect this latter and to assume that the measurements practically correspond to the speed of lymphatic circulation.

On the basis of our experiments, we can state that lymph-circulation considerably increases its velocity in hypoproteinemia. This applies not only to the potent flow observed upon opening the duct, but equally to augmented speed within the intact lymphatic system.

When giving some attention to our experimental data (No. 7066, tab'e 1.) we find in the above mentioned case an average lymph-flow of 3—4 ml per minute — i. e. a daily value of some 5 litres, flowing through the thoracic duct and discharging itself into the blood-stream. This amount is more than twice the double of the entire blood-quantity circulating in a dog weighing 22 kgs., and averages roughly the five-fold quantity of circulating plasma.

We found it necessary to quote these figures, though the increased lymph-flow occurring in plasmapheresis has been noted by other authors, but without their deducing the resulting theoretical and practical conclusions. In the introduction of this communication, we recalled the objection raised first by *Rusznyák* against *Starling's* theory, and according to which fluid-filtration through the capillaries promptly follows the establishment of hypoproteinæmia and persists until the unbalanced equilibrium is restored by equalizing colloid osmotic and capillary pressures, which results in the disappearance of hypalbuminaemia.

The first part of this argumentation is certainly correct. The development of hypoproteinemia doubtlessly takes place with a concomitant rise of fluid filtration, from the capillary vascular channels into the interstitium. But, the possibilities of lymphatic vessels as fluid carrying agents have been once more underestimated, or simply — as often before — overlooked. We have but to transpose the data of our reported experiments onto man, in order to obtain a daily estimate of 10,1 of lymph. This large contingent of fluid, which is continually pouring back into the bloodstream, will explain the persistance of hypoproteinemia and will, moreover, shed a light on the question : how is non-edematous hypoönkya possible? Whenever filtrated interstitial fluid becomes in excess to the carrying capacity of capillaries, lymph-vessels as reserve transporting

mechanism will take over and return fluids to the blood circulation. Bearing the above in mind, we shall not wonder that a plasma protein concentration of about 3% fails to bring about obligatory edema. We may rather consider the formation of hypoproteinemic edema as something peculiar.

In plasmapheresis, edema will become manifest only when we administer ample quantitites of saline parallelly with depleting the plasma of its protein. In this instance, the lymphatic system, already heavily taxed with the compensation of hypoproteinemia, incurs an added burden. The capacity of the lymphatic system has, — however, — evident limitations; lymph-vessels prove unable to carry off the surplus production of interstitial fluid and, with decompensation of the intermediary water metabolism setting in : edema wil appear. This decompensation will come about in spite of the utmost transporting activity displayed by lymph-vessels.

In order to assert the above theory, we had to prove that the fluid carrying capacity of the lymphatic system was indeed fully exhausted.

In the past, [17] we demonstrated that an i. v. injection of a mercurial diuretic (Novurit) could augmènt the rate of lymph-flow in the normal dog. If, — according to our hypothesis — plasmapheresis brought about a maximal performance of the lymphatic sys' em, and truly reached the ceiling of lymphatic transporting capacity, the administration of Novurit could do nothing to raise it any further. Our next series of experiments attempted to decide the question : has Novurit an effect on lymph-flow in the plasmapheretic animal?

In our experiments we determined — as formerly, — the magnitude of lymphatic flow in the hypoproteinemic dog subjected to plasmapheresis. We subsequently injected i. v. Novurit—using a dosis of 0,05 ml/kg—as in our former tests [17].

As will be seen on Table 3., four cases out of six remained unaffected by the drug. Two cases manifested an increased lymphatic flow, but values did not surpass maximum ones of the control periods. This set of our experiments justifies our hypothesis, i. e. that a maximum capacity of lymph-flow is already attained in hypoproteinemia.

In our next experiments, we tried to ascertain the role of lymph-circulation in edema, when *Starling's* equilibrium of water balance was shattered by a rise of capillary pressure. In practice a rise in capillary pressure usually occurs as a consequence of increased venous pressure. We are bound to stress that arterial and capillary pressures are in no direct interrelation : a rise in capillary pressure can be parallel to venous congestion but not to arterial hypertension.

A local congestion of venous circulation entails a distinct increase in lymphatic streaming, this fact has been noted by B. *Sotnitshevsky* as early as 1897. In his classical experiments, which have been repeated ever since, *Sotnitshevsky* effected an obstruction of the vena femoralis by injecting plaster of

Paris, and inducing hereby thrombotic phenomena upon a large area of the vessel. When venous congestion had set in, lymph-vessels of the corresponding extremity poured forth an abundant lymph-flow. The numerous subsequent investigations quoted in literature did little to give further insight into the origin of phlebohypertonic edema. Starling [22] Haynes [23] McCarels [24] obstructing the flow in the vena cava inferior, vena femoralis, vena jugularis respectively, observed an increase in the lymphatic flow of the lower extremity, or, respectively, of the neck.

All these experiments are, however, aimed at *local* phlebohypertension and we cannot draw from their data any conclusion regarding the formation of *generalized* phlebohypertonic edema, as observed in cardiac decompensation.

In a former communication [25] the role of the lymphatic circulation in the mechanism of generalized phlebohypertonic edema was emphasized. In these experiments, we demonstrated that an *acute* rise of the pressure within vena cava superior will extend itself to the thoracic duct as well, putting an evident obstacle into the way of lymph-flow.

Our present experiments were established in order to produce *chronic* heart failure, respectively generalized venous congestion in the animal, in order to investigate the behaviour of lymph-vessels, or rather lymph-flow, under such conditions.

The difficulty of inducing a condition similar to human congestive heart failure in the animal, is generally acknowledged. Both the injuring of cardiac valves or occluding coronary circulation, fail to bring about chronic decompensation. This fact suggested us an altogether different experimental approach. Recognizing that a tightening around the orifice of larger vessels would serve our purpose — quite independently from its eventual inhibitive effect on cardiac activity — we proceeded to insert an irritating slip of cellophane around vena cava superior and inferior. In this manner, we could provoke phlebitis, in the hope that this inflammatory, scarring processes would bring a narrowing of the vessels in its wake. These experiments did not lead to the expected results, so that we dropped the method in our next efforts, instead of this we set out to produce adhesive pericarditis, which elevates venous pressure, by way of compression exerted on the aperture of large vessels, and by the added strain on the mechanical work of the heart.

We proceeded as follows: intratracheal ether and oxygen anesthesia was induced in dogs. After opening the thoracic cavity in the fifth intercostal area, we layed open the heart. Resecting of ribs proved unnecessary. With a surgical pince, we seized the pericardium next to the openings of the vena cava inferior, practising an incision of about 1 cm, collecting the pericardial edges and placing sterilized asbest-wool, talcum, or finely ground glass-powder into the pericardial sack. The major part of alien substance was carefully placed around the orifice of inflowing large vessels. Finally, the pericardium was sutured with catgut, the thoracic cavity closed and the layers of the wound fitted together.

The most pronounced alterations were found in asbest-pericarditis: Finely ground glass or talcum placed into the pericardial sack did not result in such grave alterations. For instance, in a dog sacrificed 4 weeks after the inserting of talcum:

Microscopic adhesion of pericardial laminae was observed, within the entire sack. There was, however, no notable thickening of pericardial laminae. Within the inner layers of the pericardium, microscopical investigation revealed a narrow, proliferating substance, interwoven with giant cells of foreign bodies. No fibrous reaction of the amplitude noted in »asbest hearts« was experienced.

This intervention was well tolerated by the animals. They left the operating room on their feet. On the next day they took some food already and the wound was healed per primam within 7–10 days.

At the beginning, we lost several operated animals: in the postoperative period we always searched for anasarca. Though the animals manifested dyspnoe at the slightest movement and even at rest, edema of subcutaneous conjonctive tissue could not be demonstrated and the animals perished without having manifested anasarca. The latter was observed in consecutive investigations only once. Obdunction gave the answer, when exceptionally pronounced ascites, hydrothorax and distinct pulmonary congestion were revealed in the dogs. Subcutaneous conjective tissues were, though, entirely, or almost free from edema. The typical alterations found upon the pericardium are described at some length in the reproduced excerpt from the protocol of postmortem examination (Prof. Gy. Romhányi):

B. A. 233/951, 6875/96. »The heart, excised with the pericardial envelope is notably enlarged. A tight, fluctuating swelling can be noted on the anterior surface of the right ventricle, presenting the aspect of a haematome. Pericardial laminae were adhering to one another. Adhesions were especially tough on the surface of the right auricle and around the orifice of inflowing veins. These callous, thick adhesions restricted and tightened vascular orifices. Microscopally: wedged between pericardial laminae, we found a mass of proliferating tissue, with numerous giant cells, recognized as phagocyted asbest-fibres. Several fresh haemorrhages were visible between the adhering laminae (see Fig. I. and II.).



[Figure 1. Asbest-pericarditis. Granulomatous tissue composed of giant cells surrounding the asbest cristals.]

The thoracic duct of animals having suffered pericarditis presented a fascinating sight: it was considerably extended, and filled to bursting with fluid.



Figure 2. Asbest pericarditis. Excision made from the surrounding of the orifices of the large veins.

Abdominal lymph-vessels, and the ones accompanying vena saphena were similarly replete. Histologically: vascular plexus branching off among the muscles frequently presented luminae with thin walls, filled with poorly dyed homogenous lymphatic substance (see Fig. 3.).



Figure 3. Dilated periperal lymphatics around the blood vessels of the muscles.

Based on these experiences, we proceeded without expecting to encounter anasarca, measuring instead the venous pressure of operated dogs, and taking repeated measurements upon the femoral vein with an apparatus of Moritz-Tabora type. When we noticed a distinct rise in venous pressure, (surpassing 8–10 cm water) we reopened the thoracic cavity, prepared the thoracic duct and inserted a cannula. Subsequently, we closed the thoracic cavity and placed the cannula adequately in view of outflow. The animals suffering from pericarditis manifested a far more abundant lymph-flow than normal animals and values widely exceeded normal ones. For results consult Table IV.

According to Starling's theory, in phlebohypertension elevation of capillary pressure may be held responsible for the excess filtration which surpasses reabsorption. This results in an enhanced production of capillary filtrate.

As long as investigators persisted in attributing a secondary role to lymphatic circulation, the explanation of phlebohypertonic edema was, practically, afforded by the above theory. Having, however, enriched our experience in the course of the above experiments, we feel justified in raising the following issue: why do lymph-vessels fail to carry off surplus interstitial fluid? While lymph-vessels are up to this task, no formation of edema will occur, even through capillary filtration were on the rise.

In our former experiments, quoted above, we demonstrated in acute experiments that the augmentation of venous pressure in vena cava superior would extend to the lymph-system. Naturally enough, we surmised that a mechanical embarrassment—congestion within the lymphatic circulation — was at work in the present case.

We found, however, a surprisingly active lymphatic streaming in the thoracic duct while effecting our present experiment. Table 2 will demonstrate that the average value of lymph-flow in animals subjected to pericarditis and plasmapheresis is approximately identical. In view of the fact that we experimented without selection on dogs of roughly similar size, these values can be taken as comparative basis. Both alternativ show lymphatic circulation values rating well over those observed in normal dogs. It seems evident that the large lymph-flow, occurring upon two so widely different impulses as generalized phlebohypertension and plasmapheresis, can be identical only on account of maximum lymph-flow beeing attained. In other words: when the animals' lymph-system has exhausted its highest capacity within a given unit of time.

We are to keep in mind, — though, that our investigations were not effected on an intact lymphatic-system, but were subsequent to the opening of the thoracic duct. An increased flow in a *severed* vessel is consequently no proof of a similarly augmented flow within the *intact* vessel. This increased flow, following the opening of the thoracic duct may be artificial. Augmented streaming only sets in when an obstacle to the discharge — i. e. increased pressure reflecting on the lymph-system, — had been removed.

These reflexions compelled us to investigate the velocity of lymph-circulation on animals suffering from phlebohypertension, but having retained an intact lymphatic system.

As reproduced on Table III, the appearance of dye in the blood of average-sized, normal dogs within the first 60 minutes is unusual. Second to plasmapheresis, with the resulting quickened lymph-flow, the dye appeared within a few minutes.

Table 3.

Time elapsed until Geigy-blue dye given into the lymph-vessel accompanying vena saphena appears in the arterial blood:

A) Normal dogs

Experiment N°	Time of the dyes appearance	Comment			
7040—910'29		hydrated with 1,5 l of water			
7066—00'5	not within 30'	»	»	»	»
742—911/31	" 30'	»	»	»	»
742—911/31	" 60'	»	»	»	»
7075—44/104	" 150'	»	»	»	»
7108—00/6	within 30'	»	»	»	»
7098—00/9	" 30'	»	»	»	»
7101—00/24	within 10'	»	»	»	»

B) after plasmapheresis

7042—909/21	within 1'30	»	»	»	»
7031—912/17	within 3	»	»	»	»
7050—815/39	within 2'	»	»	»	»

C) phlebohypertonic animals

7042—911/31	not within 30'	»	»	»	»
7043—908/32	within 28'	»	»	»	»
7040—907/29	not within 30'	»	»	»	»
7066—00/5	not within 30'	»	»	»	»

Table III. indicates, further, that the velocity of lymph-circulation in the phlebohypertonic dog is normal. This experiment clearly shows that phlebohypertension, allied with an intact lymph-system does not entail an increase in lymph-flow. The situation is a different one when the lymphatic-system is labouring at as in hypalbuminemia, top carrying-capacity. This is where edema may mark the point when lymphatic circulation is incapable of transporting further masses within the given time-unit.

In phlebohypertension, a mechanical factor,—increase of pressure, extending to the lymphatic system,—is obstructing the lymph-flow. The massive lymph-flow, expanding upon opening the thoracic duct, is accounted for in two ways: 1. an outpour of stagnating lymph takes place upon intervention, 2. cancelling of the mechanical occlusion which obstructed the lymph-circulation. As a consequence, the increased filtration-pressure will yield an increased production of interstitial fluid, a surplus now freely discharging itself into the lymph circulation, hence to be conveyed onward.

Table 4.
Effect of novurit on the lymph-flow in the phlebohypertonic dog.

Experiment N°	Time	Lymph cc/minute	Comment
6937/8	18 50'—55' —60' 17 —05' —11' —16' —21' —26'	1,7 1,7 1,8 2,3 1,3 1,3 0,8	1,2 ccm Novurit
6831/54	15 20'—25' —30' —35' —40' 43'—48' —53' —58' —03' —12'	1,9 1,9 1,9 1,9 1,8 1,8 1,9 1,9 1,0	1,15 ccm Novurit
6871/89	16 18'—23' —26' —31' —36' —41' —46' 48'—53' —58' —03' —08' —13'	2,1 1,7 1,7 1,8 1,7 1,8 2,1 1,3 0,3 0,8 0,7	1 ccm Novurit
6875/96	16 40'—47' —52' —57' 17 0'—05' —10' —15'	1,8 1,7 1,6 1,8 1,6 1,3	1 ccm Novurit
7253/42	14 43'—48' —53' —58' —03' —08' —13' —18' —23' —28' —38'	3,6 3,3 2,5 2,0 2,5 2,3 1,9 1,9 1,7 1,4	0,75 ccm Novurit
7088/41	15 17'—22' —27' —32' 57'—03' 08'—13' —18' —23	1,4 0,4 0,6 0,3 0,3 0,3 0,2	0,35 ccm Novurit

If the production of interstitial fluid reaches an excessive degree, the transportation of abundant fluid-masses is exacting the maximum, or near-maximum effort, of which the *liberated lymph-system* now free of congestion is capable.

In order to control this hypothesis, in relation to our present case, we checked the effect of Novurit on the lymphatic circulation of the phlebohypertonic dog, suffering from pericarditis, — the thoracic duct having been opened prior to examination.

As can be seen on Table IV. Novurit does not enhance the lymphatic circulation in the phlebohypertonic dog. This fact justifies our hypothesis, that transportation of the amplified interstitial fluid drives lymph-flow to its highest pitch, and that further extension of this capacity is bound to fail.

Discussion

In our experiments, we ascertained that the formation of both hypoproteinemic and phlebohypertonic edema depends largely on a fall in the capacity of lymph-circulation. As long as the lymph-system is adequate to the exigencies of interstitial fluid and protein transportation, edema will not appear in spite of eventual hypoproteinemia or increased capillary pressure. The lymph-system should be considered, consequently, like a reserve-mechanism »taking over« when the 100% transportation of interstitial fluid toward the capillary vessels becomes impossible. Interstitial proteins are equally dependent on the lymphs-system as regards forwarding: to-date, we are of opinion that interstitial proteins have no outlet for absorption except by way of the lymphatics.

Our experiments indicate that in the case of hypalbuminemic edema, the lymph-system is working at maximum conveying-capacity, but proves nonetheless unable to effect the entire transportation of interstitial fluids. In this sense, we are justified in referring to *dynamical insufficiency* of the lymphatic system. Grollman inducing experimental hepatic cirrhosis in the dog, found that in the efferent lymphatics of the liver, the flow of lymph attains a rate several times higher than the normal one. We are of opinion that ascites manifests itself in such cases on account on the dynamical insufficiency in hepatic lymph-vessels.

In generalized phlebohypertonic edema, lymph-circulation is impeded by a mechanical factor — increased pressure reflecting on the lymph-system. We offer to adopt the definition: »*mechanical insufficiency*« of the lymph-circulation. Considering, however, that organical compressions (tumor, scarrification) can be responsible for the occlusion of lymph-circulation, we suggest to divide mechanical insufficiency of the lymph-circulation into two groups, of respectively organic and functional origin. In a former communication, [13] we reported a phenomenon which we designed as *lymphangiospasm*,

and which consists essentially in a functional occlusion of lymph-vessels, caused by neurogenic disturbances. In further experiments, we demonstrated that lymphangiospasm plays a role in the formation of inflammatory edema [26]. This is why we must differentiate two types of mechanical and functional insufficiency affecting the lymph-circulation: i. e. *lymphangiospasm* and *haemodynamical insufficiency*. At last let us bear in mind the possibility of lymphatic insufficiency on account of pathological alterations in the lymph-capillaries. While we are without any positive data regarding the manner in which protein containing interstitial fluid gets into the lumen of lymph-capillaries — granted that normal conditions prevail, — we shall have to leave this question unanswered. The more since we refuse to follow authors — for instance *Volhard*, — who are content to accept »a change in the vital functions of the lymph-capillaries endothelial tissue« as satisfactory.

Basing ourselves upon the above, a schematical outline of insufficiency of the lymphatic-system might be set up as below:

I. Mechanical

1. Organic

- a tumoral compression
- b surg. removal of lymph-vessels
- c scarrification
- d lymphangitis
- e local inflammation
- f thrombophlebitis,
- g pyelonephritis,
- i ileitis terminalis
- j filariasis
- k other diseases (Milroys syndrome).

2. Functional

- a lymphangiospasm experimental, thrombophlebitis, inflammation, allergic?
- b haemodynamic (phlebohypertonic edema)

II. Dynamical

- a Hypoproteinemic edema
- b Cirrhosis hepatis

III. Pathological alterations

in the lymphatic vessels

Our experiments enable us to answer the objections quoted in the introduction, which were raised in the course of years against *Starling's theory*. The debate remains open to-date. The conspicuous contradictions are largely due, as we have noted, to the neglecting of the significance of the role of the lymphatic circulation.

It was mentioned above that part of the objections to *Starling's theory* came from a systematic refusal to distinguish between edema and »Oedembereitschaft«. *Rusznyák* [11] states that hypoonia is no more than an edematous disposition, which need not necessarily lead to edema, if »water

is scarce (intact renal functions) or if edematous disposition finds some other compensatory outlet. In our experiments, we proved that such a compensatory mechanism is present and that the lymphatic-system is its foremost support. Apart from this major extrarenal compensating mechanism, there coexist other possibilities for compensating edematous disposition. This affords the explanation of cases encountered in literature, where edemas were found to disappear, or greatly diminish, — usually upon administration of diuretics, — through colloidosmotic pressure remained unaltered. In examining *Boros* and *Czoniczer*'s quoted communication, frequently alluded to in literature, as a proof that alterations in colloidosmotic pressure and edema are not correlated, it appears that urea was employed to obtain diuresis in the cited experiments. This leads very naturally to a decrease or disappearance of edema, plasma — protein concentration remaining unaltered. It must be mentioned, — by the way, — that plasma — protein concentration augmented, — as a secondary phenomenon provoked by the massive diuresis — when absorption of the edema set in.

In nephrotic, pseudo-nephrotic or hypoproteinaemic patients, edemas can find an outlet for discharging their contents through renal channels, and though hypoproteinemia persists. It is a fact that such patients usually retain relatively good renal functions, in spite of excessive tubular salt and water reabsorption (20). In this condition, the increased sodium and water reabsorption induces a renal water-retention, while massive albuminuria assures the permanence of hypoproteinemia. Parallelly with sinking renal functions, pseudo-nephrosis turns into chronic nephritis, excessive water and salt-resorption disappears. At this point, socalled »compensatory« polyuria will become manifest, bringing in its wake an increased output of both salt and water. Albuminuria is simultaneously reduced, in consequence of a fall in glomerular filtration. All these mechanisms tend to dispel, or lessen, edema, — plasmaprotein concentration remaining unaltered at first and usually marking a rise later on.

Finally, we are in a position to counter the weightiest argument brought to bear on *Starling*'s theory, regarding the subsistence of hypoproteinemia in spite of increased transssudation. This objection roots in a statical concept of the intermediary water-metabolism, and does not take into account the permanent motion and fluctuation kept up within fluids, as they pour through the arterial capillary system into the interstitium and back again, through the venous branch and the lymphatic-system, to disgorge themselves finally into the channels of blood-circulation. If reabsorption of the fluid in the venous capillary branch is arrested by hypoosmolia, lymph-vessels will set up an increased rate of fluid-transportation. The large amount of fluid which passes daily through the thoracic duct, to return to the blood-circulatory channels constantly dilutes the blood and is responsible for keeping up hypoproteinemia.

Our experiments have succeeded, as stated, in explaining the mentioned phenomena without resorting to hypothetical changes in vital forces, — such as alterations of vital functions in the capillary endothelial tissue.

SUMMARY

I. a) In hypoproteinemia, the fall of colloidosmotic pressure is responsible for increased quantities of interstitial fluid, whose transportation is assumed by the lymph-system. Edema will appear in hypoproteinemia when lymph-vessels have exhausted their maximum transporting capacity. As long as lymph-circulation is adequate to the compensation of increased transudation, edematous disposition will prevail without the appearance of actual edema.

b) Edema will become manifest in hypoproteinemia when dynamical insufficiency of the lymphatic-system sets in, and lymph-circulation having exhausted its maximum carrying capacity, fails to drain the intersitial fluid-masses completely.

II. a) Chronic adhaesive pericarditis was induced in the dog, by placing asbestos-fibrus into the pericardial sack, the orifice of large veins being hereby constricted, generalized phlebohypertony became apparent. The general increase of venous pressure induced ascites and hydrothorax. Anasarca was noted in a single instance.

b) The lymphatic-system of these animals proved replete with lymph from end to end, lymph-vessels accompanying the vena saphena and the thoracic duct included. A canule fastened into the thoracic duct poured forth considerable quantities of lymph.

c) The vast lymphatic flow, noted in these cases upon opening the duct, was caused by the onrush of formerly blocked fluids and by the untrammelled outflow of augmented interstitial fluid.

d) Novurit does not increase lymph-flow in the phlebohypertonic animal.

e) The velocity of lymph-flow remains normal in the dog suffering from pericarditis.

f) In phlebohypertonic edema, mechanical insufficiency of lymphatic circulation is present.

III. A concept of the insufficiency within the lymphatic circulatory system is outlined, — its various manifestations and their relative importance in the formation of edema are reported.

We express our gratitude to Prof. Gy. Romhányi, who kindly took charge of histological examinations.

REFERENCES

1. Cohnstein : Oedem und Hydrops. *Erg. d. allg. path. Morphologie u. Physiologie* **1**, 563, 1897.
2. Starling : *Journ. of Physiol.* **19**, 312, 1896.
3. Epstein : *Am. J. Med. Sci.* : **45**, 638, 1917.
4. Roth : *Arch. f. Anat. (Physiol. Abt.)* **5—6**, 416, 1899.
5. Kövesi—Roth—Schultz : *Pathologie u. Therapie der Niereninsuffizienz bei Nephritiden*. Leipzig, 1904.
6. Krogh : *Anatomy and physiology of capillaries*. New Haven, 1922.
7. Rusznyák : *Klin. Wschr.* **2**, 1988, 1923.
8. Govaerts : *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 678, 1923.
9. Schade—Claussen : *Z. klin. Med.* **100**, 363, 1924.
10. Volhard : in Mohr—Staebelin *Handb. inn. Med.* VI/1. *Nieren u. ableitende Harnwege*. Berlin, 1931.
11. Rusznyák : *Z. exper. Med.* **41**, 532, 1924.
12. Boros—Czonitzer : *Orvosi Hetil.* **70**, 318, 1926.
13. Rusznyák, Földi, Szabó : and Kísérletes orvostudomány. I, 44, 1949.
14. Starling : *Journ. Physiol.* **17**, 30, 1894.
15. Cohnstein—Meissner : cit. Cohnstein Oedem u. Hydrops (1).
16. Field—Drinker : *Am. J. Physiol.* **98**, 378, 1931.
17. Földi, Rusznyák and Szabó : *M. Belovr. Archiv.* **4**, 159, 1951.
18. Földi Rusznyák and Szabó : *Orvosi Hetil.* **92**, 23, 1949.

19. Field—Drinker: Am. J. Physiol. **98**, 66, 1931.
20. Frey: Schw. Med. Wschr. **73**, 75, 1947.
21. Sotnitshevsky: Virchows Arch. **37**, 85. 1879
22. Starling: J. Physiol. **16**, 224, 1994.
23. Haynes: Am. J. Physiol. **101**, 232. 1932.
24. McCarrel: Am. J. Physiol. **128**, 339, 1930.
25. Földi, Rusznyák and Szabó: M. Belorv. Arch. **2**, 5—6, 1949.
26. Földi, Romhányi, Rusznyák and Szabó: Kísérletes Orvostudomány **3**, 86, 1950.

О РОЛИ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТЁКА

М. Фельди, И. Русньак, Ю. Сабо

Резюме

1. — При гипопротеинемии вследствие понижения коллоидосмотического давления увеличиваемая интерстициальная жидкость отводится лимфатическими сосудами. У гипопротеинемии при отеке в лимфатических сосудах существует максимальный, более не усиливаемый транспорт жидкости; и пока система лимфатических сосудов является способной компенсировать транссудацию, имеет место только готовность к отеку, отек не появляется.

В гипопротеинемии отек является тогда, если появилась динамическая недостаточность системы лимфатических сосудов, или с максимальной транспортной ёмкостью работающая система лимфатических сосудов является неспособной вполне отводить интерстициальную жидкость.

2. — Нами был произведен хронический адгезивный перикардит у собаки путем помещения асбеста в мешок перикардия. Произведенный перикардит сужением устья больших вен обусловливал генерализованную флегогипертонию. Вследствие повышения общего венозного кровяного давления развивался асцит и гидроторакс анасарка обнаружена только в одном случае.

У этих животных система лимфатических сосудов — с лимфатических сосудов сопровождающих vena saphena до ductus thoracicus — наполнена лимфой. Из канюли, введенной в ductus thoracicus лимфа начинала сильно течь.

После открытия грудного протока причиной в таких случаях обнаруженного сильного вытека лимфы является вытек застаивающейся жидкости и безпрепятственное опоражнение усиленно произведенной интерстициальной жидкости.

У флегогипертонических животных новуриз не повышает лимфообращение.

Лимфообращение у собак при перикардите является нормальным.

3. — Нами приведено понятие недостаточности лимфообращения, установлены различные его мы и значения в возникновении отдельных отеков.

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОРОДА, КРОВООБРАЩЕНИЯ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Ф. Варга

Бюллетень педиатрической клиники медицинского института в городе Печ.

Исследуя вместе с Керпел-Фрониуш эксикозные состояния грудных детей мы обнаружили значительное уменьшение минутного объема и аноксию, что можно связать с появлением токсических симптомов (1). Аноксия появляется, когда наступает несоразмерное отношение между потребностью клеток в кислороде и величиной минутного объема. При эксикозном токсикозе можно доказать, что аноксия появляется из-за того, что ткани, из-за уменьшения минутного объема, не получают достаточное количество кислорода. Уменьшение минутного объема в последствии влечет за собой ослабление функций почек и это является, от части, причиной внепочечной уремии.

Значительное уменьшение минутного объема мы обнаружили и при атрофии и атрофии грудного ребенка, но, несмотря на это, аноксия при таком состоянии никогда не бывает такой сильной как при токсикозе (2). И при таком состоянии заметно выражается уменьшение использования кислорода ткани из-за атрофии, так что не появляется такая большая разница между минутным объемом и использованием кислорода ткани, как это бывает при токсикозе.

Именно благодаря этому весьма интересно было исследовать отношение между использованием кислорода, и кровообращения и функции почек в таких случаях, когда, несмотря на токсикозное состояние, необходимость ткани в получении кислорода уже первично уменьшилась. Гипотиреоз и является таким состоянием.

Нам удалось на двухлетнем кретине исследовать отношение кровообращения, использования кислорода и функции почек, а именно в состоянии когда еще не проводилось лечение, и в состоянии нормализования обмена веществ, как последствие лечения препаратом щитовидной железы и или гипертиреозе. Затем, когда мы приостановили лечение препаратом щитовидной железы, мы наблюдали за переменами в ходе болезни до начального состояния, до гипертиреоза.

В предыдущем труде мы уже описали метод, который мы применяли. Здесь хотим напомнить только то, что для исследования обмена кислорода мы пользовались закрытым аппаратом Книпинга. Минутный объем мы определили, применяя следующие два способа:

Время	Гипертриеоз		»Нормальное состояние« 50. II. 1.	Гипертриеоз 50. I 14
	49. XI. 9	50. III. 14		
вес тела в кг.	10,8	9,8	9,4	8,7
1,73 м ² /поверхность тела	4,09	3,98	4,0	4,1
плазма см ³	243	255	270	324
плазма см ³ /поверхность тела м ²	994	1015	1080	1328
кровь см ³	373	411	409	476
кровь см ³ /вес кг.	34,5	41,9	43,5	54,7
гематокрит	35	38	34	32
время циркуляции (рукапазуха)	18"	21"	14"	9"
минутный объем (Фик) см ³	656	586	1032	1568
минутный объем (Секель) см ³	619	596	875	1585
минутный объем см ³ /поверхность тела м ² (Фик)	2682	2338	4126	6431
минутный объем см ³ /поверхность тела м ² (Секель)	2534	2372	3500	6498
основной обмен в %	-36	-40,5	+4	+14
использование О ₂ см ³ /поверхность тела м ²	177	166	293	328
транспорт О ₂ (артериальный О ₂ х минутный объем) см ³	85,3	76,2	103,2	172,5
артериальный О ₂ объем %	13	13	10	11
артериально-синусная дифференция О ₂	6,6	7,1	7,1	5,1
инулин-клиренс (поверхность тела)	—	35	50,5	82,8
пара-аминогиппуровая кислота — клиренс/поверхность тела	—	75	110,6	340
остаточный азот мг %	27	28	20	25

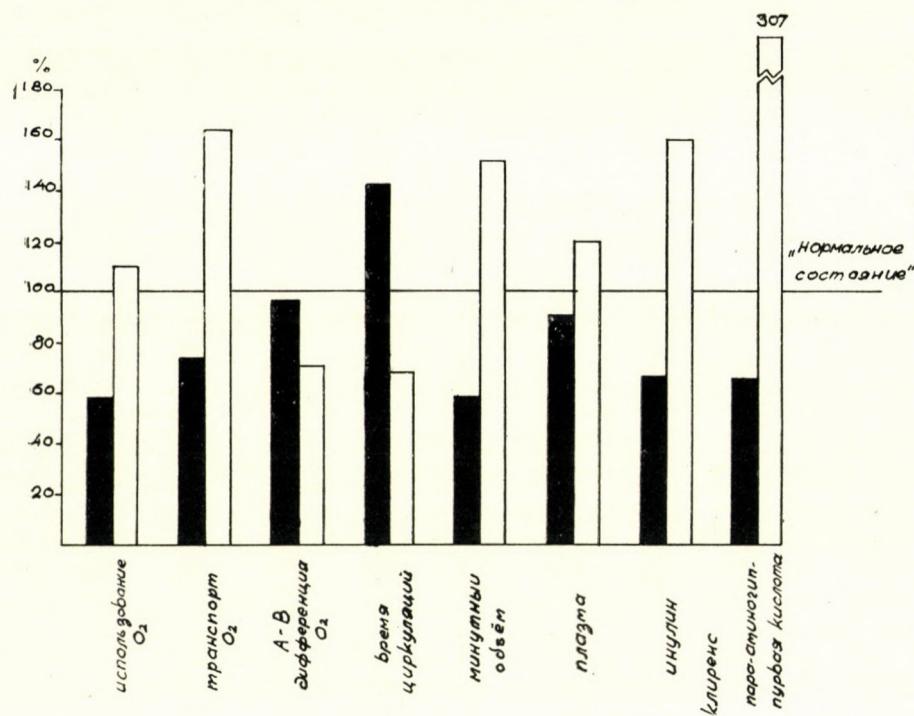
1. Путем метода Фик-а — определением использования кислорода в течение одной минуты и артериально-венозной дифференции кислорода, для определения которой мы не употребляли смешанную кровь из правого сердца, а кровь из пазухи. Таким образом величина минутного объема меньше более как на 10—15%, чем те, которые мы контролировали сердечного катетера.

2. Путем метода окраски Секель мы определили время циркуляции и количество крови (3). В таблице мы обозначили минутный объем, вычисленный путем этих двух методов. Совпадение данных подтверждает то, что в некоторых условиях оба метода могут быть хорошо использованы как клинический метод для определения минутного объема. Действительный минутный объем представляет среднюю цифру полученную путем этих двух методов.

Исследования инулина мы провели применяя следующий метод нужное количество клиренса и пара-аминогиппуровой кислоты дали вместе в 20 см³ 10%-го виноградного сахара путем внутривенного вливания.

В нашей таблице мы показали результаты исследования в виде цифровых данных. Для характеристики состояния гипертиреоза мы дали два вида данных. В первой колонке показаны данные о состоянии во время приема больного, т. е. до лечения препаратом щитовидной железы, а в другой колонке результаты гипотиреозного состояния, наступившего после прекращения лечения препаратом щитовидной железы. В колонке под наз-

Использование кислорода, кровообращение и функция почек при гипо- и гипертиреозе (в процентах)



ванием »нормальное состояние« показаны результаты, полученные когда основной обмен повысился на + 4% благодаря лечению препаратом щитовидной железы. И при гипертиреозном состоянии — показанном в последней колонке — основной обмен был равен + 14%, но данные полученные в этом состоянии настолько отличаются от »нормальных« данных — не говоря уже о данных при гипотиреозном состоянии — что мы считали не нужным далее увеличивать основной обмен веществ увеличенной дозировкой препарата щитовидной железы.

Более важные данные из таблицы, относящиеся к использованию

кислорода, кровообращения функции почек мы показали и на снимке, чтобы нагляднее изобразить их взаимоотношение.

При составлении снимка мы поступили следующим образом: «нормальные» данные таблицы взяли за 100% и согласно этому выразили в процентах данные гипо-, т. е. гипотиреозного состояния. Так, значит, за 100% мы взяли цифру полученную при нормальном обмене веществ несмотря на то, что эти данные отличаются от физиологических данных нормального ребенка того-же возраста и на снимке эти данные мы обозначили горизонтальной чертой. Некоторые колонки показывают насколько процентов уменьшились или увеличились эти данные. Черные колонки показывают данные, полученные при гипотиреозном состоянии, а белые — при гипертиреозном состоянии. Данные гипотиреозного состояния показаны на снимке, а высчитаны из средней суммы двух гипотиреозных периодов из таблицы.

Как видно из снимка, использование кислорода при гипотиреозном состоянии равняется 60% нормальной стоимости. Кровообращение приспособляется потребностям ткани в кислороде: минутный объем уменьшается почти на половину нормальной стоимости. В соответствии с этим уменьшается и количество кислорода, которое в течение одной минуты преопровождается в ткани. Уменьшение транспорта кислорода меньше чем уменьшение использования кислорода (4).

Время циркуляции продолжено, что означает замедление кровообращения. Артериально-венозная дифференция кислорода остается почти-что нормальной несмотря на то что циркуляция замедлена. Это доказывает то, что в этом состоянии нет аноксии.

Количество плазмы несколько меньше по сравнению с нормальной стоимостью, но меньше также и количество циркулируемой крови (5).

Инулин и пара-аминогиптуровая кислота-клиренс в значительной степени уменьшились, что объясняется уменьшением минутного объема. Внепочечная уремия все же не появляется, так как почки с уменьшенной функцией могут удовлетворить потребности сокращенного обмена веществ (6, 7, 8, 9).

Гипотиреозное состояние характеризуется небольшим использованием кислорода, замедленным кровообращением и сокращенной функцией почек. Вместе с Керпел-Фрониуш мы обнаружили похожие перемены при токсикозе и атрепсии. У кретина однако нет симптомов аноксии, как это бывает при токсикозе. Это можно объяснить тем, что и замедленное кровообращение у кретина в состоянии удовлетворить первично сокращенные потребности ткани в кислороде. Это подтверждает и тот факт, что артериально-венозная дифференция кислорода остается нормальной и не расширяется, как мы заметили при аноксии. Одновременно с использованием кислорода сокращается и транспорт кислорода, между ними не образуется неравномерность. Поэтому, можно сказать, что при гипотиреозном состо-

янии уменьшение минутного объема и замедление циркуляции показывает, что кровообращение приспособляется уменьшенной потребности тканей в кислороде. Сокращение функции почек — непосредственное последствие уменьшения минутного объема.

При гипертиреозе обнаруживаем противоположную картину. Использование кислорода увеличивается, время циркуляции значительно сокращено, минутный объем увеличивается в значительной степени (10). Благодаря этому увеличивается транспорт кислорода и то в большей степени чем этого требует увеличенное использование кислорода. Артериально-венозная дифференция кислорода становится более узкой, что происходит из-за увеличенного минутного объема и ускоренной циркуляции. Особенно сильно возрастает функция почек, кровоснабжение почек увеличивается приблизительно в пять раз по отношению к гипотиреозному состоянию, а также значительно увеличивается и инулин-клиренс (11). Эти результаты показывают, что кровообращение так сказать превосходит требования увеличенного использования кислорода. Это открытие натолкнуло интернистов на то, чтобы при лечении некоторых тяжелых сердечных пороков применяли субтотальную резекцию щитовидной железы. Они путем сокращения использования кислорода пытаются поправить состояние кровообращения, чтобы выравнять разницу между транспортом и использованием кислорода (12, 14).

Считаем необходимым отдельно рассмотреть вопрос функции почек. Известно, что функция почек у грудных детей проходит через процесс «созревания» и что только в возрасте одного-двух лет совершает все функции. Мы видели, что при гипотиреозном состоянии инулин — и пара-аминогиппуровая кислота-клиренс весьма низки. Эти данные отвечают функции почек новорожденного ребенка или ребенка в возрасте нескольких месяцев. Применяя препарат щитовидной железы увеличивается стоимость клиренса, но она еще на много отстает от нормальной стоимости, тогда как обмен веществ и кровообращение уже достигли нормальную стоимость. При гипертиреозе когда минутный объем в значительной степени увеличен, клиренс в отношении к поверхности тела достигает и стоимости клиренса взрослого человека и сильно увеличивается функция почек. Как мы уже говорили, пара-аминогиппуровая кислота-клиренс увеличивается в пять раз по отношению к стоимости при гипотиреозном состоянии, а инулин-клиренс увеличивается в три раза. Несмотря на то, что стоимость клиренса в стадии гипертиреоза сильно возрастает по отношению к стоимости клиренса, при гипотиреозе, они все же еще несколько меньше чем средняя стоимость клиренса нормального ребенка того же возраста.

Из вышеизложенного видно, что ни использование кислорода, ни кровообращение, а также и ни функцию почек нельзя рассматривать и оценивать в отдельности, так как все эти функции тесно между собой связаны.

Заключение

При гипотиреозном состоянии кровообращение приспособливается к сокращенному использованию кислорода тканями: минутный объем сокращается, время циркуляции замедляется, уменьшается функция почек. Аноксия и внепочечная уремия все же не появляются, так как и замедленное кровообращение и сокращенная функция почек удовлетворяют сокращенный обмен веществ. При гипертиреозном состоянии ускорение циркуляции и большое возрастание минутного объема превосходят потребности, которые возникли из-за увеличенного использования кислорода. Функция почек в несколько раз больше при гипотиреозном состоянии, но все же ниже чем средняя физиологическая стоимость функции почек ребенка того же возраста.

Использование кислорода, кровообращение и функция почек являются функциями, находящимися в взаимной связи: невозможно ознакомиться и установить патологические изменения одной функции не ознакомившись с остальными двумя функциями.

Литература

1. Kerpel-Fronius, Varga, Kováč, Kun : Orvosi Hetilap. 1950. **17**. 513.
2. Kerpel-Fronius, Varga, Vönöczky, Kun : Acta Med. Hung. 1951. II. 59.
3. Sackel : Jahrb. Kinderheilk. 1926. 126.
4. Blumgart, Gergill, Gilligan : J. Clin. Investigation. 1930. **9**. 91.
5. Tompson : J. Clin. Investigation. 1925—26. **2**. 477.
6. Hare, Phillips : Amer. J. of Physiol. 1944. 141. 187.
7. Liu : Arch. Int. Med. 1927. 40. 73.
8. Brull : Quart. J. Exper. Physiol. 1940. 30. 195.
9. Beaumont, Robertson : Brit. Med. J. 1943. 356. 578.
10. Liljestrand, Stenstroem : Acta Med. Scand. 1924. 63. 99.
11. Anderson : Amer. Rev. of Physiol. 1948. 10. 345.
12. Haynal, Konrády : Acta Med. Szeged. 1944.
13. Alving, Miller : Arch. int. Med. 1940. 66. 306.
14. Юркевич П. И.: М. Ж. 1951. 40. 1299.

SUMMARY

F. Varga:

RELATION OF OXYGEN CONSUMPTION AND RENAL FUNCTION IN HYPO-
RESPECTIVELY HYPERTHYROIDOSIS

In hypothyreosis, the circulation adapts itself to a reduced oxygen consumption: the R. Q. falls and the circulation time shows a marked slowing-down. Renal function diminishes to a fraction of its normal extent. However, anoxia and extrarenal uraemia will remain absent, as even the restricted circulation and renal function can satisfy the requirements of a lessened metabolism.

In hyperthyreosis, — though, — the accelerated circulation and the sharp rise in R. Q. will surpass demands put by the increased oxygen intake. Renal functions will largely exceed hypothyroidic values, remaining nonetheless well below the level of average physiological values in a child of identical age. Oxygen consumption, circulation and renal functions are interallied mechanisms: no correct evaluation of pathologic alterations can be achieved regarding one component unless familiarity with the other two is attained.

EINIGE ANGABEN ÜBER DIE HARNSTEINBILDUNG

Von

I. PALÓCZ und I. SUGÁR

Aus der Urologischen Klinik der Medizinischen Universität, Budapest und dem Elektronmikroskopischen Laboratorium der Ungarischen Akademie der Wissenschaften

Die Ätiologie des Steines ist von zentraler Bedeutung unter den Fragen der Harnsteinbildung, da das Problem der Krankheitsvorbeugung und -heilung eng damit verbunden ist. Die experimentelle Untersuchung dieser Frage bereitet zahlreiche Schwierigkeiten, weshalb nur wenig Daten, aber umso mehr Hypothesen vorliegen, welche die Ätiologie zu erklären versuchen. Die mit der Untersuchung verbundenen Schwierigkeiten sind vor allem folgende :

1. *Was* gegebenenfalls die Steinbildung verursacht, ist noch nicht mit Bestimmtheit die primäre Ursache derselben : d. h. ist nicht unbedingt die *Ätiologie* der Steinbildung. So kann z. B. Veränderung im pH des Harns, oder Veränderung der Oberflächenspannung desselben zwar zur Steinbildung führen, ist jedoch nicht als ätiologischer Faktor zu betrachten. Diese Harnveränderungen entstehen nämlich nicht spontan, sondern als *Folge* der verschiedenartigsten biologischen Veränderungen des Organismus. Die ätiologischen Faktoren der Steinbildung sind somit in dieser biologischen Kategorie zu suchen.

Obwohl versucht worden ist, die »sekundären« (formalgenetisch-physikochemischen) Faktoren von den »primären« (ätiologisch-biologischen) zu unterscheiden, erscheinen in der Literatur beide unter dem Bezeichnung »Ursachen der Steinbildung« als gleichwertige, einander nebengestellte Faktoren. So werden z. B. »A« Vitaminmangel, Harnverhaltung, -infektion, Erkrankung der Nebenschilddrüsen, subpapillare Verkalkung, Veränderung im pH des Harns, Herdinfektion, Dyskolloidurie, Veränderung in der Oberflächenspannung des Harns, Hypervitaminose, Vermehrung der organischen Stoffe im Harn, Veränderung des Nervensystems usw. usw. in der Literatur im allgemeinen als steinbildende Faktoren erwähnt. Unserer Meinung nach ist diese Auffassung ebenso abzulehnen, wie die Aufteilung der steinbildenden Faktoren in solche prärenalen, renalen und subrenalen Ursprungs, da sie die Phänomene nicht im gegenseitigen Zusammenhang betrachtet. Ohne die Erkennung eben dieses Zusammenhangs zwischen den steinbildenden Faktoren kommen wir aber in dieser Frage nicht vom Fleck : weshalb wir — im Interesse des weiteren Fortschritts — die Aufstellung folgenden Programms für zweckdienlich halten :

- a) Von welcher Zusammensetzung ist der zur Steinbildung neigende Harn?
- b) Welche biologischen Faktoren bringen einen solchen Harn zustande?

2. Die Forschung der Steinätiologie wird auch dadurch erschwert, dass der *Zufall* bei der Entstehung des Harnsteins eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt. Die steinbildenden biologischen Faktoren können nämlich keine Steinbildung verursachen, wenn die entstehenden *Steinkeime* dauernd infolge der Harnflut entleert werden. Die Harnstauung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Steinkernretention, es ist nicht wunderzunehmen, dass in den meisten Steinfällen auch eine Harnstauung existiert. In solchen Fällen, wo kein Harnstein zu finden ist, können wohl die ätiologischen Faktoren der Steinbildung doch vorhanden sein und unserer Auffassung nach dürften viele, anscheinend völlig gesunde Menschen Harnsteine bekommen, falls bei ihnen eine Harnstauung eintreten würde. Diese Ansicht wird durch zahlreiche klinische Erfahrungen unterstützt: Wir können z. B. häufig bei infolge von Ureterknickungen auftretender Harnstase Harnsteine beobachten — und auch bei Frauen sehen wir, dass Blasensteinen nur dann vorkommen, wenn eine Stauung in der Blase eintritt. In Fällen von Blasenkonkrementen bei Männern finden wir ebenfalls meistens eine Harnstase.

Nach chirurgischer Beseitigung der Ureterknickung, Entfernung des Steines und Eliminierung der Harnstauung kommt ein Steinrezidiv eventuell nie mehr vor. Es ist aber kaum anzunehmen, dass infolge des *chirurgischen* Eingriffs die biologischen Faktoren der Steinbildung ebenfalls entfernt worden seien. Wir sind der Meinung, dass die steinbildenden biologischen Faktoren auch weiterhin bei dem Kranken bestehen bleiben — allfällig sein ganzes Leben lang — trotzdem bleibt er (solange aus irgendeinem Grund keine Harnstauung eintritt) in klinischem Sinne »steinfrei«. Über die weitere Rolle der Harnstase bei der Steinbildung wird noch später die Rede sein. Von dem Gesagten wollen wir an dieser Stelle nur betonen, dass der manifeste Harnstein kein geeignetes Testobjekt für die Forschung der Steinätiologie ist, da das Fehlen des Steines noch nicht gleichzeitig auch ein Fehlen der steinätiologischen Faktoren bedeutet. Unserer Ansicht nach kann allein der Nachweis des *steinbildenden Harns* als Test für die ätiologischen Faktoren dienen.

3. Die Forschungsschwierigkeiten werden auch noch dadurch erhöht, dass entsprechende Untersuchungen weder am Menschen, noch am Tier durchgeführt werden können. Tiere sind deshalb ungeeignet, weil bei ihnen Harnsteine nur durch übermäßig einseitige Diät ab und zu provoziert werden können. Der so entstandene Harnstein kann aber unserer Meinung nach umso weniger als analoger Fall zu dem genuinen menschlichen Harnstein angesehen werden, als der Purinstoffwechsel und der Salzhaushalt bei den Versuchstieren von denen des Menschen wesentlich abweichen. Wir würden es deshalb für zweckdienlich halten, Experimentziel und Programm zu ändern: Die Versuche sollen vor allem nicht darauf gerichtet werden, Harnsteine zu bilden, sondern es wäre viel zweckdienlicher, den *steinbildenden Harn herzustellen*.

Tabelle 1.

No.	P	O	U	Sp. Gew.	pH	t	G. (v)	G. (n)	Kern
1.	.	.	.	25	5,6	20	1,256	1,256	Uratstein
2.	.	.	.	20	6,1	18	2,051	2,052	Oxalatstein
3.	.	.	.	24	6,8	18	0,896	0,899	Oxalatstein
4.	.	.	.	19	5,4	18	3,151	3,152	Uratstein
5.	.	.	.	26	7,4	5	0,351	0,354	Zwirnfaden
6.	.	.	.	18	7,6	5	0,516	0,516	Zwirnfaden
7.	.	.	.	23	6,0	5	4,352	4,352	Gummidrain
8.	.	.	.	21	7,8	5	0,620	0,622	Catgut-faden
9.	.	.	.	19	5,3	25	0,521	0,522	Zwirnfaden
10.	.	.	.	24	6,8	25	0,444	0,444	Zwirnfaden
11.	.	.	.	22	7,3	20	2,151	2,151	Phosphatstein
12.	.	.	.	20	5,5	25	0,210	0,210	Zwirnfaden
13.	.	.	.	22	8,0	20	2,535	2,535	Phosphatstein

Zeichen :

No.	Ordnungszahl
P.	Harn von Kranken, die an Phosphatsteinen leiden.
O.	Harn von Kranken, die an Oxalatsteinen leiden.
U.	Harn von Kranken, die an Uratsteinen leiden.
Sp. Gew.	Spezifisches Gewicht des Harns.
pH.	Das pH des Harns zu Anfang des Experimentes.
t.	Die Dauer des Experimentes in Tagen.
G (v).	Das Gewicht des Kerns vor dem Experiment.
G (n).	Das Gewicht des Kerns nach dem Experiment.

Tabelle 2.

No.	Sp. Gew.	10^{-4} mol	G. (v)	G. (n)
1.	23	2,9	1,451	1,452
2.	21	3,1	1,653	1,653
3.	26	3,3	2,101	2,103

Zeichen :

No.	Ordnungszahl.
Sp. Gew.	Spezifisches Gewicht des Harns.
10^{-4} Mol.	Die molekuläre Harnsäurekonzentration des Harns.
G (v).	Gewicht des Kerns vor dem Experiment.
G (u).	Gewicht des Kerns nach dem Experiment.

Die Ergebnisse weisen indirekt auch darauf hin, dass im Gegensatz zu der Ansicht von *Hammarsten und Mayer* das Steinwachstum nicht als ein infolge der *Unstabilität* des Harns zustandegekommenes Phänomen anzusehen ist.

Dies dürfte vorübergehend auch bei Menschen — ohne Gefährdung der Person — versucht werden können.

Unser Programm ist daher: 1. Harn von *welcher* Zusammensetzung ist ein geeignetes Rohmaterial zur Steinbildung; 2. *welche* biologischen Veränderungen bringen einen solchen Harn zustande? Dieses Programm scheint uns zur Vermeidung der in der Forschung bislang aufgetauchten Schwierigkeiten geeignet.

II.

Seit *Schade* und *Lichtwitz* hat sich in der Literatur die Ansicht verbreitet, dass lediglich die Entstehung des Steinkerns zu erforschen sei, während das *Steinwachstum* kein Forschungsthema wäre, da es sich hier um einen einfachen *Appositionsprozess* handelt, welcher in dem mit Salzen übersättigten Harn *automatisch* vor sich geht. (*Heusch, Chwalla.*) Wäre dem so, dann müsste der Harn eines Harnsteinkranken bei 37° C *in vitro* ein Inkrustat auf dem im Harn befindlichen Kristallisierungsherd bilden. Zur Kontrolle dessen deponierten wir im Harn von dreizehn Harnsteinkranken verschiedene Fokusse, wie Zwirnfaden, Katgutfaser, Gummidrain, Urat-, Oxalat- und Phosphatsteine. Sechs Harne stammten von Phosphat- und vier von Uratsteinkranken, einer von einem Oxalatsteinkranken — von diesen war ein Harn steril, welchen wir mit abgewogenem Phosphatstein 20 Tage in geschlossenem Gefäß hielten. Den infizierten Harn der übrigen Phosphatsteinkranken hielten wir je 6 Tage ebenfalls in geschlossenem Gefäß, zusammen mit den Kristallisierungsherden (Zwirnfaden, Katgutfaser, Gummidrain). Die Gefäße wurden in einen Thermostat von 37° C gestellt. In jedem Fall verwendeten wir 4×500 ccm. Harn. Die Kristallisierungsherde wurden vor ihrer Deponierung im Harn sowie nach Beendigung des Experiments und Austrocknung abgewogen. In keinem Fall entstand ein Inkrustat, obwohl die verwendeten Harne — mit Ausnahme des sterilen — an dem in die Harnblasee ingeführten Dauerkatheter innerhalb 1—2 Tagen starkes Inkrustat bildeten. Die Harne, welche (*in vivo*) Oxalat-, Urat- und gemischte Uratoxalatsteine produzierten, wurden 18—25 Tage zusammen mit den Fremdkörpern im Thermostat gehalten: jedoch nahm das Gewicht des Steinkerns auch in diesen Fällen nicht zu (Tabelle 1).

Da in sterilem Harn im allgemeinen zur Entstehung des Steines längere Zeit erforderlich ist, hielten wir drei sterile Harne mit stark übersättigter Harnsäurekonzentration drei Monate — mit abgewogenem Uratstein als Kern — im Thermostat verschlossen, jedoch gelang es auch in diesen Fällen nicht, eine Salzfällung an den Herden nachzuweisen, obwohl die Harne sämtlich von Harnsteinkranken stammten. (Tabelle. 2.)

Die unveränderten Steinkerngewichte bedeuten, dass das in den Harn, wegen vor sich gehende Steinwachstum nicht als einfacher Appositionsprozess geschehen kann.

Falls nämlich Unstabilität vorliegt, ist diese auch *in vitro* vorhanden, daher müsste der Stein auch *in vitro* wachsen. Unsere Untersuchungen widerlegen übrigens die Annahme, wonach im Fall von Harnsteinen der Harn unstabil wäre. Wir fanden im Gegenteil, dass bei Harnkonkrementen der Harn oft ausgesprochen stabil ist. Dies beweisen wir wie folgt: Wir montierten in einen Exsiccator von unten eine Lichtquelle ein, sodass der in der Petrischale »P« befindliche Harn bei Salzausfällung Tyndall'sche Phänomen zeigte. Kontaktther-

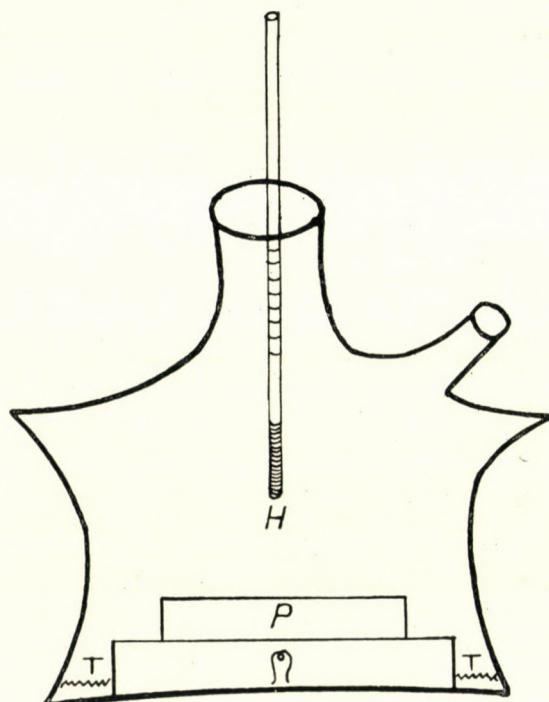


Fig. 1. Apparat zur Bestimmung des „Wasserüberschusses“ des Harnes.

Zeichen :

- | | |
|-----|--------------------------------------|
| P. | Petrischale. |
| L. | Lichtquelle. |
| Th. | Kontaktthermometer. |
| H. | Heizkörper. |
| | Richtung des Pfeils zur Vacuumpumpe. |

mometer »H« und Heizkörper »T« sorgen für eine ständige Temperatur von 37° C innerhalb des Exsiccators (Fig. 1.). Den während der Eindampfung im Exsiccator und zwischen der Exsiccator-Wasserluftpumpe entstehenden Dampf adsorbieren wir mit Calciumchlorid. Im Laufe der Eindampfung wird der ursprünglich durchsichtige Harn durch die Salzausfällung plötzlich trübe, was infolge des Tyndall'schen Phänomens gut zu sehen ist.

(Sollte das pH des Harns sich infolge der Eindampfung ändern, muss das Konzentrat mittels n /10 HCl, bzw. NaOH auf das ursprüngliche pH eingestellt werden).

Wenn die Petrischale zu beginn des Experimentes 20 ccm enthielt, und die Salze während der Eindampfung bei 12 ccm ausgeflockt wurden, bedeutet dies, dass der native Harn über 8 ccm »Wasserüberschuss« zur Sicherung der Löslichkeit seiner Salze verfügt.

In einer Experimentserie bestimmten wir den Wert des »Wasserüberschusses« des Harns von drei gesunden, vier steinkranken, vier an Sedimenturie und vier an weiteren urologischen Leiden erkrankten Individuen. Wir fanden, dass zwischen dem »Wasserüberschuss« des Gesunden und des Steinkranken kein wesentlicher Unterschied besteht, im allgemeinen waren in beiden Fällen Werte von 3—15% nachweisbar. Der Wasserüberschuss der an Sedimenturie Erkrankten war jedoch insofern bezeichnend, als dieser in dem vom Sediment abzentrifugierten durchsichtigen Harn zwischen 1—4% schwankte (Tabelle 3).

Infolge unserer Ergebnisse wäre die auf Grund Hammarsten's Auffassung verbreitete Ansicht zu revidieren, wonach das Steinwachstum die Folge der Unstabilität des Harns sei. Denn wenn ein Harn über 12—15% Wasserüberschuss zur Sicherung der Löslichkeit seiner Salze verfügt, so ist dieser Harn ausgesprochen *stabil*.

Tabelle 3.

No.	Gew.	Wasserüber- schuss	Casus
1.	25	8	Blasenpapillom
2.	20	11	Prostatahyperthrophie
3.	21	7	Sphynctersclerosis
4.	19	15	Nierentuberkulose
5.	17	12	sine morbo
6.	22	1	Phosphaturie
7.	19	2	Phosphaturie
8.	20	1	Uraturie
9.	22	3	Oxalurie
10.	21	14	sine morbo
11.	20	11	Stein in der Solitär— Niere
12.	24	3	Blasenstein
13.	23	12	Blasenstein
14.	23	15	Nierenstein
15.	23	15	sine morbo

Die Untersuchung des »Wasserüberschusses« weist auch darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Salzkonzentration und Harnstabilität nicht so

einfach ist, wie dies so oft in der Literatur gemeint wird: wachsende Salzkonzentration bedeutet nicht unbedingt vermehrte Harnstabilität.

Wir bestimmten die Harnsäurekonzentration und den Wasserüberschuss des Harns von sechzehn — zum Teil steinkranken, zum Teil gesunden Personen. Wir fanden (Tabelle 4), dass die Erhöhung der Harnsäurekonzentration im allgemeinen keine Verminderung der Harnstabilität verursacht. Bei unverändertem pH ist dies nur so möglich, wenn in einigen Harnen bestimmte Faktoren die Lösung der Harnsäure fördern.

Tabelle 4.

No.	10^{-4} mol	Harnstein	Wasserüberfluss
1.	1,8	—	16
2.	1,9	—	14
3.	2,6	+	10
4.	2,9	—	7
5.	3,4	—	4
6.	3,2	+	3
7.	1,6	—	12
8.	3,1	—	18
9.	2,4	—	11
10.	2,3	—	10
11.	2,9	+	9
12.	2,4	—	11
13.	3,1	—	10
14.	3,4	+	6
15.	1,8	—	14
16.	2,1	—	9

Zeichen :

10^{-4} Mol. Die molaer Harnsäurekonzentration des Harns.
Harnstein — Urin eines Kranken der nicht an Urinsteinen leidet.
Harnstein + Urin eines Kranken der an Urinsteinen leidet.

Es ist aus der physikalischen Chemie bekannt, dass die Lösung irgendeines Salzes ionisiert (molekulär), in komplexer Salzbindung oder zum Kolloid gebunden geschehen kann. Die ionisierte, molekuläre, sowie die komplexe Salzlösung ergibt dialysierbare Partikel, das zum Kolloid gebundene Ion ist nicht dialysierbar (Tabelle 5).

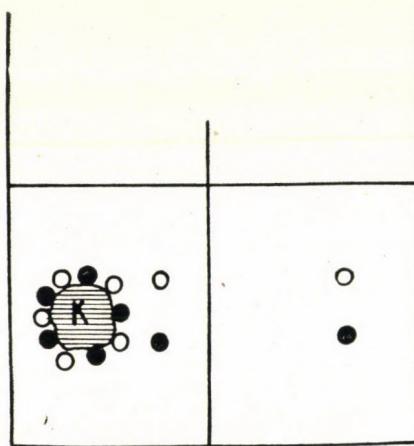
Bei der Kolloidbindung entsteht ein sogen. Donnan-Gleichgewicht, wobei durch Dialysiermembran voneinander getrennte Lösungen von gleicher Zusammensetzung, aber verschiedener Konzentration sich einander das Gleichgewicht

Tabelle 5.

Die vier Arten der Lösung der Salze welche in der Harnsteinbildung eine Rolle spielen.
Die Salzlösung kann erfolgen:

1. ionisiert,
2. molekulär,
3. in einer komplexen Salzbindung,
4. kolloid-gebunden.

halten, nachdem die zu den Riesenmolekülen (Kolloiden) gebundenen Ione an der Dialyse nicht teilnehmen (Fig. 2).



$K = \text{Schutzkolloid}$

$O = \text{Ione}$

Fig. 2. Donnan — Gleichgewicht.

Im III-ten Teil unserer Arbeit werden wir noch darauf zurückkommen, in welchem Maße die verschiedenen Harne dialysierbare, bzw. adialysierbare Ionen enthalten. Diese Frage haben wir an dieser Stelle nur deshalb ausgeworfen, um auf eine der Ursachen der Inkongruenz zwischen Salzkonzentration und Stabilität des Harns hinzuweisen.

Was den Steinkern betrifft, so sehen wir seine Rolle darin, dass er — ebenso wie die Oberfläche des wachsenden Steines — ein Adsorptionszentrum für das weitere Wachstum bilden soll. Da in jedem Harn Kristalle vorkommen, welche als Steinkern fungieren können, ist zur Entstehung eines Konkремents eigentlich nur das Vorhandensein eines, zum Steinwachstum geeignet zusammengesetzten Harns notwendig. Die Entstehung des Steines hängt also prinzipiell nicht von einem speziellen Steinkern ab. Unsererseits halten wir die Lehre von der Steinbildung durch Dyskolloidurie für eine unfruchtbare und sich selbst widerspre-

chende Theorie, da zahlreiche Beispiele dafür bekannt sind, dass im Wesen jeder »Kern« geeignet ist, ein Harnsteinkern zu werden — falls nämlich der Harn eine, das Steinwachstum sicherstellende Tendenz besitzt. Nach der täglichen Praxis können die meisten Fremdkörper, wenn sie nicht aus den Harnwegen entleert werden, nicht nur Kern eines losen Inkrustats, sondern auch eines kompakten Steines bilden. Z. B. ist der auf Fig. 3 sichtbare Stein fast kieselhart. Der Stein auf Fig. 4 hat ein, beim Nähen der Prostataloge verwendetes Katgut zum Kern. Der Aufbau des Steines entspricht auch hier dem »genuine« Stein. Besonders interessant ist der auf Fig. 5 gezeigte Uratstein, dessen Kern Gazefäden bilden. Nach einer wegen Uratstein durchgeföhrten Pyelotomie blieben unbemerkt einige Gazefäddchen zurück (auf der Abbildung im durchgesägten Stein sichtbar). Diese bildeten ein Adsorptionszentrum und produzierten so ein »Steinrezidiv«, welches die Struktur eines genuinen Uratsteines zeigt. Unseres Wissens nach hatten wir zum ersten Male Gelegenheit zu einer solchen Beobachtung. Der Fall zeugt dafür, dass auch zum Entstehen einer genuine Uratsteinstruktur nichts weiter benötigt wird, als 1. irgendein, in den Harnwegen zurückgebliebener Kern, und 2. eine das Steinwachstum sichernde Harn-disposition.

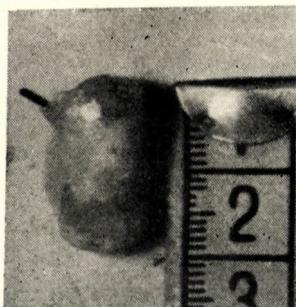


Fig. 3. Harter Phosphat-carbonatstein, (Incrustat) dessen Kern eine chirurgische Nadel ist.

Nach obigen Überlegungen beabsichtigten wir, mittels morphologischer Untersuchungen zu kontrollieren, ob es einen durch Dyskolloidurie entstandenen Steinkern gibt, d. h. ob der zentrale Teil der Steine von andere Struktur ist als die übrigen Teile. Für diese Untersuchungen schienen elektronmikroskopische Aufnahmen besonders geeignet — von Harnsteinen wurden solche unseres Wissens bisher noch nicht gemacht.

Unsere Aufnahmen wurden im elektronmikroskopischen Laboratorium der Ungarischen Akademie der Wissenschaften gemacht. Wir gehen auf die Technik der Methode im einzelnen nicht ein — im Wesen war der Verlauf der Untersuchungen folgender : Von den verschiedenen Schichten der Steine wurde im Achatmörser ein feines Pulver hergestellt. Nach Suspendierung des Pulvers

in destilliertem Wasser wurden aus der Grundsuspension verschiedene Verdünnungen hergestellt. Von diesen gelangte mittels Injektionsnadel je ein Tropfen auf einen, mit einer dünnen Kollodiummembran (60–80 Å) bedeckten elektronmikroskopische Objekträger, sodann wurden die Präparate nach Eintrocknen mit Golddampf beschattet.

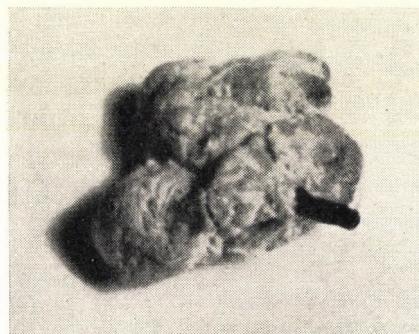


Fig. 4. Phosphatincrastat. Der Kern ist ein retiniertes Katgutfaden.

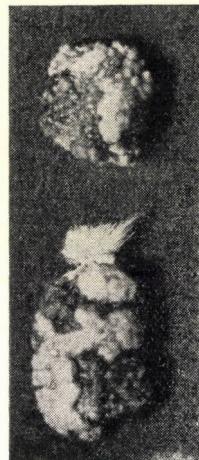


Fig. 5. Uratincrastat. Der Kern ist ein Gazestück es blieb bei einer früheren Nierenoperation unbemerkt zurück.

Die Aufnahmen wurden mit einem Elektronenmikroskop mit kombiniertem Linsensystem, bei einer Beschleunigungsspannung von 40.000 bzw. 45.000 V gemacht. Die elektronoptischen Vergrößerungen wechselten zwischen dem 3600 und dem 9000-fachen. Um die Schattenwirkung reeller zu gestalten, drehten wir die Platten um und vergrößerten lichtoptisch nach Bedarf noch weiter.

Beobachtungen :

In jedem von der Aussenschicht des Phosphatsteines hergestellten Präparat waren die verschiedenartigsten Bilder zu sehen. Auf Fig. 6 sehen wir die Aggregatbildung sehr kleiner, kompakter Partikel. In Kenntnis der elektronenmikroskopischen Vergrößerung und bei approximativ Messung mittels Lichtmikroskop ergab sich, dass die mittleren linearen Masse der kleinsten Partikel ungefähr zwischen 300 und 500 Å schwankten.

Fig. 7 ist eine von der inneren Schicht (dem Kern) des Phosphatsteins gemachte Aufnahme. Auch hier sind — wie auf Fig. 6 — die Aggregatbildungen der kleinen Partikel zu finden. Aus dem Verhältnis der Schattenbildung (Länge und Winkel des Schattens) ist klar ersichtlich, dass die Partikel nicht flach sind, sondern auch in vertikaler Richtung zur Bildfläche im Grossen und



Fig. 6. Elektronmikroskopische Aufnahme. Material aus der Aussenschicht eines Phosphatsteines. Es sind Aggregatbildungen von sehr kleiner kompakter Teilchen sichtbar.



Fig. 7. Wie Abb. 11. Material ist aber aus der Innenschicht des Steines.

Ganzem ungefähr die gleichen Dimensionen besitzen, wie in der Bildfläche selbst : d. h. sind im allgemeinen von stückartiger Form.

Recht häufig war ein Bild wie auf Fig. 8 : ovale, aber nicht immer regelmässige Partikel, an denen kleine Nadeln haften. Diese Nadeln sind auch in der Umgebung zu finden. Die Aufnahme stammt aus dem Inneren des Steines — die von der äusseren Schichtprobe gemachte Aufnahme (Fig. 9) zeigt im Wesen das gleiche Bild.

Auf Fig. 10 bis 13 sehen wir die, auf den bisherigen Abbildungen gezeigten kompakten Gebilde, sowie deren gemeinsame netzartige Umgebung. Die ersten beiden stammen aus dem Inneren je eines Phosphatsteines, die beiden letzten sind Pulveraufnahmen der Aussenschicht der selben Steine.

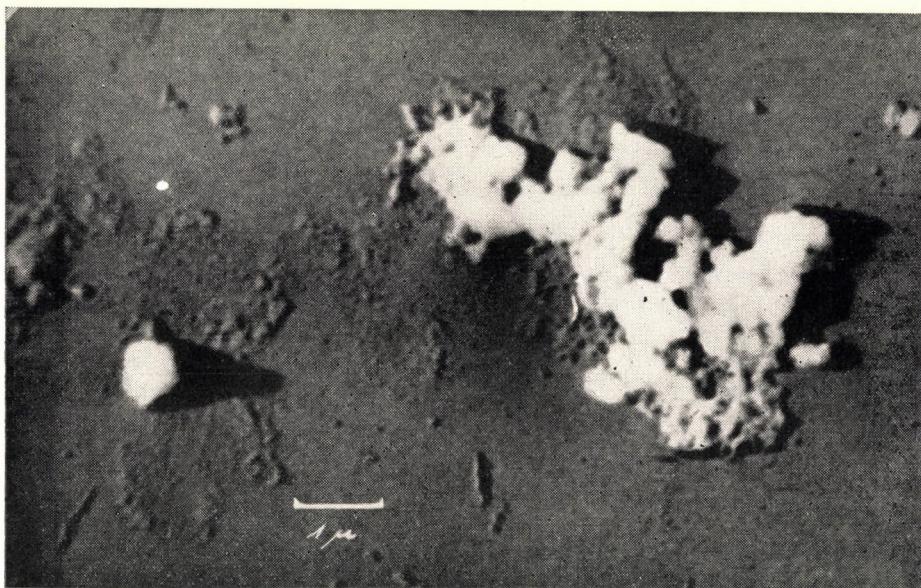


Fig. 8. Ovale und unregelmässige Teilchen aus der Innenschicht.

Bei der Untersuchung von Uratsteinen sehen wir ziemlich grosse (linear mehrere mikron messende), amorphe, kompakte schwere Körnchen, in ihrer Umgebung jedoch kleinere Körnchen von verschiedener Größenordnung. Es ist aber wahrscheinlich, dass die Materie derselben die gleiche ist, wie die der grossen Körnchen. Die kleineren Körnchen lagern sich auf charakteristische Weise ab. In der klar abgegrenzten Umgebung der grösseren Körnchen hört die Ablagerung plötzlich auf. Es ist wahrscheinlich, dass diese Ablagerung während der Eintrocknung infolge der Oberflächenspannungs-Verhältnisse vor sich geht. Auf dem Grund finden wir überall jene feinen, nadelförmigen Teilchen, welche wir als Umgebungselemente auch im Fall von Phosphatsteinen sehen : diese

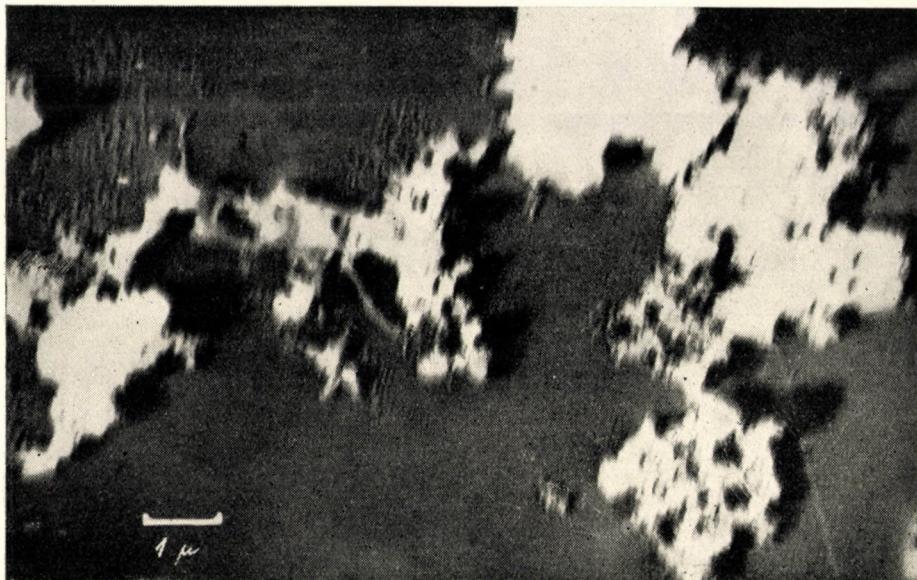


Fig. 9. Ovale und unregelmässige Teilchen aus der Aussenschicht.



Fig. 10. Kompakte Gebilde mit netzartiger Umgebung (Innenschicht).

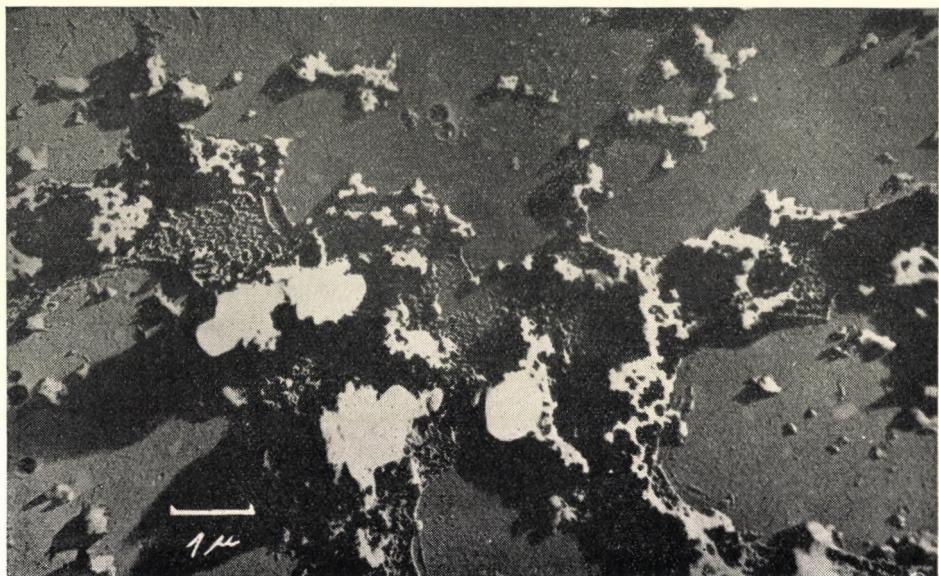


Fig. 11. Kompakte Gebilde mit netzartiger Umgebung (Innenschicht).



Fig. 12. Kompakte Gebilde mit netzartiger Umgebung (Aussenschicht).

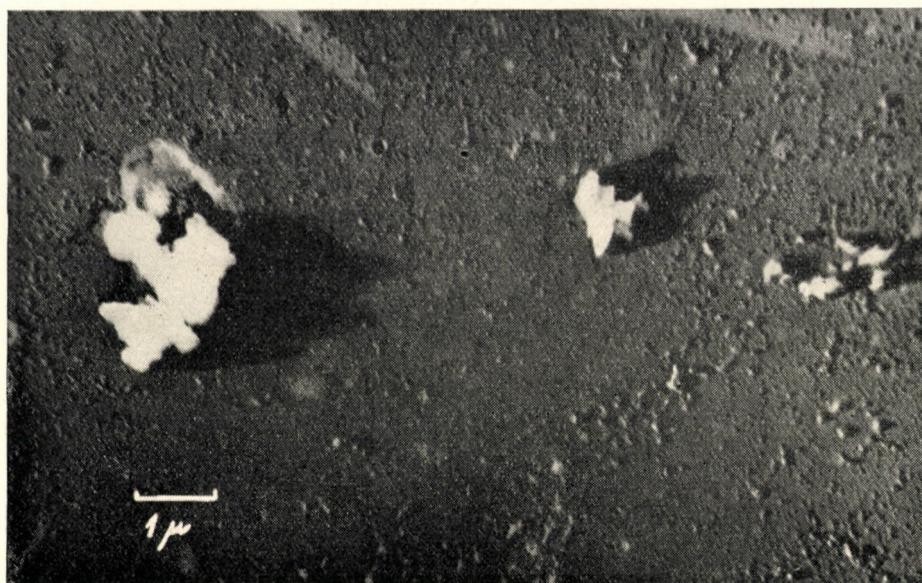


Fig. 13. Kompakte Gebilde mit netzartiger Umgebung (Aussenschicht).

sind vermutlich Proteine. Bei den Uratsteinen fanden wir das bei Phosphatsteinen beobachtete Skelett nicht. In den — von gleichwelcher Stelle des Steines genommen — Präparaten waren jedoch charakteristische Strukturen zu sehen (Fig. 14 und 15).



Fig. 14. Charakteristische Struktur des Uratsteines.

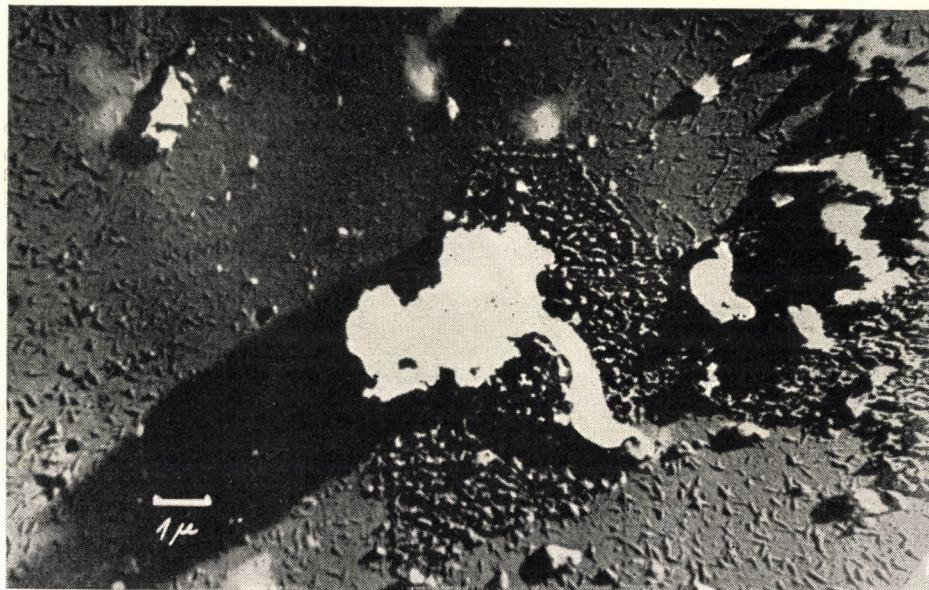


Fig. 15. Wie Fig. 14.

Die Aufnahmen zeigen sämtlich, dass »Kern« und »Schale« der Steine im Wesen von gleicher Struktur sind.

Zusammenfassend können wir also sagen, dass die Auffassung, wonach der Harnstein durch einen, infolge »Dyskolloidurie« verursachten *Kern* entsteht und das Steinwachstum ein einfacher Appositionsprozess ist, in zweifacher Hinsicht revidiert werden muss. 1. Der *Steinkern* unterscheidet sich nicht von den übrigen Teilen des Steines; die Entstehung des Harnsteines wird demnach nicht durch einen speziellen *Steinkern* herbeigeführt. 2. Gleichwelche, im Harn befindliche Phasenoberflächen bedingen eine Harnsteinbildung, falls der Harn von einer, dem *Steinwachstum* günstigen Zusammensetzung ist. Nebenbei bemerkt, ist die Ansicht irrig, wonach die *Salzkonzentration* oder die *Harnstabilität* bei der Steinbildung eine wesentliche Rolle spielt.

III.

In einem *in vitro* aufbewahrten und Inkrustationsherde enthaltenden Harn produzierten wir pH-Schwankung in der Weise, dass wir verschiedene, von demselben Individuum stammenden Harne miteinander mischten. Hierfür erwies sich folgende Prozedur als zweckdienlich: Behälter »A« und »B« enthalten Harne » α « und » β « von verschiedenem pH. Gefüsse »a« und »b« füllen sich aus diesen Behältern mit regulierbarer Geschwindigkeit. Von hier werden

die Harne gemäss dem Gesetz der Kommunikationsgefässe phasenmässig ins Gefäss »C« gespritzt. Auf diese Weise geht im den Inkrustationsherde enthaltenden Harn »γ« dauernd pH-Oszillation von statthen. Mass der Oszillation hängt ab vom pH der Harne »α«, »β«, »γ«, deren Quantität und Pufferkapazität. Falls im Harn »γ« die phasische Mischung schliesslich zu einem pH Gleichgewichtszustand führt, verwenden wir neuere »α« und »β« Harne, deren pH von dem der früheren Harne abweicht. Die Einrichtung bleibt — in den Thermostat gestellt — 8 Tage hindurch ständig im Betrieb, während welcher Zeit wir den überflüssigen Harn aus Gefäss »C« ausgiessen und Behälter »A« und »B« nach Bedarf auffüllen (Fig. 16). Mit dieser Methode untersuchten wir 22 Harne — bei dreien konnten wir infolge technischer Fehler das Experiment nicht beendigen. Von den übrigen 19 Fällen entstand in sieben ein Inkrustat, u. zw. T vier Fällen Phosphatkarbonat, in zweien Oxalat und in einem Uratinkrustat (Tabelle 6). Die Harne stammten sämtlich von Harnsteinkranken.

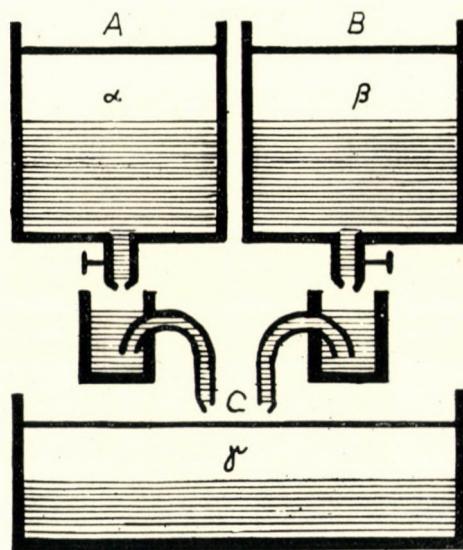


Fig. 16. Apparat zur künstlichen Erzeugung von Inkrustation (in vitro).

Sodann untersuchten wir nach obiger Methode den Harn von 14 gesunden, bzw. nicht an Harnsteinen leidenden Individuen und beobachteten in zwei Fällen Entstehen eines Inkrustats (Tabelle 7).

Laut Obengesagtem bildete nicht jeder Harn von Harnsteinkranken ein Inkrustat und umgekehrt: war nicht jeder Harn von harnsteinfreien Individuen zur künstlichen Inkrustation ungeeignet. Es ergibt sich die Frage, *wodurch* wird ein Harn zur künstlichen Inkrustation geeignet? Die Salzsättigung spielt

Tabelle 6.

No.	Sp. Gew.	pH—osc.	g	n	P O U
1.	25	5,2—5,6	1,252	—	.
2.	20	6,0—6,4	0,615	0,011	i.
3.	18	6,2—7,6	0,830	0,025	i.
4.	21	6,1—7,4	1,621	—	.
5.	20	5,3—5,6	0,831	—	.
6.	26	5,4—6,2	0,920	—	.
7.	18	6,3—6,8	1,115	—	.
8.	19	6,5—7,8	1,251	0,301	i.
9.	21	5,3—5,6	2,003	0,026	i.
10.	20	5,6—5,9	1,536	0,102	. i.
11.	18	6,1—6,3	1,411	—	.
12.	22	7,0—7,8	1,315	—	.
13.	20	6,4—7,6	1,305	—	.
14.	24	6,1—6,3	2,010	—	.
15.	25	6,2—7,5	1,005	0,251	i.
16.	21	7,2—7,8	0,815	—	.
17.	16	6,1—6,6	0,506	—	.
18.	21	7,2—7,8	0,815	—	.
19.	24	7,0—7,9	0,911	0,215	i.

Zeichen :

- pH—osc. Schwankung des pH in dem Gamma-Urin.
 G. Gewicht des »Steinkernes« vor dem Experiment (Phosphat—Oxalat— und Uratsteine wurden benutzt).
 n. Der durch die Inkrustation entstandene Gewichtszuwachs des Kerns.
 P O U i Phosphat- Oxalat- Uratinkrustatum im Harn von P O U-Steinträger.

hiebei keine wesentliche Rolle, wie dies die Untersuchung des Harn-Wasserüberschusses zeigte (Fig. 17).

Ausgehend von der bekannten Tatsache, dass die Adsorptionseigenschaften der gebundenen, bzw. der freien Ione im allgemeinen von einander abweichen, dachten wir daran, dass vielleicht die Lösungsart der Salze — dialysierbare oder adialysierbare Lösung — die Inkrustationsbildung beeinflusst.

Mittels der Róna—Michaelisschen Kompensationsdialyse—Methode unterschieden wir zwei Gruppen von Harnen [Auf die Methode selbst gehen wir an dieser Stelle nicht weiter ein — wir haben übrigens deren Prinzip im II-ten Teil unserer Mitteilung (Donnan—Gleichgewicht) erörtert.] Die eine Gruppe erfasst diejenigen Harne, welche innerhalb der Grenzen der experimentellen pH-Oszillation ihre Salze dialysierbar lösen. Zu der zweiten Gruppe sollen die Harne mit adialysierbar gelösten Salzen gehören. In stark basischem Milieu

Tabelle 7.

No.	Sp. Gew.	pH-osc.	%	Casus
1.	22	5,4—5,9	—	sine morbo
2.	24	6,1—6,9	—	sine morbo
3.	20	6,2—7,4	—	hyp. prost.
4.	18	6,8—7,6	8	hyp. prost.
5.	21	6,0—7,8	—	hyp. prost.
6.	25	5,2—7,0	—	varicocele
7.	18	7,0—7,5	—	sphinctersclerosis
8.	19	5,6—6,4	—	tumor renis
9.	24	5,9—6,8	—	hyperprost.
10.	22	5,8—6,2	—	sine morbo
11.	22	5,8—7,6	4,2	identisch mit dem Harn No. 10
12.	25	5,6—7,6	—	papilloma vesicae
13.	20	6,4—7,4	—	sine morbo
14.	18	6,8—7,2	—	epid. tbc.

Zeichen :

No. Ordnungszahl.

Sp. Gew. Spezifisches Gewicht.

pH-osc. Die pH Oscillationsgrenzen im Harn.

% Der Gewichtszuwachs des Steinkerns nach 8 Tagen in % ausgedrückt.

erstreckten wir die Frage der Lösbarkeit auf Phosphate — bei sauren und amphoteren Harnen auf Urat und Oxalate.

Tabelle 8 und 9 zeigen diese beiden Harngruppen. Angegeben sind Salzkonzentration, Wasserüberschuss, Grenzen der pH-Oszillation, Quantität der adialysierbaren Fraktion in %, sowie die Ergebnisse der Inkrustationsexperimente.

Laut diesen erwiesen sich die adialysierbar gelöste Salze enthaltenden (»AD«-) Harne als vom Standpunkt der künstlichen Inkrustationsbildung besseres Rohmaterial, als die dialysierbar gelöste Salze enthaltenden (»D«)-Harne. Aus den Tabellen ergibt sich, dass in Harnsteinfällen der Harn nicht immer von »AD«-Charakter ist. Dies ist verständlich, da wir einerseits nicht Fälle von Solitärnielensteinen (bzw. von bilateralen und Blasensteinen) untersuchten, andererseits auch von der »pathologischen« Seite nicht daurend zur Adsorption neigender Harn sezerniert werden kann, da ja in diesem Fall das Wachstum der Steine viel rascher sein müsste, als es die Beobachtung zeigt. Im übrigen sprechen auch die Untersuchungen von Koch dafür, dass die Niere nur zeitweise »steinbildenden« Harn produziert. In einem Fall einer Solitärniere, wo Steine dauernd produziert wurden, und bei zwei Fällen von bilateralen Steinen fanden wir

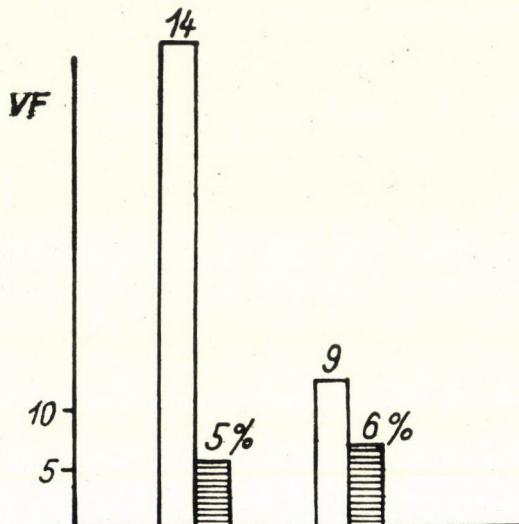


Fig. 17. Salzsättigung und Inkkrustation

Zeichen :

Bei 14 Harnen, bei denen sich kein Inkrustat bildete, war der durchschnittliche Wasserüberschuss 5%.

Bei 9 Harnen, bei denen sich Inkrustat bildete, war der durchschnittliche Wasserüberschuss 6%.

»AD«-Harn von 8—11%. Infolge der kleinen Zahl der Fälle halten wir jedoch diese nicht für beweiskräftig. Wir werden jedoch unsere Untersuchungen in dieser Richtung noch fortsetzen.

Es ergibt sich jetzt die Frage, inwieweit die künstliche Inkkrustation, bezogen auf den Mechanismus der Steinbildung, zu den tatsächlichen Harnsteinen analog ist. Wir demonstrierten bereits in unseren vorangegangenen Untersuchungen (Palócz) die weitgehende Analogie zwischen den beiden (siehe orientierte Schichtbildung, Substanzen von dipolarer Molekülstruktur im Harn, »Harnaktivität«, die röntgeninterferometrischen Untersuchungen von Szold, mit Radnai durchgeföhrte histologische Untersuchungen an Steinen, die chemische Resistenz der Steine verschiedenen Lösemitteln gegenüber usw. usw.). Wenn daher der »AD«-Harn sich als gutes Rohmaterial für die künstliche Inkkrustation erwies, scheint es wahrscheinlich, dass dies auch bei den Fällen von *in vivo* entstandenen Steinen erforderlich ist. Auf Grund dessen stellen wir uns den Prozess der Steinbildung folgendermassen vor:

1. Die Niere sezerniert aus irgendeinem Grund »AD«-Harn,
2. die in diesem Harn befindlichen »AD«-Salze werden zu dem in den Harnwegen retinierten »Kern« adsorbiert,
3. infolge der Adsorption wird die Anziehungskraft zwischen dem Dipol (Riesenmoleköl) und dem geschützten Ion geschwächt, u. zw. soweit, dass falls

Tabelle 8.

Harne, welche dialysierbar gelöste Salze enthalten:

No.	Sp. Gew.	10^{-4} mol. Salzkonz.	WÜ	pH—osc.	%	Casus
1.	25	2,0 U	22	5,2—5,8	—	sine morbo
2.	20	5,22 O	3	6,0—6,8	5	sine morbo
3.	16	4,1 O	17	5,8—6,9	—	tbc. renis
4.	20	1,9 U	8	5,6—7,8	—	calc. ren. (urat)
5.	18	4,2 U	19	6,2—7,8	—	hyp. prost.
6.	21	P	4	6,0—7,7	—	calc. vesicae
7.	19	2,0 O	20	5,1—6,8	—	sine morbo
8.	22	4,2 O	6	5,0—6,6	—	sine morbo
9.	21	5,0 O	11	4,9—6,8	—	tumor renis
10.	22	3,2 U	12	5,2—6,7	3	sine morbo
11.	24	4,0 U	6	6,0—7,6	—	epid. tbc.
12.	19	P	4	6,2—7,6	—	hyp. prost.
13.	17	P	6	6,8—7,8	—	sphinctersclerosis
14.	19	P	13	5,8—6,9	—	papil. vesicae
15.	21	1,6 O	23	5,3—7,0	—	papil. vesicae
16.	22	1,8 U	3	5,3—6,8	—	sine morbo
17.	20	0,9 U	19	5,3—5,9	—	calc. renis
18.	22	1,3 U	11	6,2—7,8	—	tumor renis
19.	16	0,9 O	22	4,7—5,9	—	priapismus
20.	23	1,8 O	8	4,6—7,8	—	nephroptosis
21.	20	0,7 O	16	5,8—7,2	—	sine morbo

Zeichen :

No.

Ordnungszahl.

Sp. Gew.

Spezifisches Gewicht.

 10^{-4} Mol.Salzkonz. Urat-, Oxalat-, Phosphat-Salzkonzentration im Harn, ausgedrückt
in Molen.

WÜ

Wasserüberschuss : im nativen Harn (bei anfangs pH).

pH—osc.

Die pH Oscillationsgrenze ausgehend von dem nativen Harn in die basische
Richtung.

%

Der Gewichtszuwachs des Steinkerns.

hiezu noch pH-Verschiebung infolge Harnmischung eintritt, das Ion — am isoelektrischen Punkt angelangt — abdissoziiert.

4. Das zurückgebliebene Dipol wird das Skelett des entstehenden Steines bilden, das abdissozierte Ion hingegen kristallisiert sich. (Da dies in Gelmilieu geschieht, wird das Kristall — der Wasserlösung entsprechend — von unregelmässiger Form sein).

Dieses Problem unterzogen wir im weiteren elektronmikroskopischen Untersuchungen. Es stellte sich heraus, dass diese Untersuchungen unsere Ideen

Tabelle 9.
Härne, welche adialysierbar gelöste Salze enthalten:

No.	Sp. Gew.	10 ⁻³ mol Salzkonz.	WF	pH—osc.	AD	%	Casus
1.	23	1,9	U	11	4,9—5,5	8,2	6 Uratstein
2.	19	2,3	U	8	5,4—5,8	11,5	4,8 Uratstein
3.	21	4,2	O	13	6,0—6,8	3,6	3,6 Oxalatstein
4.	24	3,1	U	9	5,9—6,3	7,5	4,5 sine m.
5.	18		P	11	6,1—6,9	2,1	1,8 hyp. prost.
6.	21	1,4	U	12	5,9—6,8	0,7	— calc. ren.
7.	23	1,7	U	7	5,5—7,0	0,9	— epid. tbc.
8.	16		P	13	6,0—7,8	2,8	5,6 calc. ves
9.	21		P	6	5,8—6,9	6,8	3,5 calc. ren.
10.	18	3,6	U	10	5,0—5,9	1,9	2,0 tum. ren.
11.	19	3,2	U	8	5,8—6,9	0,9	1,7 sine m.
12.	23	5,0	O	13	6,0—6,9	0,8	0,7 tu. ren.
13.	22	4,3	O	11	5,7—7,0	0,9	1,1 ptos. ren.
14.	18	3,2	U	7	5,8—7,8	2,3	2,9 priapism.
15.	22	1,8	U	16	5,3—6,3	0,9	3,6 calc. ren.
16.	19		P	8	5,4—7,6	3,7	2,0 calc. ves.
17.	23	3,4	U	6	4,6—5,3	0,5	— calc. ren.
18.	22	2,5	U	8	5,2—5,9	5,8	4,3 calc. ren.
19.	21	3,2	U	11	5,0—6,9	6,3	5,0 calc. ren.

Zeichen wie auf Tabb.

AD Adialysierbare Fraktion in %.
WÜ Wasserüberschuss.

in beträchtlichem Masse unterstützten. Wir konnten bei Untersuchung der Feinstruktur der Steine und des Harnsediments folgende Beobachtungen machen:

Die netzartige Struktur der Phosphatkarbonatsteine ist auf den Aufnahmen gut ersichtlich (Fig. 18 bis 21).

Bei den Uratsteinen war folgendes zu beobachten: bei Einstellung des Elektronmikroskops sahen wir vor der Fokalisierung unregelmässig geformte, überall undurchsichtige Partikel. Bei der Fokalisierung verblasste infolge der Einwirkung intensiverer Elektronstrahlen der ursprünglich undurchsichtige Stein und es entstand ein Gebilde, welches mit Bestimmtheit darauf hinweist, dass wir es hier mit in irgendeiner membranmässigen Hülle befindlichen unregelmässigen Kristallen zu tun haben, welche bei Einwirkung höhere Temperatur sublimieren und die Hülle zurücklassen (Fig. 22 bis 24). Diese Bilder kongruieren gut mit unserer, bezüglich der Steinbildung erörterten Idee.

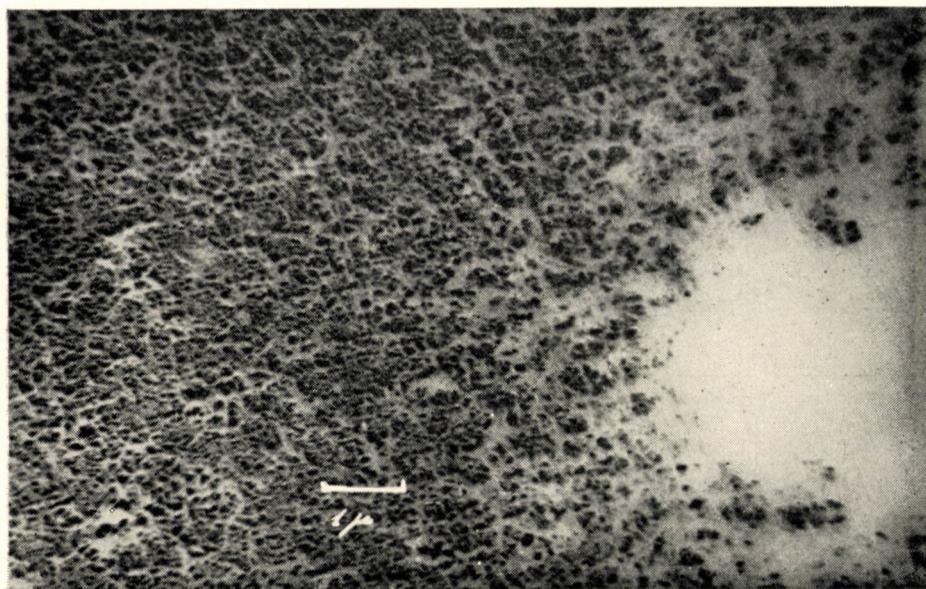


Fig. 18. Netzartige Struktur im Phosphatcarbonatstein.

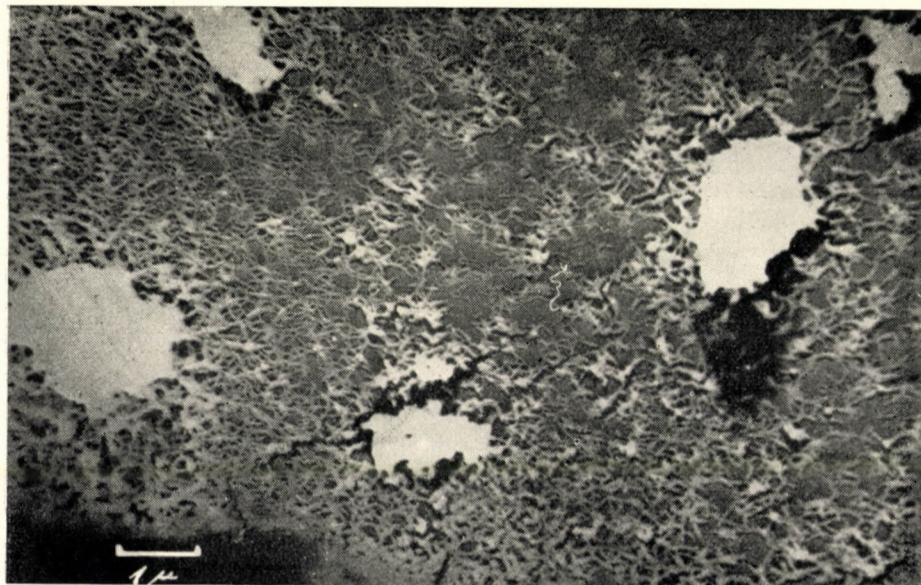


Fig. 19. wie Fig. 18.



Fig. 20. Wie Fig. 18.

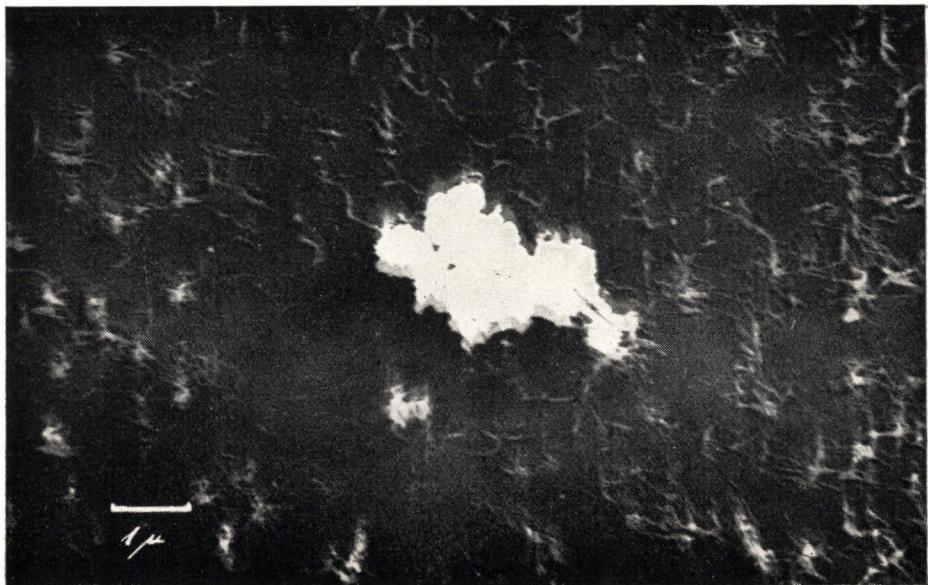


Fig. 21. Wie Fig. 18.

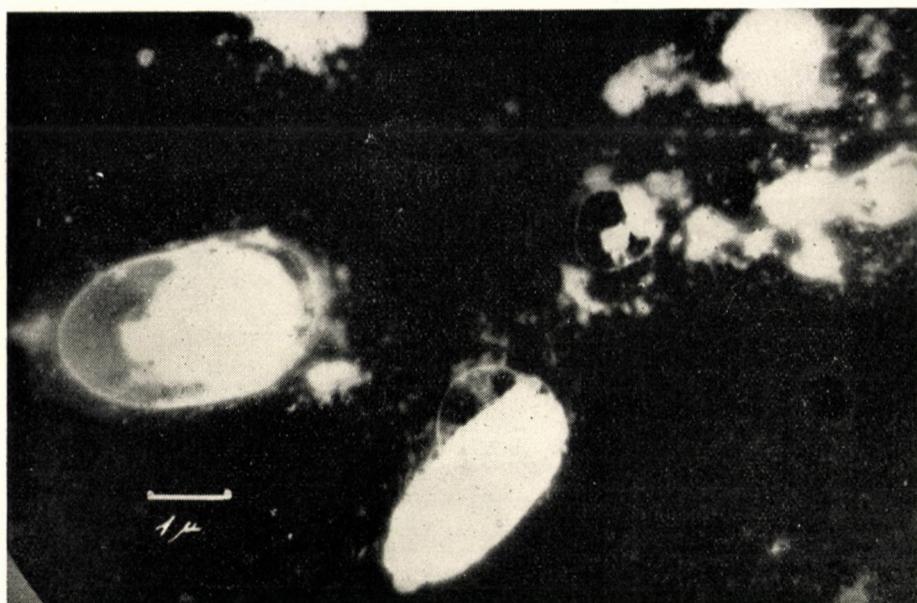


Fig. 22. Membranartige Hüllen im Urtatstein.

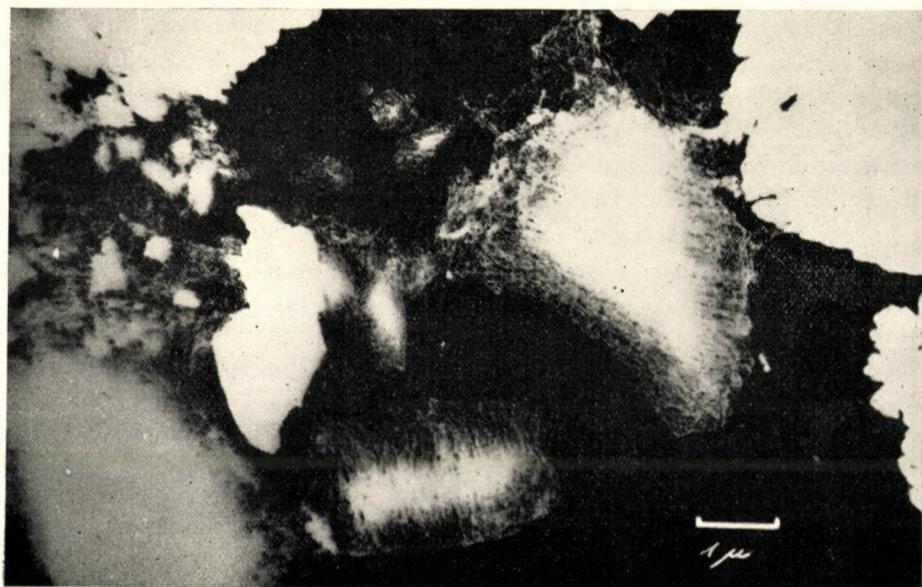


Fig. 23. Wie Fig. 22.



Fig. 24. Wie Fig. 22.

Desweiteren untersuchten wir das Sediment einiger Harne mit und ohne Steine mit Hilfe des Elektronmikroskops. Auf Fig. 25 sind Harnsäurekristalle, auf Fig. 25 neutrale, phosphorsaure Magnesiumkristalle zu sehen. Fig. 27 zeigt ein Phosphatkörnchen von etwa 1/100 mm Linearmass). Auf Fig. 25 können wir auch von den vertikalen Dimensionen der Harnsäurekristalle ein ungefähres Bild bekommen. Daraus, dass die Kristalle mit Elektronen in beträchtlichem Mass durchleuchtbar waren, folgt auch gemäss grober Schätzung, dass die vertikalen Dimensionen dieser Kristalle etwa zwischen 600—1000 Å liegen, d. h. es handelt sich um plattenförmige, flache kristalle).

Die im Harn von Uratsteinkranken sichtbaren Uratkörnchen haben oft ein »Milieu«, es sieht so aus, als ob sich eine beginnende Salzablagerung zeigte (Fig. 28 bis 30). Auf Fig. 31 ist ein isoliertes saures Harnsäure-Ammoniumkristall zu sehen.

Auf Fig. 32—35 zeigen wir den Harn eines Phosphatsteinkranken. Wir finden überall ein »Milieu«, eine beginnende Ablagerung. Auf Fig. 33 und 34 ist auch die Schichtung der Mikrolithen gut zu sehen.

Diese Aufnahmen, sowie jene Wahrnehmungen Grebentschikoff's und Ferguson's, nach denen im Fall von Harnsteinen der Harn im allgemeinen mehr Kolloide enthält als im Durchschnitt, scheinen unsere Auffassung bzgl. der Steinbildung zu unterstützen.

Mit diesem haben wir den Mechanismus der Steinbildung und das Problem, Harn von welcher Zusammensetzung zur Steinbildung geeigne ist, bis zu einem

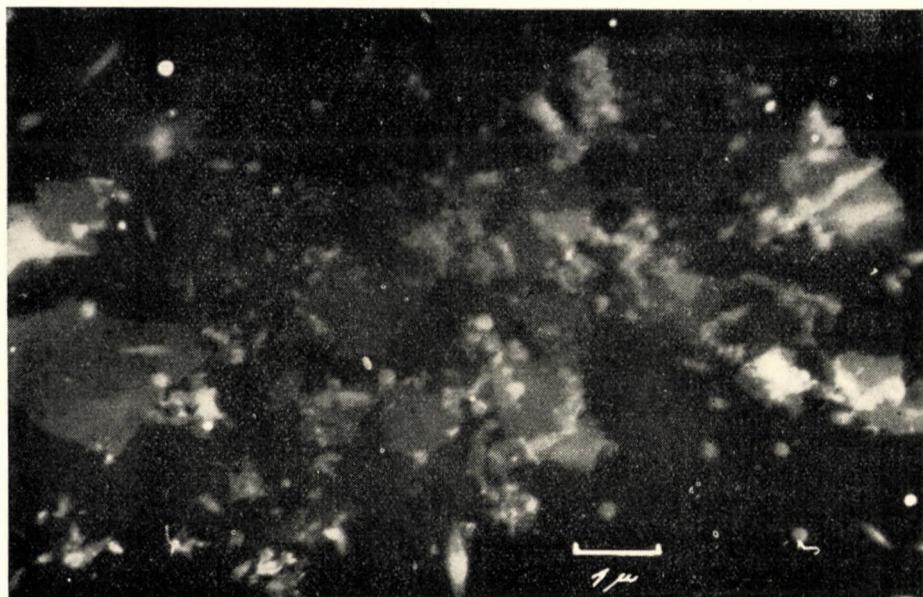


Fig. 25. Harnsäurekristalle.

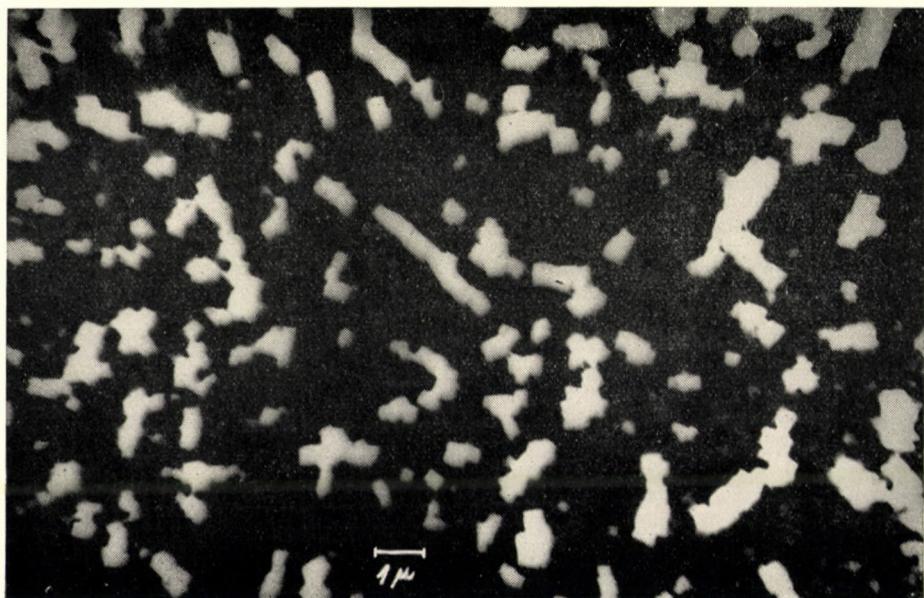


Fig. 26. Neutr. phosphors. Magsz-kristall.

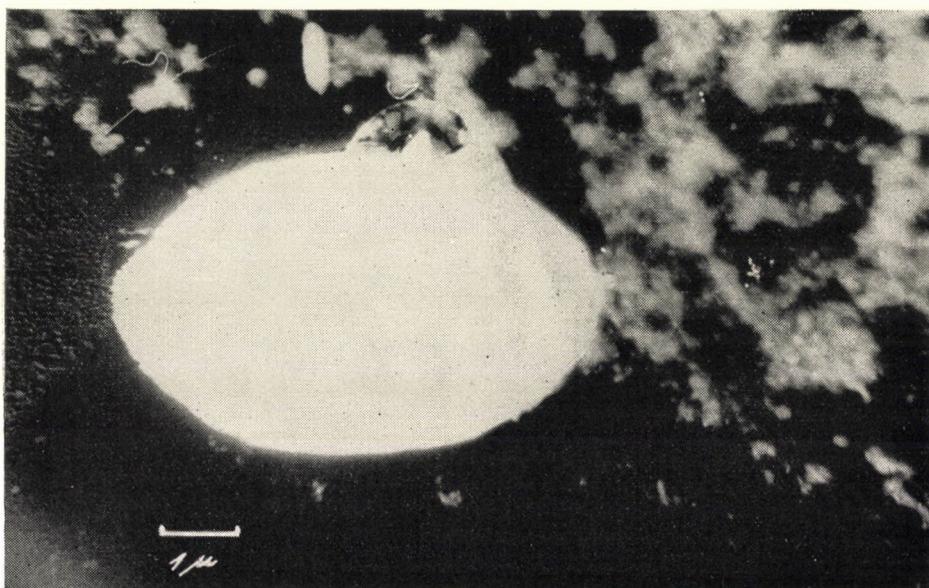


Fig. 27. Phosphatkörnchen.

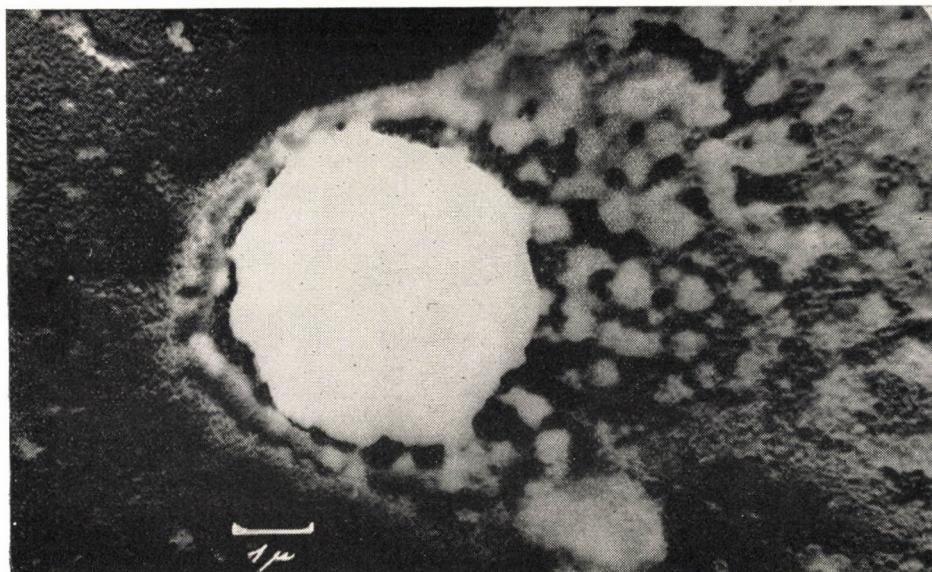


Fig. 28. Uratkörnchen, im Harn von Uratsteinkranken.

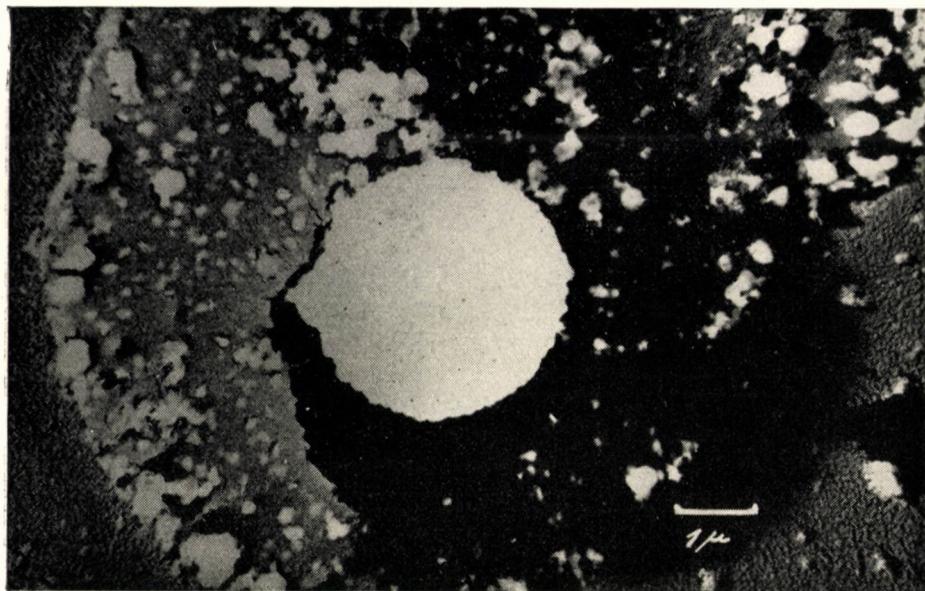


Fig. 29. Wie Fig. 28.

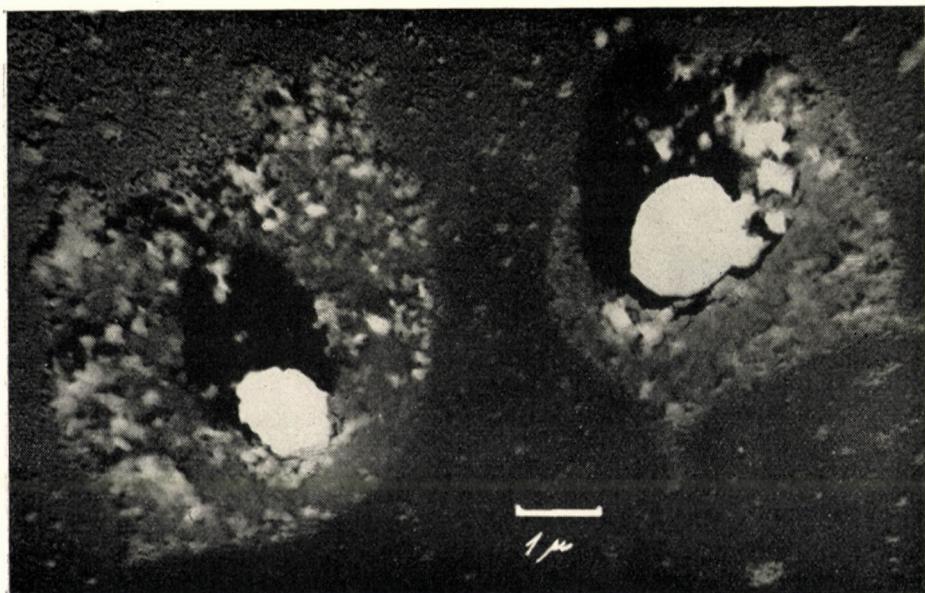


Fig. 30. Wie Fig. 28.

gewissen Grad kennengelernt. Im weiteren Verlauf beabsichtigen wir, die Untersuchungen an grösserem Solitätrnierenstein-, bilateralem Stein- und Blasensteinmaterial fortzusetzen. Desgleichen waren die Beziehungen zwischen den hormonalen (neurogenen) Faktoren und den »AD«-Harnen Objekte der weiteren Forschung.



Fig. 31. Saures Harnsäure-Ammoniumkristall.

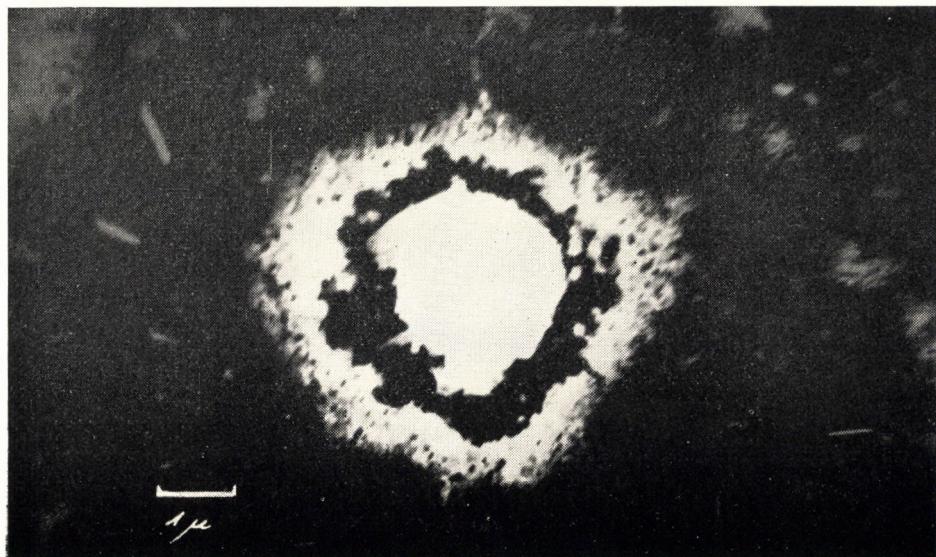


Fig. 32. Sediment aus dem Harn von Phosphatsteinkranken.

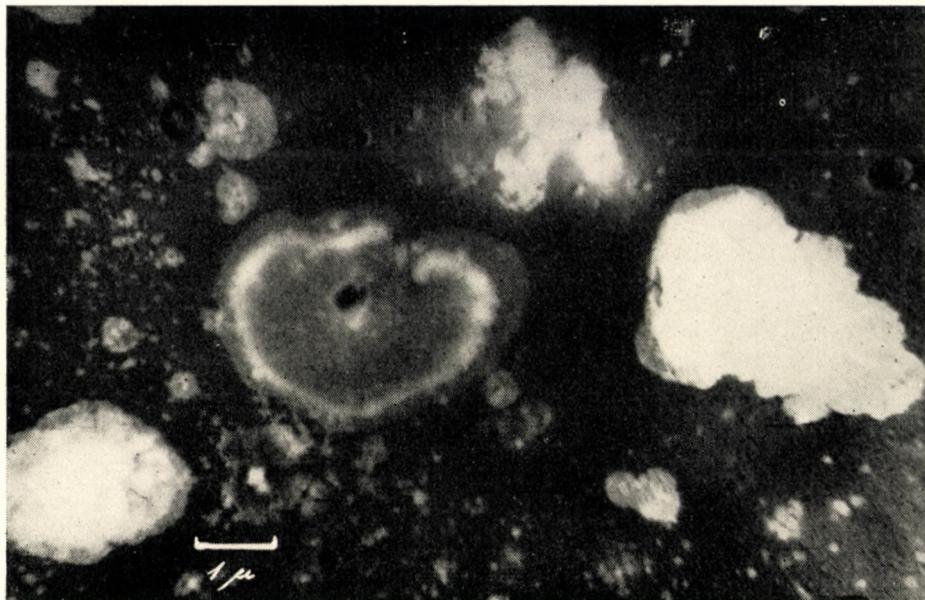


Fig. 33. Schichtung der Mikrolithen.

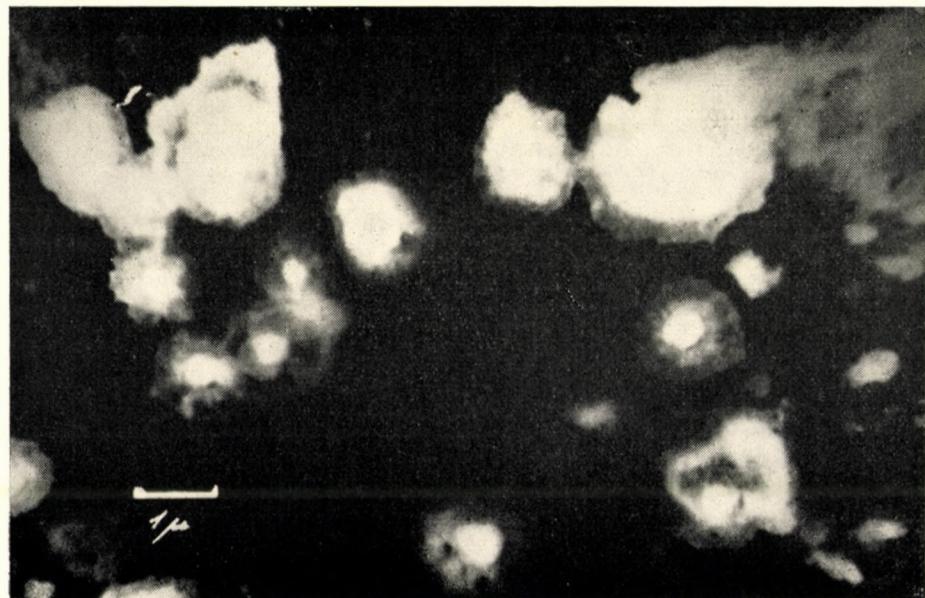


Fig. 34. Schichtung der Mikrolithen.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a) *Klinische Untersuchungen*

An der Budapest Urologischen Klinik wurden seit Jahren Untersuchungen durchgeführt, welche dahin gerichtet waren, die in der Literatur bezüglich der Steinbildung geformten Theorien mit den klinischen Beobachtungen in Einklang zu bringen. Letztere unterstützten keineswegs die in der Literatur herrschenden Vorstellungen, sondern wurden zum Ausgangspunkt neuer Untersuchungen und Ideen über die Steinbildung. Es ist zu erwähnen, dass neuerdings *Grebentschikoff* und *Ferguson* ebenfalls über solche Wahrnehmungen berichteten, welche mit den erwähnten neuen Ideen übereinstimmen.

1. Seit *Schade* und *Lichtwitz* ist die Auffassung bekannt, dass die Forschung nur auf die Entstehung des Steinkerns gerichtet werden soll und es keinen Sinn hat, das Steinwachstum zu studieren, da dieses ihrer Ansicht nach ein in übersättigtem Harn, auf einem speziellen Steinkern vorsch gehender Ablagerungsprozess wäre.

2. Nach *Hammarsten* und *Mayer* ist die Steinbildung auf eine Verminderung der Harnstabilität zurückzuführen; die Salzausscheidung aus dem Harn wird durch solche Stabilitätsverminderungen verursacht.

3. Seit *Epstein* ist bekannt, dass unter den steinbildenden Faktoren die Harnstauung von erstrangiger Bedeutung ist.

4. *Grebentschikoff* und *Ferguson* berichten darüber, dass der Kolloidgehalt des Harns von Steinkranken nicht nur nicht ab-, sondern ausgesprochen zunimmt.

Bezüglich des Obengesagten waren die klinischen und in vitro experimentellen Erfahrungen folgende:

1. Die Behauptung von *Schade* und *Lichtwitz* wurde nicht bekräftigt, da es sich herausstellte, dass selbst der Harn von Harnsteinkranken Kristallisationskeimen gegenüber unempfindlich ist. Genauer gesagt, geschieht die Steinbildung nicht an speziellen »Steinkernen«. Jegliche Phasenoberfläche, welche dem Harn gegenüber eine Oberflächen-Spannungsdifferenz aufweist, ist ein geeigneter »Kern« zur Steinbildung, falls im übrigen der Harn eine entsprechende Disposition zur Steinbildung besitzt.

2. Gegen die Theorie von *Hammarsten* und *Mayer* spricht die Tatsache, dass bei Eindampfung des Harns von Steinkranken dieser 10—20% Wasser verlieren kann, ohne dass eine Salzausscheidung eintritt. Nun ist aber ein Harn, welcher zur Sicherung der kompletten Löslichkeit seiner Salze über einen Vorrat von 10—20% »Wasserüberschuss« verfügt, ausgesprochen stabil zu nennen.

3. Die Beobachtungen unterstützen *Epstein's* Theorie, jedoch in dem Sinne, dass die Stauung nicht nur eine der Ursachen der Steinbildung sein kann, sondern *integrale* Bedingung dafür ist.

4. Schliesslich bekräftigten unsere Beobachtungen und Schlussfolgerungen vollkommen die Wahrnehmungen *Grebentschikoff's* und *Ferguson's*.

Auf Grund der klinischen Beobachtungen und der Experimente müssen bei der Steinbildung folgende Faktoren eine gemeinsame Rolle spielen:

- a) Ein Teil der übersättigten Salze soll, *adialysierbar* gebunden, im Harn gelöst sein. Dieser Faktor verursacht auf gegebener *Phasenoberfläche* kolloid-kristalloide Adsorption.
- b) Im Harn sollen häufig *pH-Schwankungen* eintreten; dieser Umstand fördert das Kompaktwerden der adsorbierten Kolloide, bedingt die Auskristallisierung der Kristalloide und führt gleichzeitig zu einer neuen Phasenoberfläche.

c) Der entstehende »Steinkeim« soll in den Harnwegen *retiniert* werden: erst hierdurch kann sich der Steinkeim zum Stein im klinischen Sinne entwickeln.

Der Mechanismus der Steinbildung wird noch durch folgende Überlegungen unterstützt:

Die Substanz des Harnsteinkernes ist von keiner speziellen Zusammensetzung, sondern im Wesen von der gleichen wie alle anderen Teile des Steines. Seine Funktion ist lediglich, die etwa vorhandenen »gebundenen« Ione zu adsorbieren, andererseits tut die, während des Steinwachstums existierende, eben aktuelle Steinoberfläche ebenfalls dasselbe, d. h. fungiert als »Kern« — was wiederum die Tatsache bekräftigt, dass es einen speziellen Kern nicht gibt. Klinische Experimente zeigen, dass in den Harn von Harnsteinkranken (*in vitro*) hineingelegte »Kerne« nicht weiter wuchsen, hingegen bei Herbeiführung gewisser steinbildender Faktoren (z. B. Änderung des pH) um die in den Harn gelegten Fremdkörper (Katheter, Zwirnfäden usw.) sich eine Steinbildung zu entwickeln begann. Nach der Annahme würde sich 1. im Laufe der Steinbildung um den Kern (etwa um irgendein Nierensandkörnchen, welches infolge geeigneten Milieus zum Kern wurde, während es aus »gesundem Harn« entleert worden wäre) ein gelartiges Glykoproteidskelett entwickeln; 2. die in diesem Skelett, als im Gel kristallisierenden Salze würden unregelmässig geformt sein, im Gegensatz zu den ähnlich zusammengesetzten Kristallen des Harnsediments, welche zwar ebenfalls in Kolloid-, jedoch in einem *solartigen* Kolloidmilieu kristallisieren.

b) *Elektronmikroskopische Untersuchungen:*

Die Fragestellungen der durchgeföhrten elektronmikroskopischen Untersuchungen waren folgende:

1. Besteht bei schichtartigen Steinen ein Unterschied zwischen Struktur oder Substanz der einzelnen Schichten?
2. Welchen Aufschluss kann die elektronmikroskopische Untersuchung bezüglich der schweren Löslbarkeitsverhältnisse der Steine bieten (z. B. eventuelles Vorhandensein einer unlösbareren Hüllenschicht)?

3. Weist — ausser den eventuellen strukturellen Differenzen der Schichten — die Untersuchung der aus dem Steininnern genommenen Substanz darauf hin, dass der Steinkern von irgendeiner »speziell zusammengesetzten« Substanz sein muss?

Nach Stellung dieser Fragen wählten wir — wie aus dem Vorangegangenen ersichtlich — die denkbar einfachste Präparationsmethode, um durch Temperatur — oder chemische Einwirkungen herbeigeführte Veränderungen zu vermeiden. Bei den späteren Untersuchungen muss natürlich schon das Studium der verschiedensten Einwirkungen in Betracht kommen.

Wir fassen die elektronmikroskopischen Beobachtungen und die daraus zu schliessenden Folgerungen im Nachstehenden zusammen :

1. In gleichwelchem Teil des Phosphatsteines finden wir dieselben charakteristischen Gebilde ; die Struktur der aus der Steinmitte genommenen Testsubstanz ist also im Wesen mit jener der von anderer Stelle des Steines genommenen Substanz identisch.

2. Makroskopisch sind die einzelnen Schichten voneinander klar abgegrenzt zu sehen, als ob zwischen ihnen irgendeine Grenzschicht wäre. Ob es eine bestimmte Struktur solcher Grenzschichten gibt, konnte mit dem Elektronenmikroskop nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich ist der Schein eines solchen Schichtaufbaus darauf zurückzuführen, dass nach aussen die Steinstruktur lockerer wird — es handelt sich daher um Übergänge, und nicht um eine Abgrenzung der Schichten von einander.

3. Qualitativ kamen in gleichwelcher Schicht folgende charakteristischen Strukturen vor :

a) ausserordentlich kleine Partikel mit einem Durchmesser der Größenordnung 0,01 mikron.

b) Teilchen mit einem Durchmesser von einigen mikron, unregelmässig geformt, kompakt, stark Elektronenstrahlen streuend.

c) Teilchen von verschwommener Kontur, z. T. oval, z. T. unregelmässig, von unter b) angeführter Größenordnung — sowie hauptsächlich in deren Umgebung verschwommene, unförmige Partikel, vermutlich Proteine.

d) Netzartige Skelette, welche für die Regel mehrere, unter b) erwähnte, kleinere oder grössere Partikel enthalten.

Es ist ziemlich wahrscheinlich, dass die unregelmässigen Partikel solche Uratkristalle sind, welche infolge des Einflusses der Umgebung regelmässige Kristallformen nicht annehmen konnten — während die netzartigen Gebilde dem erwähnten Glykoproteidskelett entsprechen dürften. Vermutlich fielen im Laufe der Präparationsprozedur Salzteilchen aus den Alveolen des Netzes. Die ausserordentlich kleinen, kugelförmig scheinenden Partikel sind wahrscheinlich von derselben Substanzqualität wie die grösseren, kristallisierten jedoch in sehr kleinen Höhlen, und in diesen Dimensionen ist es schwer zu entscheiden, ob es sich um Kugeln oder um unregelmässig geformte Teilchen handelt

Zusammenfassend: die elektronmikroskopische Untersuchung scheint im Fall von Phosphatsteinen die klinischen, bzw. *in vitro* experimentellen Beobachtungen zu unterstützen.

Bei Uratsteinen ist die erste Erfahrung ebenfalls, dass die einzelnen charakteristischen Gebilde überall am Stein vorkommen. In dieser Hinsicht können wir ungefähr ähnliche Folgerungen machen, wie bei den Phosphatsteinen:

1. Im Wesen gibt es zwischen der Substanz der einzelnen Schichten keinen Unterschied.

2. Grenzschichten wurden auch hier nicht gefunden.

3. Die Substanz des inneren Steinteils ist von gleicher Struktur wie die jedes beliebigen, anderen Steinteils.

4. Das Glykoproteidskelett ist hier nicht so betont, wie im Fall von Phosphatsteinen. Es gibt aber einige Hinweise darauf, dass die Kristalle durch irgend-ein Skelett zusammengefasst werden.

5. Auch hier fanden wir keine regelmässigen Kristallformen.

Nach Durchführung der obigen Untersuchungen erwies es sich zweckdienlich, den Harn von Steinkranken, bzw. von Gesunden zu untersuchen. Wir beobachteten folgendes:

1. Präparate die aus steinfreiem Harn stammten, zeigten regelmässige Kristallformen.

2. Präparaten aus dem Harn von Uratsteinkranken waren die Körnchen von Ablagerungen umgeben.

3. Auch im Harn von Phosphatsteinkranken finden wir das »Milieu«: die beginnenden Ablagerungen. Die Kristallformen sind unregelmässig. Die gezeigten Aufnahmen sind die schönsten Beispiele der initialen Steinbildung.

* * *

*

SCHRIFTTUM

Ferguson: zit. nach Chwalla, Zeitschr. f. Urologie. 1950. (Sonderheft).

Grebenschikoff: Wjestnik Chir. 3 : 1950.

Hammarsten: Über die Steinbildung. 1937. Lund. Ohlson.

Koch: Zeitschr. f. Urologie: 1950. (Sonderheft.)

Palócz: Acta Urologica, 1 : 1947., Magyar Sebészet 3 : 1950., 4 : 1951.

Róth (Palócz): Gyógyászati Közlemények, 25 : 1943.

Szold: Acta Urologica, 2 : 1948.

НЕКОТОРЫЕ ДАННИЕ К ОБРАЗОВАНИЮ МОЧЕВОГО КАМНЯ

И. Палоц и И. Шугар.

Резюме

1. — В моче всегда обнаруженные микроскопических размеров тела, например кристаллы, эпител и т. п. являются способными образовывать ядро возникающего мочевого камня. Эта наша установка стоит в противоречии с теорией, по которой образованию мочевого камня нужно ядро, возникшее вследствие «дисколлоидурией».

2. — Нарастание камня обусловлено застоем мочи, »привязанными ионами« и коинциденцией колебания рН мочи. Эта наша установка стоит в противоречии с существовавшей до сих пор теорией, по которой нарастание мочевого камня является автоматическим процессом, происходящим в перенасыщенной солями мочи.

3. — Из концентрации мочи не можно делать выводы, касающиеся перенасыщении мочи, потому что различные повышающие растворение системы (коллоиды, гидротропные вещества, образовывание комплексных солей и т. п.) обеспечивают независимость перенасыщения мочи от концентрации соли. Но нам удается возможность сравнивать между собой степень насыщенности разных мочей новым понятием »излишком воды«.

4. — По исследованиям излишка воды камнеобразовывающая моча не является безусловно резко перенасыщенной, образовывание камня по этим не связано тесно с стабильностью мочи.

5. — Застой мочи не только в одном или другом случае камнеобразовывающий — как это в литературе вообще напомянуто — но по нашим исследованиям застой является »conditio sine qua non« к образовыванию камня. В тех случаях, когда анатомическая причина застоя нами не обнаруживаемая, мы должны искать функциональную (динамическую) его причину.

6. — Значение застоя двойное, т. е. способствует ретенции камня (без ретенции камень никогда не развивается) и кроме того способствует смешиванию различных по рН и удельному весу мочей, выделенных в различных временах; и это смешивание является нужным при образовывания камня.

7. — Если в мочевых путях существуют все физические и химические условия образовывания камня, камни безусловно не возникают. Причиной этой неуверенности является возможность удаления зачатка камня. По этой причине при экспериментальных исследованиях не является целесообразным считать эффективное образовывание камней тестом камнеобразовывающих факторов, надежнее оценить »камнеобразовывающую мочу« указывающим симптомом наличия камнеобразовывающих факторов.

8. — Электронмикроскопическими исследованиями подтвержденные наши химическим и экспериментальным путем полученные данные, касающиеся ядро камня, нарастания камня и кинетики образовывания его.

ZUR PHYSIOPATHOLOGIE DES VIBRATIONSGEFÜHLS

Von

BÉLA HORÁNYI

Staatliche Heilanstalt für Geistes- und Nervenkrankte Lipótmező—Hárshegy, Budapest

Pawlow wies in seinen Vorträgen wiederholt darauf hin, dass von den Forschungen nach dem Analysator-Apparat, nach der Sensibilität, zur Erkenntnis der Funktion des Nervensystems wertvolle Angaben erhofft werden können. Pawlow's Lehren befolgend entschieden wir uns schon vor geraumer Zeit zu systematischen Untersuchungen über die verschiedenen Gefühlsfunktionen. Diesmal berichten wir über das sog. Vibrationsgefühl auf Grund unserer an 600 Kranken durchgeföhrten Untersuchungen.

Vorher betrachtete man das Vibrationsgefühl (V.) als das Merkmal der Knochenhaut-Sensibilität: (Déjerine 1914, Egger 1908, Rydel und Seiffer 1903 u. a.) Als einem Überreste dieses Standpunktes ist es zuzuschreiben, wenn auch noch gegenwärtig das V. fast ausschliesslich an solchen Stellen untersucht wird, wo die Stimmgabel an die Knochenhaut gelegt werden kann (z. B. auf die Ulna, Tibia etz.). Nun ist es aber uns schon bekannt, dass V. aus der Haut, aus den Muskeln, aus den Oberflächen der Gelenke, sogar aus der Umgebung der Venenwände hervorgerufen werden kann. (Herzog 1906, Loschke 1934.) V. ist in der Haut, die einer völlig anästhesierten Knochenhaut anliegt, hervorzurufen. Dies konnte ich durch einen Selbst- Versuch beweisen.

Phylogenetisch betrachtet ist das Vibrationsgefühl höchst wahrscheinlich eine ältere Funktionsgestaltung. Diese Annahme wird durch folgende, von Cattel (1935) gemachte Wahrnehmung bekräftigt. Die Haut eines Frosches wurde durch Stimmgabel mittels unterbrochener Luftwellen gereizt. In dem entsprechenden Nervenwurzel war ein Aktionsstrom von sehr hoher (200—300 pro Sec) Frequenz wahrzunehmen. Als eine wichtige Erfahrung ist es zu betrachten, dass während dieses Versuches, dauerte auch die Reizung noch so lange, keine Schmerz-Reaktion durch das Tier erwiesen wurde. Diese Erscheinung ist aus allgemeinem nervenphysiologischen Standpunkte keineswegs als unerheblich zu betrachten. Wohlbekannt ist doch die These der Sensibilitäts-Physiologie, nach welcher die Stärke eines Erregungszustandes vor Allem von der Schwingungszahl abhängt: je höher die durch den Reiz ausgelöste Frequenz, desto schmerzhafter ist der Erregungszustand. Jene Tatsache aber, nach welcher bei der Vibration der Haut eines Frosches selbst eine Excitation von sehr hoher Frequenz keine Schmerz-Reaktion hervorruft, weist darauf hin, dass der erwähnten These keine unbedingte Geltung zugemutet werden darf.

Wir unternahmen festzustellen, wann die Vibration in der Ontogenese, im Laufe der Entwicklung als ein bewusstes Erlebnis herantritt. Auf Grund von Untersuchungen, die ich an 100, ihr sechstes Lebensjahr noch nicht erreichten Kindern durchführte, bin ich der Ansicht, dass das V.-Gefühl ungefähr im dritten Lebensjahr bereits klar ausgebildet ist. Möglich und selbst wahrscheinlich ist es, dass dieses Gefühl schon im früheren Alter vorhanden ist, doch entstehen bei den bezüglichen Untersuchungen an einem Kinde unter dem dritten Lebensjahr solche Schwierigkeiten, die mir eine wohl begründete Feststellung der Ergebnisse nicht zuließen. Durch meine Forschungen — die keineswegs als vollständig zu erachten sind, kam ich zur Einsicht, dass das V.-Gefühl in allen Körperteilen zur gleichen Zeit zur Erscheinung kommt (z. B. erscheint weder früher, noch später oberhalb des Os sacrum, wie in den übrigen Teilen des Körpers; über die Bedeutung dieser Feststellung s. in den Folgenden).

Bei welchen Rezeptoren führt die Reizung zur Entstehung des V. Gefühles? Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir der Ansicht, dass die niedrigste Reizschwelle betreffs V. bei den Tastrezeptoren zu finden ist, doch sind auch die Schmerzeindrücke aufnehmenden Rezeptoren, die freie Nervenendigungen unter gewissen Umständen auch in dieser Richtung zu reizen. Bei peripheren Nerven-Läsionen, in einer Zone, wo an der Haut nur Schmerzempfindungen perzipiert werden, wo nach den histopathologischen Untersuchungen nur freie Nervendigungen zu finden sind, kann die V.—laut unserer Erfahrungen—in den meisten Fällen und selbst bei einer Denervation der tieferen Bildungen ausgelöst werden. Die Vibration ist die plurirezeptive Reizung der Tastrezeptoren und — wenn auch in geringerem Masse — der Schmerzrezeptoren, so dass bei der Schwingung der Stimm-Gabel zahlreiche Rezeptoren zugleich (räumliche Summation) und einanderfolgend (zeitliche Summation) gereizt werden. Eigentlich kommt die Vibration auf dem Wege der zeitlichen und räumlichen Summation der plurirezeptiven Reize zustande. Es soll hervorgehoben werden, dass es keine besonderen Vibrationsreiz aufnehmenden Rezeptoren gibt, und — wie wir es noch erfahren werden — ebensowenig existieren besondere Fasern und Bahnen zwecks Leitung der Pallasthesie. Eigentlich kann von besonderer Vibrations-Empfindungsqualität, und von Bahnen, auf welchen das Vibrationsgefühl geleitet wird, nicht die Rede sein. Das Vibrationsgefühl ist das Resultat der synthetischen Funktion zentraler Mechanismen und nicht die Funktion spezifisch-peripherer Strukturen.

Auf welchen Fasern läuft die Excitation, aus welcher das Vibrationsgefühl resultiert? Die folgenden Erwägungen und Wahrnehmungen weisen darauf hin, dass diese Erregungszustände besonders durch die dicke, markhaltige sogenn. A.-Nervenfasern geleitet werden. 1. Bekannt ist es, dass die verschiedenen Nerven A-, B- und C-Fasern nicht im gleichem Verhältnisse enthalten. Im allgemeinen

ist in den die Knochenhaut versorgenden Nerven eine grössere Menge markhaltiger Fasern von weitkalibriger Art aufzufinden. Ungefähr die Hälfte der Knochenhautnervenfasern besitzen eine Markscheide von über 7μ Dicke. Der tiefliegende Ast des Nervus ulnaris, welcher die Knochenhaut versorgt, enthält dicke Fasern mit Markscheide in grösster Menge. In diesen Tatsachen kann die Erklärung jener Erfahrung erblickt werden, dass das Vibrationsgefühl besonders oberhalb der Knochenhaut leicht hervorgerufen werden kann und zugleich findet man Antwort auf die Frage, warum das Vibrationsgefühl lange Zeit hindurch als das Merkmal der Knochenhautsensibilität angesehen wurde. In den Nervi intercostales befinden sich viele marklose Fasern, markhaltige sind aber in diesen nur spärlich vorhanden, (nach Ranson's Angaben ist das Verhältnis der marklosen und markhaltigen Fasern wie 4,84 : 1) und laut unserer Erfahrungen liegt oberhalb der Rippen die Reiz-Schwelle höher wie z. B. über die Ulna 2. Nervenfasern verschiedener Typen büssen ihre Leistungsfähigkeit unter der Wirkung von Novocain, respective Anoxaemie in abweichender Reihenfolge ein. Novocain blockiert zu allererst die dünnen C-Fasern (Ranson 1931, Gasser 1948, Sinclair 1950 u. a.), durch Anoxaemie wird hingegen besonders die Leistungsfähigkeit der A-Fibern aufgehoben (Gasser 1948, Weddel und Sinclair 1948, Sinclair und Hinslaw 1950.) Nun machten wir teils in Selbst-Versuchen, teils bei gesunden Personen durchgeführten Untersuchungen die Beobachtung, dass bei der Anoxaemie der peripheren Nerven zuerst das V.-Gefühl ausfällt. Unsere Untersuchungsmethode bestand darin, dass ein Druck von 220 Hgmm bei Anpassung der Manschette des Blutdruckapparates an die zu untersuchende Extremität, hervorgerufen und das Schwinden verschiedener Empfindungsqualitäten, das Erscheinen von Gefühlsstörungen ständig beobachtet wurde. Hingegen blieb die Leitung des V.-Gefühles ungestört, falls die C-Fasern durch Novocain blockiert wurden. Im Selbst-Versuche bei Novocainisierung des Nervus mandibularis blieb das V. Gefühl — bei völligen Ausfall der Schmerzempfindungsleitung — aufrechterhalten. Die soeben geschilderten Erfahrungen beweisen, dass die zum V.-Gefühl führende Erregungszustände hauptsächlich durch dickkalibrige A-Fasern geleitet werden.

Durch welches Fasersystem wird der zum V-Gefühl führende Erregungszustand im Rückenmark geleitet, oder wollen wir die Frage genauer stellen, welche Fasersysteme sind es, von deren Unversehrtheit die Integrität des V.-Gefühls abhängt? Erwähnt wurde es bereits, dass die V.-Reize durch die dickkalibrigen Fasern das Rückenmark erreichen, demzufolge ist es auch anzunehmen, dass die V.-Gefühle durch das Hinterstrangsystem verlaufen. Es ist uns doch bekannt, dass die dickkalibrigen hinteren Wurzelfasern in der radiculären Zone medial in das Rückenmark einmünden und von dort grösstenteils sich mit dem Hinterstrang vereinigen.

Auch die klinisch-pathologischen Erfahrungen sprechen dafür, dass die V.-Excitation besonders den Hinterstrang als Leitungsbahn benutzt. Unsere

Erfahrungen belehren uns auch darüber, dass das V.-Gefühl bei allen Prozessen, welche den Hinterstrang zerstören, meistens ausgeschaltet oder vermindert wird. Es wurde wahrgenommen, dass bei Tabes dorsalis, Sclerosis multiplex der Ausfall des V. Gefühles in den unteren Extremitäten zu den allerersten Symptomen gehört. Der Ausfall des V.-Gefühles — wie ich es beobachtete — erfolgt bei Tabes oberhalb des Os sacrum bereits in einem Zeitpunkte, als noch keine Areflexie der Achillessehne wahrzunehmen ist. Mittels Untersuchung des V. Gefühls im Dornfortsatz kann die Höhe der Läsion im Hinterstrang oft zuverlässig festgestellt werden: das V.-Gefühl ist vermindert oder aufgehoben abwärts vom entsprechenden Segment. Es gab Fälle, in welchen die obere Grenze des Tumors, durch welchen auf den Hinterstrang Durch ausgeübt wurde, mit dieser Methode genauer festgestellt werden konnte, wie mit der Prüfung des Tastsinnes und der Schmerzempfindung.

Falls wir die Hinterstrangqualitäten vergleichen zeigt das V.-Gefühl-laut unserer Erfahrungen — eine Parallelität mit dem Lagesinn. Dementsprechend wurde z. B. im Falle funiculärer Myelitis im Zusammenhange mit Demyelinisation der Tastsinn in Mitleidenschaft gezogen, der Lagesinn nur unbedeutend lädiert, das V.-Gefühl aber aufrechterhalten. Diesbezüglich wurden unsere Kenntnisse seitens Browder und Gallogher (1948) durch erhebliche Angaben bereichert. In sechs Fällen, als die Hinterstränge im thoracalen Rückenmark Phantomschmerzen zufolge durchschnitten wurden, machte man die Beobachtung, dass wenn auch ein erheblicher (zwei drittel) Teil der Hinterstränge durchschnitten wird, der Tastsinn dennoch funktionsfähig sein kann, hingegen das V.-Gefühl, wie auch der Lagesinn ausfällt. Es ist also eine Parallelität zwischen den beiden Empfindungen festzustellen. Auf Grund unserer Erfahrungen sind wir der Meinung, dass zum Ausfall des V.-Gefühles nicht die Läsion eines bestimmten Hinterstrangteile nötig ist sondern der Ausfall eines Teiles und scheinbar nicht einmal eines besonders erheblichen Teiles der Hinterstrangfasern zur Funktionsänderung der gnostischen Sensibilität führt: der Kranke perzipiert nicht sämtliche einander folgende Reize, die Möglichkeit der zeitlichen Summation schwindet, welche aber — wie bereits erwähnt — ein wesentlicher Bestandteil des V.-Gefühles bildet.

Als eine wichtige klinisch-pathologische Wahrnehmung betrachten wir, dass die Läsion des Hinterstranges nicht unbedingt den Ausfall des V.-Gefühles verursacht. Es ist uns ein Fall mit anatomisch verifizierten Rückenmarks-trauma vorgekommen, in welchen die Hinterstränge restlos zugrundegingen, völlige Bäthyanästhesie, taktile Anästhesie festzustellen war, das V.-Gefühl und auch die Thermoästhesie waren aber, wenn auch in vermindertem Ausmasse erhalten. Wir haben einen Fall von Myelitis beobachtet, in welchem die Hinterstränge nach dem klinischen Bilde in der Höhe des thoracalen Segmentes VII. fast völlig zerstört waren (vollständige Bathyanästhesie, taktile Anästhesie etz.) das V.-Gefühl blieb jedoch erhalten. Diese und ähnliche Wahrnehmungen

sprechen dafür, dass die zum V.-Gefühl führende Erregungszustände *auch* an den Bahnen der Seitenstränge die zentrale Struktur erreichen. Wir nehmen es an, dass der Tractus spinothalamicus anterior in dieser Beziehung vor allem in Betracht kommt, auch schon aus dem Grunde, weil dieser hauptsächlich Fasern mit dickem Kaliber enthält.

Merkwürdig ist auch die Erscheinung, dass im Greisenalter, nach Beendigung des 65 Lebensjahres das V.-Gefühl in einzelnen Fällen in den unteren Extremitäten ausfällt, ohne dass in den übrigen Empfindungen eine Störung wahrzunehmen wäre. Oft schliessen sich Areflexie und eine leichte taktile Hypästhesie dieser Erscheinung an. Ich untersuchte 125 normale Personen über das 65 Lebensjahr aus diesem Gesichtspunkte. Bei dieser Gelegenheit habe ich die eigenartige und noch unerklärliche Erscheinung beobachtet, dass im Senium, wie bei Tabes das V-Gefühl vor allem oberhalb des Os sacrum ausfällt. Bedeutsam ist die Unterscheidung dieser Pallanästhesie und auch der erwähnten Areflexie sowie der taktilen Hypästhesie, da wir sonst leicht uns zur Diagnose der Tabes entschliessen könnten, wo eigentlich nur eine diffuse, nicht hochgradige senile, oder arteriosklerotische Läsion des Rückenmarkes in Erwägung zu ziehen wäre. Über ähnliche Fälle berichtet auch Pearson.

Die spinalen Beziehungen des V.-Gefühles zusammenfassend wollen wir folgendes hervorheben. Der Ausfall des V.-Gefühles spricht vor allem für eine Läsion der Hinterstränge. Diese Erscheinung mag bei der Diagnose betreffs Höhe der Läsion des Hinterstranges samt anderweitigen Störungen der Hinterstrangqualitäten behilflich sein. Im Falle der Unversehrtheit des V.-Gefühles darf die Läsion der Hinterstränge nicht als ausgeschlossen angenommen werden, der Ausfall weist nicht unbedingt auf pathologische Veränderungen im Hinterstrang. In der Diagnostik spinaler Prozesse sind jene Gesichtspunkte stets zu berücksichtigen.

In dem Pons, sowie in der Medulla oblongata sich befindende Herde verursachen die Störung des V.-Gefühles besonders dann, falls sie den Lemniscus medialis zerstören. Wir beobachteten aber die Pallhypästhesie auch bei Wallenberg-Syndrom: an der entgegengestzten Körperhälfte waren nicht nur Hypalgesie und Thermo-Hypästhesie, aber auch Pallhypästhesie festzustellen. Diese Beobachtung weist auch darauf hin, dass Fasern sich auch im Tractus spinothalamicus fortsetzen, die zur Entstehung des V.-Gefühles führen. In spinaler Beziehung haben wir dies schon betrachtet.

Auf Grund literarischer Data, sowie eigener Erfahrungen sind wir der Ansicht, dass die Läsion des Nucleus thalami ventralis beinahe ausnahmslos mit dem Ausfall des V.-Gefühles verbunden ist. An der Sensibilitätsleitungsbahn sind es die Läsionen des Thalamus, welche am beständigsten, beharrlichsten zum Ausfall der Vibration führen, oft zusammentreffend mit einer taktilen Hypästhesie verhältnismässig geringen Grades. Laut unserer Ansicht: falls z. B. Hemihypästhesie bei fortbestehender Vibration wahrgenommen wird,

dann befindet sich die Stelle der Läsion nach Wahrscheinlichkeit *nicht* im Thalamus. Hingegen verblieb das V.-Gefühl in den meisten Fällen der in der corticalen und subcorticalen weissen Substanz entstandenen Läsionen intakt. Bleibt der Thalamus unversehrt, dann bleibt bei Tumoren, bei vasculären Läsionen und traumatischen Einwirkungen, die die sensible Cortex zerstören, das V.-Gefühl regelmässig erhalten, wogegen eine bedeutende Verringerung des Tast- und Lagesinns, des Gefühls der Empfindungslokalisation und Discrimination gleichzeitig zutage tritt. Das Erwähnte wird auch durch neurochirurgische Erfahrungen bekräftigt. So wurden z. B. durch *Evans* die Fälle des *Penfield*-Institutes bearbeitet, in welchen auf Grund verschiedener Indikationen, Ektomie der sensorischen Rindenregion durchgeführt wurde; von den neun Fällen entstand nur in zwei Fällen (Fall 7 und 9) eine Abnahme des V.-Gefühls, in den übrigen Fällen blieb es intakt. Nach unseren Erfahrungen führt eine ausgedehntere Läsion des oberen parietalen Scheitellappens ehestens zur Störung des V.-Gefühls. Ich möchte noch über meine Erfahrung berichten, nach welcher das V.-Gefühl auch nach präfrontalen Leukotomien erhalten bleibt.

Unterschiedliches Verhalten des V.-Gefühls bei thalamicalen und corticalen Läsionen sind für diagnostische Zwecke zu verwerten: Ausfallerscheinung beim V.-Gefühl spricht für eine thalamicale und gegen eine corticale Läsion.

Der Unterschied des V. Gefühls bei corticalen und thalamicalen Herden ist nicht leicht zu erklären. Unseres Erachtens sind zwei Eventualitäten in Betracht zu ziehen. 1. Die sensorische Cortex ist weit ausgedehnter, wie die klassische Neurologie es lehrte. Bekannt ist es doch, dass auf Grund seiner Untersuchungen *Pavlov* bereits i. J. 1911 diesen Standpunkt vertritt. Zu einer ähnlichen Überzeugung ist auch *Dusser de Barenne* auf Grund seiner strychnisierenden Versuchen gelangt: im Zusammenhange mit der Strychnisierung corticaler Regionen, welche das Gebiet der sensorischen Rinde weit überschreiten, erzielte er Paresthäsien. Neuere elektrophysiologische Experimente weisen darauf hin (*Adrian* 1941, *Woolsley* und *Fairman* 1946), dass es bei Tieren zwei sensorische Rindenregenien gibt; neuerdings gelang diese Erscheinung auch bei Menschen aufzufinden (*Rasmussen* und *Penfield*, 1950). Die erste sensible Regenien wird durch den postzentralen Gyrus gebildet; diese Region stellt die kontralaterale Sensibilität dar, doch mit Ausnahme des bicortical-innervierten Gesichtes. Die zweite sensible Regenien liegt hinter dem ersten; dieses Gebiet hängt mit der Sensibilität beider Körperhälften zusammen. Wir nehmen an, dass die Vibration bedeutende Synthese ist nicht oder nicht allein von dem die elementaren Gefühlsempfindungen registrierenden postzentralen Gyrus, sondern von der Unversehrtheit der zweiten sensiblen Region abhängig. Diese ist aber bilateral innerviert. Auch zahlreiche anderweitige Daten der Neurophysiologie und der Neuroanatomie weisen auf die bicorticale Innervation der Sensibilität hin. Durch *Dusser de Barenne* wurde es bewiesen dass

falls eine Seite der sensorischen Region der Rinde der Katze strychninisiert wird, beiderseitige Paresthäsien und Hyperästhesie herbeigeführt werden (1935.) Nach *Berry* und seinen Mitarbeitern verursacht bei der Katze die Reizung an einer Seite des Nervus ischiadicus Elektroaktivitäts-Veränderungen auf beiden Seiten in der sensiblen Rinde. *Penfield* und *Boldrey* erzielten beim Menschen durch Reizung einer Seite der corticalen, sensiblen Region Parasthesien an den beiden Gesichtshälften. *Glees* (1944) wies an Affen nach, dass vom Lemniscus medialis sich Fasern ablösen und durch die Commissura posterior nach dem gegenseitigen Thalamus vorschreiten. Laut Forschungen von *Chang* und *Ruch* gelangen die sich vom Tractus spinothalamicus ablösenden Fasern ebenfalls durch die Commissura posterior in den Nucleus thalami posterolateralis. Damit ist es zu erklären, warum das V.-Gefühl bei corticalen Läsionen im allgemeinen nicht ausfällt, respektive warum diese Ausfallerscheinungen sich nur bei äusserst ausgedehnten corticalen Läsionen zeigen. Laut dieser Auffassung würde das V.-Gefühl eigentlich die bicorticale Innervation bedeuten, wenn auch die homolaterale Innervation mit der contralateralen nicht gleichgestaltet wäre. Mittels Summation vermag sich auch eine schwächere homolaterale Innervation in eine supraliminale umgestalten und zwar auch dann, wenn der contralaterale Weg lädiert ist. Als die zweite Möglichkeit ist es zu erwägen, dass in der Synthese auch der Thalamus eine Rolle spielt, wenn auch nicht auf dem Niveau eines bewussten Erlebnisses. Drei Umstände sprechen für diese Möglichkeit. a) Vibrationsartige Summation ist auch beim Frosche wahrzunehmen. b) Die feinere organische Konstruktion des Thalamus spricht für die im Thalamus stattfindende synthetische Funktion. Den neuesten Forschungen (*Hassler*, 1950) gemäss verfügt der unmittelbar sensible Teil des Thalamus über eine dreifache Schichtung. In der ersten Schichte endigen der Lemniscus medialis sowie die Fasern des Tractus spinothalamicus. In der zweiten Schichte enden hauptsächlich die Neuriten der Zellen der ersten Schichte, in geringerer Zahl ferner sind hier die unmittelbaren Endigungen der Fasern des Lemniscus medialis und des Tractus spinothalamicus. Endlich erhält die dritte Schichte nur Fasern aus der zweiten beziehungsweise aus der ersten Schichte; unmittelbare Endigungen der Fasern des Lemniscus, und des Tractus spinothalamicus sind hier nicht aufzufinden. Diese Konstruktion bildet das morphologische Modell der synthetischen Funktion. c) Endlich wird die Rolle des Thalamus bei der Entstehung des V.-Gefühles auch durch unsere Erfahrung unterstützt. Bei einem an Tumor des Thalamus Leidenden zeigte sich die hyperpathische Irradiation nicht nur auf Schmerz-Eindrücke, sondern auch bei der Vibration: im Falle einer Reizung durch einen Stimmgabel mit einem Durchmesser von cca 0,5 cm empfand der Kranke die Vibration an einer ungefähr Handteller breiten Stelle.

Zusammenfassend kann es festgestellt werden, dass die Synthese des

V.-Gefüls in der Cortex erfolgt, doch spielt dabei der Thalamus ebenfalls ein Rolle, wenn natürlich nicht am Niveau eines bewussten Erlebnisses.

Aus praktischem Gesichtspunkte ist es nicht unwesentlich, dass fehlerhaftes V.-Gefühl auch bei Personen mit sonst durchwegs gesundem Nervensystem vorkommen kann. In zwei unserer Fälle (Professor im 36 Jahr, Beamtin 29 Jahre alt) wurde bei sonst völlig unversehrten sensorischen Funktionen das Fehlen des V.-Gefühles auch nach wiederholten Untersuchungen im ganzen Körper festgestellt. Auf Hysterie verweisende Symptome waren in keinem der beobachteten Fälle vorhanden. In diesen Fällen ist der synthetische Mangel des Nervensystems als Anomalie der Entwicklung zu erwägen.

Zum Abschluss möchten wir noch einige hauptsächlich theoretische Fragen kurz erörtern. Aus der Neurophysiologie ist es uns bekannt, dass im Falle schnell aufeinanderfolgender Reizungen der Rezeptoren eine Verschmelzung der Excitationen (Gefühle) eintritt, wenn die Zeitspanne zwischen den einzelnen Reizen 0,05 Sec nicht erreicht, was 20 Reize pro Sec bedeutet. Bei der Vibration fliessen selbst mehr als 1000 Reize pro Sec nicht zu einem einheitlichen Gefühl zusammen. Diese auffallende Erscheinung findet — meines Erachtens — ihre Erklärung in den Folgenden. Bei der Schwingung der Stimmgabel geraten die gereitzten Rezeptoren nicht zur gleichen Zeit, miteinander, sondern nacheinander unter die Wirkung der Reizung, und das bedeutet soviel, dass die einzelnen Rezeptoren wenn die Stimmgabel eine Frequenzzahl von z. B. 800 besitzt, nicht 800-mal, sondern weit weniger gereitzt werden. Andererseits erfolgt auch unbedingt eine Empfindungsvereinigung, denn falls die Reizung durch eine Stimmgabel von z. B. 800 Frequenzzahl erfolgt, wir nicht 800, sondern weit weniger Schwingungen pro Sec wahrnehmen.

Wir beschäftigten uns auch mit der Frage der Adaptation des V.-Gefühles. Zur genaueren Prüfung dieser Frage, und auch des V.-Gefühles wäre eine elektrisch einstellbare Stimmgabel, deren Frequenz nach Belieben bestimmt werden kann, erwünscht. Ein solches Instrument steht zur Zeit noch nicht zu unserer Verfügung. Soviel konnten wir mit der vorhandenen Stimmgabel Serie feststellen, dass die Zeitdauer der Adaptation beim V.-Gefühl offenbar eine beträchtliche ist, da wir unter regelmässigen Verhältnissen die Vibration stets solange empfinden, als die Schwingung der Stimm-Gabel andauert. Eine erhebliche Steigerung der Adaptation erfolgt unter pathologischen Umständen, vor allem bei Läsionen des Thalamus und des Hinterstranges: der Kranke empfindet am Anfang klar die Vibration, doch signalisiert er das Aufhören der Vibration noch während der Schwingung der Stimmgabel, wenn ein Gesunder die Vibration noch empfindet. Möglich ist es, dass bei Läsionen des Thalamus und des Hinterstranges und selbst wenn die Tastempfindung erhalten oder nur wenig vermindert ist, die Ursache des Ausfallen bei der Vibration darin zu finden ist, dass die schnell aufeinanderfolgenden Reize, infolge der pathologisch gesteigerten Adaptation nicht perzipiert werden. Unter solchen Umständen ist es mög-

lich, dass der Kranke die Berührung der Stimmgabel deutlich empfindet, ist aber nicht im stande die Vibration zu empfinden. Demnach ist der Ausfall oder die Abnahme im V.-Gefühl bei nicht besonders intensiven Läsionen nicht nur mit Ausfall eines bestimmten Systemes, sondern auch durch eine blosse Funktionsänderung zu erklären.

Eine Verkürzung der Adaptationszeit des V.-Gefühles, sowie eine Abschwächung des letzteren (Pallhypästhesie) beobachteten wir bei Kranken, die Schädeltrauma erlitten, vor allem in den unteren, doch vereinzelt auch in den oberen Extremitäten. Und da wir ähnliche Erscheinung bei den Beschwerden von rein neurotischem Ursprunge nicht wahrnahmen, unsere Erfahrung mag zur Unterscheidung posttraumatischer »organischer« und rein neurotischer Zustände beizutragen. Ähnliche Feststellungen wurden durch Goldblatt (1948) gemacht.

Die Vibration — dies möchte ich wiederholt betonen, — ist keine besondere Gefühlsqualität, sondern das Ergebnis der plurirezeptiven zeitlichen und räumlichen Summation der Tastreize. Eigentlich ist es ungenau, wenn wir über V.-Gefühl sprechen, doch wurzelt diese Bezeichnung tief in der medizinischen Terminologie und ihre Beseitigung würde Schwierigkeiten bereiten. Wenn auch diese Bezeichnung weiter gebraucht wird, ist obenerwähntes stets zu berücksichtigen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Phylogenetisch ist das V.-Gefühl wahrscheinlich eine alte Akquisition.
2. Die Ausbildung des V.-Gefühles erfolgt bereits ungefähr im 3 Lebensjahr.
3. Niedrigste Reizschwelle in bezug auf V.-Reize ist bei Tastrezeptoren zu finden. Doch sind unter besonderen Umständen auch die Schmerzrezeptoren geeignet zur Aufnahme der Reize.
4. Die Vibrationsreize werden hauptsächlich durch die A-Fasern geleitet.
5. Der Erregungszustand bei der Vibration ascendiert vor allem an den Fasern des Hinterstranges, doch besteht die Möglichkeit den Seitenstrang zu diesem Zwecke zu benutzen.
6. Der Ausfall des Vibrationsgefühls in den unteren Extremitäten ereignet sich im Senium auch unter sonst normalen Zuständen, vor allem aber oberhalb des Os sacrum.
7. Die Läsion der Zellengruppe des Thalamus ventrolateralis ist mit dem Ausfall des Vibrations Gefühles verbunden.
8. Bei corticalen Lesionen bleibt das Vibrationsgefühl meistens aufrechterhalten.
9. Die Synthese des Vibrations-Gefühles erfolgt in der Cortex, doch spielt dabei auch der Thalamus eine Rolle, wenn auch nicht auf dem Niveau eines bewussten Erlebnisses.
10. Die Vibration ist keine besondere Gefühlsqualität sondern die plurirezeptive zeitliche und räumliche Summation der Tastreize.

LITERATUR

Adrian, : J. Physiol. **200**, 159 : 1941.

Adrian, : The Physical Background of the Perception. Oxford 1946.

Berry, Karl, und Hinzig, : Anat. Rec. **97**, 321 : 1947.

Browder, und Galloher, : Amer. Surg. **128**, 456 : 1948.

Cattel, Mc Kee : Proc. A. R. N. M. D. **75** : 1935.

Chang, und Ruch, : J. Anat. **81**, 140 : 1947.

Dusser de Barenne : Proc. A. R. N. M. D. **274** : 1935.

- Evans*, : Proc. A. R. N. M. D. 354 : 1935.
Gasser, : Proc. A. R. N. M. D. 23 u. 44 : 1943.
Glees, : J. Anat. 78, 113 : 1944.
Goldblatt, : Arch. Neur. Psych. 59, 292 : 1948.
Hassler, : Arch. f. Psychiatrie. 184, 249 : 1950.
Herzog, : Über das Vibrationsgefühl. Dtsch. Z. Nervenheilk. 31, 96 : 1906.
Head, und *Holmes*, Brain. 34, 102 : 1911.
Loecke, : Fortschritte der Neur. 322 : 1942.
Neumann, und *Doupe*, : Brain. 62, 31 : 1939.
Pavlov, : Conditioned Reflexes of Neurology. International Publisher. 1928. New-York
Pavlov, : Vorlesungen über die Grosshirnarbeit. Leningrad, 1935.
Pavlov, Válogatott előadások. Akadémiai Kiadó. 1951.
Penfield, und *Boldrey*, : Brain. 60, 389 : 1937.
Pearson, : Arch. of Neur. Psych. 20, 482 : 1928.
Ranson, : Archiv of Neur. Psych. 26, 1122 : 1931.
Rasmussen, und *Penfiel*, : zit. v. R. Brain : Brain. 73, 468 : 1950.
 Рубин: Н вротатология и психиатрия 3, 64 : 1948.
Sinclair, und *Hinslaw*, : Brain. 73, 224 u. 480 : 1950.
Stein, : Fortschritte der Neur. 1942. 28. Hb. d. Neur. Bd. II. 408.
Weddel, und *Sinclair*, Neurophysiol.: Neur. a. Neurosurg. 10, 26 : 1948.
Weizsäcker, : Hbuch der Neur. Bd. III. 701. Nervenarzt. 35 : 1931.
Woolsey, und *Fairman*, Surgery : 19, 684 : 1946.

ФИЗИОПАТОЛОГИЯ ВИБРАЦИОННОГО ЧУВСТВА

Б. Хораньи

Р е з у м е

1. — Вибрационное чувство филогенетически, наверно, старое присобретение
2. — Вибрационное чувство около 3 года жизни уже развито.
3. — В отношении вибрационных раздражений самым низким порогом возбудимости овладают осознательные рецепторы, но при определенных условиях и болевые рецепторы являются способным принимать раздражения.
4. — Вибрационные раздражения проводятся главным образом волокнами А.
5. — Вибрационные возбуждения продвигаются вверх в первую очередь в волокнах заднего столба, но они могут проходить и в боковом столбе.
6. — В старческом возрасте вибрационное чувство нижних конечностей может выпасть и при нормальных условиях, в первую очередь над крестцом.
7. — Нарушение вентро-латеральных клеток таламуса сопутствует выпадению вибрационного чувства.
8. При корковых нарушениях вибрационное чувство в большинстве случаев сохранено.
9. — Синтез вибрационного чувства происходит в коре головного мозга, но участие и таламус принимает, хотя и не на высоте сознательного переживания.
10. — Вибрация не является особенным качеством чувства, а плюрирецептивной пространственной и хронологической суммацией освязательных раздражений.

THE EFFECT OF THALLIUM AND X-RAYS ON THE ACTION OF ALKALINE PHOSPHATASE

By

S. ZLATAROV and M. HOLLÓ

From the Department of Dermatology and Venereal Diseases, University Medical School, Szeged

In a previous communication [1] it was shown that alkaline phosphatase activity (APA) plays an important role in the development of human hair and that the cessation of enzyme activity results in the falling out of the hair. Thus it deemed of interest to investigate whether in the case when hair falls out on the action of thallium and X rays the enzyme activity also ceases, i. e. does the inhibition of ferment activity constitute a significant factor in the mechanism of the epilating action mentioned above.

The epilating action of thallium is known since 1898. It was first applied in the years following world war I in the therapy of the fungus diseases of the scalp. Concerning the mechanism of its effect Buschke's conception, endorsed also by most other workers, is widely accepted. According to him thallium does not exert its poisoning effect on the hair peripherally, but by means of the endocrine system. Whereas in the case of chronic poisonings it attacks the vegetative nervous system [2, 3]. This assumption is based on the observation that in animal experiments thallium evoked disorders of the endocrine and nervous systems. Truffi [3] on the contrary believes that thallium exerts its effect on the hair directly and locally. This view is supported by the recent investigations of Königsbauer [4], who established that thallium epilation is not influenced by either the extirpation or transplantation of the different endocrine glands nor by denervation. Nothing is known at present of the biochemical mode of action of thallium.

The experiments were carried out by the histochemical method described by Gömöri [5] in 1939 also used in our previous work, the only difference being that the substrate solution was buffered by means of veronal sodium to pH 9 as suggested by *Kabat and Furth* [6] who claim that this exerts an enhancing effect on the intensity of the reaction. However, magnesium sulphate also advocated by these authors, was not added to the solution, as according to our observations it did not contribute to the enhancement of the potency of the reaction. In all cases the time of incubation was two and a half hours. The experiments were carried out in humans, guinea-pigs, white rats and white mice.

The changes induced by *a) thallium, b) the combination of thallium and X rays and c) X rays* were investigated.

a) *Thallium*. The investigations were carried out in guinea-pigs, rats and mice. Young animals were used as thallium is only capable of exerting an epilating effect on young animals as in the case of older ones a dose must be applied which brings about their death [4] before the epilating action ensues. The experiments also showed that experimental animals and controls of the same age should be used as during the development of the hair the APA changes and when the development is arrested it ceases spontaneously [7]. Therefore, in our experiments the mice and rats were always from the same litters, however, the guinea-pigs were not in each case offsprings of the same mothers, but always born on the same day.

According to preliminary experiments carried out in guinea-pigs the papillae, the bulbs and two thirds of the lower portion of the hair and the follicles exhibit a strong enzyme activity in the hair of 2—10 days old animals. The experiments were performed in two days old animals. A solution of 0,1 per cent of thallium acetate was injected subcutaneously under the skin of the back of the animal in a single dose.

To nine guinea-pigs 25—40 mg per kg body weight of thallium acetate was administered. The animals died 2—3 days after the injection. Their hair was not yet loose and the ferment activity in the skin obtained by excision from the back did not vary appreciably from that of the controls.

15 mg per kg body weight of thallium acetate was administered to 12 guinea-pigs. In these the hair began to loosen and fall out on the 5—6 th day after the injection. Then the ferment activity was examined in sections of the skin of the back and in the roots of the plucked hair. The plucked hairs were examined as described in our previous work. The hairs were fixed to a slide by means of a sticking plaster enabling the roots to remain loose and then transferred into the substrate solution. In ten animals the greater part of the hair roots did not exhibit any enzyme activity at all (Fig. 1 B.), in two about one third of the plucked hair showed some activity. These two animals did not either later become completely bald, in their case this phenomenon could only be observed in patches. At the same time the hair of six controls showed strong ferment-activity (Fig. 1 A.). In sections of the skin of the treated animals the cessation of the ferment activity in the hair bulbs and hairs could be clearly detected, whereas in some of the follicles enzyme activity could still be observed. Scattered ferment activity of 1—2 papillae was to be found too. In the controls almost all papillae, bulbs, hairs and follicles demonstrated enzyme activity. In sections of the skin of the treated animals made 2—3 days later when they were already bald the follicles also failed to show enzyme activity, but simultaneously, as a sign of the setting in of regeneration, APA could be detected in many of the papillae. Thus according to these experiments on the action of thallium APA disappears in the hairs of guinea-pigs. It can be seen that for causing epilation

it is sufficient that the enzyme activity should cease in the hair itself as the cessation of APA in the follicles only takes place after epilation has ensued.

From the point of view of the enzyme activity the hair of *rats and mice* differ from that of the guinea-pig. In 8—15 days old animals only the papilla and follicle exhibit ferment enzyme activity whilst the bulb and hair do not.

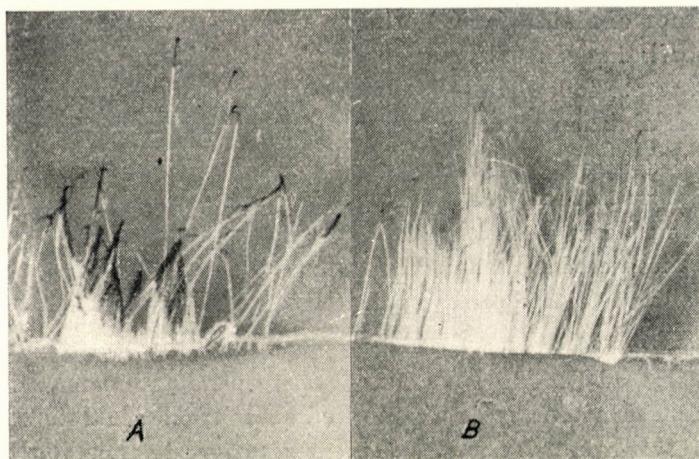


Fig 1. (Three fold magnification)

- A) APA in the hairs of control guinea-pigs
- B) APA disappeared in the hair of treated guinea-pigs

20 mg per Kg body weight of thallium acetate was administered to seven brother-sister matings of nine day old rats. On the 6 th day after the injection the hair began to loosen in the treated animals developing less well than that of the controls and was no more glossy. Then sections of the skin of the back of both treated and control animals were made. In the majority of the papillae of the treated animals the enzyme activity had ceased. The hairs ascended upwards in the follicles whereas the lower part of the follicles merged into the connective tissue under the skin and did not display any enzyme activity. However, in one part of the follicles at the lower pole of the ascending hairs enzyme activity resembling an irregular clod could be observed. In most of the papillae and in the follicles of the skin of the controls marked enzyme activity could be detected. On repeating the same experiment in 7 rats of the same litter the result was similar.

In the experiments carried out in mice 9—10 days old animals of the same litter were used. They were administered 40 mg per body weight of thallium acetate. The age of the animals and the establishment of the thallium dose in the mice experiments were based on the recently reported investigations of Königsbauer [4], according to which 40 mg of thallium per kg body weight

is suitable for the epilation of animals of that age. Our investigations were carried out in 32 animals. Considering that they are in perfect agreement with the observations made in rats, the details are not reported.

In the examined animals, as contrasted with humans, the sebaceous glands also showed phosphatase activity. In mice this was hardly detectable, but in guinea-pigs and rats it was very marked. In the sebaceous glands the enzyme activity did not diminish significantly on applying a thallium dose capable of exerting an epilating effect. In guinea-pigs a dose of 15 mg per kg body weight of thallium acetate followed 4—5 days later by one of 10—15 mg also resulted in a marked diminution of the enzyme activity in the sebaceous glands leading in several cases even to its complete disappearance.

b) *Combined thallium and X ray epilation.* These observations were carried out in nine children 6 to 11 years old who were epilated owing to a superficial fungus disease of the scalp. They were administered 4,8 mg per kg body weight of thallium acetate per os and received an X ray treatment of 275 r on the hairy scalp.

In the case of 8 children the examinations were only carried out either in the loose hairs falling out, or in the plucked ones. In one child, in addition, sections of the scalp were also made. The examinations in the roots of the hairs were carried out 14—18 days after the thallium and X ray treatment when namely the hair began to get loose. The following results could be established : the roots of the fallen out hair were completely devoid of enzyme activity and the greater part of the plucked hairs also failed to display any enzyme activity but in some it could still be detected. This seems quite natural as according to their vitality the hairs do not react quite simultaneously to the epilating action and conceivably they do not all fall out at exactly the same time. In a child two weeks after it had been exposed to thallium as well as X ray treatment the following observations could be made in sections of the hairy scalp : most of the follicles were empty the smaller portion not showing any enzyme activity, the greater one, however, having retained it. The bulbs of a few hairs which could still be observed in the follicles failed to show any enzyme activity.

A few scattered papillae still exhibiting some enzyme activity could be detected, however, we could not reach a decision whether they were already the signs of regeneration, or merely papillae in which the enzyme activity never ceased. The latter seems the more likely as in sections made 3 weeks after the epilation had exerted its effect hardly any such papillae could be found. Simultaneously the overwhelming majority of the follicles failed to exhibit any enzyme activity. In a few places hairs remaining in the follicles could be detected in which case neither the hair nor the follicle showed any signs of enzyme activity.

c) *X ray epilation.* X ray epilation was only carried out on the scalp of one male aged 63 who received 450 r. The loosening of the hair set in three

weeks after the treatment when the plucked roots of the hairs failed to show enzyme activity. At that time as well as 4 weeks after the X ray treatment the sections yielded the same result as could be seen 2 and 3 weeks after treatment in those of the scalp of the child which had received combined epilation (Fig. 2, 3).

With respect to the ferment activity of the vessels of the skin significant differences could not be observed either in man or animals.

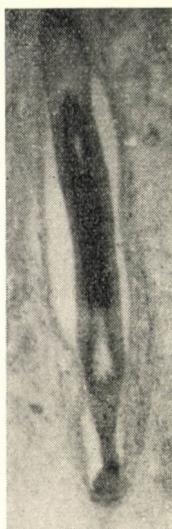


Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

2. APA disappeared in the bulb 3 weeks after X rays.
3. APA disappeared in the whole follicle system 4 weeks after X rays.
4. APA contained in large healthy hair.

The action of thallium on the ferment activity of the internal organs. On the basis of the reports of other authors the conclusion could be drawn that thallium also exerts a damaging effect on APA in the internal organs. These observations were as follows : 1. Buschke and al., detected general disorders of ossification in experimental animals [3], and since the investigations of Robinson and Kay (cit. 6) it has generally been accepted that APA plays a part in the process of ossification, thus any disturbance of this process might be due to the impairment of the enzyme activity.

2. The oestrus inhibiting effect of thallium [3] can also be explained. According to the experiments of Solymoss [8] in the phase of proliferation the glands, and in that of secretion the vessels of the mucous membrane of the uterus show strong APA. It may be that this is the point of attack of the oestrus.

Among all organs, the kidney was examined most frequently and only in a few instances the liver and the small intestines. The investigations were

always carried out in animals whose death was due to thallium poisoning. We attempted to be to a certain extent quantitative by placing the section of the organs into buffered and non-buffered substrate solutions. We can adduce evidence that in healthy animals the enzyme activity is also well detectable in the cortex of the kidney without using a buffering solution. In his original paper published in 1939 *Gömöri* describing his method does not either stress the necessity of applying a buffer solution. We assumed that if only a smaller extent of decrease in activity ensues this may possibly become more outstanding if the substrate solution is not buffered. The results attained in the case of the kidney will be dealt with in detail below. *a)* shows the enzyme activity of the sections prepared with a buffering solution and *b)* those without applying this process. In each case they were incubated for two and half hours.

1—8 mg per kg body weight of thallium acetate was administered subcutaneously to nine about 2 months old rats every 2—4 days in progressive doses. After having received 55—90 mg per kg body weight the animals died between the 26—50th day.

Results :

		<i>a)</i>	<i>a)</i>
2 animals	APA	ceased	ceased
4 animals	APA	only in patches	ceased
2 animals	APA	diffuse weaker	weaker failing in patches
1 animal	APA	marked	diffuse weaker

20 mg of thallium acetate per kg body weight was administered on the first and 14th day of the experiment to three 7 days old rats weighing 7 g. Death set in on the 20th day after the administration of the first injection.

Results :

		<i>a)</i>	<i>b)</i>
2 animals	APA	diffuse weaker	disappeared
1 animal	APA	diffuse weaker	disappeared
1 animal	APA	marked	diffuse weaker

26 mg of thallium acetate per kg body weight was administered on the first and 10th day of the experiment to three 3 days old rats weighing 6 g. They died 13 days after the first injection.

Results :

		<i>a)</i>	<i>b)</i>
3 animals	APA	diffuse significantly weaker	failing in patches

20 mg of thallium acetate per kg body weight was administered on the first and 14 th day of the experiment to two 2 days old rats weighing 6 g., death set in on the 20 th day.

Results :

	a)	b)
2 animals APA	ceased	ceased
40 mg per kg body weight of thallium was administered to 3 two days old guinea-pigs. Death ensued 3—4 days later.		

Results :

	a)	b)
3 animals APA	marked	much weaker failing in patches

According to these results therefore thallium is capable of diminishing the APA, or even arresting it in the kidney (Fig. 5, 6). However, there were also animals in which a significant decrease of the enzyme activity in the kidney could not be observed. These were partly older animals in which death set in early, when they had only received a relatively small dose of thallium, 1,5—4 mg per kg body weight. Also in the case of larger doses failure did not occur if the animals died within 1—2 days after the administration of thallium. Apparently thallium requires a certain time to exert an effect on the APA contained in the kidney just as it does in that of the hair.

In the hitherto examined animals a significant decrease in APA in the epithelium of the small intestines could not be detected. In the endothelium of the sinusoids of the liver considerable impairment of the enzyme activity could, so far, not be observed either. However, the investigations covering this field are not yet advanced enough to deduce final conclusions. In these examinations the substrate solution was buffered, as otherwise neither the intestines nor the liver gave any reaction.

In *in vitro* experiments the inhibiting effect of thallium could not be detected. In some of these experiments the deparaffined sections were kept for 4—6 hours in thallium acetate solutions of different concentrations before determining the APA, in others the thallium was placed into the substrate solution. In human serum the diminution of the enzyme activity could not either be observed by adding thallium acetate of different concentrations and allowing it to stand at room temperature for 2—3 hours and then examining the enzyme activity by Bodansky's method, modified according to Langemann [9].

Discussion

It can be seen that the epilating action of thallium and X rays exerts a severely damaging effect on the APA contained in the human and animal hair, even bringing about its complete disappearance. Therefore the conclusion can be reached that this biochemical process plays a role in the mechanism of epilation. Thallium also exerts a strong inhibiting influence on the enzyme activity in the kidney. It can most probably be assumed that in other as yet not examined organs it

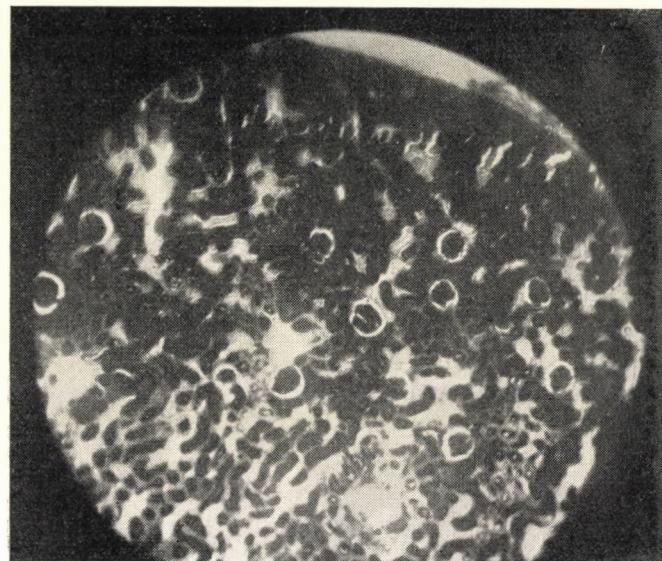


Fig. 5.
APA in the kidney of control rat

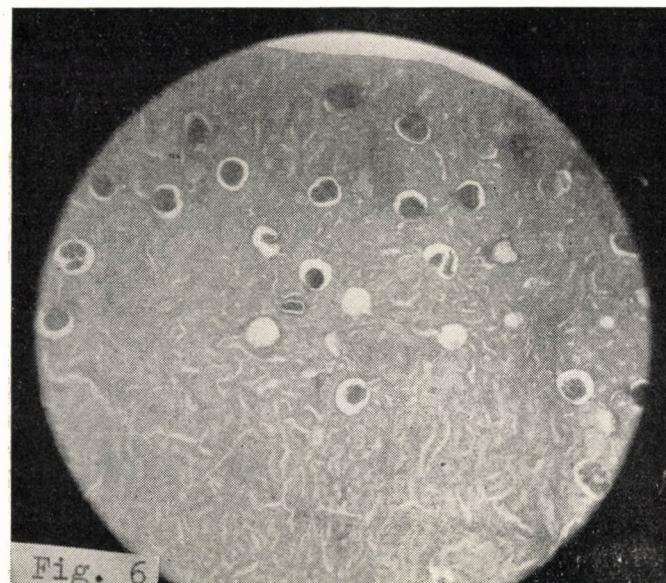


Fig. 6.
APA disappeared in kidney of treated rat

has the same effect. According to this the theory may be advanced that the neuro-endocrine disorders described by Buschke and co-workers are the result of similar biochemical alterations, thus not causing epilation, but only being associated with it.

Thallium does not inhibit enzyme activity to the same extent in every organ, this may perhaps be due to the fact that the chemical structure of the alkaline phosphatase of the different organs is not identical.

The fact that *in vitro* thallium does not inhibit enzyme activity furthermore that a certain amount of time must elapse before it exerts its effect and finally that not every animal the death of which was due to poisoning with thallium showed failure of enzyme activity leads to the conclusion that thallium does not exert^a a direct action on APA, but only an indirect one, i. e. first other chemical alterations must take place which are then responsible for the inhibition of the enzyme activity. The same holds good for the influence exerted by X rays as in this case also a longer period must elapse — 2—4 weeks — till the enzyme activity disappears. The experiments in progress seem to support this assumption.

Thallium is almost exclusively applied by dermatologists. However, as it is a substance exerting a radiomimetic action investigations dealing with its mode of action can be considered to be of general interest. The more so since one of the main lines of tumor investigations involves the study of substances exerting radiomimetic action.

SUMMARY

On applying subcutaneous injections of an epilating dose of thallium acetate in the hairs of guinea-pigs and in the follicles of mice and rats significant damage of the alkaline phosphatase activity, or even its complete disappearance could be observed. The same results could be detected in human hair on employing an epilating dose of X ray treatment and on the combined action of thallium and X ray epilation. In guinea-pigs and rats a single epilating dose of thallium does not influence the enzyme activity of the sebaceous glands. In guinea-pigs a repeated administration of the epilating dose also causes strong damage to the ferment action. In the kidney thallium can also effect significant damage to the enzyme activity, even leading to its complete disappearance. *In vitro* thallium does not inhibit alkaline phosphatase activity.

ДЕЙСТВИЕ ТАЛЛИЯ И РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЕ

С. Златоров — М. Холло

Р е з ю м е

Авторы в своих ранбших работах доказали, что активность щелочного фосфатаза человеческого волоса прекращается при выпадении волос. Гистохимическим методом по Гемери доказано, что у человека после применения эпилияционной дозы X лучей или после комбинированной таллий + рентгеновской эпилиации в луковице выпадающих волос энзимная активность через 2—3 недели прекращается. Тоже самое обнаружено и у свинок на 6 день после подкожного введения уксусного таллия в дозе от 15 мг на килограмм веса. У мышей и крыс в волосах активности щелочного фосфагаза нет, она обнаружается

только в фолликулах. На 7 день после подкожного введения уксусного таллия в дозе от 20 мг на кг веса у крыс и 40 мг на кг веса у мышей, обнаружилось резкое нарушение активности энзима фолликула. В почке некоторых крыс, погибших вследствие отравления таллием, резко нарушилась активность фермента, а в большинстве животных активность фермента в почке прекращалась.

Таллий *in vitro* на активность щелочного фосфатаза не влияет.

REFERENCES

1. Holló and Zlatarov : Bőrgyógy. Szle. **5**, 97, 1951.
2. Jadassohn : Handbuch f. Haut- u. Geschlechtskr. XIII/1, 247, 1932.
3. Jadassohn : Handbuch f. Haut- u. Geschlechtskr. V/1, 239, 1930.
4. Königsbauer : Arch. f. Derm. u. Syph. 190, 1, 1950.
5. Gömöri : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **42**, 23, 1939.
6. Kabat and Furth : Am. J. Path. **17**, 303, 1941.
7. Johnson, Butcher and Bevelander : Anat. Record **93**, 355, 1941.
8. Solymoss : Kísérletes Orvostudomány **2**, 167, 1950.
9. Langemann : Schweiz. Med. Wschr. **79**, 139, 1949.

CONTRIBUTIONS À LA PATHO-MORPHOLOGIE ET PATHOCHIMIE DE LA MALADIE DE WILSON-WESTPHAL-STRÜMPPELL

Par

IRÉN JAKAB et MÁRTA PÁNCZÉL

Travail de la Clinique des maladies nerveuses et mentales et de l'Institut de chimie médicale de l'Université de Pécs, Hongrie

Jusqu'à présent on n'a pas réussi à caractériser de manière satisfaisante les troubles du métabolisme dans la maladie de Wilson-Westphal-Strümpell (Wilson-pseudosclérose = W.-ps.). Plusieurs auteurs ont pensé à un trouble du métabolisme minéral. On a trouvé le taux du cuivre augmenté dans le foie et les noyaux centraux de plusieurs cas de W.-ps. (*Rumpel, Haurowitz, Gerlach, Kirch et Werthemann*). La teneur en cuivre élevée a été constatée aussi dans le sang (*Glazebrook*, 2 cas) et dans l'urine (*Mandelbrote* et ses coll., 1 cas). Récemment *Cumings* a trouvé un décalage entre, d'une part, la teneur en cuivre et en fer du foie et du cerveau des sujets atteints de W.-ps. et entre, d'autre part, les valeurs trouvées dans des autres maladies du foie et chez des individus normaux.

Voici l'histoire de notre malade au sujet duquel nous avons complété les recherches cliniques, anatomiques et histologiques par le dosage du cuivre et du fer.

Le malade P. B., né le 10. II. 1931., fut interné à la clinique le 21. X. 1948. Il est mort le 20. III. 1949. Le diagnostic clinique fut établi sur un syndrome extrapyramidal, hypertonico-acinétique avec des contractures, sur les signes cliniques de cirrhose hépatique et sur la présence de l'anneau cornéen de *Kayser-Fleischer*, constaté au biomicroscope. *Takáts* et *Brand* ont montré par des recherches histo-chimiques que l'anneau cornéen était constitué chez notre malade par un dépôt de sels de cuivre liés probablement à des substances lipoides. Un facteur héréditaire n'a pas pu être démontré. Contrairement à la majorité des malades rapportés dans la littérature, qui ont eu de nombreux frères, notre malade n'a eu que deux frères. L'un issu d'une grossesse de 6 mois était mort-né, l'autre est né aux septième mois de la gravité et n'a vécu que deux semaines. Son grand-père paternel est mort aliéné et sa grand-mère a souffert de calculs biliaires, dont elle est morte. Notre malade est le second enfant parmi ses frères. Il est né dans le huitième mois de la grossesse. Sa maladie est devenue manifeste à l'âge de 13 ans, et cela par des contractions passagères de l'index et du troisième doigt de sa main gauche, qui reprenaient plusieurs fois la journée; dans les jambes aussi des contractions intermittentes se produisirent. Sa parole s'est transformée en un brouillage presque inintelligible. Il a eu — une seule fois dans la vie — une crise épileptique avec perte de connaissance. Compte tenu de ses études scolaires un affaiblissement démentiel a pu être établi. A l'âge de 17 ans son âge mental, d'après *Binet-Simon*, était 10,8 ans. Il était querelleur et euphorique.

Autopsie (inst. d'anat. path., prof. *Entz*): Foie diminué de poids (950 g), d'un aspect macroscopique et microscopique correspondant à une cirrhose lobulaire. Adhésions pleurales du côté droit, bronchite et bronchiolite purulente diffuse et oedème pulmonaire, dégénérescence parenchymateuse du cœur et des reins.

Le poids du cerveau a été 1150 g avant la fixation. Pour les analyses chimiques et pour une partie des coupes histologiques nous avons utilisé des morceaux de cerveau pris avant la fixation au formaldéhyde. Après la fixation, nous avons constaté sur les deux hémisphères l'anomalie de gyration connue sous le nom de fente simienne.

A gauche, la partie antérieure du sillon interpariébral (fig. 1., *sip₁*) prend son origine du sillon central postérieur (*scp*) et parcourt un chemin oblique d'environ 3 cm vers la scissure

interhémisphérique. Le sillon profond en forme d'un arc qui délimite la marge supérieure de la circonvolution angulaire est la partie postérieure du sillon interpariéital (fig. 1, et 3, Sip_2). La scissure pariéto-occipitale (Fpo) se termine au lieu le plus médian du Sip_2 . Le sillon temporal supérieur (Sts) présente une bifurcation au-dessous de la circonvolution angulaire. Sa partie inférieure s'annexe à un sillon, lequel s'étend en direction verticale jusqu'à la surface basale (To), séparant ainsi le lobe temporal du lobe occipital.

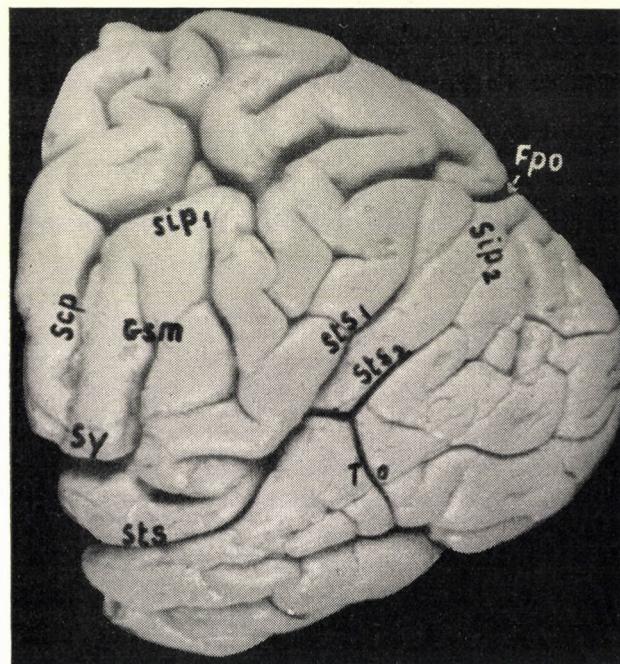


Fig. 1. Vue latérale de la région pariéto-occipitale gauche.

Sur la surface externe de *l'hémisphère droit*, la branche terminale ascendente de la scissure de Sylvius (fig. 2, Sy) est d'une longueur de 2 cm environ. Une branche ascendente ($Stsa_1$) du sillon temporal supérieur (Sts), parallèle à la scissure de Sylvius et le sillon postcentral (Scp), atteint, sur une petite circonvolution située dans la profondeur, le sillon interpariéital au point même du débouchement de la scissure pariéto-occipitale (fig. 2 et 3, Fpo). Le sillon temporal supérieur émet aussi une branche postérieure ascendente ($Stsa_2$), et se bifurque derrière celle-ci à une branche horizontale d'environ 2 cm longeur et une branche descendante plus courte. Ainsi la circonvolution angulaire a une situation plus postérieure, que d'habitude, s'étendant au tour de la branche ascendante postérieure du sillon temporal supérieur. Le sillon qui délimite la marge postérieure de la circonvolution angulaire correspond à la portion postérieure du sillon interpariéital (Sip). Ce dernier traverse perpendiculairement la scissure pariéto-occipitale et continue son trajet encore sur une distance d'environ 2 cm au-dessus de cette intersection en direction orale et vers la ligne médiane (Fig 2 et 3).

Sans avoir l'intention de discuter, du point de vue des maladies héréditaires, le problème des anomalies de gyration, nous attirons l'attention sur cette observation. Ceci nous paraît avoir d'autant plus de l'intérêt que déjà *Környey* a trouvé une scissure simienne (unilatérale) dans un cas de W.-ps.

Sur les coupes frontales du cerveau, le noyau caudé et le putamen, ainsi que le noyau dentelé montrent une consistance plus molle et ils sont de couleur rougeâtre. Mais nous ne voyons nulle part de ramollissements circonscrits.

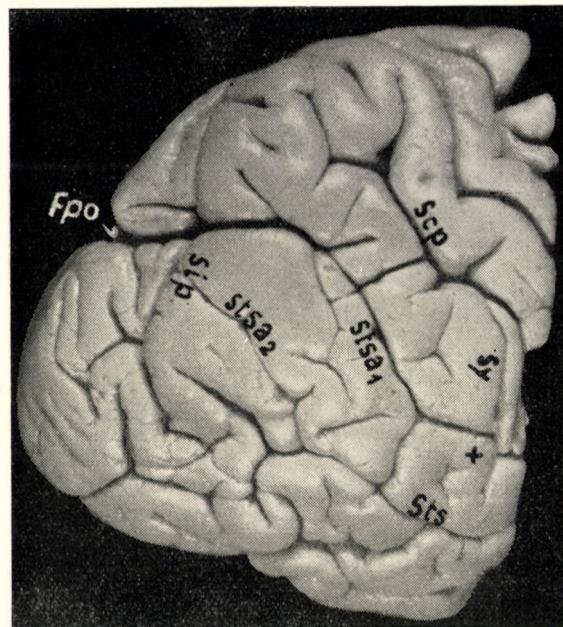


Fig. 2. Vue latérale de la région pariéto-occipitale droite. A l'endroit marqué par une croix +, la branche qui émane oralement de la partie antérieure ascendante du sillon temporal supérieur n'atteint pas la scissure de Sylvius ; c'est seulement une impression vasculaire sur la surface de la circonvolution mince laquelle sépare ces deux sillons, qui donne l'impression d'une continuité sur la photo.

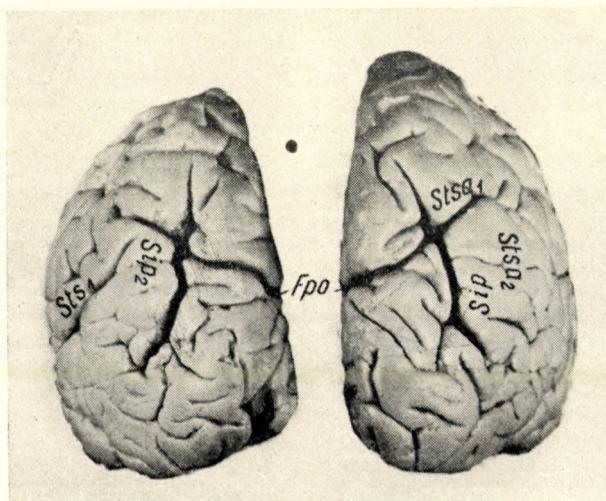


Fig. 3. Vue postérieure des lobes occipitales.

Nous avons utilisé la majorité de l'hémisphère cérébral et cérébelleux gauche pour le dosage du cuivre et du fer. Pour les coupes histologiques nous avons utilisé surtout des parties de l'hémisphère droit.

Du point de vue *histologique*, le diagnostic fut établi en premier lieu sur la présence d'un grand nombre de cellules d'Alzheimer. Dans l'insula, les nucléoles de certaines cellules d'Alzheimer sont colorés métachromatiquement par la toluidine, d'une couleur rose. Des formes intermédiaires entre macroglie et noyaux d'Alzheimer sont nombreuses. Autour de quelques noyaux d'Alzheimer des granules pigmentaires vertes s'arrangent en fins prolongements. Il est donc possible que ces cellules soient d'origine oligodendrogliale. Nous n'étions pas en mesure d'identifier avec certitude des cellules d'Opalski, du même que nous avons vu des grands corps plasmatiques finement granulés et vacuolisés, puisque ces corps plasmatiques sont dépourvus de noyaux, en même temps que le protoplasme de quelques cellules nerveuses présente une structure pareille. La plupart des cellules nerveuses sont altérées, leur corps plasmatique présente une coloration pâle, le plus souvent granulé, et les éléments chromatiques de leurs noyaux ayant une coloration pâle aussi. Nous considérons ces altérations pour l'effet de l'état toxique terminal et pour cette raison n'y attachons pas d'importance pour le processus pseudosclérotique même. Les cellules oligodendrogliales et les astrocytes montrent une prolifération diffuse. La discrépance entre l'altération de l'oligodendroglie et des astrocytes, d'une part, et l'état normale de la microglie, d'autre part, — fait sur lequel Jakab et Környey ont déjà attiré l'attention — est bien apparente dans ce cas, vu l'absence des altérations nécrotiques, altérations qui sont toujours accompagnées d'une réaction microgliale. Nous avons trouvé des altérations pathologiques dans toutes les parties examinées des hémisphères : dans l'insula, le corné d'Ammon, dans la région fronto-polaire, dans les circonvolutions frontales supérieure et moyenne et dans le corps strié. Les altérations sont le plus accusée dans l'insula, le putamen et la tête du noyau caudé. Nous n'avons trouvé aucune altération dans la protubérance, ni dans le bulbe. La substance blanche du cervelet présente sur une surfaces circonscrite un aspect spongieux, cependant toute désintégration graisseuse fait défaut. La raréfaction du tissu nerveux peut être constaté même sur les coupes à congélation. Il s'agit donc probablement d'une imbibition oedémateuse (*Jacob*).

Notre cas représente donc, étant donné l'absence de nécroses cérébrales, le type de W.-ps. décrit d'abord sous le nom de pseudosclérose.

Le tableau suivant rend compte de l'analyse quantitative du cuivre (Cu) et du fer (Fe) contenus dans le cerveau, le foie et le pancréas.

Tableau I.

Analyse quantitative du cuivre et du fer contenus dans les organes du malade P. B. (Wilson-Westphal-Strümpell, type pseudosclérose)
En parenthèse les valeurs moyennes normales selon Cu m i n g s.

L'organe	Substance sèche %	Teneur en eau %	Cendre %	Teneur en Cu mg % de la substance sèche	Teneur en Fe mg %
Cortex cérébral	19,2	80,8 (83,5)	7,2	31,4 (6,2)	24,4 (38,8)
Subst. blanche des hémisphères cérébraux	31,1	68,9 (70,5)	5,6	10,3 (3,3)	15,2 (33,3)
Tête du noyau caudé	26,1	73,9 (83,5)	6,9	29,8 (7,1)	
Putamen	24,1	76,0 (80,3)	7,1	28,2 (9,3)	
Globe pâle	21,3	78,7 (75,4)	6,4	18,5 (14,9)	
Subst. grise du cervelet	18,7	81,3	7,4	29,1	20,5
Subst. blanche du cervelet	27,1	72,9	6,1	9,9	13,8
Noyau dentelé	25,5	74,5	6,1	25,9	
Foie	29,2	70,8 (72,6)	6,6	30,8 (10,7)	115,1 (103,0)
Pancreas	26,5	73,5	6,9	1,9	23,4

Le dosage du Cu fut pratiquée d'après la méthode d'*Eden et Green*, mais non pas à partir de l'organe entier comme dans le procédé original, mais à partir des matières sèches.

Le dosage du Fe fut pratiquée selon la méthode de *Mc Cance et Shipp*. Le degré d'humidité et le contenu en matières sèches fut déterminé de la manière suivante. D'abord nous plongeons les organes dans de l'alcool et évaporons ensuite à la température de 110° la plus grande partie de l'alcool et de l'eau. Le résidu ainsi obtenu est séché à vide à température de chambre et à la pression d'un mm Mercure jusqu'à ce que le poids demeure constant.

En interprétant nos résultats (v. Tableau I), nous devons mentionner que le travail de *Cumings* ne contient pas de donnée sur la teneur en Cu et en Fe du cervelet et du pancréas de gens bien portant. Les teneurs en Cu trouvées par nous dans les autres parties du cerveau et du foie de notre malade dépassent les taux trouvés par *Cumings* chez l'homme normal, excepté la teneur en Cu du globe pâle, qui n'atteint que la limite supérieure de la normale (18.8 mg% selon *Cumings*). La teneur en Fe des parties du cerveau examinées par nous n'atteint même pas la limite inférieure des données de *Cumings* se rapportant aux individus normaux. La teneur en Fe du foie de notre malade correspond à la valeur moyenne normale trouvée par *Cumings* (103 mg%).

Comparant les chiffres fournis par nos propres recherches à ceux donnés par *Cumings* et indiquant la teneur en Cu des organes dans la W.-ps., nous constatons que les nôtres correspondent en générale aux siens et que la teneur en Cu, tout en variant dans une certaine mesure, oscille presque toujours au-dessus des valeurs normales. En ce qui concerne la teneur en Fe il y a un décalage entre nos chiffres et ceux de *Cumings* — lui n'ayant trouvé la teneur en Fe diminuée dans aucune partie cérébrale. Au contraire, dans plusieurs endroits il a trouvé le Fe augmenté par rapport au taux normal. La quantité de Fe contenu dans le foie de notre malade est largement supérieure à la quantité trouvée par *Cumings* chez ses sujets pseudosclérotiques (69.5—71.6 mg% du tissu sec).

Les résultats de *Cumings* et les nôtres indiquent une augmentation de la teneur en cuivre dans certaines parties du cerveau et dans le foie des sujets atteints de W.-ps., tandis que la teneur en Fe ne se comporte pas uniformément. Nous pouvons donc considérer comme une des caractéristiques de la W.-ps. les troubles du métabolisme du Cu. Pour le moment nous ne pouvons pas décider si cela est dû à un trouble essentiel du métabolisme générale, ou bien si cela n'est qu'une conséquence secondaire des lésions préalables du foie ou du système nerveux

RESUMÉ

Dans un cas, typique du point de vue clinique, de W.-ps., nous avons trouvé les altérations histologiques propres à cette maladie, sans ramollissements macroscopiques toutefois. Le cas entre donc dans le sous-groupe «pseudosclérose». Le cerveau montre une fente simienne de deux côtés. La teneur en cuivre du cerveau et du foie est augmentée, leur teneur en fer est diminuée dans le cortex et dans la substance blanche du cerveau, tout en étant normale dans le foie. L'augmentation de la teneur en Cu concorde avec les données de la littérature et doit être considérée comme caractéristique de la W.-ps.

LITTÉRATURE

- van Bogaert, et Willocx* : Rev. Neur. 66, 461. (1936).
Brand, et Takáts : Graefes Arch. f. Ophthalmologie. 151, 391 (1951).
Cumings, : Brain. 71, 410. (1948).
Eden, et Green : Biochem. Journ. 34, 1202. (1940).
Gerlach, cité : Volland, : Med. Mschr. Stuttgart. 3/4, 246. (1949).
Glazebrook, cité : Mandelbrote, Stainer, Thompson and Thurston : Studies on copper metabolism in demyelinating diseases.
Haurowitz, cité : Volland, : Med. Mschr. Stuttgart. 3/4, 246. (1949).
Jacob, : Arch. f. Psychiatr. 186, 327. 1951.
Jakab, et Környey : Mschr. f. Psych. u. Neur. 116, 193. (1948).
Kirch, cité : Volland, : Med. Mschr. 246. 1949.
Környey, : Z. Nervenheilk. 108, 39. 1929.
Mandelbrote, Stainer, Thompson and Thurston : Brain. 71, 212. 1948.
Mc Cance, et Shipp : The chemistry of Flesh Foods and their Losses on Cooking.
M. R. C., S. R. S. 187, 39. 1930.
Rumpel, : Dtsch. Z. Nervenheilk. 49, 54. 1913.
Volland, : Med. Monatsschrift Stuttgart. 4, 426. 1949.
Wertheman : Verh. Dtsch. Path. Ges. 26, 186. 1931.

ДАННЫЕ К ПАТОМОРФОЛОГИИ И ПАТОХИНИИ БОЛЕЗНИ ВИЛСОНА.

И. Якаб и М. Панцел:

Резюме

В клиническом случае псевдосклероза Вилсона при патологоанатомическом исследовании обнаружили кроме отсутствия размягчения типичные гистологические изменения, значит этот случай принадлежит к подгруппе псевдосклероза. В мозгу на обеих сторонах имеется обезъянная борозда. Содержание головного мозга и печени в меди оказалось повышенным. Содержание коры и белого вещества в железу понижено, а печени нормальное. Повышение содержания в совпадает с литературными данным, поэтому типично на псевдосклероз Вилсона.

DATA ON THE PATHOLOGY OF PYOGENIC INFLAMMATION

I.

The Role of Histamine in Pyogenic Inflammation and the Effect of Antihistaminics on its Course

By

G. PETRI, J. CSIPAK, A. KOVÁCS and M. BENTZIK

From the I. Department of Surgery and the Institute of Pharmacology of the University Medical School Szeged, Hungary

Th. Lewis was the first to attribute to histamine an important role in the interpretation of the initial phenomena of inflammation. More recently *V. Mennkin* has pointed out repeatedly that biochemical factors concerned in the mechanism of inflammation are not identical with this substance. Recent investigations of *Halpern* and his associates have thrown a new light on this much disputed subject establishing the deleterious effect of synthetic antihistamine on rabbits infected with *Salmonella typhi murium*. These facts again raise the question of a possible histamine effect in inflammation, the more so since *Jancsó* has established the inhibitory effect of antihistamine substances on reticuloendothelial activity and has interpreted this fact as being due to the inhibition of histamine liberation, or in his terms to the »physiological activator of the RES«.

In order to approach the problem from this new aspect a systematical investigation was attempted. It was found advisable to use instead of the practically rare *Salmonella*-infection, the most common type of a pyogenic local inflammation. We planned to investigate the effect of synthetic antihistaminics:

1. on inflammatory leukocytosis,
2. on the local histamine liberation involved,
3. on the clinical symptoms of inflammation,
4. on the histological phenomena of inflammation.

Methods

The experiments were carried out on 103 rabbits weighing 2–2,5 kg. The inflammation was produced by a 24 hours old standard bouillon culture containing 1000 million germs of *staphylococcus aureus* (Walker) pro ml. (1 ml. of this material injected subcutaneously resulted in a well circumscribed inflammation.)

The leukocyte count was determined in the routine manner by the same investigator using for each animal the same pipet.

The synthetic antihistamine substances—30 mgr/kg body weight of Phenergan (RP 3277), or 10 mgr/kg body weight of Neoantergan (RP 2786) respective-

ly — were administered subcutaneously every six hours to ensure a continuous serum level.

In order to demonstrate the local liberation of histamine the Indian ink method successfully used by *Jancsó* and other workers was employed. 10 ml/kg body weight of phenol free Indian ink (Weber) stabilized with a 10 per cent solution of gelatine were injected intravenously to the rabbits. The site of the Indian ink storage indicating the local histamine release was measured at the site of inflammation by the diameter of the black area. Sections stained with haematoxyline and eosine were also prepared from the inflamed area.

Results

1. *The effect of synthetic antihistaminics on inflammatory leukocytosis*

25 control animals were inoculated with staphylococci to study unaffected pyogenic inflammation. Material from the inflamed area was excised at different intervals for histological examination.

The leukocyte figures obtained from samples taken every hour during the first six hours following inoculation showed no remarkable rise. It should be noted that the differential count exhibited no shift to the left during this period. Subsequently the blood cell count was determined daily for a period of seven days. The figures showed a typical increase reaching its maximum about 48 hours after inoculation and later on a gradual drop till the seventh day. The usual shift to the left was pronounced.

In another series of 26 infected rabbits the synthetic antihistamine preparation was administered every six hours during one week. It was striking that the leukocyte count was markedly higher during the first six hours than in the controls. To elucidate this fact the effect of antihistamine on uninfected animals was examined and the establishment made that antihistamine itself was able to produce a transitory leukocytosis during the first hours even in healthy animals.

In the course of antihistamine treatment of infected animals carried out by injections given every six hours for a period of one week it could be observed that the leukocyte count dropped after 24—48 hours in a few instances even below the initial level. In a number of cases the interesting establishment could be made that the depressed leukocyte count rose following the omission of a single antihistamine dose, to drop then almost immediately after the continuous serum level was restored.

The most important observation in this series was the fact that the characteristic shift to the left of the differential count failed to occur in infected animals treated with antihistamine. The comparison of leukocyte values observed in the two groups is shown in Fig. I. and that of the differential counts in Fig. II.

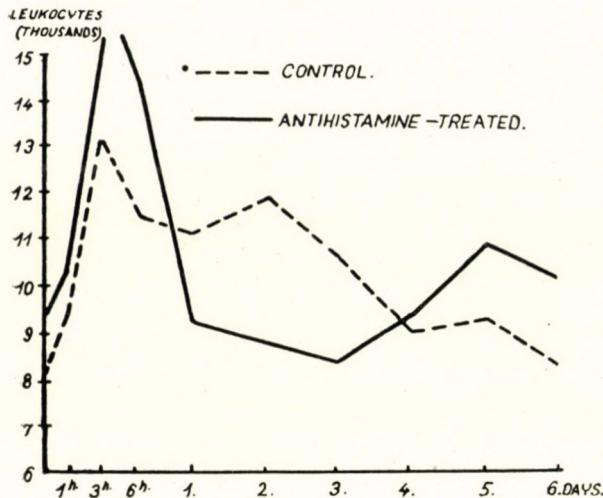


Fig. I.

Leukocyte counts of control animals (infected only) and those of treated with antihistamine. The rise on the first day is due to the proper action of antihistamine and that of the 5-th day is the consequence of the omission of an antihistamine injection

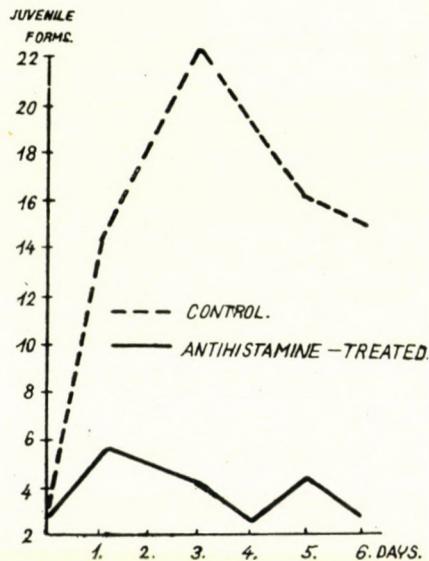


Fig. II.

Comparison of the differential counts of control and of antihistamine-treated animals

For the sake of completeness the behaviour of the leukocyte count was also investigated under conditions in which a standard antihistamine level was

maintained 48 hours prior to inoculation. It is interesting that also in this case leukocytosis developed just as readily as in the controls not treated with antihistamine.

However, the differential blood count differs essentially from that of the controls and whereas in the latter juvenile forms occasionally even amounted to as much as 22 per cent, in the antihistamine group they did not exceed 6—8 per cent.

On the other hand, when administration of antihistamine was only started 48 hours after the inoculation the leukocyte count began to drop as rapidly as in the cases when treatment with antihistamine was begun simultaneously with the inoculation.

With respect to the daily fluctuation of the leukocyte count the data contained in literature differ to a fairly great extent. Considering that the assumed error source had to be the same in both the control and the experimental animals, furthermore as the divergences exceeded appreciably the accepted average of 20 per cent of spontaneous daily fluctuation, the conclusions drawn from leukocyte estimations can be adopted.

2. The effect of synthetic antihistamine on the liberation of histamine in inflammation

It was attempted to demonstrate the assumed local histamine release in inflammation by means of Jancsó's Indian ink method. It is known that the endothelium of the smallest vessels exhibits reticulo-endothelial properties at the site of histamine liberation, i. e. it stores by its phagocytic activity the intravenously injected Indian ink particles. Thus a corresponding black area appears at the site of histamine liberation.

In the control group the colloidal Indian ink solution was injected to the rabbits at various intervals after the inoculation with staphylococci. The result was recorded three hours later, since according to our previous observations so much time is needed for the complete removal from the circulation, i. e. for the maximum local storage. Immediately after the recording the animals were sacrificed for histological examination.

In another group of animals treated in the same way the administration of synthetic antihistamine was started 20 minutes prior to inoculation. The gross difference of the Indian ink storage in the two groups is demonstrated on Fig. III.

In the control group the black area, i. e. the storage attained its maximum diameter when the Indian ink was injected 1/2—1 hour after the inoculation with staphylococci. On the other hand, in the group treated with antihistamine no sign of storage of the ink injected 1/2—1 hour after the inoculation could be

detected at the site of inoculation, or in a few instances a faint small grayish area could be observed.

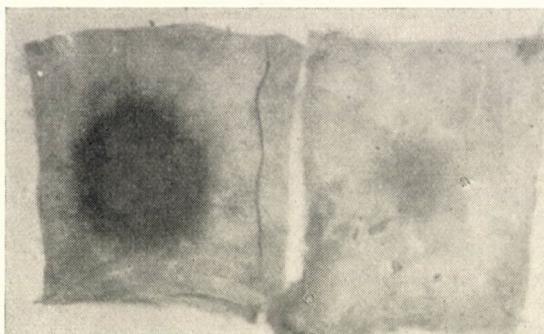


Fig. III.

Storage of Indian ink injected intravenously 1 hour after inoculation. 1. The skin of a control animal. 2. The skin of an infected animal treated with synthetic antihistamine. The storage is in 1. pronounced and in 2. insignificant

On injecting the Indian ink 3, 6 and 9 hours, respectively, after the inoculation the storage observed in the control group decreased gradually, whereas in the antihistamine group on the contrary its size increased distinctly. The Indian ink injected 12 hours, or later after the inoculation did not appear in either group. The decrease of storage in the controls and its increase in the antihistamine group caused a fairly equal extent of storage of Indian ink injected six hours after inoculation. It may be of interest that in 3 and 6 hour experiments carried out in the antihistamine group, a large colourless central area was surrounded by a narrow grayish-black ring on the inflamed skin of the animal.

In another type of experiments the bouillon culture and the synthetic antihistamine preparation were injected simultaneously with the same syringe under the skin of the animals and the Indian ink experiment carried out one hour later. In such cases a colourless area of 5 cm in diameter was surrounded by a 1/2–1 cm wide grayish ring at the site of the injection: also a sign of inhibited liberation of histamine.

The direct effect exerted by the antihistamine preparation on the bacteria was examined too, but no appreciable bacteriostatic action could be demonstrated.

3. The effect of synthetic Antihistamines on the clinical symptoms of inflammation

During the first hour after the inoculation no macroscopic changes developed at the site of infection in the control group. In the course of the second hour the skin turned red, in that of the third an elevated edematous area of 1 cm in diameter appeared reaching in the fourth hour 2–3, and in the fifth

5—6 cm in size exhibiting the characteristics of a recent inflammation. After 24 hours a well circumscribed, purplish red, densely infiltrated inflamed area developed at the site of inoculation. It should be mentioned that the rubor and edematous swelling does not increase considerably after a period of 6 hours of inflammation, whereas the infiltration becomes still more pronounced. Suppuration of the infiltrate occurs during the 4th — 5th day resulting ultimately in bursting through the skin or in being reabsorbed. In our cases complete relief was obtained between the 7th and 10th day.

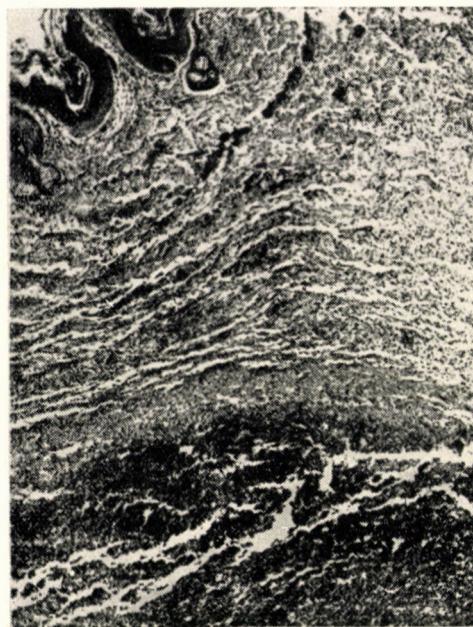
In the group treated with antihistamine the inflamed area was flat and showed no distinct margins exhibiting a red colour over the diffusely infiltrated field. Colliquation did not occur and absorption was postponed for a few weeks.

Marked differences could be observed in the behaviour of the animals of both groups. Whereas the controls tolerated the infection fairly well and the local inflammation did not alter significantly their behaviour, those treated with antihistamine were prostrated, had no appetite, lost weight and their rectal temperature was found to be on the average 2 C° higher than that of the controls. Nevertheless, all the animals—even those treated with antihistamine—recovered sooner or later.

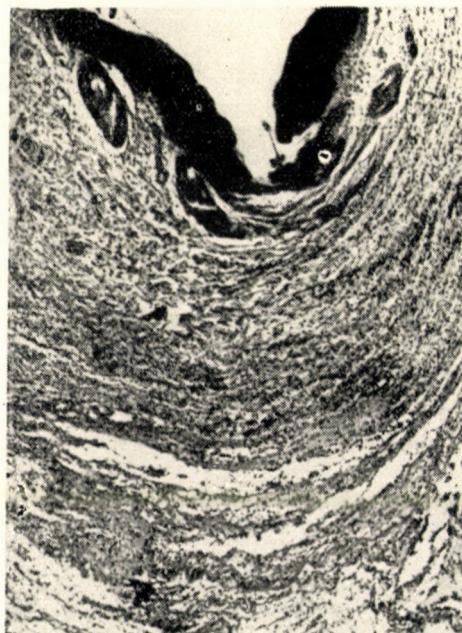
4. The effect of synthetic antihistamine on the histological phenomena of inflammation

It was attempted to trace by microscopic examination the morphological manifestations of the unfavourable influence of antihistamine treatment, described by Halpern and associates, on the base of several hundred slides stained with heamatoxyline-eosine and reviewed by Professor B. Korpássy. It could unequivocally be established that staphylococcus infection, as previously described, elicited on the skin of the animals not treated with antihistamine a well circumscribed infiltration, i. e. typical abscess. The great number of mono-nuclear cells represents one of the salient features of the early infiltration. On the other hand, on each infected animal treated with antihistamine, instead of the abscess, a characteristic, flat, spreading phlegmonous infiltration could be observed. Besides the predominant occurrence of granulocytes the number of reticular elements was negligible in the early infiltration.

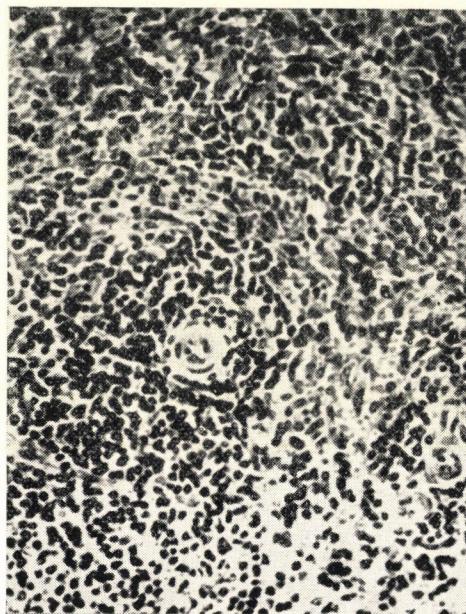
The examination of the spleen of our animals also revealed a striking difference. Whereas the spleen of the simply infected rabbits was found to be normal, the sinus of those treated simultaneously with antihistamine were crowded with blood cells. The granulocytes predominated and the structure resembled entirely to that usually described as a »septic spleen«.



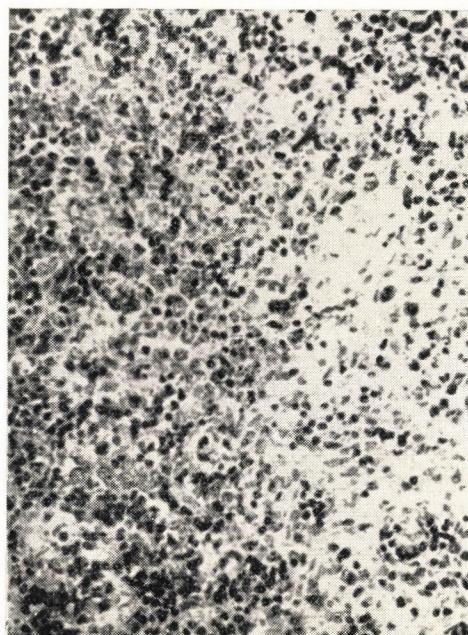
Inflamed skin of a control animal (only infected)



Inflamed skin of an infected animal treated with antihistamine



The spleen of a control animal (only infected). Normal structure



The spleen of an infected animal treated with antihistamine. »Septic spleen«

It is surprising that the septic character of the spleen of the animals treated with antihistamine could already be demonstrated four hours following the inoculation. In cases when the administration of antihistamine was started only twelve hours after the inoculation, a typical abscess developed at the site of infection. The signs of spreading failed. It was conspicuous that even in such cases the septic changes of the spleen could be detected, what is more, epithelial necrosis as well as petechial bleeding in the kidney occurred.

Bacteriological examination of blood samples of animals treated with antihistamine revealed in every instance negative results.* It may be assumed that septic phenomena are due to staphylotoxine and not to septicaemia. Essays with bacterium free bouillon filtrates are in progress.

Slides prepared from the inflamed tissue of control animals exhibited after Indian ink injection abundant storage by the capillary endothelium. In similar experiments carried out with simultaneous administration, of antihistamine, however, the endothelial cells remained free from Indian ink particles.

Discussion

Our experiments revealed that the investigated synthetic antihistamine substances seem to inhibit inflammatory leukocytosis of rabbits infected with staphylococci from a period of 24—48 hours on. Apparently this inhibitory action is correlated to the maintenance of a constant antihistamine serum level. The absence of the usual left shift of the differential count is the outstanding feature of the inhibitory effect.

The Indian ink storage of infected animals at the site of inoculation attains its maximum if the ink was injected 1/2—1 hour after inoculation. Indian ink injections made three, six and nine hours after inoculation revealed a gradually decreasing storing capacity. Injections given 12 hours after inoculation revealed no storage. On the contrary, when the infected animals are treated simultaneously with synthetic antihistamine, the storage of Indian ink injected one hour after inoculation is almost completely inhibited. In contrast to the previously described control group the storage of the Indian ink injected 3,6,9 hours following inoculation tends to increase steadily at the site of the inflammation induced by staphylococci. Injections made after a period of 12 hours caused no storage in either group.

On the base of Jancsó's previous investigations, as well as of those of Biozzi and co-workers the storage of Indian ink should be attributed to the local histamine release. This suggestion is supported by the almost complete

* We are much indebted to Dr. S. Koch, assistant of the Institute of Microbiology, for performing the bacteriologic examinations.

inhibition of storage by antihistaminics during the first hour following infection. The diminishing inhibitory effect of antihistamine on the storage of Indian ink injected later, as compared with the fact of gradually decreasing storage in animals not treated with antihistamine makes it probable that histamine release must cease within the first six hours of pyogenic inflammation even in animals not treated with antihistamine. Thus the increasing storage that cannot be inhibited by antihistamine had to be attributed to some other substance — not to histamine. According to the investigations of *Biozzi et al.* the substance maybe identical with leukotaxine which causes — like histamine-storage of the intravenously injected Indian ink solution without being inhibited markedly by antihistamine. The presence and the nature of leukotaxine as an important biochemical factor in inflammation has been emphasized by *Menkin*.

Our reported experiments suggest that neither histamine nor leukotaxine are liberated in the area of inflammation if twelve or more hours have elapsed since the inoculation. The absence of both of these substances can be explained neither by thrombosis of the perifocal capillary network (*Menkin*), nor by changes of absorption due to capillary spasm (*Földi, Romhányi, Rusznyák and Szabó*) as the ink injected intravenously even 24 hours after inoculation undoubtedly reaches the inflamed area causing a transient black colour of the entire field, but the ink will subsequently be removed by the circulation obviously just owing to the absence of the substances stimulating storage. Hence the inhibitory action of antihistamine treatment manifested after 24—48 hours as a decrease of leukocytosis, and particularly as a lack of the shift of the differential count, cannot be ascribed to inhibition exerted on histamine or leukotaxine. It is probable that the inhibition of another substance — perhaps »the leukocytosis promoting factor« discovered by *Menkin* — by synthetic antihistamine is responsible for these facts. The correlation between antihistaminics and *Menkin's* purified substances will be discussed in a next paper. It should be noted that the inhibitory effect exerted by antihistaminics is more pronounced as regards the shift to the left of the differential count, than the number of circulating leukocytes. The transitory initial leukocytosis evoked by antihistamine is not associated with changes in the differential count.

Hence it can be assumed that in the course of the first hours of pyogenic inflammation progressive liberation of leukotaxine may replace decreasing release of histamine. The end of the latter is represented by the moment in which the storage of Indian ink becomes equal in both the control and the antihistamine-treated animals, i. e. about six hours after the infection had been induced. The scheme of this mechanism is shown in Fig. IV.

Histamine, leukotaxine and the leukocytes represent important factors of cellular defense against local stress, e. g. bacterial invasion, and are closely related to intact reticulo-endothelial activity. It may not be surprising that antihistamine substances the inhibitory effect of which has first been establish-

ed by *Jancsó*, may exhibit an untoward effect even on cellular defense mechanism. The sequels of such a disturbance are illustrated by our microphotographs showing signs of the generalization of a primarily local infection under the influence of antihistamine treatment. (The influence of antihistamine on humoral defense against infection will be discussed in another paper.)

PERIOD. BETH. INDIAN INK INJ. AND INOCULATION.	DIAMETER OF THE SITE OF STORAGE.		CAUSE OF STORAGE	
	CONTROL	ANTIHISTAMINE-TREATM.	HISTAMINE	LEUKO- TAXINE.
0.5 HOUR.	●	—	■	—
1 HOUR.	●	●	■	■
3 HOURS.	●	●	■	■
6 HOURS.	●	●	—	■
12 HOURS	—	—	—	—
24 HOURS.	—	—	—	—

Fig. IV.

Schematic presentation of storage following Indian ink injections given at different intervals after inoculation. Interpretation of the mechanism of storage

On the basis of the findings and the conclusions mentioned above, the following theory considered for the present as a provisional working hypothesis could be advanced :

The local invasion of bacteria causes as a non-specific tissue stimulus prompt local liberation of histamine, which converts (activates) the fix tissue elements (capillary endothelium) into active reticulo-endothelial cells (*Jancsó*). This stage is represented in our experiments by the great number of reticular elements and by the storage of the Indian ink. The cells with their phagocytic activity induced by histamine represent the »first line« of tissue defense. The liberation of leukotaxine occurring one hour later, approximately, stimulates phagocytosis, increases the permeability and promotes owing to its chemotactic effect the migration of leukocytes through the wall of the capillaries and thus represents by contributing to the development of the perifocal leukocyte wall the »second line« of local tissue defense (rubor, edema, augmented infiltration,

increasing storing capacity in spite of antihistamine dosage). The increase of the number of circulating leukocytes fails at this early stage of inflammation. Leukocytosis occurring in the later period may be due to Menkin's »leukocytosis promoting factor« (marked leukocytosis and shift to the left in the differential leukocyte count, increasing perifocal cellular infiltration). Rubor and edema are not augmented any more at this stage. Suppuration appearing around the 4th day is already followed by the reparative process. (The reported investigations are dealing in the first place with the initial stages of inflammation and furnish no evidence concerning other biochemical factors, or substances treated by Menkin.)

Owing to the inhibitory effect exerted by synthetic antihistaminics on the factors concerned in the local response to bacterial invasion, the outlined process is assumed to undergo the following modification :

Because of the inhibition of the initial release of histamine, activation of the capillary endothelium is lacking, i. e. the »first line« will be overcome without effort. The moderate inhibition exerted by antihistamine on leukotaxine may impair also the effectiveness of the »second line«.

The inhibition of the »leukocytosis promoting factor« may also add to the loss of protection. It seems that the primary inhibition of histamine activity alone is sufficient to bring about the signs of generalization, i. e. the fate of infection will be decided as early as the first two hours of bacterial invasion. The fact that antihistamine administration started only 12 hours after the onset of infection did not reveal local signs of spreading, points to the importance of the initial defense mechanism represented by histamine and probably by leukotaxine. On the other hand, the septic symptoms in remote organs — even in these cases — suggest that the local tissue defense mechanism is not adequate to prevent the untoward sequels of infection.

We believe that the important part played by histamine in inflammation cannot further be denied. Our experiments may throw a new light on the interesting findings of *Halpern* and his coworkers.

It may be suggested that in clinical practice synthetic antihistaminics should be employed with caution in cases of simultaneous pyogenic infection until clinical observations will clear these facts also in their relations to human pathology.

SUMMARY

1. Leukocytosis and particularly the shift to the left of the differential count of rabbits infected with staphylococci can be inhibited by synthetic antihistaminics.
2. Indian ink injected intravenously prior to the elapse of twelve hours will be stored in the inflamed area. The storage usually attains its maximum if the ink was injected $\frac{1}{2}$ —1 hour after the inoculation and decreases gradually when the ink was given at a later period. The storage can be prevented by antihistamine administration during the first hour after inoculation, but increases steadily when the ink was injected later. It may be assumed that the storage being

due in the course of the early hours to histamine liberated at the site of inflammation, should be later ascribed to the released leukotaxine. After the elapse of twelve hours following inoculation no storage can be detected.

3. It may be assumed that synthetic antihistamine inhibits also Menkin's »leukocytosis promoting factor».

4. Histological evidence is presented that the usually well circumscribed staphylococcus infection becomes generalized by simultaneous antihistamine treatment as described in the case of *Salmonella* infection by Halpern et al. Bacteriological evidence of bacteriemia could not be established.

5. Prompt liberation of histamine on the onset of bacterial infection may be assumed to form by inducing and improving local reticulo-endothelial activity the »first line» of tissue defense against bacterial invasion. If the histamine effect will be antagonized by antihistamine preparations, the protection offered by histamine action induces generalization of the local infection. Inhibition of other factors elicited by antihistamine may add to this untoward sequel.

6. Antihistamine administration started 12 hours after inoculation exhibits septic changes in remote organs in spite of negative histological findings at the site of infection. This fact may stress the importance of humoral defense besides that of the local protective system.

7. Antihistamine preparations should be employed with caution in clinical cases of simultaneous pyogenic infection until these conditions will be investigated in relation to human pathology.

REFERENCES

1. *Biozzi, Mené and Óváry* : Arch. int. Pharmacodyn. 86 : 335, 1951.
2. *Földi, Romhányi, Rusznyák and Szabó* : Kísérletes Orvostudomány, 2 : 173, 1950.
3. *Halpern, Dumas and Reber* : C. r. Soc. de Biol. 143 : 1563, 1949.
4. *Jancsó* : Nature, 160 : 227, 1947.
5. *Jancsó* : Orvosok Lapja, 2 : 28, 1947.
6. *Lewis* : The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses, London, 1927.
7. *Menkin* : Lancet, 606, 1947.
8. *Menkin* : Annals of the New York Academy of Sciences, 46 : 789, 1946.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНТИГИСТАМИНА НА ТЕЧЕНИЕ ГНОЕРОДНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Г. Петри, Й. Чипак, Б. Ковач и М. Бенцик

Р е з у м е

Исходя из наблюдений Галперна и его сотрудников изучалось действие синтетических антигистаминов на воспалительные процессы произведенных стафилококками у кроликов. У подопытных животных, напротив неподлежащих лечению контрольных, обнаружилась генерализация очаговой инфекции, произведена действием антигистамина (вместо абсцесса флегмона или септическая селезёнка. Описанное явление обусловлено не бактериемией, а только токсемией. Признаки сепсиса являются обнаруживаемыми уже 4 часа после введения антигистамина.

С 24 часа после инфекции антигистамины тормозят воспалительный лейкоцитоз, но их действие связано с постоянностью количества антигистамина в крови.

Обнаружение местного освобождения гистамина произведено по методу Янчо, т. е. исследованием накопления внутривенно введенной туши в воспалительном очаге. Антигистамины только во первых часах могут тормозить накопление туши, введенной в разные времена начиная с момента инфекции: между 1—9 часов торможение, по сравнению с контролем, является все меньшим. После 12 часов ни в одной группе не обнаружилась накопление туши, обозначавшее освобождение гистамина.

Так-как антигистамины могут препятствовать освобождению гистамина, непрепятствованное накопление туши мы должны привести в связь не с гистамином, а каким-либо другим веществом. Этим веществом, наверно, является лейкотаксин Менькина, который по литературным данным обуславливает с антигистаминами не совершенно тормозяемое накопление туши.

DATA ON THE PATHOLOGY OF PYOGENIC INFLAMMATION

II.

The Effect of the antihistamine substance of the leukocytes on pyogen inflammation

By G. PETRI, J. CSIPAK, A. KOVÁCS and M. BENTZIK

From the I. Department of Surgery and the Institute of Pharmacology of the University Medical School Szeged, Hungary

According to earlier observations dogs desensitized with histamine developed pronounced leukocytosis, whereas suspensions of leukocytes prepared from the blood of these animals showed a marked antihistamine effect in various biological test experiments. For two reasons this finding was unexpected: 1. It is known that neutrophil granulocytes contain a considerable amount of histamine. 2. It seems surprising that the leukocytes playing such a prominent role in defense against infection should contain a substance which according to the investigations of *Halpern and al* as well as to our own recent findings, leads to the generalization of the local infection. Our investigations provided evidence of the same unfavourable effect of the synthetic antihistamines on local infection with *Staphylococci* as was previously described by *Halpern* and co-workers in the case of infection with *Salmonella typhi murium*. We interpreted these findings as an inhibition effected by synthetic antihistamines on the initial local release of histamine and some of the substances described by *Menkin* at the site of the inflammation. Consequently it seemed desirable to check the effect of the natural antihistamine substance of the leukocytes on the pyogenic inflammation by the same methods. Essentially we had to deal with two questions: 1. If any influence will be exerted by the »natural antihistamine substance« on the local histamine liberation in pyogenic inflammation? 2. How will the microscopic picture of the inflammation be altered by this substance?

Methods

In order to demonstrate the antihistamine activity of the leukocytes, leukocytosis was produced in dogs by subcutaneous injection of formaline.

Subsequently suspensions of leukocytes containing 80—150.000 leukocytes pro cmm were prepared from the defibrinated and hemolysed blood of these animals by repeated centrifuging and washing. 1—1,5 ml of these suspensions were administered intraperitoneally to rabbits weighing 2—2,5 kg.

In a further series the effect of the cell-free filtrate of these suspensions of leukocytes prepared by rubbing was also investigated.

The infection was produced by subcutaneous inoculation of 1 ml of a 24 hours old standard bouillon culture containing thousand million germs of *staphylococcus aureus* (Walker) pro ml.

In order to illustrate the local liberation of histamine the routine Indian ink method used by *Jancsó* and others was applied : 10 ml pro kg body weight of phenol free Indian ink (Weber) stabilized with a 10% solution of gelatine was injected intravenously to the rabbits. The size of the Indian ink storage indicating the local release of histamine was measured at the site of inflammation by the diameter of the black area. Sections stained with hematoxyline-eosine were also prepared from the inflamed area.

The antihyaluronidase effect which will be referred to later was examined by the rat limb edema test described by *Kelemen et al.*

Results

1. Effect of suspensions of leukocytes containing the »natural antihistamine substance« on the liberation of histamine.

a) 1—1,5 ml of leukocyte suspensions prepared as described were injected intraperitoneally to rabbits which were inoculated subcutaneously five hours later with 1 ml of the *staphylococcus* bouillon culture.

As has been established in previous experiments about five hours must elapse until the substance exerting an antihistamine effect will be liberated from the leukocytes, i. e. that it should attain its maximum effectiveness. The Indian ink was injected intravenously one hour after the inoculation. The result of the experiment was recorded three hours after the Indian ink had been injected, as in previous experiments this time was required for the Indian ink to be removed completely from the circulation, i. e. for the local Indian ink storage to reach its maximum.

Of 14 experiments carried out in this manner 5 cases did not show even the slightest trace of Indian ink storage, in further 6 cases the storage was very slight — reaching about the same extent as was recorded in our previous experiments with synthetic antihistaminics — finally in 3 cases the suspension did not inhibit the storage, i. e. it proved to be the same as in the controls. (In control experiments Indian ink injected one hour after the inoculation exhibited at the site of the latter a distinct black patch several cm in diameter.)

On injecting the suspensions of leukocytes simultaneously with the bacteria the storage was also minimal, about similar to the picture frequently observed at the administration of synthetic antihistaminics.

b) In order to prove the substantial nature of this antihistaminelike material, cell free filtrates were prepared from the leukocyte suspensions by means

of rubbing with quartz sand and an amount of filtrate corresponding to 1 ml of the suspension was injected together with the bacteria subcutaneously to the rabbits. The experiment with Indian ink was carried out an hour later in the usual manner.

In 5 consecutive experiments it could uniformly be established that in contrast to the pronounced Indian ink storage in the controls, *not the slightest trace of Indian ink storage could be observed*. Thus the effect of the filtrate was still more marked as in previous analogous experiments employing synthetic antihistaminics, inasmuch as it inhibited *completely* the local histamine liberation regarded as the factor responsible for Indian ink storage. (Fig. 1.)

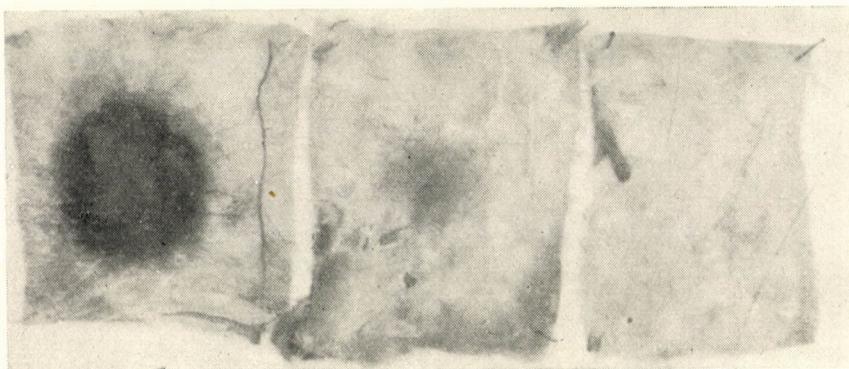


Fig. 1

Storage of Indian ink injected intravenously 1 hour after inoculation. 1. The skin of a control animal (infected only). 2. The skin of an infected animal treated with synthetic antihistamine. 3. The skin of an infected animal treated with leukocytic extract. Storage is pronounced in 1., slight in 2. and absent in 3.

c) If the Indian ink experiment was accomplished 3 or 6 hours after the combined injection of the filtrate and the culture of bacteria, complete failure of storage could be established too, as contrasted with the controls. (It should be mentioned that in analogous experiments with synthetic antihistaminics the extent of storage of Indian ink, injected 3 or 6 hours after the inoculation, showed a gradual increase.)

Anyway the Indian ink storage in the controls should be attributed to the inflammation, as in control experiments neither a solution of saline, nor e. g. the injection of antihistamine alone caused any appreciable Indian ink accumulation. The inhibiting effect of the suspensions of leukocytes cannot be due to the direct injurious action exerted on the bacteria, as in *in vitro* experiments the suspensions of leukocytes or their filtrates did not exert any direct bacteriostatic effect on the staphylococci.

2. *The effect of suspensions of leukocytes on the microscopic picture of the pyogenic inflammation.*

Of the 26 animals treated with suspensions of leukocytes or their filtrates the area of inoculation and the parenchymatous organs of 21 were examined histologically. The animals were sacrificed immediately after recording the Indian ink reaction, i. e. 4 hours after the inoculation. The histological findings were as follows :

In spite of the short period elapsed since the inoculation a phlegmonous diffuse infiltration consisting of leukocytes and lymphocytes over the infected area could be observed. The sinuses of the spleen were highly dilated and besides the masses of red blood cells a large number of granulocytes was also present. The histological picture can thus be considered as identical with that of the »septic spleen«. On the other hand, in the controls a typical abscess developed at the site of the inoculation and the spleen was found to be normal. It may be noted that the signs of the rapidly spreading infection became still more pronounced when the leukocytic filtrates were applied. These differences are illustrated by microphotographs :

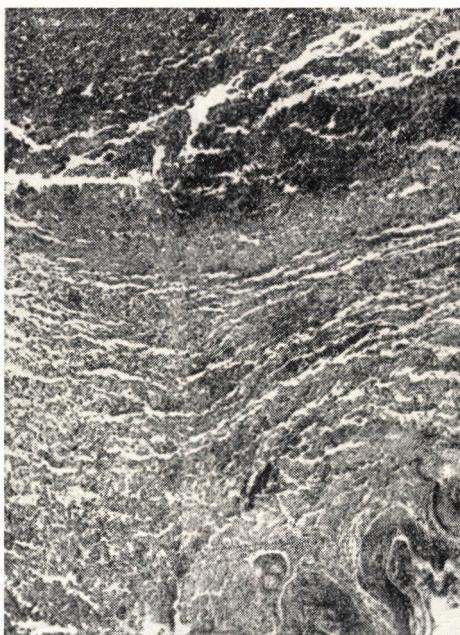


Fig. 2.

Inflamed skin of a control animal (infected only) : typical abscess.

The histological findings are almost identical with those described in our previous paper dealing with the effect of synthetic antihistaminics on the *staphylococcus* infection.

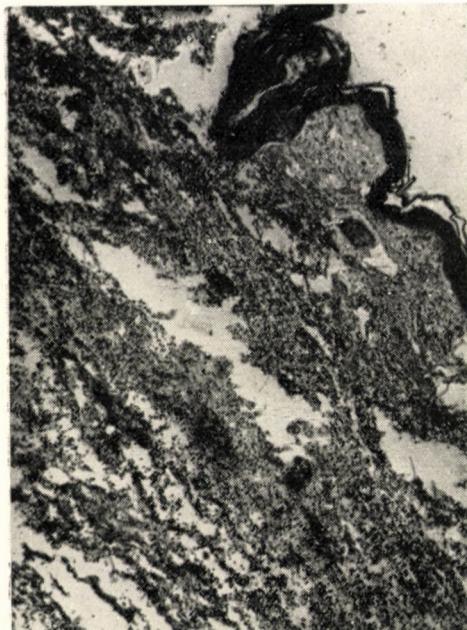


Fig. 3.
Inflamed skin of an infected animal treated
with leukocytic extract: *phlegmone*.



Fig. 4.
The spleen of a control animal (infected
only): *normal structure*.

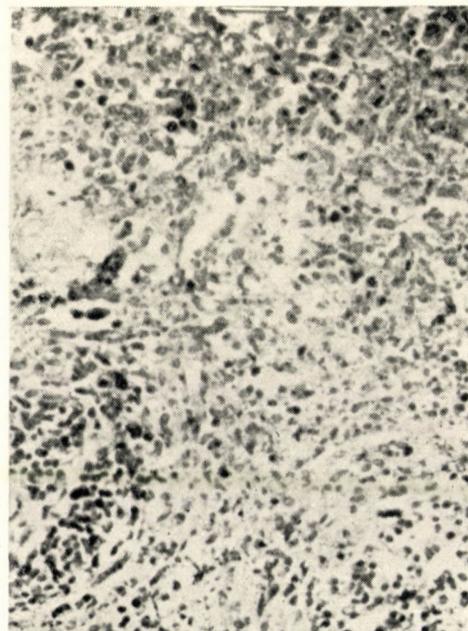


Fig. 5.
The spleen of an infected animal treated with leukocytic extract: »*Septic spleen*«.

The antihyaluronidase effect of leukocyte suspensions

The antihistaminelike action of leukocyte suspensions and of their filtrates has already previously been demonstrated by means of various tests (isolated guinea-pig ileum, histamine aerosol, chemosis test). In addition the anti-histamine character of the action was also examined by means of the hyaluronidase test recently described by Kelemen and co-workers. These authors demonstrated that if hyaluronidase is injected into the plantar aponeurosis of the rat the foot becomes congested and edematous. On carrying out this experiment 5—7 hours after the suspensions of leukocytes or their filtrates, respectively, had been injected intraperitoneally, the effect described above failed to occur indicating that the suspensions of leukocytes or their filtrates exerted an antihyaluronidase action. The fact that the known synthetic antihistaminics have a similar effect in such test experiments provides further evidence that an antihistaminelike effect is involved.

Discussion

These investigations have demonstrated that leukocyte suspensions and their extracts, respectively, are capable of inhibiting completely the local storage of Indian ink injected intravenously 1 hour after the inoculation with staphylococci. In this respect their effect is quite identical to that established in our previous examinations concerning the action of synthetic antihistaminics.

The synthetic antihistaminics on the other hand, show a steadily decreasing capacity of inhibition of storage if the ink is injected between the first and the ninth hour after the induced bacterial inflammation, whereas the suspensions of leukocytes and their filtrates, respectively, *antagonise also during this period to a full extent the local storage of Indian ink at the site of inoculation*.

As was pointed out in our previous paper, the storage of Indian ink during the first hour after the inoculation should be attributed to the locally released histamine, whilst in the subsequent hours it seems to be due to leukotaxine liberation becoming more and more pronounced instead of the gradually decreasing histamine release. Thus the active substance of the leukocytes does not merely *exert an antihistaminelike, but also an anti-leukotaxinelike action*. Owing to technical difficulties involved in the prolonged administration of leukocyte extracts so far no data are available relating to its effect on Menkin's »leucocytosis promoting factor«. According to our experiments in progress with Menkin's purified substance, however, a certain effect of the leukocyte extracts on this factor should also be taken into account.

Our investigations have also shown that the injection of leukocyte suspensions and of their extracts simultaneously to the inoculation, unequivocally

leads to the generalization of the local staphylococcus infection, as has already been established in a previous communication dealing with synthetic antihistamine action and proved by histologic examinations as well. The histological changes are still more severe on the administration of leukocyte extracts than following treatment with synthetic antihistaminics.

We believe that histamine and leukotaxine represent the first and second line of the local tissue defense against infections. Of these, synthetic antihistaminics are only capable of overcoming completely the former and but weakening the latter. It seems reasonable to assume that the leukocyte extracts which are effective against both histamine and leukotaxine provide an increased possibility for the spreading and generalization of an infection.

Obviously the question arises what role such an injurious substance may play in the course of the infection under natural conditions? An adequate answer cannot be offered at present. We demonstrated that neither histamine nor leukotaxine can be detected with the Indian ink method more than 12 hours after inoculation. It can be assumed that the cessation of the histamine and leukotaxine effect should partly be attributed to the agent released 9–12 hours following the inoculation in the perifocal wall of inflammation.

It seems that at this period both histamine and leukotaxine have already fulfilled their task of developing the local protective system. In the subsequent phase of defense possibly Menkin's »leukocytosis promoting factor« may play the decisive role. It might be assumed that the substance released from the leukocytes by counteracting the effect of histamine and leukotaxine, as well as through its antihyaluronidase action, participates in the regression of the initial symptoms of inflammation, thus quasi indicating the end of the early invasive phase of infection.

SUMMARY

1. Suspensions of leukocytes and their simple cell free extracts do not only inhibit the local Indian ink storage during the first hour of the infection but also subsequently. Thus they do not merely exert an antihistaminelike, but also an antileukotaxinelike effect.

2. Suspensions of leukocytes and their extracts render the microscopic signs of the generalized local infection visible already 4 hours after inoculation, exerting in this respect a stronger effect than do synthetic antihistaminics.

3. This agent of the leukocytes—like synthetic antihistaminics—exhibits in the rat limb edema test a pronounced antihyaluronidase activity.

4. The physiological role of this agent in the leukocytes liberated by destroyed cells of the perifocal wall of inflammation may consist of the gradual inhibition of the initial histamine and leukotaxine release at the site of inflammation. Furthermore, by the diminution of the permeability—represented by its antihyaluronidase activity—the substance may put an end to the initial invasive phase of the inflammation.

References

1. Halpern, Dumas and Reber : C. r. Soc de Biol. 143 : 1563, 1949.
2. Jancsó : Nature, 160 : 227, 1947.
3. Kelemen, Iványi and Majoros : Acta Med Hung. 2 : 201, 1951.
4. Kovács, Experientia, 6 : 349, 1950

5. Kovács, Juhász : Experientia, 7 : 272, 1951.
6. Menkin Lancet, 660, 1947.
7. Petri, Csipák, Kovács and Bentzik : Acta Med. Hung. 3 : 347, 1952

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНОГО АНТИГИСТАМИННОГО ВЕЩЕСТВА БЕЛЫХ КРОВЯНЫХ ТЕЛЕЦ НА ТЕЧЕНИЕ ГНОЕРОДНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Г. Петри, Й. Чипак, Б. Ковач, М. Бенцик

Резюме

Суспензии белых кровяных телец и их безклеточный экстракт производят генерализацию местного воспаления, как и синтетические антигистамины (поводом экспериментальной инфекции стафилококками у кроликов). Эти экстракты не только что при экспериментах с гистамин-аэрослом, *chemocis-test*, изолированной кишкой поступают как антигистамины, но они оказывают и действие антигидроалуронидазы (Ковач, Юхас, Келемен).

В воспалительном очаге более резко тормозят накопление внутривенно введенной туши, чем синтетические антигистамины. Это явление объясняется тем, что это вещество белых кровяных тел оказывает не только антигистаминное, но и антилейкотаксическое действие. Таким образом генерализацию стафилококковой инфекции вызывают воспрепятствованием местной защиты тканей. Природное вещество экстракта, подобно тому как и синтетический антигистамин, оказывает действие антигидроалуронидазы.

Можно предполагать, что антигистамины обусловливают септические явления путем выключения местной функции ретикуло-эндотелия, вызванной освобождением гистамина.

Антигистамины, повидимому, тормозят функцию »фактора, вызывающего лейкоцитоз«, играющего роль взаимите, насколько вследствие действия антигистамина сдвиг влево картины крови отсутствует.

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

Les Acta Medica sont publiées sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

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

Acta Medica
Budapest, 62, Postafiók 440.

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement annuel est de 110 forints (\$ 6.50) par volume.

On peut s'abonner à l'Entrepise du Commerce Extérieur des Livres et Journaux »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin-út 2 Compte-courant No. 45.790.057.50.032) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Medica appear in parts of various size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Medica
Budapest, 62, Postafiók 440.

Correspondance with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forints (\$ 6.50) a volume. Orders may be placed with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Account No. 45.790.057.50.032) or with representatives abroad.

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

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

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

Acta Medica
Budapest, 62, Postafiók 440.

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion und den Verlag bestimmte Korrespondenz, zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110— Forint (\$ 6.50). Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest, VIII., Rákóczi-út 5. Bankkonto Nr. 45.790.057.50.032) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

I N D E X

<i>M. Földi—I. Rusznyák—Gy. Szabó: The role of lymph-circulation in the pathogenesis of edema</i>	259
<i>О роли лимпьфообращения в патогенезе отека</i>	259
<i>Ф. Варга : Взаимоотношение использования кислорода, кровообращения и функции почек при гипо- и гипертиреозе</i>	
<i>Relation of oxygen consumption and renal function in hypo- respectively hyperthyreosis</i>	279
<i>I. Palócz—I. Sugár: Einige Angaben über die Harnsteinbildung</i>	285
<i>Некоторые данные к образованию мочевого камня</i>	
<i>B. Horányi: Zur Physiopathologie des Vibrationsgefühls</i>	
<i>Физиопатология вибрационного чувства</i>	321
<i>S. Zlatorov—M. Holló: The effect of thallium and X-rays on the action of alkaline phosphatase</i>	
<i>Действие таллия и рентгеновского излучения на селочной фосфатазе</i>	331
<i>I. Jakab—M. Pánczél: Contributions à la pathomorphologie et pathochimie de la maladie de Wilson-Westphal-Strümpell</i>	
<i>Данные к патоморфологии и патохимии болезни Вилсона</i>	341
<i>G. Petri—J. Csipak—A. Kovács—M. Bentzik: Data on the pathology of pyogenic inflammation I.</i>	
<i>Влияние синтетического антигистамина на течение гноеродного воспаления I.</i> ...	347
<i>G. Petri—J. Csipak—A. Kovács—M. Bentzik: Data on the pathology of pyogenic inflammation II.</i>	
<i>Влияние синтетического антигистамина на течение гноеродного воспаления II.</i> ...	361

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM
HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABITS, A. HAVAS, G. ILLYÉS †, Ö. KERPEL-FRONIUS, I. KÖRNYEY
Ö. RAJKA, I. RUSZNYÁK

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS III.

FASCICULUS 4.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1952

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY-U. 21.

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

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

Acta Medica
Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadó«-nál (Budapest, V., Alkotmány-utca 21. Bankszámla 04.878.111.48), a külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap-Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Bankszámla : 45.790.057.50.032), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

»Acta Medica« выходит отдельными выпусками разного объема.

Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять, по адресу:

Acta Medica
Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

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

Подписная цена »Acta Medica« — 110 форинтов за том. Заказы в стране принимает Akadémiai Kiadó (Alkotmány-utca 21. Текущий счет № 04. 878.111.48), а для заграницы, предприятие по внешней торговле книг и газет »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Текущий счет № 45.790.057.50.032) или его заграничные представительства и уполномоченные.

SCREENING TESTS FOR ANTIRHEUMATIC SUBSTANCES

A PARTIAL CRITICAL SURVEY WITH SPECIAL REFERENCE TO HYALURONIDASE

E. KELEMEN

From the First Department of Medicine, University Medical School, Szeged, Hungary

Two years ago we showed in animals and in man that one of the effects of the reversible general injury caused by heavy doses of salicylate is to mobilize »antiarthritic« adrenal hormones (Kelemen, Majoros and Tanos; Kelemen, Majoros, Iványi and Kovács). We have further attempted to ascertain the nature of these hormones and the amount mobilized but hitherto no definite conclusion has been reached. We found that the amount of the cortisone-active material(s) eliminated through the kidneys, as determined by the method of Cope et al., does not change during the 1–6 days of salicylate therapy (6–9 g daily). It seems reasonable to say that the therapeutic effect of salicylates can hardly be explained in this way.

During these investigations we have tried to find a suitable screening method for substances proposed for the treatment of the so-called collagen diseases. Parkes and Wrigley found that Selye's »formalin arthritis« test in rats is unsuitable for this purpose. This prompted us to report some of our own results.

Only three animal tests will be discussed, with special reference to our hyaluronidase-test. We must, however, mention that the *acute* formalin reaction seemed to be suitable to demonstrate nonspecific antiphlogistic effects in our salicylate experiments. It is important to note that perhaps the major deficiency of the present »screening tests« lies in the fact that all are carried out on *unsensitized* animals.

Circulating eosinophils

The evaluation of the well-known eosinophil response test requires many precautions. It seems to be too sensitive in animals, and is also regulated by unknown factors, other than the hypophyseoadrenal system. Many procedures and many substances (epinephrine, ephedrine, cortisone, ACTH, lyophilized chorion gonadotrophine*, casein*, polypeptides*, salicylate, gentisate, cold stress, warm stress, etc.) caused significant eosinopenia in our intact animals, according to intensity, or dose, even in the hand of an expert.

* In the same doses as ACTH.

Adrenalectomized animals may be used. Salicylate, however, this well known antirheumatic substance, caused significant *eosinophilia* in adrenalectomized rats in all of our experiments. This seems to be one of the further limitations in using this test as a screen. According to our present knowledge, only cortisone-hydrocortisone could elicit eosinopenia after adrenalectomy. Kark and Muehrcke, however, have recently reported the interesting observation (1952) that *in the presence of cortisone* also *adrenaline-eosinopenia* can occur in man, despite complete interruption of the pituitary-adrenal system by total bilateral adrenalectomy.

The electrolytebalance (Vogt), the calibre of blood vessels (Heni and Mast),*the factors of blood coagulation (Kelemen, Majoros and Janovics) all may exert some influence on circulating eosinophils, at least in animals. Different mechanisms are responsible for the effect. Essallier and Wagner recently published the interesting observation that blockage of the R.E.S. by Trypan-blue induces eosinophilia in guinea-pigs and the well-known ACTH-eosinopenia does not develop in this form of R.E.S.-blockage. I note that Jancsó in 1931 observed that several anticoagulants exert a marked inhibition on the storage capacity of the R.E.S., and Godlowski, Kelemen et al. described eosinophilia following pharmacological doses of heparin. Finally, Oláh, Varró, Majoros, Kovács and Bachrach, and Varró et al. discussed the dual, suprahypophyseal-neural, or hypophyseal- humoral regulation of induced eosinopenia.

Many hundred experiments, including serial examinations on the same persons, were made in our clinic using the eosinophil test in man. The mechanism of eosinopenia and the regulation of circulating eosinophils remaining unknown, it is not surprising that results are different.

Best and Samter's excellent report (1951) must be seriously considered when choosing the adequate time to perform this test, and also the importance of diurnal variations must be recognized. It is advisable to enumerate each eosinophil count in 2-4 chambers. As it is further known, therapeutic doses of cortisone do not regularly produce eosinopenia in man. This represents another limitation in using this test for indicating active oxysteroids in blood as well as for screening antirheumatic substances in man. Godlowski's recent interesting opinion (1952) on the fate of eosinophils is as follows. Some of the circulating eosinophils are originated from the epithelial lining cells of the lower parts of the intestinal crypts. These new histological and biological units result from the penetration by the antigenically unsplit protein molecule from the lumen. Hungarian workers (Kádas and Kádas, 1952) seem to agree with this possibility. According to Godlowski's experiments, heparin is the mobilizing agent of

* Mast and Heni's opinion emphasizing the role of vasocalibre has been recently supported by Hitzelberger and Ruppel. We, however, demonstrated in 8 human experiments (with Soltész and Tiszai) that no difference arises in the simultaneously counted eosinophil cell-counts of the two hands, when the one is immersed in cold and the other in warm water.

the tissue eosinophils, whilst it interferes with their destruction by corticosteroids. Panzenhagen and Speirs, however, demonstrate (1952) that eosinophils in the abdominal cavity of mice are uninfluenced by either subcutaneously, or intraperitoneally administered cortisone, and conclude that cortisone does not exert a direct lytic action on eosinophils.

Both the ascorbic acid depletion and the cholesterol discharge tests of the adrenal cortex of animals were found to be too sensitive.

Hyaluronidase limb oedema test in rats

Owing to the inhibitory effect of the wide variety of stresses and substances, the tests influencing different kinds of oedema in animals (Meier, Gross and Desaulles) seemed to be unsuitable for us. We, therefore, prefer our hyaluronidase test (Kelemen, Iványi and Majoros).

200—300 micrograms of highly purified Schering hyaluronidase* are administered in 0,11—0,12 ml. of saline under the plantar aponeurosis of one of the hindpaws of albino rats, weighing 120 to 180 g. A pad-like swelling develops on the dorsal side within 3—4 minutes and the otherwise easily detectable and palpable median fold, beside the distal end of the tibia, fades gradually away. The circumference of the limb increases visibly and palpably. Within 10 minutes the divergence attains its maximum. The other hindpaw is used as control. The next day, or even after 8 hours, the experiment can be repeated on the same paw, and it takes the same course and is similar in extent. We register intensity with arbitrary crosses.

Cortisone was the most potent substance in inhibiting the effect of injected hyaluronidase. In accordance with this, cortisone and hydrocortisone are, at present, the most active therapeutics of rheumatic diseases. The effect of cortisone, however, only developed after a latent period of 12—24 hours, or more. 24 hours after a single injection of 5—7 mg Cortone-Merck has been given per 100 g rat, no hyaluronidase reaction can be evoked for a period as long as 2—5 days. Some other steroids (e. g. DOCA, pregnanalone), given in similar dosage, did not significantly influence the reaction. Single doses of ACTH (Acthar-Armour) exerted a milder, or no, effect in our experiments, and repeated doses are necessary to produce full protection.

It is remarkable that even manifold amounts of *endogenous* adrenocorticotropic available for the tissue fluids 2 weeks after adrenalectomy did not suffice to inhibit the hyaluronidase reaction in our experiments.

* Adequate (pure) preparations only induce a slight hyperaemia, besides the marked oedema of (untreated) animals. The cause of many divergencies in the current hyaluronidase literature lies in the fact that the preparations contain biologically active material(s) other than hyaluronidase. Histamine (200 micrograms) may be used in a similar test, but seems rarely to be the contamination responsible for the marked hyperaemia of crude preparations (see also later). Our Schering preparation contained 150 TRU per mg.

Different non-specific stimuli causing an increase in the *endogenous* cortisone-hydrocortisone metabolism were similarly unable to inhibit this reaction. The same was the case in pregnant rats. The amount of hyaluronidase injected is, however, in the *pharmacological range* and biologically active materials disturb the test.

Salicylate, especially in higher doses, such as 500 mg. pro kg., remarkably inhibits this test. However, it only protects animals in the first 3—10 hours. Sodium gentisate is less effective in preventing the reaction than salicylate. Even 1000 mg per kg body weight were ineffective. Amidazophen (200 mg per kg) was hardly effective in Prónay's unpublished experiments.

It seems that no full parallelism exists with the clinical experiences. Antihyaluronidase-effect in rats seems, therefore, to be an important, but *not the adequate factor* in indicating the efficacy of our different therapeutics. We must emphasize that hyaluronidase does not seem to regulate (vascular) permeability under physiological conditions. Bywaters, Holborow, and Keech, however, made the interesting observation that reconstitution of the dermal barrier to dye was prolonged in rheumatoid arthritis and in acute rheumatic fever, but returned to normal levels in the latter during treatment with salicylate, ACTH., and cortisone, and during convalescence. Several data suggest that an alteration in hyaluronic acid metabolism takes place in rheumatic diseases (see for example, Kulonen; Asboe—Hansen, etc.).

More recently, Jones elicited »cardiac lesions« in guinea-pigs treated with various crude mucopolysaccharides, and Dervinis, Seifter and Ehrlich produced an arthritis-like lesion, by repeatedly injecting hyaluronidase into the knee joints of rats. Another interesting observation originates from Duran-Reynal's laboratory: hyaluronic acid can be easily transformed *in vitro* to substances being capable of increasing permeability. The significance of these observations cannot be determined as yet.

Epinephrine, neoantergan and heparin (irregularly) in sufficiently high doses also exerted »antihyaluronidase« effects. *Adrenalectomy* fairly abolished the epinephrine, or salicylate, protection, whilst cortisone and also heparin remained fully, or similarly effective. It is, however, worthy of mention that the protective effect of epinephrine and salicylate (in normals) cannot be sufficiently explained alone by the action of cortisone. It seems very unlikely that the amount of cortisone mobilized by these materials would ever exceed that of our high (single) ACTH doses. Cortrophine-Organon in doses as high as 5—8 mg per 100 g rat failed to protect animals against the oedema induced by testicular extracts.

We emphasize that when speaking of a negative test or antihyaluronidase effect, no specificity relating to the *enzyme* is meant and the term only points to a partial or complete absence of the phenomena described. At present, the term »antihyaluronidase effect« can be used only if an en-

tirely negative reaction has been observed. However, substances entirely inhibiting the formation of oedema possess not only »antihyaluronidase« properties, but also inhibit the vasoactive material(s) of testicular products. It may be that the biological antihyaluronidase actions differ remarkably from the *in vitro* ones. The importance of the presence of adrenals seems to be a demonstrative example to confirm this statement.

Winter and Flataker, for example, determining the pressure required to perform an intracutaneous injection in rats concluded that although cortisone specifically increased the resistance of the skin to injection, its effect was independent of the effect upon hyaluronidase.

According to Benditt, Schiller, Mathews and Dorfman (1951) hyaluronidase is *not* the factor in testicular extracts causing increased vascular permeability. We could demonstrate that several preparations preserve a part of their oedema-inducing effect, even after boiling in 100° C water for 4—10 minutes. In an attempt to eliminate the disturbing role of biologically active impurities, at present we also perform parallel viscosimetric and turbidimetric determinations (B. Tanos).

In comparison with the eosinophil test and the different oedema tests in animals, our hyaluronidase test is less sensitive, or more specific, which seems to be an advantage. Non-specific stimuli, such as cold stress, warm stress, casein, polypeptides, chorion gonadotrophine did not change the response described when given in well tolerated doses. In comparison with other *in vivo* hyaluronidase tests the lack of the factor of indicator-dye, the simplicity and rapidity seem to be advantageous for this *in vivo* test, whilst as a disadvantage, it fails to yield an exact quantitative result.

Histology of artificial wounds

Histological examination of the healing of an artificial wound was another method of choice. (Ragan, Howes, Plotz, Meyer, Blunt and Lattes ; Taubenhaus and Amromin ; Spain, Molomut and Haber ; Meier, Schuler and Desaulles Shapiro, Taylor and Taubenhaus, etc.) Apart from the methodical difference we emphasize the importance of serial sections and some important species differences. Nutritional factors and change of the body weight also must be considered (Stoerk ; Coste, Basset and Delaunay).

It cannot be sustained that »cortisone inhibits connective tissue proliferation«. Examining serial preparations of identical wounds, which were cut up in different planes, we were unable to demonstrate any retarding effect in healing of rat wounds inflicted at different regions of the skin, not even if doses as high as 40 mg of Cortone, or 30 mg of ACTH were given in 5 days to rats weighing 120—130 g. In this we agree with the Ragan group*.

* Treatment was always started 24 hours before inflicting the wound and the substances used were always tested both clinically and in eosinophil and hyaluronidase tests in rats.

Selye's more recent conclusions (1951), therefore, which on the basis of his experiments on rats suggest a physiological balance (and in collagen diseases a pathologic imbalance) between somatotropic hormone »stimulating connective tissue proliferation« on the one hand, and ACTH and cortisone, inhibiting it, on the other, do not seem to be quite convincing. The results of the *in vitro* experiments of Mancini and Lustig (one of the supports of Selye's concept) seem, however, to be worthy of mention in this relation. The mucoprotein building capacity of fibroblast and the fibrillogenesis were accelerated by desoxycorticosterone, and inhibited by cortisone, but *not* by cortisone-acetate.

On the other hand, as noted in a recent survey of Klemperer, it is well to remember that the formation of the intercellular substance by fibroblasts has never been unequivocally demonstrated either, and it seems advisable to refrain from the premature interpretation that quantitative or qualitative abnormality of the intermediary substances of the connective tissue invariably denotes abnormality of the fibroblast. We must remember that the Hungarian worker, Huzella, succeeded in producing under the exclusive control of physicochemical forces fiber frameworks the architecture of which simulated that of various organs and tissues, and this structure could be populated by various living cells. According to Huzella the material necessary for fiber formation originates from the tissue fluids.

Baker and Whitaker reported retardation in the formation of granulation tissue induced in rats by the local action of adrenal steroids and Plotz, Howes, Meyer, Blunt, Lattes and Ragan and others, described a marked delay in the healing of spontaneous and artificial wounds of humans. We failed to demonstrate any striking histological alteration in two human (rheumatoid arthritis) cases, either when treated locally with cortisone, or during and after the clinically effective parenteral administration of the drug (Borsay, Koltay and Ormos, unpublished). Thorn, Forsham, Frawley, Hill, Roche, Staehelin and Wilson reported similar observations. In any way, the optimism (Wilson and Helper) in treating rheumatic carditis with ACTH and with cortisone, seems to be *premature*.

Positive results were, however, gained in our experiments on mice. According to Ragan and his associates, rabbits are also suitable for this test. Giving daily doses of 400—450 mg of salicylate per kg body weight for albino and for C 57 black mice we could demonstrate only very slight effects on wound healing at the 96-th hour, but cortisone in daily doses of 2 mg and ACTH in 1,5 mg, were effective in these experiments, although the results were not very striking.

It seems from our experiments on rats that there is hardly any correlation between the action on wound healing and the antihyaluronidase effect. Neither is there a correlation regarding the eosinophil responses and the two other tests. Heparin, for example, whilst being an antihyaluronidase, and also possessing an antirheumatic activity (Wassen and Zander; Hone, Armbrust and Levy, and others) regularly caused considerable eosinophilia in doses of 6 mg and more per 100 g rat (Kelemen, Majoros and Janovics) and did not significantly affect the histology of mouse wounds in 3—5 days, even in LD₅₀ doses.

Additional clinical note

Owing to the intolerance to high doses of salicylates we use in the clinic as a medium dose 6—9 g of salicylate, introducing it orally within a few hours. These doses elicited a significant eosinopenia in 16 out of 23 cases. Smaller doses (3—5 g) were ineffective in 22 out of 26 cases. According to our investigations, the daily excretion of urinary cortisone-active material seems to be unaltered. Perhaps the cortisone-hydrocortisone utilization of the tissues is increased in this case. The clinical cortisone effect, however, as observed in rheumatoid arthritis, was never produced by us and we only saw moderate effects. We, therefore, concluded that the amount of »antiarthritic adrenal hormones« mobilized by our salicylate doses failed to reach, or approximate, the amount necessary to produce remission of rheumatoid arthritis. The long suppression of the rat hyaluronidase reaction by cortisone (and, possibly, also of other bodily reactions) seems to be important for this difference. The time distribution may, however, be explained by the differences in absorption and elimination of the two substances.

On the other hand, regarding the final clinical results in cases of rheumatic fever, there seems to be no essential difference between high doses of salicylate and ACTH or cortisone, even if administering these substances as early as possible. Therefore the explanation of the effect of salicylate-injury in rheumatic fever remains unsolved. Both epinephrine and cortical hormones (mobilized via ACTH) represent only a part in this mechanism. Our current experiments seem to demonstrate that whilst considerable influences are exerted on suprahypophyseal neural structures, other important actions affect the cellular level.

Conclusions

On the basis of our experiments we advise the following steps for screening anti-rheumatic therapeutics. 1. Being the most simple one, two or three hyaluronidase limb oedema tests should be performed on rats (within 24 hours). 2. This may be paralleled by examining in the same animals the 4 hour eosinophil response. We always use, for both experiments, also adrenalectomized animals. 3. Further, it is of some interest to observe the effect on wound healing of mice in serial histological sections.

We have learned from our experiments that all these tests act, at least partly, through different pathways.

The explanation of the clinical »antirheumatic activity« is unknown. Thus, it is not surprising that the present methods, including our own, are unsuitable, or, at least, insufficient for screening.

We emphasized that one of the major deficiency of these tests lies in the fact that in contrast to the sensitized state of rheumatic patients they are carried out on *unsensitized animals*. The fourth test, and the most important one remains, at present, the clinical trial on rheumatic patients.

REFERENCES

- Asboe-Hansen* : Acta endocrinol. 9, 29. 1952.
Baker and Whitaker : Endocrinol. 46, 544. 1950.
Benditt, Schiller, Mathews and Dorfman : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 643. 1951.
Best and Samter : Blood. 6, 61. 1951.
Bywaters, Holborow and Keech : Brit. Med. J. 1, 1178. 1951.
Cope, Boysen and McCrae : Brit. Med. J. 2, 762. 1951.
Coste, Basset and Delanuay : Compt. Rend. Soc. Biol. Paris, 145, 89. 1951.
Dervinis, Seifter and Ehrich : Feder. Proc. 11, 338. 1952.
Duran-Reynals : Semaine Hop. Paris. 28, 1047. 1952.
Esallier and Wagner : Acta Haematol. 8, 63. 1952.
Godlowski : Brit. Med. 1, 854. 1951.
Godlowski : J. Endocrinol. 8, 102. 1952.
Heni and Mast : Zschr. ges. exp. Med. 117, 282. 1951.
Hitzelberger, Ruppel, and Weissbecker : Klin. Wschr. 30, 470. 1952.
Howe, Armburst and Levy : Am. J. Med. Sciences. 223, 258. 1952.
Huzella : Die zwischenzellige Organisation etc., G. Fischer, Jena. 1941.
Jones : Feder. Proc. 11, 418. 1952.
von Jancsó : Klin. Wschr. 10, 537. 1931.
Kark and Muehrcke : Lancet. I, 1189. 1952.
Kádas I. and Kádas S. : Zbl. allg. Path. u. Anat. 88, 383. 1952.
Kelemen, Majoros and Tanos : Lancet. 2, 457 : 1950.
Kelemen, Majoros, Iványi and Kovács : Experientia, 6, 435. : 1950.
Kelemen, Iványi and Majoros : Acta Med. Hung. 2, 201, 1951.
Kelemen, Majoros and Janovics : Brit. Med. J. 1, 139 : 1951.
Klemperer : Bull. N. Y. Acad. Med. 28, 204 : 1952.
Kulonen : Studies on hyaluronic acid and hyaluronidase in the animal organism 1951.
Acta Phys. Scand., suppl. 88.
Mancini and Lustig : Compt. Rend. Soc. Biol. Paris, 145, 1722 and 1724 : 1951.
Meier, Schuler and Desaulles : Experientia. 6, 469 : 1950.
Meier, Gross and Desaulles : Klin. Wschr. 29, 653 : 1951.
Oláh, Varró, Majoros, Kovács and Bachrach : Orvosi Hetilap 92, 1129 : 1951.
Panzenhagen and Speirs : Anat. Record, 112, 428 : 1952.
Parkes and Wrigley : Brit. Med. J. 1, 670 : 1951.
Plotz, Howes, Meyer, Blunt, Lattes and Ragan : Am. J. Pathol. 26, 709 : 1950.
Ragan, Howes, Plotz, Meyer, Blunt and Lattes : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 718 : 1949.
Selye : Brit. Med. J. 2, 1129 : 1949.
Selye : Brit. Med. J. 1, 263 : 1951.
Shapiro, Taylor and Taubehaus : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 854 : 1951.
Spain, Molomut and Haber : Science. 112, 355 : 1950.
Stoerk : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 798 : 1950.
Taubenhaus and Amromin : J. Lab. Clin. Med. 36, 7 : 1950.
Thorn, Forsham, Frawley, Hill jr., Roche, Staehelin and Wilson : New England J. Med. 242, 783 and 824 : 1950.
Varró, Oláh, Majoros, Bachrach and Kovács : Kísérletes Orvostud. 3, 209 : 1951.
Vogt : J. Physiol., 113, 129 : 1951.
Wassen and Zander : Svenska Läkartidn. 42, 1768 : 1946.
Wilson and Helper : J. A. M. A., 145, 133 : 1951.
Winter and Flataker : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 312 : 1952.

СПОСОБ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Э. Келемен

Выбор антиревматических средств (неполный критический обзор — с упором на гиалуронидаз).

Р е з ю м е

До настоящего времени для выбора антиревматических средств еще нет соответствующего метода. Одна из причин этого заключается в том, что пока недостаточно известны объяснения клинического антиревматического эффекта. Другая, подчеркнутая автором причина — в том что опыты над животными, использованные при выборе, проводятся с несенсибилизированными животными, хотя нам хорошо известно сенсибилизированное состояние ревматика.

Наряду с подчеркиванием вышеупомянутых затруднений, автор рассматривает возможности выбора, предоставляемые эозинофильным тестом, гиалуронидазным тестом, проводимым на конечности крысы, а также осмотром заживления искусственных (артифициальных) ран, предлагая осуществлять их параллельно таким образом, чтобы при опытах в каждом отдельном случае были бы использованы также и лишенные надпочечников подопытные животные. Автор, далее, подчеркивает, что и в дальнейшем важным тестом является исследование в клинических условиях.

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN MECHANISMUS DER PERIPHERGEFÄß- ERWEITERNDEN WIRKUNG DES HYDERGINS

Von

VILMOS ADLER und JENŐ BARÁTH

Aus der I. Med. Abteilung des János-Spitals in Budapest

Die neueren dihydrierten Verbindungen der Mutterkornalkaloide wurden von *Stoll* und *Hoffmann* hergestellt; ihr Wirkungsmechanismus wurde in vorbildlichen Untersuchungen von *Rothlin* und Mitarbeiter aufgeklärt. Das Hydergin ist eine Mischung von Dihydroergocornin, DH-ergocrin und DH-ergocriptin-Methansulfonat zu gleichen Teilen (je 0,1 mg in einer Ampulle). Nach den neueren Untersuchungen besitzt das Hydergin eine stark ausgeprägte adrenosympatholytische Wirkung; seine Wirkung richtet sich direkt auf die pressorezeptorischen Apparate der Gefäßwände; durch Hydergin können die Adrenalinreaktionen, die Exzitations- und Kältereaktionen, sowie die Nicotinreaktionen der Gefäße aufgehoben werden (*Eyband, Kappert*). Andererseits besitzt das Mittel eine zentrale, den Gefässtonus dämpfende Wirkung (*Rothlin*). Durch diese Eigenschaften scheint das Hydergin zur Behandlung von angiospatischen und hypertonischen Gefässerkrankungen geeignet zu sein. Bei klinischen Versuchen konnte man eine günstige, blutdrucksenkende Wirkung feststellen (siehe bei *Kappert* und *Stoll*; *Biró* u. *Székely*; *Gömöri* u. Mitarbeiter). Nach *Gömöri* u. Mitarbeitern soll auch das Hydergin manchmal eine gefäßverengernde Wirkung entfalten. Nach Hydergininjektionen konnten sie in einigen Fällen eine Verminderung der glomerulären Filtration und der effektiven Plasmadurchströmung beobachten; dieser Umstand weist darauf hin, dass durch das Hydergin wahrscheinlich eine Verengerung der Vasa afferentia hervorgerufen wird.

Wir haben unsere vor einigen Jahren mit DH-ergotamin und DH-ergocornin begonnenen Untersuchungen fortgesetzt und weitere Versuche über die Wirkung des Hydergins, sowie der Nicotinsäure und des Natrium-Nitrosums angestellt. Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Ungarischen Akademie d. Wissenschaften ausgeführt. Auch die chem. Fabrik Sandoz in Basel war uns in dankenswerter Weise behilflich. Zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus der erwähnten Mittel bedienten wir uns der von *Delaunay, Billiard* und *Dumas* empfohlenen, später von *Baráth* ausgearbeiteten Methode der oscillometrischen Kurven. Bei dieser Methode werden die oscillatorischen Werte in einem Koordinatensystem aufgezeichnet, die oscillatorischen Werte in Einheiten links, die dazugehörigen Blutdruckwerte in Hg/cm unten.

Dadurch erhalten wir die Grundkurven (*a*) ; diese sind dann mit den anderen oscillometrischen Kurven, welche nach der Injektion von Gynergen ($\frac{1}{2}$ mg intramuskulär), von Na-Nitrosum (0,1 g intramuskulär) und von Nicotinsäure (0,025—0,05 g intramuskulär) erhalten werden, zu vergleichen. Die Veränderungen der oscillometrischen Kurven registrierten wir 15—30—60—90 und 120 Minuten nach erfolgter Injektion. Die Veränderungen der Blutdruckwerte wurden zu gleichen Zeitpunkten und auch später öfters beobachtet.

Mit Einrechnung der von Baráth seit mehreren Jahren ausgeführten Untersuchungen mit DH-ergotamin und DH-ergocornin haben wir in 68 Fällen oscillometrische Untersuchungen angestellt, davon 38 mit Hydergin. Wir geben aus der Versuchsreihe einige typische Kurven wieder. An den mit obiger Methodik erhaltenen Kurven sind die Veränderungen nach den einzelnen Gefäßmitteln mit den Grundkurven zu vergleichen. Prüfen wir die erste oscillometrische Kurve, so können wir folgendes feststellen : bei gesunden Menschen zeigen die Kurven nach Gynergeninjektion — im Vergleich zu der Grund-

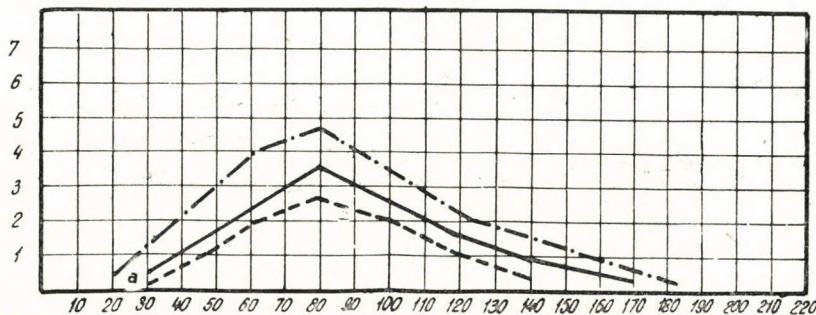


Abb. 1. Normalkurve bei gesunden Menschen.

a = Grundkurve. Untere Kurve = nach Gynergeninjektion. Obere Kurve = nach Na-Nitr. Injektion

kurve (*a*) — eine kleine Verflachung ; diese Verflachung ist wohl als Folge einer Gefässverengerung nach Ergotamin aufzufassen (Abb. 1).

Nach der Injektion von Na-Nitrosum zeigen die oscillatorischen Wellen — als Folge der gefässerweiternden Wirkung — eine beträchtliche Erhöhung.

Eine ähnliche deutliche Vergrösserung der oscillatorischen Wellen sehen wir auch nach der Injektion von Hydergin (Abb. 2). Hydergin erweitert die peripheren kleinen und mittleren Arterien.

Die Zunahme der oscillatorischen Wellengrössen infolge peripherer Gefässerweiterung nach Hydergin ist meistens kleiner als die oscillatorische Zunahme der Wellengrössen nach Na-Nitrosum. Nach Nicotinsäureinjektion findet man öfters eine kleinere Zunahme der Wellengrössen als Zeichen einer

mässigen Gefässerweiterung; dieses Verhalten der oscillatorischen Kurven nach Nicotinsäure wurde von *Baráth* beschrieben. Nicht selten erfolgt jedoch auch nach Nicotinsäure eine stärkere Zunahme der oscillatorischen Wellen, besonders bei hypertonischen Kranken (Abb. 3).

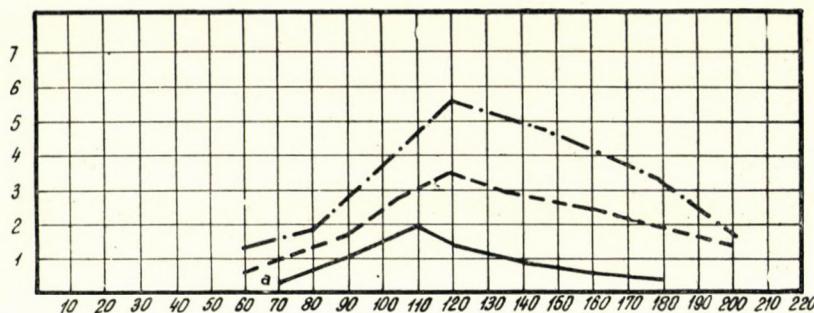


Abb. 2. Untere Kurve (a) = Grundkurve. Mittlere Kurve = nach Hydergininjektion
Obere Kurve = nach Na-Nitr. Injektion. — 52 J. alte Hochdruckkranke

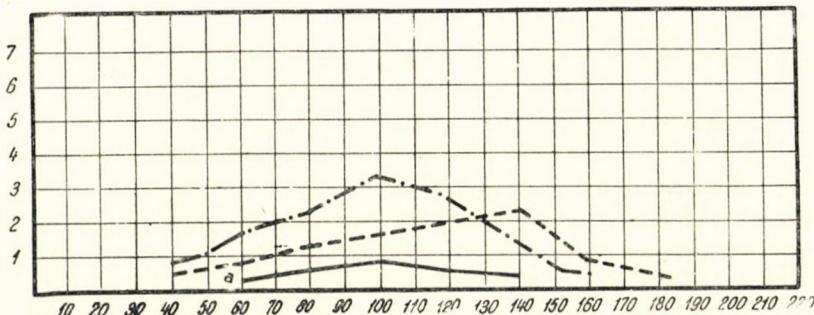


Abb. 3. Untere Kurve (a) = Grundkurve; stark abgeflacht. Stärkere Erweiterung nach Nicotinsäureinjektion (mittlere Kurve) und nach Hydergininjektion (obere Kurve). — 63 J. alte Hochdruckkranke

Dass die Nicotinsäure eine Gefässerweiterung an den kleinsten Gefässen hervorzurufen vermag, beweisen die Beobachtungen, im welchen man eine mit Lupe feststellbare Erweiterung der Hirnarterien an Tieren nachweisen konnte (*Moore*). Ähnliche gefässerweiternde Wirkung entfaltet die Nicotinsäure auch auf die Arterien des Augenhintergrundes (*Condorelli u. Mitarbeiter*).

Die gefässerweiternde Wirkung des Na-Nitrosums ist grössser, als jene nach Hydergininjektionen. Doch ist die vasodilatorische Wirkung des Hydergins von längerer Dauer. In manchen Fällen konnten wir eine stundenlang anhaltende Erhöhung der oscillatorischen Wellen nach Hydergininjektion beobachten. Nach der Injektion von Na-Nitrosum erfolgt eine Senkung des Venendruckes; DH-ergotamininjektion hat eine Zunahme des Venendruckes zur Folge (*Halmágyi u. Mitarbeiter*).

Von besonderer Bedeutung ist die blutdrucksenkende Wirkung des Hydergins. Laut unseren Untersuchungen verläuft die Senkung des systolischen und des diastolischen Druckes nach Hydergin parallel mit der oscillatorisch nachweisbaren Erweiterung der peripheren Gefäße. In den meisten Fällen kann eine deutliche Verminderung des systolischen und diastolischen Druckes festgestellt werden. Die Druckverminderung beträgt durchschnittlich 30—50 Hg (systolisch) und 17—23 Hgmm (diastolisch). Die Verminderung des systolischen und diastolischen Druckes zeigt folgende Tabelle, die zur Kurve 2 gehört.

Blutdruck : 190/120 Hgmm.

Nach Hydergininjektion :	15'	160/95	Hgmm
	30'	150/90	Hgmm
	60'	140/95	Hgmm
	90'	150/95	Hgmm
	120'	160/100	Hgmm

Die oscillatorische Wellenzunahme und die Verminderung der Blutdruckwerte nach Hydergin stellten sich, wie gesagt, zu gleicher Zeit ein. Wahrscheinlicherweise erfolgt nach Einwirkung des Hydergins eine Erweiterung der Arteriolen, wie die Senkung des diastolischen Druckes zeigt, und zugleich eine Erweiterung der kleinen und mittleren Extremitätenarterien ; ein Beweis dafür ist die oscillatorische Wellenvergrößerung.

Die anhaltende blutdrucksenkende Wirkung des Hydergins ist wahrscheinlich die Folge der den zentralen Vasomotorentonus senkenden Wirkung des Mittels. Auf diese zentrale Wirkung des Mittels weist die Beobachtung von *W. R. Hess* hin, dass das in die Gehirnventrikel eingebrachte Hydergin bei Tieren einen stundenlang anhaltenden Schlaf hervorruft.

Bei hypertonischen Kranken geht die Blutdrucksenkung nach Hydergin mit der Erweiterung der peripheren Arterien parallel ; die Wirkungsdauer ist ziemlich gleich. Anders steht jedoch die Sache in Fällen von fortgeschrittenen Erkrankungen des arteriellen Systems ; hier wird die gefässerweiternde und blutdrucksenkende Wirkung des Hydergins oft vermisst. Einen solchen Versuch zeigt die oscillometrische Kurve in Abb. 4.

Dieser Fall weist wiederum darauf hin, dass periphere Gefässerweiterung und Blutdrucksenkung gleichzeitig verlaufende Erscheinungen sind ; der Blutdruck zeigte nämlich in diesem Falle gar keine Senkung nach Hydergin.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass nur die zentrale, auf den Vasomotorentonus ausgeübte blutdrucksenkende Wirkung des Hydergins, oder aber die periphergefässerweiternde Wirkung des Mittels fehlt. Diese Möglichkeit betreffend sind unsere Untersuchungen im Gange.

Die Unbeeinflussbarkeit der oscillometrischen Kurven durch Hydergin oder durch andere gefässerweiternde Mittel weist darauf in, dass die fort-

schreitende Verödung und Starre der Arterienwand eine vollständige Aufhebung der Dehnbarkeit der Arterien verursacht. *Baráth* hat diesen Zustand der Arterien als *Torpor vascularis* bezeichnet. Nach unseren Erfahrungen kann man in ähnlichen Fällen gar keine Wirkung irgendeines gefässerweiternden Mittels erwarten.

Durch die oscillometrische Untersuchung kann oft festgestellt werden, dass die peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen Vorgänger einer allgemein fortschreitenden Gefässerkrankung sind. Das Verhalten der oscillometrischen Kurven nach Hydergin, oder nach anderen Mitteln kann uns

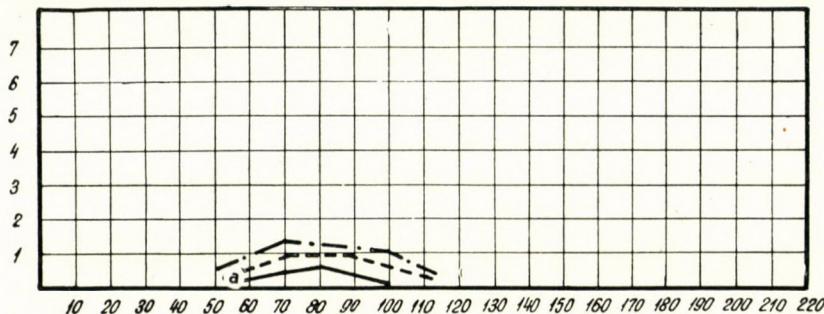


Abb. 4. *Torpor vascularis*; starre abgeflachte Grundkurve (unten). Keine Veränderung nach Hydergin u. Na-Nitrosum (mittlere und obere Kurve) — 66 J. alter Kranke; es bestand kein Hochdruck. Endarteritis oblit. u. cerebrale Sklerose

zeigen, dass eine sklerotische oder infektiös-entzündliche Erkrankung des peripheren arteriellen Systems, mit Abnahme der Dehnbarkeit der Arterien besteht. Bei *Torpor vascularis* kann man auf keinen Erfolg mit der Hyderginbehandlung rechnen. Die oscillometrische Untersuchung klärt die Sachlage auf und gibt die Möglichkeit, Arzt und Kranke von einer langwierigen Behandlung zurückzuhalten.

Unter den bei hypertonischen Arterienerkrankungen verwendeten Mitteln ist von Hydergin- und Nicotinsäure Erfolg zu erwarten. Darauf weisen die Untersuchungen von *Hauss* und *Kreuziger* aus der Volhardschen Klinik. Nach ihren Beobachtungen entfalten diese Mittel auf den Kreislaufmechanismus eine günstige Wirkung. Sie konnten durch die Methoden von *Wezer* und *Böger* günstige Wirkungen, wie Verminderung des Schlagvolumens, Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes, direkt nachweisen. Andere gefässerweiternde Mittel (TEAB, Methylsodioxan, Vasculat etc.) haben meistens eine kurzdauernde Wirkung; sie haben auch toxische Nebenwirkungen.

Zusammenfassung: Durch oscillometrische Untersuchung des peripheren Gefäß-Systems konnte nachgewiesen werden, dass sich nach intramuskulärer

Injektion von Hydergin sowohl bei gesunden Menschen, wie bei hypertonischen Kranken eine deutliche Gefässerweiterung einstellt, mit gleichzeitiger Senkung des systolischen und diastolischen Druckes um 30—50, bzw. 17—23 Hgmm. Diese Wirkung des Hydergins kann stundenlang bestehen. Hydergin besitzt eine erweiternde Wirkung auf die kleinen und mittleren Arterien. Bei fortschreitenden arteriellen Erkrankungen mit Abnahme der Dehnbarkeit der peripheren Arterien (*Torpor vascularis : Baráth*) kann man eine oscillometrisch feststellbare Gefässerweiterung nach Hydergin nicht mehr hervorrufen. In solchen Fällen können wir weder nach Hydergin, noch nach Nicotinsäure oder nach anderen gefässerweiternden Mitteln eine Vasodilation beobachten. Die Untersuchung der oscillatorischen Kurven gibt uns Aufklärung über den Zustand des peripheren Gefäss-Systems und über die Möglichkeit von therapeutischen Wirkungen der obigen Mitteln. In dieser Hinsicht besitzt unsere Methode eine praktische Bedeutung.

SCHRIFTTUM

- Baráth* : Z. Klin. Med. 104. 713. 1926.
Baráth : Hypertoniák és érbetegségek. MOKT. Budapest, 1937.
Baráth : Zbl. inn. Med. 63: 833. 1942.
Baráth : Klin. Woch. 50. 1941.
Baráth : Schw. Med. Wschr. 74:574. 21. 1944.
Biró und Székely : O. H. 1950. 9/10.
Condorelli : Med. Klin. I. 131. 1940.
Dumas : La maladie hypertens. Masson Co., Paris, 1939.
Eyband—Kappert : Cpt. rend. Cardiol. 1950. Paris.
Gömöri : M. Bel. Arch. III. 3. 1951.
Halmágyi, Felkai, Iványi, ifj. Hetényi : Brit. Heart. J. 14. 101. 1951.
Moore : Arch. int. Med. 65:1. 1940.
Ausführliche Literatur bei: *Kappert* : Helv. Med. Acta 16. Suppl. 22. 1949.
Stoll : Die spez. Wirkstoffe d. Mutterkornalkaloide. Cantor. Aulendorf-Württemberg. 1951.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДОРАСШИРЯЮЩЕГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ГИДЕРГИНА

В. Адлер и Е. Барат

Р е з у м е

При исследовании осциллометрическим способом периферической сосудистой системы нормальных и гипертонических людей, после интрамускулярной инъекции гидергина происходит расширение кровяных сосудов. В связи с этим систолическое и диастолическое кровяное давление снижается среднем на 30-50 или 17—23 мм. Влияние гидергина может сохраняться в течение нескольких часов. Кроме расширения мелких и средних артерий, гидергин расширяет и артериалы и по всей вероятности производит центральное снижение сосудистого тонуса.

При прогрессивных тяжелых артериальных заболеваний, из-за ригидности артериальных стенок (*tortor vascularis* Е. Барат) даже и гидергин не в состоянии вызвать расширение обнаруживаемое осциллометрическим способом. В таких случаях ни гидергином ни никотиновой кислотой и даже не другими сосудорасширяющими препаратами вазодилатацию вызвать не удалось. Предварительные исследования осциллометрических кривых дают сведения о состоянии периферической сосудистой системы и по возможной эффективности сосудорасширяющих препаратов. С этой точки зрения этот метод является практически ценным.

UNTERSUCHUNG DES WEGES DER SCHALLEITUNG UND DER URSACHE DER HÖRVERBESSERUNG BEI OTOSKLOEROSE, MIT VOR OPERATION UND NACH FENESTRATION DURCHGEFÜHRTEN SCHALLDÄMPFENDEN EXPERIMENTEN

Von

FERENC MISKOLCZY-FODOR und GYULA JANTSEK

Von der Oto-Rhino-Laryngologischen Klinik der Medizinischen Universität in Budapest

Einleitung und Probleme

Seit Einführung der Labyrinth-Fenestration befassten sich verhältnismässig wenig Autoren mit den Fragen der Hörverbesserung auf experimenteller Grundlage. Zuerst wurde angenommen, dass die am horizontalen Bogengang vorgenommene Knochenöffnung (Fenestra) zum einfachen Ersatz der ankylosierten Fenestra ovalis dient (»Schallfistel«, *Lempert*: *Fenestra nov-ovalis*). Nach *Sourdille* ist der wichtigste Faktor in der Hörverbesserung die schallleitende Rolle der Fenestra und auf diese leitet der Trommelfell-Gehörgangslappen die Schwingungen. Gegenüber der Tympano-Labyrinthopexie wurden jedoch mehrere Einwände vorgebracht. Das Gehör besserte sich auch bei solchen Kranken, bei denen der Lappen von der Fistel abrutschte (*Campbell*), bei denen ein Thiersch-Lappen (*Holmgren, O. Mayer*) oder ein anderer Lappen (*Fleischmann*) verwendet wurde, oder bei welchen die Fenestra in einer epithelialisierten Radikal-Höhle geöffnet wurde (*Kopetzky*).

Békésy wies nach, dass zwischen dem auf die Fenestra und auf das runde Fenster fallenden Schalldruck eine grössere Differenz messbar sei als zwischen dem auf das ovale und das runde Fenster fallenden — beim Fehlen des Mittelohrapparates; Schallverstärker wäre die Resonanz des Höhlensystems im Warzenfortsatz. *Juers* erklärt es mit physikalischen Gesetzmässigkeiten, dass auf die Fenestra grösserer Schalldruck wirkt als auf das runde Fenster.

Mehrere Beobachtungen standen jedoch nicht im Einklang damit, dass die Rolle der Fenestra lediglich die Verbesserung des Schallübertrages wäre. Auch *Sourdille* nimmt intralabyrinthäre Veränderungen an, wenn er auf den beweglicheren Inhalt des halbgefüllten Glases hinweist.

1. Die Hörverbesserung des intakten Ohres nach der Operation wurde seit *Holmgren* von vielen bekräftigt (*Germán, Vetter, Nasiell, Campbell, Mac Farlan u. a.*). Nach *Woodman* besteht dies bei 15% nicht nur als vorübergehende postoperative Veränderung. Dies wurde z. T. mit zentral tonisierenden und kompensierenden Zustandsveränderungen, z. T. mit einer neurohumoralen Regulierung (*Sourdille*: *réflexe oto-otique, sympathique auriculaire*) erklärt, welche im

fenestrierten Ohr ausgelöst wird und irgendwelche, genauer noch nicht bekannte schädigende Wirkung auch im nicht fenestrierten, intakten Ohr mindert, *Lempert* und *Shambaugh* hinwiederum führen das Symptom auf psychische Ursache zurück und erkennen keine wesentliche objektive Besserung an.

Nach Fenestration bessert sich die Knochenleitung des operierten Ohres (*Holmgren*, *Sourdille*, *Lempert* u. a.), was auch darin zum Ausdruck kommt, dass der Weber in vielen Fällen nach der Operation sich zum operierten Ohr lateralisiert (*Juers*, *Sourdille*, *Miskolczy-Fodor*). Der Grad der Besserung erreicht nach *Woods* 50% der Hörverbesserung in Luftleitung. Das postoperative Durchschnittsergebnis der Fälle *Germáns* zeigte eine Knochenleitungsverbesserung von etwa 10 dB. in den Sprachfrequenzen (Abb. 11).

Eine andere Gruppe der Autoren dachte auch — auf Grund dieser Beobachtungen — als Ursache der Gehörsverbesserung an eine Besserung einer mit der Fenestraöffnung zusammenhängenden intralabyrinthären Leistungsstörung (*Holmgren*, *M. Meyer*, *Mygind* u. a.), z. B. an Labyrinth-Hypertension, welche auch die vestibulären Abweichungen der Otosklerotiker erklären würde (*Kobrak*, *Jongkees* und *Hulk*). *Woods* und *Miskolczy-Fodor* denken an eine Besserung einer reversiblen Innenohrveränderung, da die parallele Luft- und Knochenleitungsverbesserung ein für Innenohrläsionen charakteristischer Hörverbesserungstypus ist. *Lempert—Wever—Lawrence* verneinen jedoch — auf Grund der *Wever—Bray* Experimente — die Möglichkeit dieser »Dekompressionstheorie«.

Eine vermittelnde Rolle übernahm *Venker*, der die otosklerotische Schwerhörigkeit mit Vasomotor-Störung erklärt (*Gray*), bei deren Eliminierung er der reflexionisierenden Wirkung der durch die Fenestra eindringenden Schwingungen eine wichtige Rolle zuerkennt.

Aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, dass die Hörverbesserung nach der Fenestration ein recht interessantes Problem der Otologie bildet, dessen Lösung nicht nur vom patho-physiologischen Gesichtspunkt der Otosklerose aus wichtig ist, sondern auch auf eine weit allgemeinere Frage, nämlich auf den Pathomechanismus der Leitungs-Störungen ein Licht werfen kann. Die praktische Bedeutung einer solchen Lösung wäre, dass die Operation außer bei Otosklerose auch bei chronischen Adhaesiv-Prozessen (*Germán*, *Nasiell*) und bei Gehörgangsatresien (*Ombrédanne*, *Kallay*) durchführbar wäre und sich zu einer allgemein hörverbessernden Operation ausdehnen würde.

Infolge der Verzweigung der Probleme haben wir diejenigen genauer umgrenzt, auf welche wir bei gegebener Experimentordnung in erster Reihe eine Antwort suchten : 1. Was wissen wir über den Hörmechanismus der Otosklerotiker? 2. Warum bessert sich nach der Fenestration das Gehör in der Luft- und Knochenleitung? 3. Welche Rolle kann das extra- und intralabyrinthäre Schalleitungssystem des Ohres in der Hörverbesserung spielen?

Methodik

Bei Untersuchung dieser Fragen stellten wir die der Schalleitung dienenden anatomischen Teile mittels Verdeckung in Schallschatten und untersuchten durch Registrierung des Grades der Hörveränderungen den Weg des Schalles bis zum Labyrinth. Als Decksubstanz verwendeten wir trockene, feuchte, mit Vaselin bestrichene sowie mit Paraffin durchtränkte Watte, da Substanzen von einer vorteilhafteren Wirkung als die der schalldämpfenden Qualität der Watte zum Grossteil nur im äusseren Ohr verwendbar sind.

Ein mit 2 dB.-Stufen geeichter Audiometer mit Lautsprecher diente zur Messung der Schwellenveränderungen. In der Luftleitung wurden die Schwellenwerte in 8 Oktavfrequenzen ($C - c_6$), in der Knochenleitung in 5 Oktavfrequenzen ($c - c_4$) bestimmt. Die Experimente gaben mehrfach nur innerhalb des in der Audiometrie akzeptierten Streuungsgrades fallende Resultate. Deshalb führten wir jedes Experiment bei mehreren Personen durch, in einigen Fällen auch mehrmals bei ein und derselben Person. Wir geben die Durchschnittsergebnisse der Experimente sowie deren Durchschnittsfehler mit : $e = \sqrt{\frac{\sum (x - A)^2}{(n - 1)n}}$ an, ferner die gesamte Tabelle der Teilergebnisse der wichtigeren Experimente.

Die bei den Experimenten bestimmten Hörveränderungen stellten wir in einem, auf den Ausgangszustand als Grundniveau (0 - Linie) bezogenen Frequenz - dB. - Koordinatensystem dar : die Werte über der 0-Linie bedeuten Hörverbesserungen, die darunter Hörverluste. Die typischen Hörkurven unserer Fälle können wir nur ausnahmsweise angeben, auch müssen wir von einer klinischen Beschreibung der Einzelfälle absehen. Es ist zu bemerken, dass Germán die Fenestrationen nach Lempert's Methode vornahm. In einem einzigen Fall wurde die Fenestra am frontalen Bogengang angelegt. Die Experimente wurden nach der anatomischen Heilung, zur Zeit des Höhepunktes der postoperativen Hörverbesserung durchgeführt.

Grundbegriffe

Bei den Resultaten berücksichtigten wir neben den quantitativen Hörveränderungen auch die qualitativen Veränderungen, das relative Verhalten der Hörveränderungen bei den einzelnen Messfrequenzen. Die Perzeptionsstörungen liessen wir bei den gegenwärtigen Untersuchungen ausser Acht.

Die biophysikalischen Ursachen der bei Schalleitungsstörungen auftretenden Hörverminderungen sind :

1. Die Schwingungen der Luft gelangen auf einem, vom Normalen abweichenden Weg zum Labyrinth.

Auf Grund von Stimmgabeluntersuchungen wurde lange Zeit angenommen, dass Normalhörende die tiefen Töne eher mittels Luftleitung, die hohen eher mittels Knochenleitung hören. Die Ergebnisse der an Normalhörenden durchgeführten Gehörgangs-Verschlussexperimente zeigten jedoch eine vorwiegende Hörverminderung bei den hohen Tönen (*Lüscher, Ruf, Fowler jr., Neumann u. a.*) und bewiesen, dass auch bei den hohen Tönen die Luftleitung eine wichtige Rolle spielt.

Bei Leitungsstörungen, sowie auch bei Otosklerose wurde angenommen, dass die Kranken mittels Knochenleitung hören (*Stern, Geffcken*). Die Untersuchungen von *Békésy, E. Bárány, Gersuni, Fowler jr., Juers* erwiesen jedoch, dass die Knochenleitung die Luftschnüsse, um 50—60 dB. schwächer leitet, als die Luftleitung. Deshalb wird — um den Schall mittels Knochenleitung besser zu hören als mittels Luftleitung — ein um mindestens 50—60 dB. grösserer Schalldruck, als die Luftleitungsschwelle, benötigt. Dies bedeutet, dass beim praktischen Hören die Knochenleitung nur dann zur Geltung kommen kann, wenn die Knochenleitungs-Hörschwelle um 50—60 dB. besser ist als die Luftleitungs-Hörschwelle.

2. Es kann sich die Impedanz des Schalleitungssystems verändern.

Die Impedanz drückt den Widerstand des Organs gegenüber den einwirkenden Schwingungen aus, ihr Ausmass hängt von der Masse des Organs (m), seiner Elastizität (s), Reibung (r) und der Frequenz (f) ab: $\omega = 2\pi f$, und

$$|I| = \sqrt{r^2 + (m \cdot \omega - \frac{s}{\omega})^2}$$

Der Schalleitungsapparat des Gehörorgans ist zwar nicht homogen und funktioniert nicht ganz linear (*Fletcher, Békésy, Hughson und Wittig*), trotzdem darf man bei einem schwellennahen Schalldruck aus der Impedanzveränderung auf zu erwartende Hörveränderungen schliessen und umgekehrt — falls in obigen Faktoren eine Veränderung eintritt (*Metz, Johansen, Campbell, Miskolczy-Fodor und Farkashidy*). Der Wert der Impedanz hängt auch von der Tonhöhe ab und je nach Veränderung ihrer Masse-, bzw. Elastizitätskomponente (m, s) kann man praktisch zwei Kurventypen unterscheiden :

1. Bei Massenzunahme ist bei den tiefen Tönen ein kleinerer, bei den hohen ein grösserer Hörverlust zu erwarten. Wenn sich ausgesprochen die Massenverhältnisse ändern und dies nicht auch mit geringeren Veränderungen der übrigen Komponenten zusammenläuft, dann meldet sich — neben einer stärkeren Hörverschlechterung bei den hohen Tönen — bei den tiefen Tönen dem Originalzustand gegenüber eine kleine Hörverbesserung. Bei Massenabnahme ist die Hörverbesserung stärker bei den hohen Tönen.

Bei Zunahme der Elastizitätsverhältnisse (Steifheit) ist die Frequenzverteilung des Hörverlustes umgekehrt : ein stärkerer Hörverlust meldet sich bei den tiefen Tönen. Bei reinen Elastizitätsveränderungen kann hier bei den hohen Tönen auch eine kleine Hörverbesserung eintreten. Die bei Verminderung der Steifheit eintretenden Hörverbesserungen sind ebenfalls bei den tiefen Tönen stärker.

3. Es kann sich die normale Resonanz der Lufräume des Gehörorgans ändern.

Der äussere Gehörgang erreicht eine Resonanz bei der Frequenz um 2400—2500 Hz. (*Békésy*), wobei die Resonanz den Schalldruck vor der Gehörgangsoffnung beim Trommelfell auf etwa das fünffache verstärkt (Abb. 19). Infolge Auftretens von Resonanz kann der Schalldruck auch durch das im Warzenfortsatz bei der Operation angelegte und sich gegen den Gehörgang zu öffnende Höhlensystem gesteigert werden ; bei Erweiterung der Höhle hängt die Resonanzfrequenz von der Masse (*m*) und der Elastizität (*s*) ab :

$$f_{\text{res}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{s}{m}}.$$

4. Zu Beginn der Otologie nahmen *Duverney*, *Bonnain*, *Alexander* u. a. an, dass der normale Weg des Schalles durch das runde Fenster ins Labyrinth führt ; neuerdings wird diese Ansicht von *Leiri* und *Popper* geteilt. Gemäss zahlreichen Experimenten erreicht jedoch eine grössere Schallstärke das ovale Fenster und dies wies eher darauf hin, dass der Stapes den Schall ins Labyrinth leitet (*Bezold*, *Békésy*, *Chilow*, *Stevens* und *Davis* u. a.). Nur im Falle einer Zerstörung des Leitungssystems, als Folge seiner Funktionsunfähigkeit dachte man an die Möglichkeit der Umkehrung des zwischen den Fenstern bestehenden Schwingungsmechanismus (*H. Kobrak*).

Nach unserer gegenwärtigen Auffassung gelangen durch beide Fenster Schwingungen ins Labyrinth und erreichen die Basilarmembran mit entgegengesetzter (180° -iger) Phase. Deshalb können die durch beide Fenster eindringenden Schwingungen die Wirkung von einander (die Amplitude) abschwächen. Bedingung einer Schwingung der Basilarmembran ist, dass diese beiden, in das Labyrinth gelangenden Schallwellen nicht von gleicher Stärke sind. Das intakte Schalleitungssystem (Trommelfell-Gehörknochen) verstärkt den Schalldruck bei der Leitung zum ovalen Fenster auf das 20—22-fache (26 dB.) des Schalldruckes im Gehörgang (*Békésy*). Gleichzeitig vermindert das Trommelfell mittels seiner dämpfenden Wirkung (nach *Békésy* mit einem maximal 33%-igen Amplitudenverlust) den auf das runde Fenster fallenden Schalldruck. Deshalb besteht ein Unterschied (nach *Wever—Lawrence* 28 dB.) zwischen dem Schalldruck der auf beide Fenster einwirkenden Schwingungen und diese Druckdifferenz bestimmt die Amplitude der Labyrinthlymphe, daher das Hörvermögen.

Bei Abnahme der Druckdifferenz verschlechtert sich das Gehör und umgekehrt.

Die Luftleitung benötigt zwei Labyrinthfenster : durch das eine wirken die Luftschnüsse auf die Labyrinthlymphe, durch das andere können die Schnüsse der Lyphe ausgeglichen werden.

Bei Knochenleitung werden die kompressiv-dekompressiven Schwingungen der Labyrinthkapsel direkt auf die Lyphe übertragen (*Herzog und Krainz, Rejtő, Békésy, E. Bárány, Stevens und Davis u. a.*) und hiebei wird nur ein einziges, druckausgleichendes Fenster benötigt.

Bei Normalhörigen ist der Widerstand des runden Fensters geringer als der des ovalen Fensters und deshalb gelangen die Druckschwankungen durch die Basilmembran vor allem zum weniger elastischen runden Fenster ; der grössere Teil des Druckausgleiches geschieht hier.

Jeder Umstand, der die Schwingungsfähigkeit des ovalen Fensters vermindert, verhindert den hier verlaufenden Anteil am Druckausgleich und wirkt mit dabei, dass grössere Druckwellen Weg und Ausgleichsmöglichkeit — durch die Basilmembran gehend — gegen das runde Fenster hin suchen. Deshalb ist bei Knochenleitung das Gehör dann optimal, wenn nur ein einziges Fenster schwingungsfähig ist.

Die den angeführten vier Punkten entsprechenden Veränderungen modifizieren die Schalleitung. Die künstlichen Veränderungen dieser bestimmten auch die bei unseren Experimenten resultierenden Hörveränderungen.

Erste Experimentfolge : Verschluss der Gehörgangsoffnung bei Otosklerose

Das Schalleitungssystem (Gehörgangsluft plus Mittelohr) wird durch eine Massenzunahme belastet, falls wir die Gehörgangsoffnung mit einem Wattepropfen verschliessen (*Miskolczy-Fodor und Farkashidy*). Der Massenzuwachs ist nicht unbeträchtlich, da die Gesamtmenge des Luftleitungssystems mit etwa 0,12—0,15 gr. angenommen werden kann (*Franck*), und der zum Verschluss der Gehörgangsoffnung benötigte trockene Wattepropfen bei unseren gegenwärtigen Experimenten durchschnittlich 0,09 gr., im ausgedrückten feuchten Zustand durchschnittlich 0,4 gr. wog — was im System eine ungefähr 1,75, bzw. 4,35-fache Massenzunahme bedeutete.

In 26 Fällen untersuchten wir (in 19 Fällen mit trockener und in 7 Fällen mit feuchter Watte) die Wirkung der Schliessung der Gehörgangsoffnung bei Otosklerose und konnten zwei Gruppen unterscheiden :

A) Bei 4/5 unserer Fälle ergab sich das gleiche Resultat wie bei intaktem Gehörorgan : die Darstellung der Teilergebnisse und der aus deren Werten errechneten Durchschnitte, die Durchschnittskurve, zeigte (bei 15 Fällen mit trockener Watte : siehe Tab. I und Abb. 1) — entsprechend der durch die Massenzunahme verursachten Impedanzveränderung — bei den hohen Tönen eine

stärkere, bei den tiefen eine geringere Hörverminderung. Das Ausmass des Hörverlustes stand in Proportion zu der Masse der Verschluss-Substanz (*Miskolczy-Fodor und Farkashidy*) — (Abb. 2). Das Massenhindernis verminderte das Gehör in einer den Gesetzen der Massenbelastungen entsprechenden Weise : der Weg der Schalleitung führte daher bei dieser Gruppe von Fällen durch die Gehörgangsoffnung.

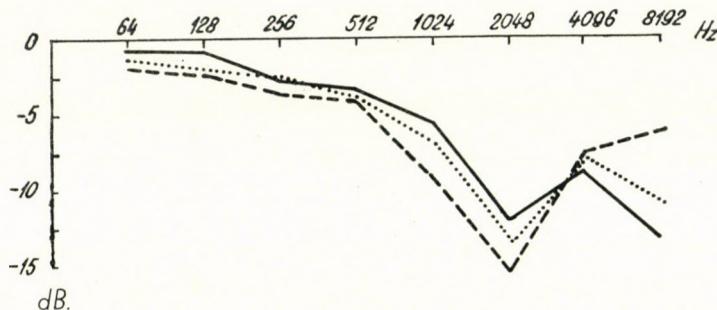


Abb. 1. Durchschnittswert des Hörverlustes nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene Wattepropfen bei Normalhörenden (20 Fälle) (.....), bei Otosklerose-Fällen (I. Gruppe) (—) und nach der Fenestration (—·—)

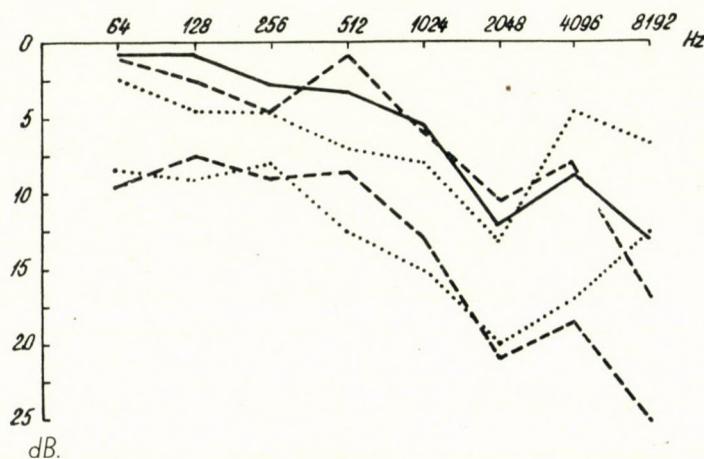


Abb. 2. Durchschnittswert des Hörverlustes nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene und feuchte Wattepropfen bei Normalhörenden (—·—), bei Otosklerose-Fällen (—) und bei anderen Schalleitungsstörungen (.....).

Erklärung : Die oberen Kurven deuten die Wirkung der trockenen, die unteren die der feuchten Wattepropfen

Bei den erwähnten Fällen erreichte der Hörverlust in der Luftleitung kein solches Ausmass, dass ihr Verhältnis zur Knochenleitungsschwelle 50 dB. betragen hätte. Deshalb konnte die Luftleitung die Töne stärker ins Labyrinth leiten als die Knochenleitung.

I. TABELLE

Nr.	Zahl der Fälle	Hörveränderungen in Dezibel							
		C	c	c ¹	c ²	c ³	c ⁴	c ⁵	c ⁶
1	15	-0,7 0,8	-0,7 0,9	-2,8 0,8	-3,2 0,6	-5,6 0,8	-11,9 1,0	-8,8 1,3	-13,0 1,5
2	15	2,0 0,6	2,5 0,7	3,2 0,8	4,3 0,7	9,7 1,5	15,8 1,2	7,8 1,6	-dB ±dB
3	20	— —	— —	0,7 0,9	1,7 0,6	2,3 0,6	3,4 0,5	3,2 0,8	+dB ±dB
4	15	— —	— —	0,4 0,6	2,0 0,7	2,1 0,7	4,5 0,7	3,6 0,8	+dB ±dB
5.a.	12	5,3 1,7	4,8 1,5	7,2 1,3	7,8 1,7	7,3 1,5	10,0 1,3	10,0 2,5	-dB ±dB
b.	12	5,3 1,5	4,7 1,4	6,5 1,4	7,8 1,6	7,8 1,2	8,7 1,4	8,5 2,7	-dB ±dB
c.	12	10,4 2,9	11,8 2,1	14,0 2,1	15,0 1,5	16,6 1,5	17,6 2,1	18,4 2,9	-dB ±dB
6.a.	12	— —	— —	1,0 1,3	2,0 0,9	2,0 0,6	3,2 0,5	2,8 0,7	+dB ±dB
b.	12	— —	— —	1,0 1,7	1,5 1,1	0,8 1,0	0,8 0,6	2,0 1,0	+dB ±dB
c.	12	— —	— —	1,5 1,5	4,2 0,8	3,8 1,2	3,5 1,8	2,8 1,5	+dB ±dB
7	15	1,2 0,8 1,2	1,1 0,9 1,1	0,3 0,9 1,0	3,5 1,4 1,5	8,5 3,6 2,6	14,5 1,4 5,3	3,5 3,1 1,5	4,6 2,2 1,7
8	15	— —	— —	-0,1 0,8	-0,2 0,8	+0,8 0,7	-0,9 0,8	+0,2 1,4	-dB ±dB
		1000	1500	1750	2000	2250	2500	3000	4000
									c/s
9.a.	12	10,5 2,0	13,2 2,0	15,6 2,5	16,0 3,3	17,2 2,8	21,3 2,7	18,3 2,6	17,3 2,1
b.	12	13,7 1,8	18,3 2,2	19,7 2,7	19,0 2,9	18,7 2,8	17,0 2,2	13,0 1,8	11,0 1,8

1. Hörverlust bei Otosklerose nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene Wattepfropfen (1. Gruppe). 2. Hörverlust nach der Fenestration bei Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene Wattepfropfen. 3. Verlängerung der Knochenleitung nach Verschluss der Gehörgangsoffnung bei Otosklerose und 4. nach der Fenestration. 5. Hörveränderung nach schichtartigen Verschließungen des Gehörganges in Luftröhre und 6. in Knochenleitung durch feuchte Wattepfropfen: a) Verschluss der Gehörgangsoffnung; b) Verschluss des knöchernen Gehörganges; c) vollständige Auffüllung des Gehörganges. 7. Hörveränderung nach der Fenestration bei Verdeckung der Schallfistel und Öffnung der verschlossenen Gehörgangsoffnung (p/p_0 = Durchschnittswert der Hörveränderungen in Schalldruckverhältnis). 8. Veränderung der Knochenleitung nach der Fenestration bei Verdeckung der Schallfistel. 9. Hörverlust nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch feuchte Wattepfropfen in Detail-Audiogramme bei Otosklerose (a) und nach der Fenestration (b).

Erklärung: Die Tabelle zeigt den Durchschnittswert ($A = \frac{\Sigma(x)}{n}$) der Teilergebnisse in + und - dB-Werte und dessen Durchschnittsfehler $(e = \sqrt{\frac{\Sigma(X-A)^2}{(n-1)n}})$ in ± dB-Werte. Die Ergebnisse

Nr. 1. und 2. sind in Abb. 1., die der Nr. 3. und 4. in Abb. 3., die der Nr. 5. in Abb. 12., die der Nr. 6. in Abb. 13., die der Nr. 7. in Abb. 19., die der Nr. 8. in Abb. 21. und die der Nr. 9. in Abb. 7. abgebildet.

B) In 4 Fällen zeigte sich nach Verschluss der Gehörgangsoffnung keine wesentliche Hörveränderung, oder es meldete sich eine Hörverbesserung (Tab. II). Bei diesen Fällen stellte der Verschluss der Gehörgangsoffnung kein Hindernis dar. Die Schwingungen konnten nur auf einem anderen Weg, *durch Knochenleitung ins Labyrinth gelangen*. Auf einigen Frequenzen besserte sich das Gehör, da der Verschluss der Gehörgangsoffnung die Knochenleitung verlängert (Tab. I, Abb. 3).

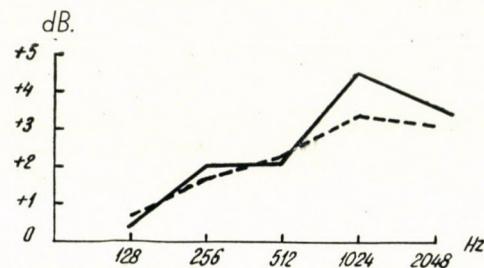


Abb. 3. Durchschnittswert der Hörverbesserung in Knochenleitung nach Verschluss der Gehörgangsoffnung bei Otosklerose-Fällen (— — —) und nach der Fenestration (— — —)

II. TABELLE

Nr.	Fall	Hörveränderungen in Dezibel								
		C	c	c ¹	c ¹	c ²	c ²	c ³	c ³	
1	B. T.	+ 8	+ 2	+ 12	0	- 8	- 8	- 6	- 14	
	Luftleitung	- 42	- 46	- 40	- 38	- 34	- 44	- 60		
	Knochenleitung	+ 16	+ 12	+ 14	+ 4	- 8	-	-		
Differenz		- 58	- 58	- 54	- 34	- 26	-	-	-	
2	T. I.	0	+ 2	0	0	+ 4	- 8	- 2	0	
	Luftleitung	- 42	- 40	- 42	- 46	- 46	- 68	- 78		
	Knochenleitung	+ 24	+ 18	+ 2	+ 6	- 14	-	-		
Differenz		- 66	- 58	- 44	- 52	- 32	-	-	-	
3	H. J.	0	- 4	0	0	+ 6	- 6	+ 6	+ 8	
	Luftleitung	- 28	- 28	- 40	- 48	- 36	- 64	- 92		
	Knochenleitung	+ 26	+ 24	+ 10	+ 4	- 10	-	-		
Differenz		- 54	- 52	- 50	- 52	- 26	-	-	-	
4	R. P.	- 2	+ 4	0	+ 2	+ 8	0	- 2	-	
	Luftleitung	- 38	- 42	- 42	- 52	- 54	- 76	-		
	Knochenleitung	+ 14	+ 12	+ 10	+ 6	- 14	-	-		
Differenz		- 52	- 54	- 52	- 58	- 40	-	-	-	

Hörveränderungen bei Otosklerose nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene Wattepropfen — II. Gruppe.

Erklärung : 0 = ohne Hörveränderung ; + = Hörverbesserung ; - = Hörverlust

Diese abweichenden Frequenzen meldeten sich auf solchen Frequenzen, wo die Differenz zwischen Knochen- und Luftleitungsschwelle den Wert von 50—60 dB. erreichte, wo also der Hörverlust der Luftleitung so gross war, dass beim Hören mit dem Zurgeltungskommen des Knochenleitungs-Hörmechanismus gerechnet werden musste.

Die Knochenleitung spielte daher beim Gehör der Otosklerotiker selten eine Rolle und meldete sich nur in solchen Fällen, wo die Differenz zwischen der Knochen- und der Luftleitungsschwelle 50—60 dB. erreichte. Dies ist anscheinend bei den zur Fenestration geeigneten Fällen selten (Jones und Edmonds) und stimmt mit der Ansicht überein, dass bei einer Leitungsstörung ein Luftleitungsverlust von mehr als 50 dB. das Hinzukommen einer Perzeptionsstörung bedeutet (Gersuni).

Zweite Experimentfolge : Verschluss der Gehörgangsoffnung nach der Fenestration

Das Experiment der Gehörgangschliessung brachte nach der Fenestration ein eindeutigeres Ergebnis. In 22 Fällen mit gutem Funktions-Resultat (am Höhepunkt der Hörverbesserung) zeigte der Verschluss der Gehörgangsoffnung (in 15 Fällen mit trockener und in 7 Fällen mit feuchter Watte) ein Ergebnis, ähnlich dem der Normalhörenden und dem, bei Otosklerotikern gefundenen —

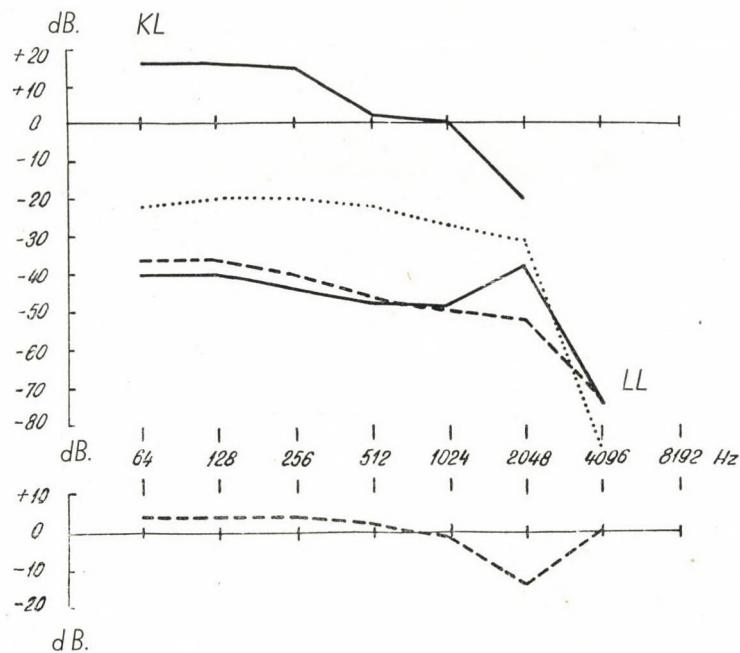


Abb. 4. Die durch Verschluss der Gehörgangsoffnung bewirkte Hörveränderung bei einer Schallfistelschliessung. Erklärung siehe bei Abb. 5.

eine Impedanzveränderung von quantitativer Type : bei tiefen Tönen kleinere, bei hohen Tönen grössere Hörverminderung.

Nach erfolgreicher Fenestration führt der Weg des Schalles daher mit der Luftleitung durch die Gehörgangsoffnung, da bei guten Operationsresultaten der Hörverlust in der Luftleitung stets geringer als 50 dB. ist. Selbst wenn das Verhältnis zwischen Knochen- und Luftleitung vor der Operation 50—60 dB. erreichte, musste sich dieses nach der Operation vermindern, da die Hörschärfe

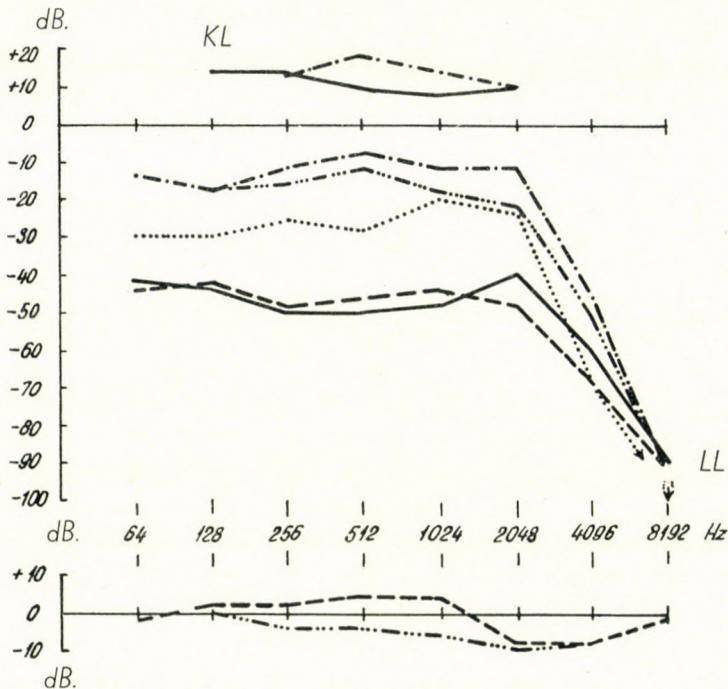


Abb. 5. Die durch Verschluss der Gehörgangsoffnung bewirkte Hörveränderung bei einer Schallfistelschliessung

Erklärung : Die oberen Abbildungen zeigen die Schwellenwertkurven der Luftleitung (L L) und der Knochenleitung (K L) im Stadium der Schallfistelschliessung (—). ———— = Verschluss der Gehörgangsoffnung in demselben Stadium. = Maximum der Hörverbesserung nach der ersten Fenestration. -·---·- = Hörschärfe nach der Refenstration und Verschluss der Gehörgangsoffnung (-·---·-) in demselben Stadium. Die unteren Abbildungen sind die relativen Hörveränderungen in dB. und im Verhältnis zum Hörniveau zur Zeit des Versuches : ———— = Verschluss der Gehörgangsoffnung zur Zeit der Schallfistelschliessung. -·---·- = Verschluss der Gehörgangsoffnung nach der Refenstration

in der Luftleitung sich nach der Fenestration stets mehr verbessert, als die in der Knochenleitung (Woods). Nach erfolgreichen Operationen muss daher nicht mit dem Knochenleitungs-Gehörmechanismus gerechnet werden.

Anders war die Lage bei Verschluss der Schallfistel, wo sich die Hörschärfe wieder verschlechterte. Bei unserem Fall R. I. folgte nach Verschluss der Gehör-

gangsöffnung Hörverminderung erst bei c_4 (Abb. 4), da hier die Differenz zwischen Knochen- und Luftleitung nur 20 dB. betrug. Bei den tiefen Tönen stieg jedoch diese Differenz auf durchschnittlich 60 dB. und hier verbesserte der Verschluss der Gehörgangsoffnung die Hörfähigkeit. Diese Töne wurden mit dem Knochenleitungs-Hörmechanismus gehört, da ein Verschluss der Gehörgangsoffnung das Gehör bei der Knochenleitung verbessert (Tab. I und Abb. 3). Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch Fall T. L. (Abb. 5). Nach einer Refenestration wurde die Differenz zwischen Knochen- und Luftleitung geringer und der Verschluss der Gehörgangsoffnung verursachte wieder Hörverminderung. Nach der Refenestration trat wieder der Luftleitungsmechanismus an Stelle der Knochenleitung.

Vergleich der Resultate der I. und II. Experimentfolge und Senkung der Kurven bei c_4

Der gleichmässige Verlauf der Hörkurven der vor und nach Fenestration durchgeföhrten Gehörgangs-Verschlussexperimente wurde bei 2048 Hz. durch eine ausgesprochene Senkung unterbrochen (Abb. 1). Eine ähnliche Kurvensenke ist bei den Trommelfell-Belastungsuntersuchungen von Lüscher zu sehen, wenn er den Gehörgang mit Wasser ausfüllte. Es fehlte jedoch die Senkung bei einer Belastung des Trommelfells durch Quecksilber von einer dem Wasser gleichen Quantität — wobei dieses nur das Trommelfell bedeckte, jedoch den Gehörgang frei liess.

Zwischen den Durchschnittsergebnissen unserer mit nasser, bzw. mit trockener Watte durchgeföhrten Experimente war der Unterschied der (Abb. 2), dass die grössere Masse der nassen Watte grössere Hörverminderungen verursachte. Die Senke bei c_4 zeigte sich jedoch an ähnlicher Stelle und praktisch in ähnlichem Ausmass, gleich ob wir das Experiment an Normalhörenden (*Miskolczy-Fodor und Farkashidy*), bei Otosklerose, nach Fenestration oder bei anderen Leitungsstörungen durchföhrten. Dies bedeutete, dass die Ursache der Kurvensenkung in einem — von der Verschluss-Substanz und der Krankheit unabhängigen — identischen Mechanismus zu suchen war.

Diese Ursache konnte die Störung der Gehörgangsresonanz sein. Der Verschluss der Gehörgangsoffnung verminderte das Gehör nicht nur mit dem in das System eingeföhrten Massenplus, sondern störte auch die normalen Resonanzverhältnisse der Gehörgangs-Luftsäule. Deshalb konnte die Resonanz den Schall bei 2400 Hz. nicht so verstärken, wie unter normalen Umständen, und der Ausfall dieser Verstärkung verursachte bei der den 2400 Hz. am nächsten liegenden Messfrequenz — bei 2048 Hz. — ausser dem Hörhindernis der Massenwirkung auch noch eine weitere senkungsartige Hörverminderung.

Unsere Auffassung bestätigten: 1. die Ergebnisse unserer Untersuchungen bezüglich der fünften Experimentfolge (siehe dort), und 2. der Vergleich der

Ergebnisse des nach der Fenestration durch die Operationshöhle vergrösserten Luftraumes mit den des praeoperativen, intakten Gehörganges.

Nach Vergleich des Durchschnittsergebnisses der Schliessung der Gehörgangsoffnung nach Fenestration und vor der Operation (Abb. 1 und 6) fanden wir, dass der tiefste Punkt beider Kurvensenkungen scheinbar bei c_4 liegt (in der Regel messen wir nur in Oktavlängen). Es fiel jedoch auf, dass bei dem gleichen Experiment nach der Fenestration — verglichen mit dem präoperativen Zustand — sich bei den hohen Tönen ein geringerer, bei den tiefen Tönen hingegen ein grösserer Hörverlust zeigte. Dies bedeutete eine Kreuzung der Hörrkurven und regte den Verdacht, dass nach Fenestration der Tiefpunkt der Senkung sich — dem präoperativen Zustand gegenüber — gegen die tieferen Töne hin verschob.

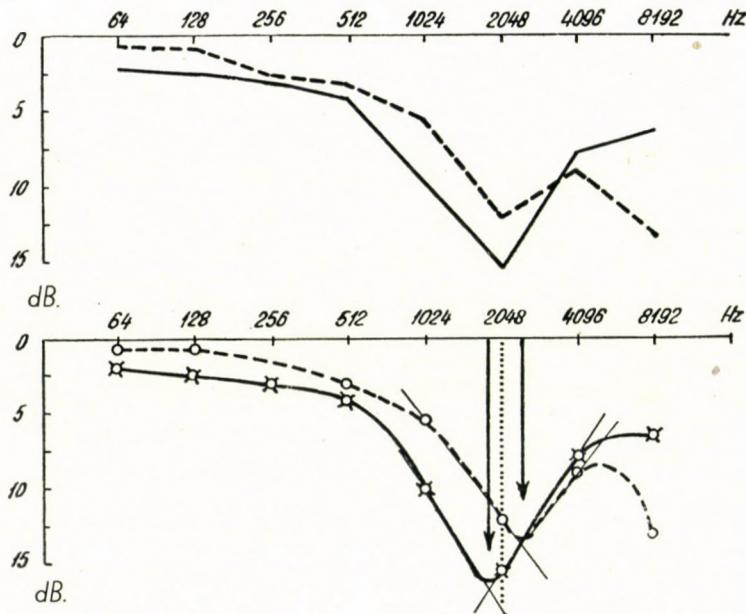


Abb. 6. Durchschnittswert des Hörverlustes nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch trockene Wattepropfen vor (—) und nach (—) der Fenestration.
 Erklärung: Die Kurven der oberen Abbildung sind einfache Verbindungen der in Oktavstufen bestimmten Schwellenwerte. In der unteren Abbildung wurden »regelmässig« verlaufende Kurven durch die Messpunkte gezeichnet

Dieses Verhältnis stellten wir auf Abb. 6 anschaulicher dar, indem wir durch die Messpunkte willkürlich eine »regelmässige« Kurve zeichneten (die Schenkel der Senkung verlaufen entsprechend den gleichschenkligen Dreiecken). Die Verschiebung des Tiefpunktes der Senkung bewiesen wir sodann mit anderen Messungen: in je 12 Fällen fertigten wir Detailaudiogramme an. Im Interesse der Effektsteigerung verschlossen wir die Gehörgangsoffnung mit feuchter

Watte und bestimmten den Hörverlust zwischen 1000 und 4000 Hz. an 8 Frequenzen (1000, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 3000 und 4000 Hz.). Der tiefste Punkt der aus den Teilergebnissen errechneten Durchschnittskurve (Abb. 7) war vor der Operation bei 2500 Hz, fiel jedoch nach Fenestration auf 1750 Hz. Die Kurven der Detailaudiogramme zeigten dieselbe Kreuzung, wie die der in Oktavstufen gemessenen Fälle (Abb. 6).

Die Resultate unserer Experimente stimmten mit den physikalischen Bedingungen der Resonanz überein. Der tiefste Punkt der Senkung war vor Operation, nach Verschluss der Gehörgangsoffnung, bei der Resonanz-Frequenz

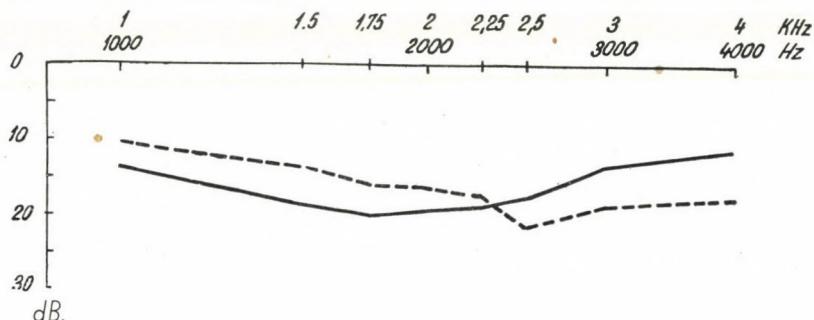


Abb. 7. Durchschnittswert des Hörverlustes in Detail-Audiogrammen nach Verschluss der Gehörgangsoffnung durch feuchte Wattepropfen vor (— — —) und nach der Fenestration (— — — — —)

des normalen Gehörganges : bei 2400–2500 Hz. Die Verschiebung der Senkung nach der Fenestration entsprach wiederum den physikalischen Gesetzen, die Resonanzhöhle erweiterte sich nach der Operation und die Folge dieser Erweiterung war eine Veränderung der Resonanz-Frequenz mit einer Verschiebung gegen die tieferen Töne.

Der Rauminhalt des Gehörganges ist im Durchschnitt 1,5 ccm. Die auf den Atticus-Antrum-Warzenfortsatz sich ausdehnende Operationshöhle messen wir am Knochenpräparat durch Wasserausfüllung und fanden bei maximalen Weiten etwa 2 ccm. Die Höhlenvergrößerung kann — bei Einrechnung der Weichteile — mit etwa 1–1,5 ccm. angenommen werden. Dies bedeutet, dass der Rauminhalt des intakten Gehörganges mit der Operationshöhlung auf etwa das 1,7–2-fache wuchs. Mit der ungefähren Verdoppelung der resonierenden Luftmenge musste sich die Resonanz gemäß $f_{res} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{s}{m}}$ von $f = 2400$ Hz. auf $\frac{f}{\sqrt{2}}$ bzw. $\frac{f}{\sqrt{1.7}}$ Hz. verschieben. Dies ist abgerundet 1700–1850 Hz., annähernd soviel, als die Frequenz, bei welcher sich der tiefste Punkt der Senkung — bei nach Fenestration durchgeföhrtem Verschluss der Gehörgangsoffnung — zeigte.

Bei unserer Patientin Cs. Gy. fanden wir einen so engen Gehörgang und so enge Mittelohrräume, dass der Malleus während der Fenestration nicht ohne Gefährdung anderer Teile entfernt werden konnte. Bei unserer Patientin zeigte der Verschluss des Gehörganges vor und nach der Operation die vorerwähnte Kreuzung, jedoch zeigte sich der Tiefpunkt der Senkung bei der um die usuelle eine Oktave höheren Messfrequenz c_5 , da die Werte der Resonanz-Frequenzen in ihren engeren Höhle höher waren als die normalen (Abb. 8).

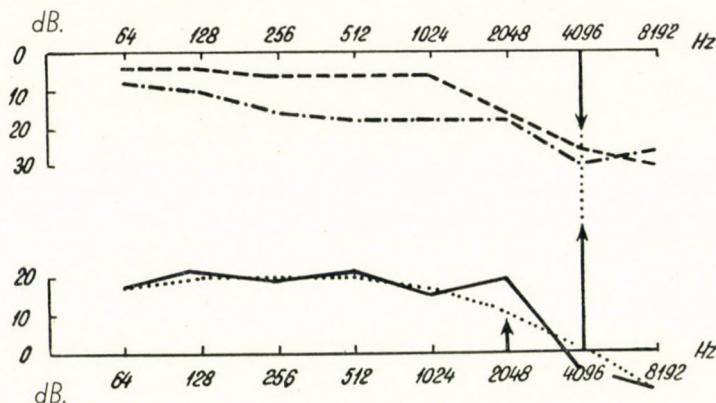


Abb. 8. Obere Abbildung: Hörverlust nach Verschluss der Gehörgangsoffnung bei Cs. Gy. vor der Operation, Untere Abbildung: vor (— — —) und nach der Fenestration (— · — · —). Hörverbesserung nach der Fenestration bei Cs. Gy.

Bei zwecks Kontrolle durchgeföhrten Experimenten fanden wir ähnliche Verhältnisse, wie bei Otosklerose, zwischen den Kurven von einerseits Fällen intakter Gehörorgane und andererseits Fällen von Leitungsstörungen. Die Leitungsstörungen waren Zustände mit Höhlenvergrößerung (stat. post op. radic., Mittelohrdestruktion). Beide Gruppen zeigten — bei Gehörgangs-Verschlussexperimenten — sich ebenso kreuzende Kurven (Abb. 2), wie die Otosklerose in prae- und postoperativem Status. Auch der Verlauf der Kurven stimmte mit den bei Otosklerose gefundenen Resultaten überein und die Kreuzung zeigte sich gleichförmig bei den Experimentgruppen mit trockenen und mit feuchten Wattepfropfen.

Alle diese Angaben konnten beweisen, dass die beim Verschluss der Gehörgangsoffnung sich bei c_4 zeigende Senkung durch Störung der Höhlenresonanz verursacht wurde und, dass nach Vergrößerung der Höhle infolge Fenestration sich die Resonanz-Frequenz auf die tieferen Töne verschob.

Die Frequenzverschiebung der von der Gehörgangsresonanz abhängigen Schallverstärkfähigkeit (*Békésy*) kann bei dem postoperativen Gehör eine Rolle spielen. *Fowler sen.* wies nach, dass vom Standpunkt der Verständlichkeit die diversen Frequenzen von verschiedener Wichtigkeit sind. Am wichtigsten ist das Hören von 1000—2000 Hz. Die Resonanz des normalen Gehörganges

meldet sich über diesen wichtigsten Frequenzen gegen 2400 Hz. Eine Verschiebung des Resonanzpunktes nach unten, zwischen 1000—2000 Hz., kann außer der »allgemeinen« Hörverbesserung noch zu einer weiteren Verbesserung der Verständlichkeit nach der Fenestration führen, da 2000—3000 Hz. vom Standpunkt der Verständlichkeit aus weniger bedeuten (45%), als 1000—2000 Hz. (55%) (Miskolczy-Fodor).

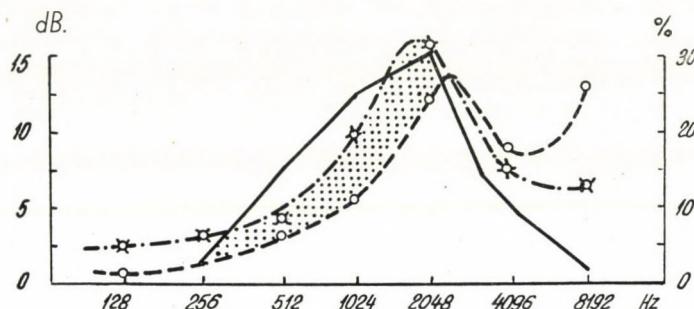


Abb. 9. Das Verhältnis der durch die Resonanz des Gehörganges bzw. der Operationshöhle verursachten Schalldruckzunahme zu den wichtigsten Frequenzen des Sprachgehörs vor der Operation (— — —) und nach der Fenestration (— · · —).

Erklärung: Die Stufungen der Ordinate zur linken Seite bestimmen die Hörverbesserung in dB. nach Öffnung der verschlossenen Gehörgangsoffnung. Die Ordinate zur rechten Seite und die Kurve — — — bestimmen die Verständlichkeit in Prozenten und im Verhältnis zur Schallfrequenz. Der punktierte Streifen ist die durch die Resonanz der Operationshöhle verursachte Hörverbesserung nach der Fenestration bei den wichtigsten Sprachfrequenzen

Abb. 9 ist die Umkehrung von Abb. 6 und bedeutet, um wieviel sich das Gehör verbesserte, wenn wir den verschlossenen Gehörgang öffneten. Diese Besserung umfasste auch den von der hergestellten Gehörgangresonanz stammenden Hörgewinn. Auf der rechten Ordinate sind Fowler's Angaben über die Frequenzverteilung der Verständlichkeit in Prozenten zu sehen. Es ist ersichtlich, dass die Schallverstärkung durch die Höhlenresonanz sich nach Fenestration eben auf das Gebiet der an der Verständlichkeit zum grössten Prozentsatz beteiligten Frequenzen verschob. Dem praeoperativen Status gegenüber zeigt sich ein Verlust auf dem Gebiet der für die Verständlichkeit unbedeutenderen Frequenzen, jedoch ein Gewinn bei denen, welche für die Verständlichkeit am wichtigsten sind.

Dies erklärt die Beobachtung (Germán, Thurlow—Silverman—Davis—Walsh), dass die Operation das Sprachgehör verhältnismässig mehr verbessert, als welche Besserung die Ergebnisse der Reintonaudiometrie zeigen.

Auf Grund der Angaben von Békésy, Fowler, unserer eigenen Messungen und der Formel $f_{res} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{s}{m}}$ erscheint zur Erreichung eines um 2000 Hz. liegenden Resonanzpunktes, vom Standpunkt des postoperativen Sprachgehörs, eine Höhlenvergrösserung von $\frac{3}{4}$ —1 ccm. (Grösse der Operationshöhle nach Heilung) als optimal.

Diese Verhältnisse spiegelten sich auch in den Kurven der postoperativen Hörverbesserung wieder. Der Durchschnitt der Hörverbesserung (Abb. 10) — errechnet aus etwa 200 Gehörskurven zahlreicher Autoren (Abb. 10) — sowie die auswahllosen Fälle von Germán (Abb. 11) zeigten bei den tiefen und mittleren Tönen eine stärkere Hörverbesserung, welche sich bei c_5 stark abschwächte — und bei c_6 trat in der Regel eine Hörverschlechterung ein. Diesen Kurvenverlauf hält Mygind für eine typische Impedanzkurve, welche sich bei Verminderung der Steifheit des Schalleitungssystems zeigt (*Dederding*: paradoxe obere Hörgrenze). An dieser Kurve ist jedoch gegen 1000—2000 Hz. eine weitere »buckelartige« Ausbuchtung, bei 2000—4000 Hz. hingegen eine Einbuchtung zu sehen.

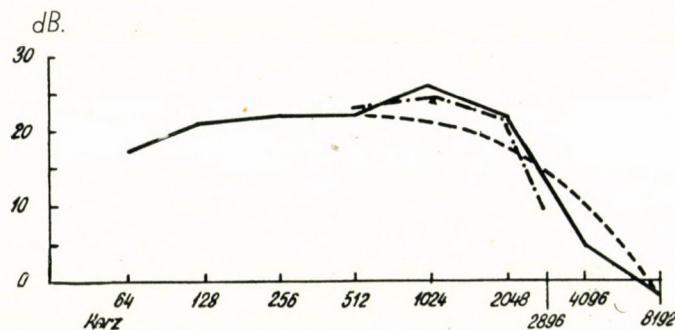


Abb. 10. Durchschnittswert der Hörverbesserung nach der Fenestration. Zusammenstellung von ungefähr 200 Fällen aus der Literatur

Erklärung : ——— = der Kurvenverlauf im Durchschnitt. - - - - = Teilkurve von Thurlow—Silverman—Davis—Walsh

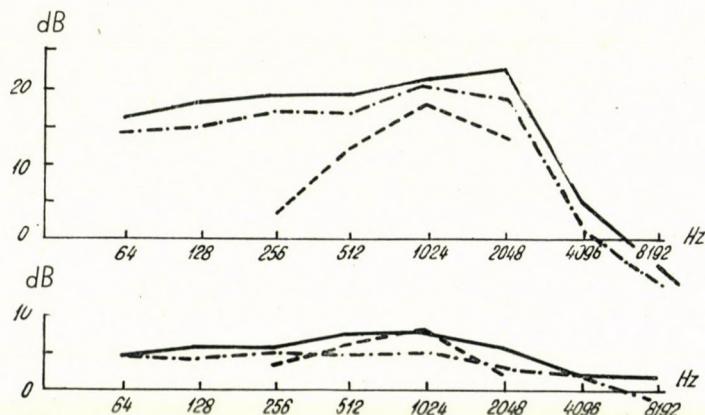


Abb. 11. Durchschnittswert der Hörverbesserung nach der Fenestration in Luftleitung und in Knochenleitung in den Fällen von Germán

Erklärung : Die obere Abbildung zeigt die Hörverbesserung der operierten, die untere die der nicht operierten Seite. - - - = durchschnittliche Hörverbesserung der gesamten Fälle. - - - - = durchschnittliche Hörverbesserung der ersten 15 Fälle. ——— = Durchschnittswert der postoperativen Knochenleitungsveränderungen der gesamten Fälle. Es ist zu bemerken, dass die Knochenleitungswerte der nicht operierten Seite wegen der Möglichkeit des Überhörens nur mit Kritik bewertet werden können

Wegen der Verschiebung der Resonanzfrequenz nach den tieferen Tönen fehlt nach der Fenestration deren Verstärkungswirkung an der praeoperativen Stelle (zwischen 2000—4000 Hz.) und dieser Mangel zeigt sich in der Gehörsverbesserung als Ausfall: in Form der Kurveneinkerbung. Die Resonanz verursacht jedoch an ihrer neuen Frequenzstelle, gegen 1000—2000 Hz., mittels der Schallverstärkung im Gehör eine Plusbesserung: den »Buckel« der Kurve.

In der ersten Gruppe von *Germán's* Operationsserien erreicht die »buckelförmige« Ausbuchtung noch gleichförmig die Gegend von 1000—2000 Hz. Seit der Fertigung von kleineren Operationshöhlen beschränkt sich im Gesamtergebnis das Gehörsverbesserungsplus schon eher auf 2000 Hz. und dies stimmt mit der Tatsache überein, dass bei kleineren Operationshöhlen die — dem praeoperativen Status gegenüber eintretende — Verschiebung des Resonanzpunktes nach den tiefen Tönen von geringerem Ausmass ist (Abb. 11). Dasselbe ist bei unserer Patientin Cs. Gy. zu sehen (Abb. 8), in dessen bereits demonstrierten engen Höhle die Resonanzfrequenz höher als die normale war.

Zur Kontrolle untersuchten wir, ob sich in der Hörverbesserung der intakten Seite ein ähnlicher Kurvenverlauf zeigt. Hier blieben die Höhlenverhältnisse unverändert und bei der Durchschnittskurve der Fälle von *Germán* fehlte auch bei 2000 Hz. die — auf der operierten Seite der Gehörsverbesserung entsprechende — »buckelförmige« Ausbuchtung. Es zeigte sich lediglich eine, auf die Gesamtlänge der Kurve bezogene, schwach aufwärtssteigende Konvexität mit einem Rücken gegen 512—1024 Hz., welche auf der operierten Seite auch nach Abzug des erwähnten »buckelförmigen« Plus vorhanden ist.

Da der praktische Wert des Gehörs in erster Linie durch das Mass der Verständlichkeit bestimmt wird, kann die Grösse der Operationshöhle und die, davon abhängende Verschiebung der Höhlenresonanz nach den tieferen Tönen bei den praktischen Operationsresultaten eine Rolle spielen, da bereits eine kleine Plusbesserung in den Sprachfrequenzen die Hördistanz um ein beträchtliches verlängern kann (z. B. verursacht eine Gehörsverbesserung von 6 dB. eine Verdoppelung des Hördistanz).

Dritte Experimentfolge : schichtenartiger Verschluss im Gehörgang

Bei der Weiterleitung des durch die Gehörgangsoffnung gelangten Schalles kann ausser dem, über das Gehörgangs-Trommelfell führenden Weg auch der knöchrige und der knorpelige Teil des Gehörganges in Betracht gezogen werden. Dies wäre eine spezielle Form der Knochen- bzw. Knorpelleitung. *Metz* und *Békésy* wiesen nach, dass der knöcherne Gehörgang den Luftschnüngungen gegenüber praktisch keine Schallabsorption hat. Deshalb könnte in erster Linie der knorpelige Teil des Gehörganges bei der Schalleitung in Betracht kommen, wo nachweisbare Schallabsorption vorhanden ist (*Metz*), und bekanntlich ist

bei Otosklerose die Knorpelleitung häufig noch besser als selbst die Knochenleitung.

Zu deren Untersuchung bestimmten wir in 12 Fällen, um wieviel sich das Gehör verändert, wenn wir nicht die Gehörgangsoffnung, den lateralen knorpeligen Teil, sondern tief vor dem Trommelfell den knöchernen Gehörgang mit nasser Watte so verschliessen, dass der äussere, knorpelige Teil völlig frei bleibt. Bei beiden Verschlussarten verwendeten wir nach Möglichkeit die gleiche Wattedicke. Zur Kontrolle bestimmten wir schliesslich auch das Gehör bei völlig ausgefülltem Gehörgang. Bei den Experimenten meldete sich als Fehlerquelle ab und zu auch bei den tieferen Tönen stärkere Hörverminderung, da die tiefere Ausfüllung des Gehörganges mitunter nicht nur die Menge des Leitungssystems veränderte, sondern deren auf das Trommelfell wirkende Druck auch die Steifheitsverhältnisse des Systems beeinflussen mochte.

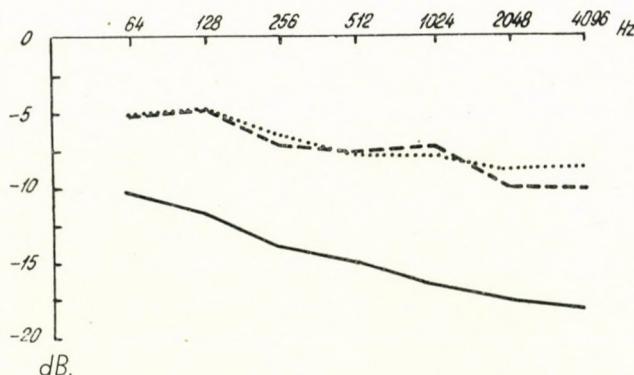


Abb. 12. Durchschnittswert des Hörverlustes bei Otosklerose nach schichtartigen Verschliessungen des Gehörganges. ——— = Verschluss der Gehörgangsoffnung. = Verschluss des knöchernen Gehörganges durch befeuchtete Wattepropfen. —— = vollständige Ausfüllung des Gehörganges mit feuchten Wattepropfen

Die aus der Summierung unserer Teilergebnisse gewonnenen Durchschnittskurven (Tab. I und Abb. 12) zeigten zwischen den beiden Verschlussarten nur minimalen Unterschied (durchschnittlich 0,45 dB.). Im Verhältnis zur gegebenen Streuung ist diese Differenz nicht signifikant. Beide Verschlussarten verminderten das Gehör um ein ähnliches Mass, in beiden Fällen musste der Schall durch die Verschluss-Substanz hindurchdringen, da im entgegengesetzten Fall nicht bei beiden Verschlussarten ähnliche Hörverminderung hätte eintreten können. Der zum Labyrinth führende Weg der Schalleitung wich daher der Verschluss-Substanz des knochigen Gehörganges nicht aus und so kann die Knorpelleitung bei dem Gehör der Otosklerotiker nicht in Frage kommen.

Die totale Ausfüllung des Gehörganges verursachte noch eine weitere, durchschnittlich um 7,3 dB grössere Hörverminderung, als der Verschluss der Gehörgangsoffnung (Abb. 12). Da zwischen der Menge der Verschluss-Substanz des

Gehörganges und dem durch diese verursachten — in Verminderung des Schalldrucks ausgedrückten — Hörverlust ein Zusammenhang nachgewiesen werden kann (*Miskolczy-Fodor und Farkashidy*), konnte nach approximatischer Berechnung dieses Verlust-Zuwachs (7,3 dB. = 2,3 p/p₀) durch eine solche Wattenmenge verursacht werden, welche 2,3-mal dicker war, als die zum Verschluss der Gehörgangsoffnung benötigte Menge. Dies entspricht einer solchen Verschlussquantität, welche sich von der Gehörgangsoffnung bis zum Trommelfell erstreckt (cca 2—2,5 cm.). Der bei totaler Ausfüllung des Gehörganges gemessene Hörverlust entsprach daher — bei den gegebenen Mengenverhältnissen — dem Ausmass, den der Schall in der gesamten Länge des Gehörganges hätte erleiden können. Wenn in den Weg des Schalles nicht eine, den gesamten Gehörgang ausfüllende Verschluss-Substanz geraten wäre, sondern der Weg der Schalleitung — bei totaler oder teilweiser Umgehung der Verschluss-Substanz — gegen die Gehörgangswände hin geführt hätte, wäre nur eine geringere Quantität dem Schall im Wege gestanden, und es hätte sich auch bei totaler Ausfüllung kein durchschnittlicher Verlustzuwachs von 7,3 dB. ergeben.

Es widerspricht scheinbar unseren bisherigen Ideen, dass *bei otosklerotischem Gehör der Weg der Schalleitung auf das Trommelfell führt und die dasselbe treffenden Schwingungen den stärksten (Hör-)Effekt hervorbringen*. Dies kann — ausser den nachfolgenden Untersuchungen — auch noch durch weitere Resultate verwahrscheinlicht werden: nach *Metz* ist bei Otosklerose die Schallabsorption des Trommelfells nur um 5—7 dB. (bei künstlicher Ankylose um 1—2 dB.) kleiner als die normale; nach *Rasmussen, Jones und Edmonds* vermindert Druckveränderung im Gehörgang auch bei Otosklerose das Luftleitungsgehör und ist nur auf die Knochenleitung wirkungslos (*Gellé-Probe*). *Békésy* hält es für physikalisch vorstellbar, dass auch der ankylotisierte Stapes fähig ist, Schwingungen von so grosser Amplitude auszuüben, dass diese noch ein Hörempfinden hervorrufen können.

Nach Fenestration fehlt der Grossteil des Gehörganges. Deshalb ist dieser — vom Standpunkt der Schallaufnahme und Schalleitung — in ungünstigerer Lage, als vor der Operation. Daher kann die Gehörgangswand auch in diesem Fall keine Rolle in der Schalleitung spielen, sondern müssen die *Luftschwingungen durch die Operationshöhle zur Labyrinthwand gelangen*.

Die Knochenleitungsuntersuchungen der I., II. und III. Experimentserien

Beim Verschluss der Gehörgangsoffnung wächst die Knochenleitung, weil die im Laufe derselben im Gehörgang entstehenden Luftresonanzen mittels Luftleitung ins Labyrinth gelangen (*Békésy, E. Bárány*). Das Resultat der an 12 Otosklerotikern — beim schichtartigen Verschluss der Gehörgangsoffnung — gemessenen Knochenleitung stimmte hiemit überein, obwohl hier die Differenzen geringer waren, als beim normalen Gehörorgan (Tab. I. und

Abb. 13). Beim Verschluss der Gehörgangsoffnung fanden wir grössere Knochenleitungsverlängerung (deren Resultat konformierte mit der auf Abb. 3 mitgeteilten ähnlichen Messfolge), als beim Verschluss des inneren, knöchernen Teils, wo ein Teil der Luftschnigungen vom Gehörgang sich nach aussen entfernen konnte. Stärkste Verlängerung fanden wir nach totaler Ausfüllung des Gehörganges, da hiebei die Schwingungen der Gehörgangswand — durch Vermittlung der kompakteren Materie (ohne Zwischenschaltung der Luft) — mit geringerem Impedanzsprung (geringerem Verlust) durch das Trommelfell hindurch auf den Luftleitungsweg geleitet werden können.



Abb. 13. Knochenleitungsveränderungen im Durchschnitt nach schichtartigen Verschlüssen des Gehörganges bei Otosklerose. ——— = Verschluss der Gehörgangsoffnung. = Verschluss des knöchernen Gehörganges. —— = vollständige Ausfüllung des Gehörganges

Den engen Zusammenhang der beim Verschluss der Gehörgangsoffnung sich ergebenden Knochenleitungsverlängerung mit der Luftleitung konnten wir dadurch beweisen, dass der Grad der Besserung von der Kondition der Luftleitung abhing: dieser war grösser beim Gehörgangsverschluss von Normalhörenden als nach Fenestration, bzw. bei Otosklerose vor der Operation (Tab. I, Abb. 3 und 14). In allen drei Experimenten zeigte sich ähnlicher Kurvenverlauf, was auf einen, auf gleichem Prinzip beruhenden Mechanismus hinwies. — Wir

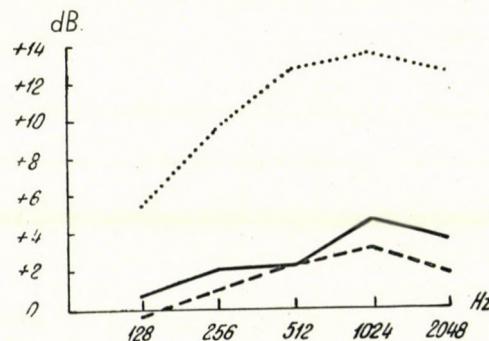


Abb. 14. Durchschnittswert der Knochenleitungsverlängerungen nach Verschluss der Gehörgangsoffnung bei Normalhörenden (....), nach der Fenestration bei einer gleichzeitigen Bedeckung der Schallfistel (———) und ohne Bedeckung (—)

bemerken, dass die die Knochenleitung verlängernde Wirkung des Schliessens der Gehörgangsoffnung sich nach der Fenestration etwas verminderte, wenn wir gleichzeitig mit dem Verschluss des Gehörganges auch die Fenestra verdeckten und daher die Luftleitung behinderten — doch war die Differenz bei gegebener Streuung nicht signifikant.

Bei Otosklerose ist die Knochenleitung besser (bei Hörprüfungen), als die Luftleitung. Otosklerotiker hörten jedoch den in die Luft gehaltene Knochenleitungshörer schwächer, als den Luftleitungshörer. Hieraus folgte, dass die Patienten die Schwingungen des Knochenleitungshörers mittels Knochenleitung besser hörten, als die gleichen Schwingungen mittels Luftleitung. Ähnlicherweise können sie diejenigen Luftschnigungen, welche die Gehörgangswand infolge der Erregungswirkung des Knochenleitungshörers im Gehörgang hervorruft — und welche Schwingungen nach Verschluss der Gehörgangsoffnung im Luftleitungswege ins Labyrinth gelangen können — nur schwächer hören. Der Luftleitungsschall muss sich hiebei zum Knochenleitungsschall additionieren. Das Additioniertwerden führt nur dann zu Lautverstärkung (Hörverbesserung), wenn der auf zwei Wegen an kommende Schall sich mit gleicher Phase im Labyrinth trifft. Bei Knochenleitung tendiert die Hauptrichtung der Lymphschwingungen vom Vestibulum gegen das runde Fenster hin und bei diesem geht der Hauptteil des Druckausgleiches vor sich (*Herzog und Krainz, Rejtő, Békésy u. a.*). Der Weg des Luftleitungsschalles ist ähnlich bei intaktem Gehörorgan : er führt vom Vestibulum (Stapes) zum runden Fenster hin. Der auf zwei Wegen an kommende Schall kann sich bei Gehörgangsverschluss deshalb mit gleicher Phase treffen und die Amplitude voneinander (bei Knochenleitung das Gehör) verstärken. *Békésy* formte die Schwingungen der einen Leitung zu solchen von entgegengesetzter Phase um — bei gleichzeitigem monauralen Knochen- und Luftleitungsreiz des Gehörorgans. Hiebei schwächte sich der Schall im Gehörorgan der untersuchten Person auch trotz der unveränderten Funktion der Schallquelle ab, da die 180° -ige Phasenverschiebung beider Schalle die Wirkung voneinander im Labyrinth heruntersetzte.

Bei Otosklerose und auch nach Fenestration konnte sich die Knochenleitung nach Verschluss der Gehörgangsoffnung nur dann verlängern, wenn die sich additionierende Luftleitungsschwingungen den Knochenleitungsschall mit gleicher Phase traf. Dann also, wenn auch der Weg des Luftleitungsschalles von der Gegend des Vestibulums gegen das runde Fenster hin führte. Falls der Luftleitungsschall bei Otosklerose und nach Fenestration durch das runde Fenster ins Labyrinth gelangt wäre, hätten sich die Schwingungen mit entgegengesetzter (180° -iger) Phase getroffen und die Amplitude voneinander vermindert. Nach Verschluss der Gehörgangsoffnung hätte sich daher Knochenleitungsverkürzung zeigen müssen.

Demnach transferieren sich bei Otosklerose die zum Trommelfell gelangenden Schwingungen in der Gegend des Vestibulums (möglicherweise durch den anky-

lotisierten Stapes) auf die *Labyrinthlympe* — und nicht durch das runde Fenster. Das gleiche ist der Fall auch nach der Fenestration. Diese Resultate unterstützen auch unsere vorhergehenden Feststellungen, dass bei einem grossen Teil der Otosklerotiker, und nach jeder erfolgreichen Fenestration, mit gutem Resultat die Schallwellen durch die Luftleitung ins Labyrinth vermittelt werden. Zur weiteren Belegung unserer Schlussfolgerungen, und zwecks Feststellung des fernersten Schallweges, musste die Rolle der Labyrinthfenster im nach der Fenestration bestehenden Gehörmechanismus geklärt werden.

IV. Experimentfolge : Verdeckung des Trommelfells mit Watte nach der Fenestration

Die Lempert-Operation verändert das Luftleitungssystem des Gehörorgans. Die Verbindung des Trommelfells mit dem ankylosierten Stapes wird unterbrochen. Die Mittelohrräume öffnen sich, nur der meso- und hypotympanale Teil der Trommelhöhle bleibt durch das Trommelfell geschlossen. An Stelle des ankylosierten ovalen Fensters entsteht an dem, gegen den Gehörgang frei liegenden epitympanalen Teil der Labyrinthkapsel ein neues Fenster. Deshalb kann der Weg des durch den Gehörgang eintreffenden Schalles drei Richtungen einschlagen : 1. Die Schwingungen gelangen durch Trommelfell-Trommelhöhle und das runde Fenster ins Labyrinth. — 2. Die Schwingungen gelangen durch Vermittlung des Trommelfells und des Gehörgangslappens durch die Schallfistel ins Labyrinth. — 3. Die Schwingungen treffen unmittelbar die in der Operationshöhle befindliche knöcherne Labyrinthkapsel, bzw. die Schallfistel.

Welcher Weg vermittelt die Schwingungen am stärksten gegen das Labyrinth? Welcher Weg spielt daher im nach der Fenestration bestehenden Gehörmechanismus eine Rolle? Zur Entscheidung dieser Frage verdeckten wir abwechselnd das Trommelfell und die Schallfistel. Als Dämpfungsschicht verwendeten wir bei einem Teil der Fälle mit Paraffin durchtränkte Watte, beim andern Teil legten wir zwischen zwei kleinen Wattepropfen eine dünne Vaselineschicht. Die verwendete Wattenmenge wog im Durchschnitt 0,025 gr., mit Vaseline durchschnittlich 0,06 gr. und mit Paraffin durchtränkt durchschnittlich 0,12 gr.

Zu beiden Experimenten verwendeten wir Decksubstanz von möglichst gleicher Quantität. Die Wattepropfen deponierten wir so, dass diese je weniger Raum einnehmen sollten, die verursachte Resonanzveränderung je geringer sein sollte und der Weg in der anderen Richtung völlig frei bleibe. Bei den Experimenten zeigte sich in zwei Fällen auch subjektiv eine Hörveränderung.

Zur Erkenntnis der Funktion des runden Fensters wurden zahlreiche Experimente mit scheinbar entgegengesetzten, oder negativen Resultaten (*Hallpike und Scott*) durchgeführt. Bei genauerer Analyse können die Experimente in zwei Gruppen geteilt werden : 1. Bei starker Ausfüllung der Nische

zum runden Fenster wurde das Schwingen des Fensters gehemmt und deshalb minderte sich das Hörvermögen (*Milstein, Wever und Lawrence, Culler—Finch-Girden*). — 2. Bei einfacher Verdeckung der Nische wurde die Bewegung der Membran des runden Fensters nicht behindert, eher wurde letzteres schattiert. Hierbei besserte sich das Gehör (*Kobrak, Hughson und Crove*). — Die gehörsverbessernde Wirkung der Trommelfell-Prothesen und der in die offene Trommelhöhle eingeführten, mit Paraffin durchtränkten Wattepropfen ist allgemein bekannt. — Die Läsionen des Trommelfells vermindern das Resultat der Fenestration (*Lempert, Shambough*). *Juers* registriert nach Verdeckung der Perforationen, bei Verwendung eines künstlichen Trommelfells, Hörverbesserung. Auch

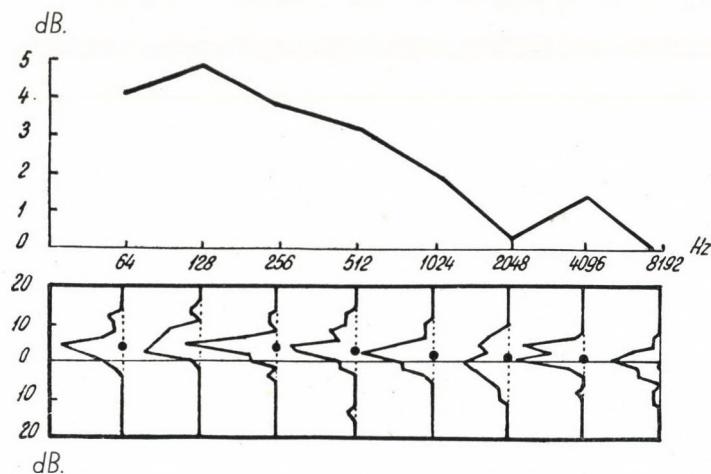


Abb. 15. Durchschnittswert der Hörverbesserung bei Verdeckung des Trommelfells nach der Fenestration (die obere Abbildung) und die Streuung der Teilergebnisse (vertikale Kurve der unteren Abbildung)

dann besserte sich die Hörschärfe, wenn das intakte Trommelfell nach der Fenestration mit Quecksilber verdeckt wurde. *Venker* und *Wever* fanden jedoch in einigen Fällen nach Verdeckung des Trommelfells Hörverlust.

In 20 Fällen fanden wir — übereinstimmend mit *Juers* — bei Verdeckung des Trommelfells Hörverbesserung, welche bei den tiefen Tönen durchschnittlich 4 dB. betrug, sich bei den hohen Tönen jedoch auf 0 verminderte. Bei einem Drittel unserer Messungen zeigte sich bei c_6 auch eine kleine Hörverminderung. Von 26 Messungen fanden wir nur bei 5 keine praktisch in Frage kommende Gehörsveränderung, und Hörverlust registrierten wir nur bei der ersten Messung eines Falles. (Tab. III, Abb. 15.)

Es ist zu bemerken, dass bei ähnlichen Deckexperimenten auch *Békésy* und *Hughson* Hörverbesserungen hauptsächlich bei den tiefen Tönen fanden. Wie ist die Frequenzverteilung dieser Hörverbesserung zu erklären, welche einer — bei Steifheitsverminderung eintretenden — Impedanzveränderung ähneln?

III. TABELLE

Fall		Höreränderungen in dB.								Durch-schnitts-wert
		c	c	c ⁴	c ⁴	c ⁵	c ⁵	c ⁶	c ⁶	
1	H. I.	+ 4	+ 6	+ 6	+ 2	+ 4	+ 6	- 2	0	
		0	+ 2	+ 2	- 2	+ 2	- 2	+ 2	+ 6	+ 1,9
		0	+ 2	+ 6	+ 2	+ 4	+ 4	0	0	
2	K. E.	+ 4	+ 2	0	+ 4	- 2	+ 2	0	0	+ 1,0
3	T. I.	+ 2	0	0	+ 2	0	0	+ 4	-	+ 1,7
4	P. H.	+ 4	0	+ 4	+ 6	- 2	0	0	0	
		+ 2	+ 4	+ 4	+ 4	+ 2	- 6	+ 4	+ 2	+ 2,4
5	K. S.	+ 8	+ 6	+ 4	+ 8	+ 10	+ 4	0	+ 2	+ 4,8
6	M. E.	+ 6	+ 8	+ 4	+ 4	0	0	+ 2	- 10	+ 2,0
7	R. I.	+ 2	+ 12	+ 6	+ 8	+ 6	+ 4	0	+ 4	+ 4,8
8	R. P.	+ 2	+ 6	+ 2	+ 8	+ 2	+ 2	0	0	
		+ 4	+ 8	+ 6	+ 4	+ 2	+ 2	0	- 2	+ 2,2
		0	+ 8	- 4	0	+ 4	+ 6	+ 2	- 2	
9	B. T.	+ 12	+ 2	+ 2	- 14	+ 8	+ 8	- 8	- 4	- 1,3
10	K. D.	- 2	+ 4	+ 4	0	- 4	0	+ 6	-	+ 2,0
11	G. S.	+ 6	+ 6	+ 4	+ 4	+ 2	0	- 2	-	+ 2,6
12	S. H.	+ 2	+ 4	+ 4	+ 4	+ 2	- 6	+ 4	+ 2	+ 3,2
13	C. G.	+ 4	+ 4	+ 4	- 2	0	- 10	+ 2	- 8	
		+ 2	+ 2	+ 2	+ 6	+ 4	- 2	+ 4	0	+ 1,9
14	S. I.	-	+ 2	+ 4	+ 4	+ 2	0	0	-	+ 2,0
15	B. L.	+ 4	+ 2	0	+ 2	- 2	- 8	+ 4	-	+ 2,0
16	T. L.	+ 4	+ 4	+ 4	+ 4	+ 4	+ 6	+ 4	+ 2	+ 3,8
17	M. L.	+ 4	+ 4	+ 4	+ 2	- 2	- 2	+ 4	- 4	+ 2,0
18	F. Z.	+ 12	+ 14	+ 12	+ 12	0	- 2	+ 2	-	+ 7,7
19	C. I.	+ 10	+ 8	+ 10	+ 10	+ 2	- 2	- 0	- 2	+ 4,8
20	T. L.	+ 6	+ 6	+ 4	+ 2	+ 2	+ 4	+ 4	- 4	+ 3,0
Durchschnitts-wert +		4,1	4,8	3,8	3,2	1,9	0,3	1,4	-0,9	
Fehler	±	0,7	0,7	0,6	0,9	0,6	0,9	0,6	0,8	

Hörveränderungen bei Verdeckung des Trommelfells nach der Fenestration
Erklärung: 0 = ohne Hörveränderung, — = Hörverlust, + = Hörverbesserung

Nach den otostroboskopischen Untersuchungen von Lindsay—Kobrak—Perlman bringt der Schall auch nach der Fenestration das Trommelfell zum Schwingen. Bei dessen Verdeckung vermindert sich — zusammen mit den Schwingungen des Trommelfells — auch der durch die Trommelhöhle auf das runde Fenster entfallende Schalldruck. Den auf die Gegenseit der Schallfistel

einwirkenden Schalldruck konnte das Experiment nicht beeinflussen. Die registrierte Hörverbesserung bedeutet soviel, dass der Unterschied zwischen dem auf die beiden Labyrinthfenster (*Fenestra rotunda* und *Fenestra novovalis*) fallenden Schalldruck wächst. Bei unseren Experimenten war daher die Steigerung des Schallschattens des runden Fensters (mittels Verdeckung des Trommelfells) der Faktor, welcher die zwischen den Fenstern bestehende Druckdifferenz — mittels Verminderung des auf das runde Fenster einwirkenden Schalldrucks — steigerte. Diese Schalldruckverminderung konnte jedoch die Differenz des auf die Fenster entfallenden Schalldruckes nur in dem Falle steigern, wenn auf das runde Fenster auch vor dem Experiment ein geringerer Schalldruck fiel, als auf die Gegenseite der Schallfistel. Im entgegengesetzten Fall, wenn nach der Fenestration auf das runde Fenster ein grösserer Schalldruck einwirken würde (hier würden die Schwingungen ins Labyrinth gelangen), als auf die Gegenseite der Schallfistel — dann hätte die künstliche Verminderung dieses Schalldrucks: die Verdeckung des Trommelfells, die Schalldruckdifferenz zwischen den Fenstern verkleinert und es hätte sich bei diesem Experiment ein Hörverlust ergeben müssen. Nach Fenestration trifft daher bei der Schallfistel ein grösserer Schalldruck das Labyrinth, als beim runden Fenster: der Schall kann bei der Schallfistel ins Labyrinth gelangen.

Die Steifheitsverminderung ist nunmehr bereits einfach abzuleiten. Die Verdeckung des Trommelfells verminderte einen Schwingungskomponenten von einer — dem Schalldruck an der Fenestragegend entgegengesetzten Wirkung. Dies repräsentierte eine Gegenkraft (einen Schalldruck), welche das schwingende Lymphsystem verstiefe. Mit Verminderung der Gegenkraft besserte sich das Gehör, nahm die Mobilität des Lymphsystems zu, minderte sich sein Widerstand, seine Steifheit gegenüber dem stärkeren Schalldruck an der Schallfistelgegend: dem wirkungsvollen Schwingungskomponenten. Mit Verminderung der Steifheit muss bei den tiefen Tönen eine stärkere und bei den hohen eine schwächere Hörverbesserung eintreten, bzw. bei reiner Steifheitsveränderung kann sich bei den hohen Tönen auch eine geringe Hörverminderung melden. Der Kurvenverlauf unserer Experimentresultate (Abb. 15) stimmte hiemit überein.

Aus der gehörsverbessernden Wirkung des Trommelfells folgt daher, dass *nach der Fenestration das Trommelfell keine schallvermittelnde Rolle spielt, sondern die Schwingungen eher aufhält und auf das runde Fenster eine schirmende Wirkung ausübt*.

Das Aufhören der Schirmwirkung des Trommelfells ist die Ursache dafür, dass Trommelfell-Läsionen das Resultat der Fenestration verschlechtern. Ein Beispiel dafür ist unser Fall B. S., bei dem nach der Operation im unteren, rückwärtigen Quadranten des Trommelfells eine Perforation von halber Linsengrösse verblieb — und unser Fall F. J., bei dem der Gehörgangslappen schlecht anhaftete und zwischen der Fazialisleiste und dem Lappenrand bis zur Heilung eine weizenkorngrosse Lücke verblieb. Im ersten Fall verdeckten wir die Öffnung

mit paraffingetränkter Watte und Cellophanmembran, im zweiten mit einem Staniolblättchen und erreichten damit eine Hörverbesserung, wie auf Abb. 16 und 17 ersichtlich.

Das Experiment der Trommelfellverdeckung führten wir zwecks Kontrolle auch nach konservativen Radikaloperationen durch. Hier ähnelt die Operations-

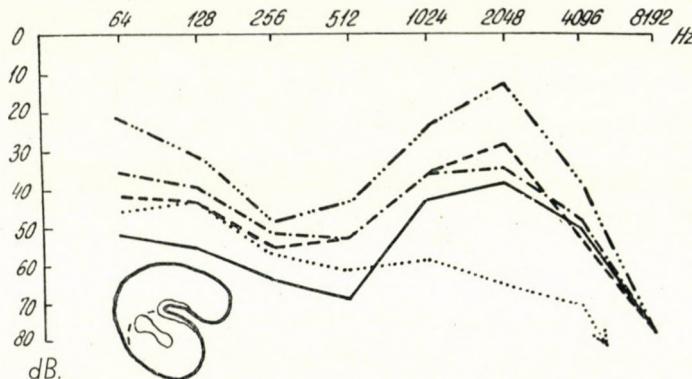


Abb. 16. F. J. Hörverbesserung nach der Fenestration bei Verdeckung der Spalte beim Rand des Gehörgangslappens mit Staniolstreifen. = Hörschärfe vor der Fenestration; —— = Hörschärfe nach der Fenestration zur Zeit des Versuches. —— und —— = Hörschärfe nach Verdeckung mit Staniolstreifen in zwei Versuchen. —— = Hörschärfe nach einer Krustenbildung in der Spalte

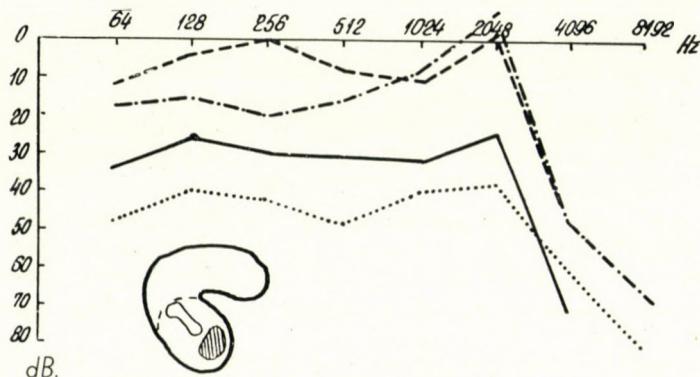


Abb. 17. B. S. Hörverbesserung nach der Fenestration bei Verdeckung der zentralen Trommelfellperforation mit Cellofan und paraffindurchtränkter Watte. = Hörschärfe vor der Fenestration. —— = Hörschärfe nach der Fenestration (mit Trommelfellperforation). —— = Hörschärfe bei Verdeckung der Perforation mit Cellofan und (——) paraffindurchtränkter Watte

höhle derjenigen, welche bei der Lempert-Operation gefertigt wird. Das behaltene Trommelfell und die Hörknochenkette spielen jedoch nach der Operation eine wichtige schallvermittelnde Rolle. Die Verdeckung des Trommelfells verursachte bei diesen Fällen Hörverluste (*Miskolczy-Fodor*). Das gegenteilige Experimentsresultat bewies auch, dass im Hörverbesserungseffekt der Trom-

melfellverdeckung nach Fenestration Resonanzveränderungen keine wesentliche Rolle spielen können : auch bei identischen Höhlenverhältnissen und konformer Experimentordnung, also bei gleichen Resonanzverhältnissen zeigte sich nach den beiden Operationen ein entgegengesetztes Resultat.

Unsere Untersuchungen bestätigen die *Sourdillesche tympanolabyrinthäre Schalleitung nicht*. Der Weg der Schalleitung führt nach der Fenestration nicht auf das Trommelfell. Dies bekräftigt das Resultat unserer Knochenleitungsexperimente, wonach die intralabyrinthäre Ausbreitung der Schwingungen von den Vorhofbogengängen gegen das runde Fenster gerichtet ist, daher die Schwingungen in der Operationshöhle der Attikoantrotomie (mit starker Schalldruck) ins Labyrinth geleitet werden. Das runde Fenster leitet keine Schwingungen ins Labyrinth, sondern fungiert nur als Druckausgleichsöffnung. Die Rolle des Trommelfells ist im Gehörmechanismus nach der Fenestration »passiv« : Schalldämpfung auf das runde Fenster. Deshalb muss auf die Intaktheit des Trommelfells geachtet werden, da auch atrophische Narben das Gehör verschlechtern können. Nach Operation kann — mit Hinsicht auf die Hörverbesserung — eine Verdickung des Trommelfells, bzw. Steigerung der Schirmwirkung auf das runde Fenster auf irgendeine Weise von Vorteil sein.

V. Experimentfolge : Verdeckung der Schallfistel mit Watte nach der Fenestration

Wenn der Weg der Schalleitung nach der Fenestration weder durch die Knochenleitung, noch durch Vermittlung des Trommelfells und auch nicht durch das runde Fenster ins Labyrinth führt, bleibt noch zu beweisen, dass die Schwingungen sich in der Operationshöhle unmittelbar auf die Labyrinthkapsel, bzw. auf die daran gefertigte Schallfistel übertragen.

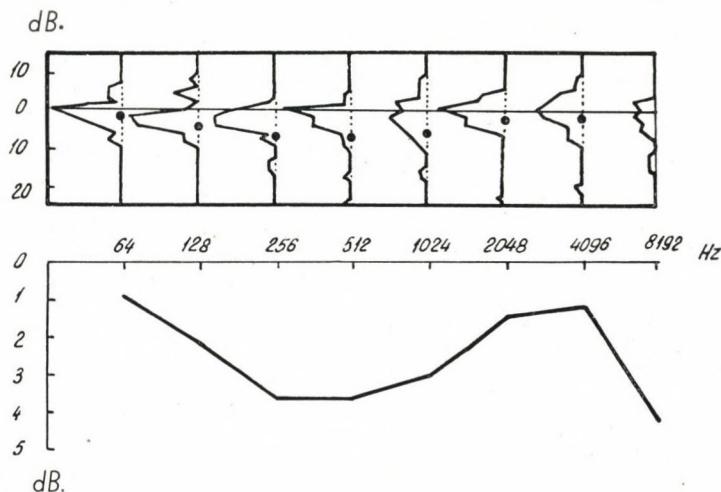


Abb. 18. Durchschnittswert des Hörverlustes nach der Fenestration bei Verdeckung der Schallfistel (untere Abbildung) und die Streuung der Teilergebnisse (vertikale Kurve der oberen Abbildung)

Ähnlich der Verdeckung des Trommelfells verdeckten wir in 20 Fällen die Schallfistel, den Teil der Operationshöhle, wo sich auf Berührung der stärkste Schwindel zeigte (Tab. IV und Abb. 18). In der Mehrzahl der Fälle meldete sich Hörverminderung. Nur in 3 Fällen, und bei der einen Messung zweier Fälle

IV. TABELLE

Fall		Hörveränderungen in dB.								Durch-schnitts-wert
		C	e	e ¹	e ²	e ³	e ⁴	e ⁵	e ⁶	
1	H. I.	0	— 4	— 4	— 4	0	— 4	+ 2	— 2	— 5,5
		— 8	— 8	— 8	— 10	— 6	— 4	— 6	+ 2	
		— 8	— 8	— 14	— 18	— 16	+ 2	+ 8	— 14	
2	K. E.	0	— 2	0	0	+ 2	+ 2	0	+ 2	+ 0,5
3	T. I.	— 4	+ 4	— 2	0	— 8	— 4	+ 2	—	— 1,7
4	P. H.	— 4	— 4	— 2	+ 2	— 2	+ 4	+ 4	—	— 0,9
		— 6	— 4	— 2	0	— 2	— 2	0	+ 2	
		+ 6	+ 8	— 4	— 4	— 8	— 2	— 4	—	
5	R. I.	0	— 2	— 2	0	+ 4	0	— 8	—	— 1,1
		— 2	— 2	— 4	— 4	+ 8	0	— 2	—	
		— 4	— 4	0	— 4	— 4	— 4	0	—	
7	K. S.	+ 4	+ 4	+ 2	+ 4	+ 6	+ 2	— 8	— 12	+ 0,25
8	M. E.	+ 4	+ 4	0	0	0	+ 4	— 2	— 16	— 1,8
		0	— 4	— 4	— 2	— 2	— 2	— 2	— 6	—
9	B. T.	+ 6	— 6	— 16	— 24	0	+ 4	— 20	— 6	— 7,8
10	K. D.	— 2	0	— 2	0	+ 2	0	+ 4	0	+ 0,25
11	G. S.	— 2	— 4	— 6	— 2	— 2	0	0	—	— 2,3
12	C. G.	— 2	— 2	0	— 2	+ 2	— 2	+ 4	0	— 0,4
		— 2	— 2	— 2	0	+ 2	0	+ 2	— 2	
		—	— 4	— 4	— 2	— 2	— 2	0	—	
13	S. J.	—	— 4	— 4	— 2	— 2	— 2	0	—	— 2,0
14	B. L.	+ 2	— 2	— 4	— 8	— 18	— 22	— 2	—	— 7,7
15	T. L.	0	— 2	— 2	— 2	— 6	0	— 6	— 2	— 2,5
16	M. L.	— 2	— 4	— 4	— 6	— 4	+ 2	— 4	— 4	— 3,3
17	C. I.	0	— 6	— 8	— 4	— 4	0	+ 2	— 4	— 3,0
18	B. S.	0	— 2	0	0	— 6	— 6	— 2	—	— 2,3
19	F. J.	0	— 2	— 4	— 6	— 4	— 4	+ 6	—	— 2,0
20	D. F.	0	0	— 2	0	— 10	+ 2	0	—	— 1,4
Durchschnitts-wert —		0,9	2,1	3,6	3,6	3,0	1,4	1,2	4,1	
Fehler	±	0,7	0,7	0,7	1,1	1,1	0,6	1,0	1,8	

Hörveränderungen bei Verdeckung der Schallfistel nach der Fenestration
Erklärung: 0 = ohne Hörveränderung, — = Hörverlust, + = Hörverbesserung

blieb das Gehör praktisch unverändert, bzw. in einem Fall fanden wir Hörverbesserung. Die Durchschnittskurve zeigte im gesamten Frequenzbereich einen Hörverlust von dem durchschnittlichen Ausmass ($-2,5$ dB), in welchem sich bei Verdeckung des Trommelfells die durchschnittliche Hörverbesserung ($+2,3$ dB) zeigte.

Dieses Resultat ergänzt diejenigen Schlussfolgerungen, welche auf den Luftleitungs-Hörresultaten bei Verdeckung des Trommelfells und auf den Knochenleitungs-Hörresultaten beim Verschluss der Gehörgangsoffnung beruhten — dass nämlich *der Weg der Schalleitung nach der Fenestration gegen die Operationshöhle hinführt : dort werden die Schwingungen auf die Labyrinthlymphe übertragen*, in welcher die Schwingungen — gemäss dem Vorhergesagten — von der Gegend des Vestibulums durch die Basilarmembran gegen das runde Fenster hingelangen.

Die Wattenverdeckung beschränkt sich jedoch nicht ausschliesslich auf die Schallfistel, sondern deckt auch angrenzende Knochenteile. Deshalb konnten unsere Verdeckungsexperimente noch nicht entscheiden, ob die Schwingungen durch die Schallfistel ins Labyrinth gelangen oder ob in der Schalleitung auch die knöcherne Labyrinthkapsel beteiligt ist?

Die Untersuchungen von *Holmgren* wiesen dahin, dass auch die freiliegende Labyrinthkapsel den Luftschnüsse gegenüber empfindlich ist. *Lindsay's* Beobachtung, dass die auf die Schallfistel gelagerte Kruste das Gehör verschlechtert, und der Effekt von *Pohlman's* akustischer Probe weist dahin, dass die Schallfistel empfindlicher ist und den Schall besser auf die Labyrinthlymphe leitet. Diese Beobachtungen werden auch noch durch die Erfahrung unterstützt, dass die Hörverbesserung ihren höchsten Grad nach Austrocknung der Operationshöhle erreicht.

Zur Klärung dieser Frage leiteten wir die Schwingungen des Knochenleitungshörers mittels eines sich verengenden Akrylatfortsatzes auf die Schallfistel und neben dieselbe, auf die knöcherne Labyrinthkapsel in der Operationshöhle. Der Patient hörte die Töne stärker, wenn das Fortsatzende die Schallfistel berührte, was auch mitunter durch starken Schwindel bemerkbar wurde. Dies wies dahin, dass *die Schalleitungsfähigkeit der Schallfistel grösser ist als die der angrenzenden knöchernen Labyrinthkapsel und, dass die Schwingungen am leichtesten durch die Schallfistel ins Labyrinth gelangen können*.

Im Zusammenhang mit der Schallfistelverdeckung ergab sich für uns eine Möglichkeit, die Ursache der beim Verschluss der Gehörgangsoffnung eintretenden Hörrkurvensenkung zu beweisen. Wie kann sich die Hörschärfe theoretisch verändern, wenn wir — nach Fenestration — die mit einem Wattepropfen verschlossene Gehörgangsoffnung öffnen, jedoch gleichzeitig mit dieser Öffnung die Schallfistel mit Watte verdecken? Es musste hauptsächlich mit zwei Komponenten gerechnet werden :

1. In den Massenverhältnissen besteht keine wesentliche Veränderung, da die zum Verschluss der Gehörgangsoffnung benötigte Watte durchschnittlich 0,09 gr. wog, die zur Verdeckung der Schallfistel benötigte, mit Vaseline bestrichene Watte hingegen durchschnittlich 0,06 gr., bzw. die mit Paraffin durchtränkte Watte durchschnittlich 0,12 gr. Wenn wir statt des Schliessens der Gehörgangsoffnung die Schallfistel verdecken, so taten wir eigentlich dasselbe, als ob wir die die Gehörgangsoffnung verschliessende Wattenmenge einfach den Schallweg entlang bis zur Schallfistel hineingeschoben hätten.

2. Der Verschluss der Gehörgangsoffnung stört — gemäss unserer Hypothese — die Höhlenresonanz. Die Verlegung der Verschluss-Substanz auf die Schallfistel eröffnet die Möglichkeit der Gehörgangsresonanz, da wir mit der Verdeckung der Schallfistel nur den attikoantrotomischen Teil der Operationshöhle ausfüllten.

Bei obigem Experiment kann daher nicht so sehr die Massenwirkung der Verschluss-Substanz die Hörfähigkeit verändern, als vielmehr lediglich das Eintreten der Höhlenresonanz. *Der Grad der Hörveränderung kann so gross sein, wie die auf der Resonanz beruhende Schallverstärkungsfähigkeit bei intaktem Gehörgang* — da wir ja durch Verdeckung der Schallfistel den durch die Operation vergrösserten Höhlenteil gleichzeitig ausfüllten, daher auf etwa das Ausmass des intakten Gehörganges verengten.

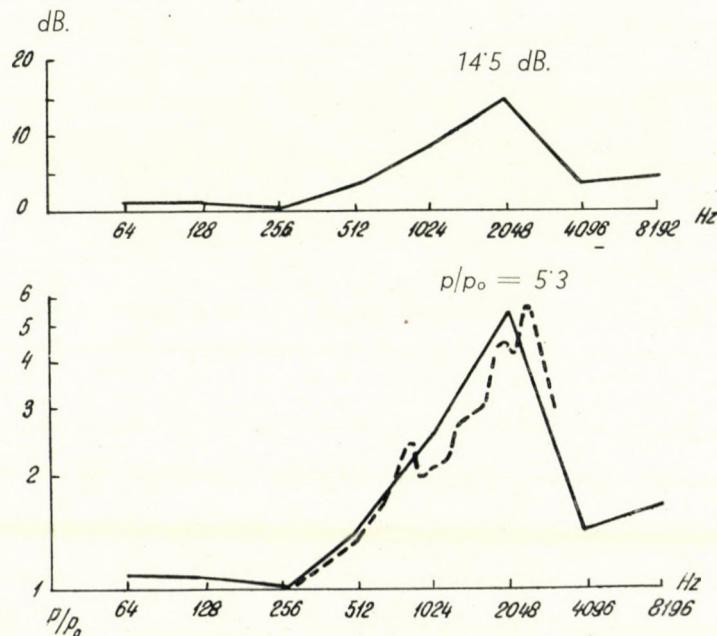


Abb. 19. Durchschnittswert der Hörveränderungen nach der Fenestration bei Verdeckung der Schallfistel und Öffnung der verschlossenen Gehörgangsoffnung in dB.-Werten (obere Abbildung) und im Schalldruckverhältnis (untere Abbildung) (—) mit der Angabe von Békésy (—) über die Resonanz verursachte Schaldruckerhöhung im Gehörgang

Wir führten dieses Experiment in 12 Fällen durch und rechneten die dB.-Werte der aus den Teilergebnissen errechneten durchschnittlichen Hörveränderungen auf Schalldruckrelation um ($p/p_0 =$ der zur Erreichung der Hörschwelle der Schallfistelverdeckung notwendige Schalldruck ist ein wievielfaches des zur Erreichung der Hörschwelle des Gehörgangverschlusses notwendigen Schalldruckes). Die im Schalldruckverhältnis abgebildete Kurve ähnelte weitgehend *Békésy's* Kurve der — auf der Resonanz beruhenden — schalldrucksteigernden Wirkung des intakten Gehörganges (Tab. I und Abb. 19).

Dies bewies — mit Umkehrung der gesamten Ableitung — dass beim Verschluss der Gehörgangsöffnung, nach Abzug der Massenwirkungen, noch ein Hörverminderungsplus verbleibt. Dieses Plus ähnelt in seiner Ausdehnung und seinem Grad der auf der Resonanz beruhenden Schallverstärkung des Gehörganges und konnte so endgültig beweisen, dass *die beim Verschluss der Gehörgangsöffnung sich bei c_4 meldende Senkung ein — den hörvermindernden Effekt der Massenwirkung überschreitendes — Hörverminderungsplus ist und, dass diese Senkung durch eine Störung der Gehörgangsresonanz verursacht wird.*

Die Knochenleitungsuntersuchungen der IV. und V. Experimentfolge und das Problem der Knochenleitungsveränderung nach Fenestration

Das Resultat unserer Verdeckexperimente bestätigte, dass die Ursache der nach der Fenestration eintretenden Hörverbesserung die Verbesserung des Schallübertrages durch die Schallfistel ist. Die Schallfistel ist also ein schwingungsfähiges Fenster, und diese Tatsache steht im Widerspruch zu der Verlängerung der Knochenleitung nach der Operation (Abb. 11).

Bei Otosklerose verlängerte sich die Knochenleitung beträchtlich, da der Zustand der Labyrinthfenster vom Gesichtspunkt der Knochenleitung in optimaler Lage ist: die Schwingungsfähigkeit des Steigbügels ist stark beeinträchtigt und nur das runde Fenster ist schwingungsfähig. Unseren bisherigen Erkenntnissen gemäss kann jede Öffnung an der vestibulären Seite der Basilarmembran als zweite Ausgleichsstelle der Labyrinthlymphenschwingungen dienen. Hierbei wird ein Teil der Schwingungen von der Basilarmembran weggeleitet und dies verkürzt die Knochenleitung. Bei einer schwingungsfähigen Schallfistel müsste sich daher die Knochenleitung nach der Operation verkürzen (*Miskolczy-Fodor*).

Wir erwähnten bereits, dass wegen Verlängerung der Knochenleitung viele die Schallfistel nicht nur als einfache schalleitende Öffnung betrachten, sondern daran denken, dass diese auch in der Verminderung irgendeiner intralabyrinthären Störung eine Rolle spielt. Diejenigen Autoren hingegen, welche der Schallfistel nur eine schalleitende Rolle zuschreiben, versuchten die Knochenleitungsveränderung mit — nach der Fenestration eintretenden — extralabyrinthären Veränderungen zu erklären.

Campbell—MacFarlan halten es für möglich, dass nach der Fenestration der Schall des Knochenleitungshörers einfach durch die Luftleitung überhört wird. Nach unseren Resultaten kann hievon nicht die Rede sein, da der Verschluss der Gehörgangsoffnung die Knochenleitung nach der Fenestration verbesserte (Tab. I und Abb. 3). Der Verschluss der Gehörgangsoffnung würde das Überhören vermindern. Die Knochenleitung hätte sich nach Gehörgangverschluss verkürzen müssen, wenn im Knochenleitungsgehör auch ein Luftleitungs-»Überhören« mitspielen würde.

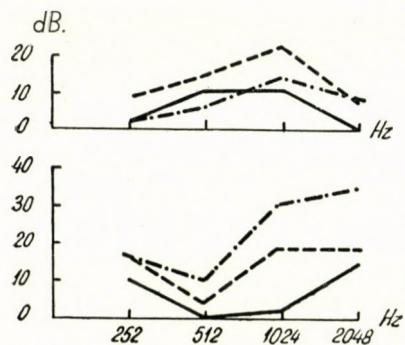


Abb. 20. Knochenleitungsveränderungen bei R. I. (obere Abbildung) und bei T. L. (untere Abbildung) nach der ersten Fenestration (— — —), vor (— — —) und nach der Refenestration (— — — —) im Verhältnis zum praoperativen Zustand (0 Linie)



Abb. 21. Durchschnittswert der Knochenleitungsveränderungen nach der Fenestration bei Verdeckung des Trommelfells (— — —) und der Schallfistel (— — — —)

Nach *MacDonald* verkürzen die Pneumatisationshöhlen des Warzenfortsatzes die Knochenleitung. Diese bessert sich, wenn wir im Laufe der Fenestration die Warzenzellen ausräumen. Wir haben Angaben dafür, dass die gut pneumatisierten Warzenfortsätze die Knochenleitung beeinflussen (*Miskolczy-Fodor*), jedoch kann dies allein die Knochenleitungsverlängerung nach der Operation nicht erklären, da dahingestellt bleibt, warum (im Widerspruch zu *MacDonald's* Behauptung) bei Verknöcherung der Schallfistel sich die Knochenleitung — zusammen mit der Luftleitung — wiederum verschlechtert (*Juers*) und warum sie sich erneut verbessert, wenn in der unveränderten Höhle eine Refenestration durchgeführt wird (Abb. 4, 5 und 20).

Nach *Juers* gerät bei Knochenleitung nach der Fenestration die Luft der Operationshöhle in Schwingungen und diese additionieren sich mittels Luftleitung — durch die Schallfistel — zur Knochenleitung. Zur Kontrolle seiner Ansicht untersuchten wir in 15 Fällen die Knochenleitungsveränderung in Verbindung mit der Schallfistelverdeckung. Die Durchschnittsergebnisse

(Tab. I. und Abb. 21) zeigten jedoch im Verhältnis zur gegebenen Streuung derart geringfügige Abweichungen, dass diese praktisch nur als Negativum verwertbar sind: es zeigte sich keine signifikante Knochenleitungsveränderung.

Die Verdeckung der Schallfistel füllte nicht nur die Operationshöhle aus, deren Luftschwingungen durch die Luftleitung ins Labyrinth gelangt wären, sondern blockierte auch den Weg der Laftleitung selbst. Deshalb hätte die Verdeckung der Schallfistel die Knochenleitung nach der Operation verkürzen müssen. Die praktische Unveränderlichkeit der Knochenleitung bei dem Experiment wies dahin, dass die angenommene Additionierung der Höhlenluftschwingungen keinesfalls von solchem Ausmass sein kann, dass diese den Grad der Knochenleitungsverbesserung nach der Operation erklären könnte (Abb. 11).

Die bisher mitgeteilten extralabyrinthären Faktoren geben daher keine annehmbare Erklärung für die Verlängerung der Knochenleitung nach der Fenestration. Deshalb können wir diese nur mit einer Besserung der intralabyrinthären Schwingungsverhältnisse erklären. Die Rolle der Schallfistel ist zweifellos die, dass das Labyrinth zwei funktionsfähige Fenster besitzt, und wenn die Differenz der auf die Fenster einwirkenden Schalldrücke wächst, die Schallwellen »leichter« ins Labyrinth gelangen können. All dies widerlegt jedoch nicht, dass mit der Eröffnung der Schallfistel auch im intralabyrinthären Zustand des Gehörmechanismus eine Besserung eintreten kann, auch wenn wir noch nicht genauer wissen, ob diese pathologisch die von mehreren Seiten dementierte Labyrinth-Hypertension ist, oder eine, auf physikalischer Grundlage beruhende Störung?

Auch der Charakter der postoperativen Hörverbesserung zeigt, dass hiebei mehrere Komponenten beteiligt sein müssen. Die Besserung der postoperativen Knochenleitung beträgt nach Woods etwa 50% (in dB.) der Luftleitungs-Hörverbesserung. Germán's Fälle zeigten in den Sprachfrequenzen eine ähnliche Knochenleitungsverbesserung (durchschnittlich 58%) (Abb. 11). Bei extralabyrinthären Leitungsstörungen ist es — unseren bisherigen Erkenntnissen nach — unvorstellbar, dass bei Hörverbesserung die schon vorher verlängerte Knochenleitung sich weiter bessern sollte. Bei Veränderungen des inneren Ohres hingegen bessert sich die Luft- und Knochenleitung in annähernd gleichem Grade und nach Foght ist das minimale Resultat — bezogen auf den konkreten Fall — dass der Wert der Knochenleitungsveränderung $\frac{2}{3}$ der Luftleitungsveränderung erreicht. Nach Fenestration erreichte die Knochenleitungsverbesserung diesen Wert nicht, sondern betrug durchschnittlich nur etwa die Hälfte der Luftleitungsverbesserung. Ein solcher Typus steht den gemischten Hörveränderungen am nächsten, wo auf die Luftleitung der extra- und der intralabyrinthäre Komponent gleichförmig einwirkt, die Knochenleitung jedoch nur durch den intralabyrinthären Komponenten verbessert werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Untersuchungen an Otosklerotikern — vor und nach der Fenestration — sowie aus den Resultaten der in den Lufträumen des Gehörorgans durchgeführten Schallschattenexperimente wurde folgendes festgestellt:

1. Bei Stapesankylose führte der Weg der Schalleitung bei der Mehrzahl der Fälle durch die Gehörgangsoffnung auf das Trommelfell. Der Knochenleitungs-Hörmechanismus spielte bei der Hörfähigkeit der zur Operation geeigneten Fälle selten eine Rolle und meldete sich nur dann, wenn die Differenz zwischen der Hörschwelle in Knochen- und Luftleitung grösser war als etwa 50—60 dB.

2. Bei Luftleitungsgehör spielte der Gehörgang in der Weiterleitung des Schalles keine Rolle und die das Trommelfell treffenden Schallwellen verursachten im Gehörorgan den stärksten Effekt.

3. Nach Fenestration führte der Weg der Schalleitung durch die Gehörgangsoffnung in die Operationshöhle der Attikoantrotomie und durch die Schallfistel auf die Labyrinthlymphe. Knochenleitungs-Gehörmechanismus meldete sich nur im Falle der Schallfistelschliessung auf solchen Frequenzen, wo die Differenz zwischen Knochen- und Luftleitungshörschwelle wieder über 50 dB. stieg.

4. Die intralabyrinthäre Ausbreitung der Schwingungen bei Otosklerose und nach Fenestration richtet sich — ähnlich wie beim intakten Gehörorgan — von den Vorhofbogenbögen gegen das runde Fenster hin. Demnach gelangen durch das runde Fenster keine Schallwellen ins Labyrinth, sondern dient dieses nur als Druckausgleichsoffnung.

5. Nach Fenestration leitet das Trommelfell keine wirkungsvollen Schwingungen durch die Schallfistel ins Labyrinth, seine Rolle ist passive Schallschirmung. Es schützt das runde Fenster gegenüber dem Schalldruck des Gehörganges. Nach seiner Läsion verbliebene Perforationen oder atrophische Narben können die Hörsresultate der Operation vermindern. Mit Steigerung der Schallschirmung auf das runde Fenster wäre eine weitere Besserung der Fenestrations-Hörsresultate zu erwarten (ohne die Verknöcherungsmöglichkeit der Fistel zu tangieren).

6. Die Schallfistel ist den Schwingungen gegenüber empfindlicher, als die angrenzende Knochenwand der Operationshöhle. Zusammen mit dem Vorhergesagten folgt hieraus, dass die Steigerung der Differenz der auf die beiden Labyrinthfenster einwirkenden Schalldrücke in der postoperativen Hörverbesserung eine Rolle spielt.

7. Die Ursache der beim Verschluss der Gehörgangsoffnung sich gegen 2000 Hz. meldenden Senkung ist eine Störung der — auf der Resonanz beruhenden — Schallverstärkungsfähigkeit des Gehörganges. Bei intakten Gehörorganen und bei Otosklerose liegt der Tiefpunkt der Senkung gegen 2500 Hz, auf der Resonanzfrequenz des intakten Gehörganges. Nach Labyrinth-Fenestration verschiebt sich dies zwischen 1500—2000 Hz., da die Operation eine Erweiterung der Höhle verursachte. Wegen Verschiebung der Resonanzfrequenz nach unten kommt die Schallverstärkungsfähigkeit der Operationshöhle auf den für die Verständlichkeit wichtigeren Frequenzen besser zur Geltung, als die des intakten Gehörganges vor der Operation. Dies erklärt, dass nach Fenestration die Sprachhörverbesserung verhältnismässig grösser ist, als die Hörfähigkeit für reine Töne. Mit Hinsicht auf die Verständlichkeit entspricht nach unseren Berechnungen am besten eine attikoantrotomische Operationshöhle von etwa $\frac{3}{4}$ —1 ccm (nach Heilung) — insgesamt daher eine Radikalhöhle von $2\frac{1}{4}$ — $2\frac{1}{2}$ ccm.

8. Die postoperative Knochenleitungsverlängerung konnte nur mit intralabyrinthärer Statusveränderung erklärt werden, da die auf extralabyrinthäre Faktoren (Überhören, Ausräumen der Warzenzellen, Additionierung von Luftschwingungen) bezüglichen Untersuchungen ein negatives Resultat ergaben.

9. Die Resultate unserer Experimente und die Analyse der postoperativen Hörverbesserungen zeigten eine solche von gemischten Typus, an der eine extralabyrinthäre Leitungsstörung und eine intralabyrinthäre Perzeptionsstörung gemeinsam beteiligt sind.

SCHRIFTTUM

Allen : Acta oto-laryng. 35, 251, 1947.

E. Bárány : Acta oto-laryng. 22, 229. 1935.; Acta oto-laryng. Suppl. 26. 1938.

Békésy : Zentralblatt für Hals-Nasen u. Ohrenh. 24. 608. 1935.; Acta oto-laryng. 27. 281. 1939.; Ztschr. f. Hals-, Nasen-u. Ohrenh. 47. 430. 1942.; Acta oto-laryng. 35. 301. 1947.

Culler—Finch—Girden : Am. J. Physiol. 111. 416. 1935.

Campbell—Mac Farlan : Archives of Ot. 49. 49. 1948.

- Dishoeck* : Zentralblatt f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **33.** 693. 1940., **30.** 107. 1938. u. **34.** 226. 1941.
Fletcher : Speech and hearing. 1929.
Fowler jr. : Laryngoscope **47.** 586. 1937.; Acta oto-laryng. **28.** 283. 1940.; J. of Laryng. **58.** 197. 1943.
Fleischmann : Gyógyászati Közlemények 1942. és Acta oto-laryng. **30.** 139. 1940.
Geffcken : Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **45.** 434. 1934.
Germán : Orvostudományi Közlemények 16. 1941.; Orvosképzés 1943.
Gersuni : Vestnyik Otol. **5.** 3. 1939. Ref. Zentralblatt f. Hals-, Nasen u. Ohrenh. **34.** 218.
Gersuni—Andrejev—Arapova : Vestnyik Otol. **2.** 5. 1939. Ref. Zentralblatt f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **33.** 370.
Guild : Laryngoscope **47.** 808. 1936.
Hallpike—Scott : Ref. Zentralblatt f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **35.** 572. 1942.
Herzog : Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **27.** 402. 1930.
Herzog und Kranz : Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **15.** 300. 1926.
Hicquet und van Eyck : Ref. Archives of Ot. **48.** 254. 1948.
Holmgren : Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **40.** 440. 1937.; Acta-oto-laryng. **27.** 338. 1939. und Suppl. **74.** 20. 1948.; Practica oto-rhino-laryng. **8.** 441. 1946. und **10.** 230. 1948.; Archives of Ot. **47.** 312. 1948.; Acta oto-laryng. **37.** 26. 1949.
E. Holmgren : Acta oto-laryng. Suppl. **20.** 1933.
Hughson : Laryngoscope **47.** 586. 1937.; Laryngoscope **48.** 533. 1938.; Ref. Zentralblatt f. Hals-Nasen u. Ohrenh. **29.** 299. 1938.; Ann. Otol. Rhino. & Laryng. **49.** 384. 1940.
Hughson—Wittig : Acta oto-laryng. **21.** 457. 1935.
Johansen : Acta oto-laryng Suppl. **74.** 65. 1948.
Jones und Edmonds : Ann. Otol. Rhino. & Laryng. **58.** 323. 1949.
Jongkees und Hulk : J. of Laryng. **63.** 225. 1949.
Juers : Ann. Otol. Rhino. and Laryng. **57.** 28. 1948.
Kranz : Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. **27.** 454. 1930.
Kobrak : Laryngoscope **47.** 453. 1937.; Practica oto-rhino-laryng. **1.** 186. 1938. und **10.** 423. 1948.; J. of Laryng. **62.** 395. 1948.
H Kobrak : Archives of Ot. **49.** 36. 1949.
Kulikovszkij : Arch. soviet. Otol. **3.** 87. 1937. und Vestnyik Otol. **4.** 442. 1937.
Leiri : Acta oto-laryng. **37.** 37. 1939.
Lempert : Excerpta Sect. XI. **1.** 637. 1948.
Lempert—Wever—Lawrence—Meltzer : Archives of Ot. **50.** 377. 1949.
Lindsay : Laryngoscope **57.** 367. 1947.
Lüscher : Acta oto-laryng. **27.** 250. 1939. und **33.** 365. 1945.; Practica oto-rhino-laryng. **10.** 254. 1948.; Archiv f. Ohrenh. **146.** 374. 1939.
MacDonald : Archives of Ot. **49.** 447. 1949. und **51.** 641. 1950.
MacFarlan : Excerpta Sect. XI. **1.** 640. 1948.
MacKenzie : J. of Laryng. **62.** 267. 1948.
O. Mayer : Mtschr. f. Ohrenh. **79/80.** 421. 1946.
Metz : Acta oto-laryng. Suppl. **63.** 1946.
M. Meyer : Acta oto-laryng. **27.** 1. 1939.
Milstein : Acta oto-laryng. **25.** 387. 1937.
Miskolczy-Fodor : Mtschr. f. Ohrenh. **82.** 27. 1948.; Magyar Sebészeti **5.** 68. 1952.
Miskolczy-Fodor és Farkashidy : Acta Medica Hungarica **2.** 397. 1951.
Kallay : Magyar Sebészeti **4.** 305. 1951.
Mygind : Acta oto-laryng Suppl. **68.** 1948. és **74.** 76. 1948.
Neumann (Nákó) : Practica oto-rhino-laryng. **6.** 163. 1944.
Nasiell : Zentralblatt f. Hals-, Nasen -u. Ohrenh. **34.** 148. 1941.
Ombrédanne : Excerpta Sect. XI. **1.** 411. 1948.
Ormerode : J. of Laryng. **58.** 1. 1943.
Perlman : Ann. Otol. Rhino. & Laryng. **58.** 86. 1949.
Pohlman : Ann. Otol. Rhino. & Laryng. **57.** 483. 1948.
Rasmussen : Acta oto-laryng. **34.** 415. 1946. und Suppl. **74.** 54. 1948.
Rejtő : Ztschr. f. Hals- Nasen-u. Ohrenh. **10.** 89. 1924. und **27.** 1930.; Mtschr. f. Ohrenh. **72.** 1172. 1938.
Shambaugh : Acta oto-laryng. Suppl. **79.** 1949.
Sourdille : Laryngoscope **47.** 852. 1937.; Ztschr. f. Hals-Nasen u. Ohrenh. **40.** 440. 1937.
Steinmann : Practica oto-rhino-laryng. **8.** 554. 1946.
Stern : Ztschr. für Halse- Nasn. u. Ohrenh. **47.** 150. 1942.
Thurlow—Silverman—Davis—Walsh : Laryngoscope **57.** 43. 1948. und **59.** 113. 1949.

- Varga : Orvosok Lapja. **3.** 42. 1947.; Acta Medica Hungarica **2.** 311. 1951.
Venker : Amsterdam. 1947.
Vetter : Practica oto-rhino-laryng. **9.** 205. 1947.
Wever—Lawrence : Ann. Otol. Rhino. and Laryng. **57.** 579. 1948.
Wever—Lawrence—Smith : Ann. Otol-Rhino. and Laryng. **57.** 418. 1948.
Wever—Princeton : Ann. Otol. Rhino. and Laryng. **59.** 1037. 1951.
Woodman : Laryngoscope **59.** 1299. 1949.
Woods : J. of Laryng. **62.** 22 1948. und Archives of Ot. **51.** 485. 1950.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТИ ЗВУКОПРОВОДИМОСТИ И ПРИЧИНЫ УЛУЧШЕНИЯ СЛУХА ПРИ ОТОСКЛЕРОЗЕ ДО ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕ ФЕНЕСТРАЦИИ ПРОВЕДЕННЫМИ ОПЫТАМИ ТОНИЗАЦИЕЙ

Ф. Мишколци—Фодор и Дь. Янчек

Из результатов исследований проведенных у 20 остеосклеротических больных подробно до операции и в полостях органа слуха проведенных опытах тонизацией установили, что :

1. При стапес-анкилозе путь звука у большинстве случаев проводил через отверстие слухового канала до барабанной перепонки. Механизм слуха костной проводимости имел место только в редких случаях и являлся только при большой разнице порога слышимости между костной и воздушной проводимости, приблизительно сверх 50—60 dB.

2. При «слухе воздушной проводимостью» в проводимости звука слуховой канал не принимал участие и самый большой эффект в органе слуха произвели колебания достигавшие до барабанной перепонки.

3. После фенестрации путь звука велся в аттико-антротомическую полость и колебания были переданные лимфе лабиринта через фенестру. Механизм слуха костной проводимости являлся только при облитерации фенестры, где разница порога слышимости была сверх 50—60 dB.

4. Интраполириентное распространение колебания направлялось подобно нормальному уху с vestibulum и полукружных каналов к круглому окну. Круглое окно является только выравнивающим давление отверстием.

5. После фенестрации барабанная перепонка не проводит эффективные колебания через круглое окно в лабиринт, ее ролью является пассивная тонизация: защита круглого окна от находящегося в звуковом канале давления звука. Посттравматические перфорации, атрофические рубцы могут уменьшать слуховой результат операции. Повышением тонизации круглого окна дальнейшие фенестрационные слуховые результаты были бы ожидаемые.

6. Фенестра является более чувствительной к колебаниям чем слуховой канал или соседняя костная стенка полости. В постоперативном улучшении слуха принимает участие и увеличение разницы давления звука, действующее на окно оба лабиринта.

7. При закрытии отверстия звукового канала, причиной изменения наступающейся около фреквенции 2000 c/s является нарушение способности усиления звука на основании резонансии звукового канала. При нормальных ушах и при отосклерозе самое нижнее снижение обнаруживается при фреквенции 2500 c/s при резонанс-фреквенции нормального звукового канала. После фенестрации лабиринта это сдвигается на фреквенцию между 1500—2000 c/s, потому что операция обусловливала увеличение резонирующей полости. Из-за этого сдвига способность усиления звука операционной полости при более важными фреквенциями понимания речи добиваются больше успеха, чем нормальный слуховой канал до операции. Это объясняет, почему является сравнительно лучшим, улучшение слуха речи после фенестрации, чем чистый слух звука. Точками зрения понимания речи — по расчете — соответствует аттико-антротомическая полость (постоперативная) в размере от 0,75—1 м. л.; значит полость в объеме всего от 2,25—2,5 м. л.

8. Постоперативное улучшение костной проводимости можно было объяснить только изменениями внутрилабиринтарных состояний, потому что исследования, относящиеся к экстраполириентным факторам, дали отрицательные результаты.

9. Наши исследования и анализ меры постоперативного улучшения слуха показывает на улучшение слуха не одинакового типа, в котором принимают участие и проводниковского характера экстраполириентарные и перцепционного характера интраполириентарные факторы.

ÜBER DEN DEPIGMENTIERENDEN EINFLUSS DES INTRACUTAN GEGEBENEN ADRENALINS UND DER INSOLATION AUF DIE HAUT IN DER ADDISON'SCHE KRANKHEIT

Von
I. SCHILL

I. Medizinische Abteilung des Rókus-Spitals, Budapest

Als Ausgangspunkt unserer Untersuchungen diente eine Beobachtung, deren Ergebnis den Erwartungen widersprach. Die chemische Zusammensetzung der Melanine ist unbekannt. Nach Bloch's Ansicht bildet das Dioxyphenylalanin (Dopa) den gemeinsamen Grundstoff des Adrenalins und des Hautpigments, wenn aber die Marksubstanz der kranken Nebennieren der Bildung von Adrenalin unfähig ist, dann wird der unbenützte Grundstoff in der Haut zur Pigmentbildung verwendet unter dem Einflusse der dort befindlichen Dopaoydase. *Bittorf* fand, dass die Haut eines an Addison'scher Krankheit Leidenden in Adrenalinlösung sich dunkler färbt, als die normale Haut. *Neuberg* und *Jäger* erhielten aus einem Melanoma eine Substanz, welche aus Adrenalin Pigment bildet. Ausgehend von der Voraussetzung, dass sich auch das Adrenalin unter der Wirkung des Lichtes und des Oxygens braun färbt und später in ein Pigment umgestaltet, untersuchten wir an der braunen Haut des Unterarmes eines Addison-Kranken die Wirkung von 0,1 ccm intracutan injizierten kommerziellen Adrenalins. Zugleich wurde zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung in gleicher Quantität gegeben. Der eine Arm wurde zudeckt und der andere auf eine 1/2 Stunde intensivem Sonnenschein ausgesetzt. Zur Insolation entschlossen wir uns auf Grund der wohlbekannten Erfahrung, nach welcher die ausgeprägteste Pigmentation bei Addison-Kranken an jenen Stellen der Haut zu finden ist, welche dem Drucke und besonders dem Lichte ausgesetzt sind. Wir erwarteten, dass an jener Stelle, wo die Adrenalin-Injektion gegeben wurde, eine erhöhte Pigmentation sich zeigen werde, und zwar in besonders erhöhtem Ausmasse an dem Arm, welcher den Sonnenstrahlen ausgesetzt wurde. Unseren Erwartungen entgegengesetzt erfolgte keine Veränderung in dem Hautpigment des zugedeckten Armes, während am *Arm, welcher der Sonne ausgesetzt wurde, ein pigmentloser, runder Fleck mit einem Durchmesser von cca 2,5 cm. entstand.* (Fig.) Ausser Zweifel ist unter dem vasoconstrictorischen Einfluss des Adrenalins eine örtliche Erbleichung zu erwarten gleichzeitig mit dem Reizzustand der Pilomotoren. Diese stellte sich tatsächlich ein, verschwand aber binnen einiger Stunden. Der verursachte weisse Fleck war aber, wenn auch mit abnehmender Intensität, nach einer Woche noch ersichtlich; verbräunte aber sich nach und nach, in den letzten Tagen. Diesen

Versuch konnten wir in den vergangenen 3 Jahren noch viermal wiederholen, stets mit demselben Resultat. Je ein Fall wurde uns durch die Professoren *Csépai* und *Bach* bereitwilligst zur Untersuchung überlassen. Jedesmal erlangten wir einen regelmässig kreisförmigen weissen Fleck, nur in einem Falle folgte die durch Adrenalin verursachte Depigmentation der fortgesetzten, offenbar den Lymphbahnen entsprechenden Verbreitung der Vasoconstriction.



Da Ascorbinsäure, das Vitamin C, gleichfalls das Produkt der Nebenniere bildet und da es keinem Zweifel unterliegt, dass diese in vitro sowohl die Melaninbildung (*Giraud*), und die aus Dopa erfolgende Pigmentation (*Schröder*), wie bei Versuchen an Tieren die aus Tyrosin und Phenylalanin resultierende und mit dem Urin sich entleerende Homogentisin-Säurebildung stört, andererseits aber, da die Haut des Addison- Kranken unter dem Einflusse des oral oder parenteral verabreichten C Vitamins erbleicht, mussten wir die eventuelle Rolle des letzteren auch berücksichtigen. Diese Erwägung war einigermassen begründet, da das Vitamin C nur die krankhafte Pigmentation beeinflusst und weder auf die normale Pigmentbildung, noch auf die Hyperpigmentation ovariellen Ursprunges, eine Wirkung ausübt. (*Morawitz*.) Als wahrscheinlich konnten wir zwar unsere Voraussetzung nicht betrachten, da bei dem ausgeprägtesten Vitamin C Mangel, den wir z. B. bei Skorbut beobachteten, Pigmentation nicht, oder nur in den seltesten Fällen festzustellen ist.

Nichtsdestoweniger bestand die Möglichkeit dafür, dass das aus der Nebenniere dargestellte Adrenalin durch Vitamin C verunreinigt war und die Depigmentation durch letzteres verursacht wurde. Auf unsere Erkundigungen wurde uns jedoch mitgeteilt, dass Vitamin C während der Erzeugung des kommerziellen Adrenalins zerstört wird und, außerdem, ist die Rolle des Vitamins C unbedingt ausgeschlossen dadurch, dass intracutan injiziertes *Vitamin C am Pigment unseres Kranken weder am zugedeckten, noch am bestrahlten Arm eine Veränderung hervorrief.*

Das gleiche Resultat wurde mit, in einer verschlossenen Ampulle zwei Stunden lang der Sonne ausgesetzten Adrenalin und mit einem bereits gebräunten Adrenalin erreicht. Die Farbe des Zuersterwähnten änderte sich nicht, im Letzteren aber war gewiss noch genügend untransformiertes Adrenalin vorhanden. Hierüber haben wir uns übrigens bei anderweitigen Untersuchungen überzeugt.

Nunmehr mussten wir vor allen Dingen unsere Entscheidung darüber treffen, ob die wahrgenommene Wirkung als spezifisch zu betrachten ist, respektive ob nicht diese außer Adrenalin auch durch eine andere Substanz hervorgerufen werden kann. Dass der durch intracutane Injection in der Haut verursachte ödematóse Zustand keine Rolle spielt, wurde durch das negative Ergebnis der intracutan gegebenen Kochsalzlösung bereits entschieden. Dementsprechend untersuchten wir jene, in ihrer Zusammensetzung dem Adrenalin einigermassen ähnliche und eventuell auch an dem Aufbau des Adrenalins teilnehmende, gleichfalls pigmentbildende Substanzen, die eben herbeigeschafft werden konnten. Geprüft wurde auch die Seitenkette der vorerwähnten (Alanin), sowie die Seitenkette des Adrenalins (Methylamidoethanol). Letztere wurde aus dem Grunde untersucht, weil die drei Dioxybenzole (Pyrocatechin, Resorcin, Hydrochinon) bereits an unserem ersten Kranken mit einem durchwegs negativem Ergebnisse erprobt wurden. Da aber das Adrenalin ein Pyrocatechin-Derivat ist, erwarteten wir eine eventuelle Wirkung von der Seitenkette des letzteren. Aus jeder Substanz bereiteten wir eine sterile 1% Lösung und injizierten intracutan 0,1 ccm. Die Resultate enthält die folgende Tabelle.

	Nach 2½ Stunden	nach 24 Stunden	nach 48 Stunden
β Phenylalanin	+	dünner, weißer Saum um eine grössere, rote, zentrale Stelle	nur Röte
β- 3,4-Dioxyphenylalanin	+	—	—
l- Tyrosin	—	—	roter Fleck geringen Umfangs
d- Alanin	—	—	—
β- Methylamidoethanol	+	—	—

In keinem Falle konnte es festgestellt werden, dass das Erbleichen unter dem Einfluss der Vasoconstriction zustande gekommen war und es war auch kein Grund vorhanden, eine solche Wirkung bei den angewendeten Lösungen vorauszusetzen. In den positiven Fällen waren die weißen Kreise bedeutend

kleiner und unausgeprägter als jene, die durch Adrenalin verursacht wurden. Nach 24 Stunden waren nunmehr nur die durch Phenylalanin verursachten Erscheinungen wahrzunehmen, und selbst diese in geringem Umfange. Der Versuch wurde mit Zuhilfenahme derselben Substanzen wiederholt (IX. 21), blieb aber ohne irgend ein Resultat. Der Himmel war an dem Tage zwar ein wenig bewölkt, doch kann man unter normalen Zuständen auch bei einer solchen Bewölkung von der Sonne gebräunt werden, denn ultraviolette Strahlen entfalten ihre Kraft auch ohne Wärmewirkung. Bei einem gleichermassen bewölkten Himmel ergab das Adrenalin ebenfalls ein negatives Resultat. Dies beweist, dass zum Entfärben des Pigmentes nicht nur *ultraviolette Strahlen*, sondern auch Wärmewirkung erforderlich sind.

Durch intracutan injiziertes Adrenalin konnten wir an der *von der Sonne stark verbräunten Haut einer normalen Person keinerlei Wirkungen hervorrufen*. Dies weist darauf hin, dass entweder das normale Pigment von anderer Beschaffenheit ist, als das Pigment des an Addison'scher Krankheit Leidenden oder, dass die oben angegebene Wirkung im normalen Individuum durch eine Substanz oder durch irgend einen Prozess compensiert wird.

In der Voraussetzung, dass die Wirkung der Sonnenstrahlen nur an der durch Adrenalin anämisierten Haut sich ausbilden kann, injizierten wir intracutan Pitulglandol und 0,1 cc, gleich 0,0005 gr, von der zweifachen Dilution einer gewöhnlichen Histamin-Ampulle, und setzten wir den Arm der Insolation aus. Obwohl an beiden bald ein blasser Fleck von mässiger Ausdehnung entstand, und infolge Vasconstriction um das Pitulglandol auch am Nachmittag noch ein weisser Kreis sichtbar war, ist eine Depigmentation an dieser Stelle nicht entstanden. Dadurch ist es aber bewiesen, dass *Anämisierung und Insolation des betreffenden Gebietes als alleinige Ursache* der Depigmentation nicht in Betracht kommen kann.

Da das Pyrocatechin aus diesem Gesichtspunkte als wirkungslos angesehen werden muss und auch das Methylamidoethanol von unbedeutender Wirkung ist, kann es als zweifellos angesehen werden, dass die Wirkung, durch ein, aus der Vereinigung der beiden entstandenes Adrenalin-Molekül bedingt ist, dass also die Wirkung tatsächlich eine spezifische ist. Andererseits weist die Wirkungslosigkeit des Alanins, angesichts des geringen Erfolges des Phenylalanins und des Dioxyphenylalanins, darauf hin, dass obwohl der cyklische Teil, wie auch die Seitenkette zur Depigmentation gleichermassen erforderlich sind, dennoch ein vollständiger Erfolg mit Alanin als Seitenkette nicht erreicht werden kann. Als Erklärung dieser Erscheinung kann folgendes angeführt werden: Dioxyphenylalanin z. B. unterscheidet sich von Adrenalin durch die Seitenkette allein und der kräftigere Erfolg des Adrenalins ist vermutlich dem Umstände zuzuschreiben, dass seine Seitenkette selbst bereits eine — wenn auch geringere — Wirkung ausübt.

Bekannt ist es, dass Tyrosin wohl ebenfalls eine pigmentbildende Fähigkeit besitzt, doch ist es im Wasser kaum lösbar, eher nur in Säure oder Lauge. Auf diese Lösung haben wir aus dem Grunde verzichtet, da wir keinen lokalen Erregungszustand herbeiführen wollten und demzufolge injizierten wir nur eine Mischung von Tyrosin und Wasser. Jedoch, wenn auch die mit der Haut in dieser Weise in Verbindung gesetzte Substanz offenbar geringer war, wie in anderen Fällen, war doch die regionäre entzündliche Reaktion bei Anwendung von Tyrosin die heftigste, hingegen kam überhaupt keine Depigmentierung zustande. Scheinbar wird die Verbindung (Tyrosin: Paraoxyphenylalanin) durch ein einziges, im para Verhältnisse stehendes Oxygen unwirksam gemacht, und die verursachte Wirkungslosigkeit ist durchgreifender wie bei Phenylalanin. Hingegen benötigt man zum Erfolg zwei im ortho Verhältnisse stehende Oxygene (Pyrocatechin) (Adrenalin: o-di Oxyphenyl — p — Methylamidoethanol). Diese Wirkung wird durch ein zu der Seitenkette im para Verhältnisse stehendes Oxygen nicht gestört.

Zusammenfassend kann aus den Angegebenen folgende Folgerung gezogen werden. Die festgestellte depigmentierende Wirkung ist nicht ausschliesslich mit dem Adrenalin-Molekül verbunden, denn ultraviolette Strahlung und Wärme-Wirkung sind zu ihrer Ausbildung gleichermassen unerlässlich.

In der Literatur enthält allein Königstein's Bericht Daten, die mit unseren Feststellungen verglichen werden können. Laut seinen Beobachtungen ist ein Tier bereits binnen einiger Stunden nach vollzogener Suprarenalectomie zur intensiven Pigmentbildung fähig, die aber durch Infusion von Adrenalin aufgehoben werden kann.

Die Addison'sche Krankheit ist keine häufig vorkommende Krankheit. Möglicherweise ist es diesem Umstande zuzuschreiben, wenn wir zur Zeit nicht in der Lage sind in der Analyse der Erscheinung weitere Schritte zu machen. Wir teilen unsere Wahrnehmungen mit, um weiteren Forschern behilflich zu sein, zur Lösung des Problems wirksamer beizutragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Pigment der Haut des an Addison'scher Krankheit Leidenden wird durch intracutan gegebenes Adrenalin, unter dem Einflusse der Insolation, bzw. ultravioletter Strahlung und Wärmewirkung an der Stelle der Injection in grösserer Ausdehnung entfärbt. Ultraviolette Strahlung ohne gleichzeitig wirkende Wärmestrahlung verursacht keinerlei Wirkungen weder bei Addison-Kranken, noch an der sonnengebräunten Haut normaler Personen. Selbst bei gleichzeitiger Wärmewirkung bleibt die Wirkung an der normalen Haut aus. Die Erscheinung ist mit dem Adrenalin-Molekül im Zusammenhange. Pyrocatechin allein übt keine und die Seitenkette auch nur eine minimale Wirkung aus. Die übrigen Dioxybenzole und die ebenfalls pigmentbildende Substanzen, deren Konstruktion gewissermassen dem Adrenalin ähnlich ist und deren Seitenkette durch das an sich wirkungslose Alanin gebildet wird, zeigen ebenfalls keine Wirkungen, die vergleichen werden könnten.

Vitamin C und Anaemisierung der Haut blieben wirkungslos.

LITERATUR

- Bittorf* : Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii. Jena. 1908.
Bloch : Zschr. f. physiol. Chemie, 98, 226, 1917.
Bloch—Löffler : D. Arch. f. klin. Med. 121, 262, 1917.
Giroud : C. r. Acad. Sci. Paris, 198, 850, 1934.
Jäger : Virchows Arch. 198, 62, 1909.
Königstein : Wiener klin. Wschr. 616, 1910.
Moravitz : Klin. Wschr. 324, 1934.
Neuberg : Biochem. Zschr. 8, 383, 1908.
Schröder : Klin. Wschr. 553, 1934, 484, 1935.
Sealock—Silberstein : Science, 90, 516, 1939.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКОЖНОГО АДРЕНАЛИНА И ИНСОЛЯЦИИ НА КОЖНЫЙ ПИГМЕНТ АДДИСОНОВСКИХ БОЛЬНЫХ

И. Шилл

Р е з и о м е

При совместном действии инсоляции, т. е. ультрафиолетовых лучей, и температуры, в кожу аддисоновских больных введен адреналин обезцвечивает пигмент кожи на большом расстоянии около места инъекции.

Явление связанное к молекуле адреналина, пирокатехин никакое действие не оказывает, действие боковой цепи адреналина является минимальным. Другие диоксибензолы и в известной мере к адреналину по структуре подобные и тоже пигментообразующие вещества, имеющие вполовину незэффективную в самом себе боковую цепь аланина (феналаланын, диоксифеналаланын, тыроэзын) не оказывают сравниваемое действие.

Внутрикожно введен витамин С и анемизация кожи являются незэффективными. Адреналин не влияет на загорелую кожу нормального человека.

Без воздействия температуры ультрафиолетовое излучение является незэффективным на кожный пигмент у аддисоновских больных.

III. ВЫЕЗДНОЕ СОВЕЩАНИЕ ИМЕНИ КОРАНИ (17—19 августа 1952 г.)

Выездное совещание имени Корани — этот ежегодный конгресс клинических исследователей Венгрии — состоит под высшим руководством Медицинского отделения Академии Наук Венгрии. В нынешнем году на этом конгрессе, состоявшемся под председательством профессора И. Русняка, президентом АНВ, который в свое время был учеником профессора Ш. Корани, были выдвинуты главной темой вопросы травматологии. Однако, один день конгресса был посвящен докладам по свободно выбранным темам.

В первый день конгресса было заслушано доклады по вопросам заживления ран. И. Тэрэ изложил в своем докладе основные биологические явления заживления ран в освещении исследований Лепешинской. После оценки значения отделяемого, докладчик обсуждал на основе своих собственных опытов вопросы превращения клеток в ране и обмена веществ нуклеина в клетках. В процессе заживления ран он отделяет следующие периоды :

1. Блуждение клеток.
2. Распадение клеток.
3. Деление клеток.
4. Клеточный рост.
5. Дифференциация клеток.

Профессор И. Тэрэк иллюстрировал свой доклад фотоснимками и кинокартинами. — Д. Санто подчеркнул в своем выступлении ошибочность одностороннего бактериологического взрения на инфекцию ран, а Л. Содораи указал на различие между дерматологическими и хирургическими ранами с точки зрения анатомии и патофизиологии. По его исследованиям, в ожогах кожи у крыс с удаленным надпочечником клеточная мобилизация понизилась, коллагенные волокна отечнообразно набухали, а эластические волокна обширно нарушались. — Э. Макай подчеркнул в своем докладе значение введенной им аутопиотерапии. После его выступления заслушались доклады по отдельным вопросам этой тематики. — Б. Келльнер и И. Девени обсуждали вопрос количественной оценки заживления ран, проводимой ими над экспериментальными крысами при помощи планиметрии и которую они дополняли гистологическими анализами. — И. Ладани сообщил

об успешно проведенном им и его сотрудниками лечении вяло заживающих ран применением кровяного сгустка.

На послеобеденном совещании первого дня был выдвинут вопрос ожога. К. Фаркаш и К. Шипош посвятили свои доклады вопросам патологии, патофизиологии и терапии ожогов. Эти доклады вызвали оживленные прения. П. Гегеши-Киш дополнял доклады сообщениями о проведенных им опытов на обильном материале. I. Педиатрической клиники в Будапеште, особенно с точки зрения лечения ожогов порошком пенициллин-фибрин-тромбина. — Б. Вальд выступил с докладом по вопросам эффективности лучей в области патологии и терапии.

Второй день выездного совещания был посвящен докладам по свободно выбранным темам. Профессор Циннер, профессор Хедри и их сотрудники рекомендовали разнообразные новые методы лечения костных переломов. Затем были заслушаны четыре доклада, в которых сообщались исследования I. Терапевтической клиники в г. Сегед. Борболя приводил в своем докладе доказательства, что он и его сотрудники при дозировке ацетилхолина, или же при раздражении блуждающего нерва, наблюдали, что освобождающееся в стенке желудка количество гистамина повышается. — Хомори сообщил в своем выступлении, что он и его сотрудники выявили на экспериментально вызванной атофанией язве важную роль гистамина слизистой оболочки желудка: присутствие язвы можно выявить ту шевелем методом Янчо. Освобождение гистамина наблюдалось больше всего в двенадцатиперстной кишке при неповрежденном состоянии вагуса, а в случае ёаготомии в желудке. — При исследовании секреции пепсина и соляной кислоты, Варро и его сотрудники выявили, что трансфузия гипогликемической крови повышает лишь секрецию кислоты, а не пепсина. — Халмади и его сотрудники выявили, что хроническая недостаточность сердца, являющаяся причиной легочной гипертензии, не основывается исключительно на механических факторах, а что в ее возникновении большую роль играет суживание легочных кровяных сосудов, являющееся результатом возбуждения симпатической нервной системы и коры головного мозга. — Келемен и его сотрудники дифференциалдиагностическим методом между лейкемией и миелоидной реакции рекомендуют анализ содержания гистамина в лейкоцитах: если в миелоидной лейкемии содержание гистамина в лейкоцитах всегда повышенено, то при миелоидной реакции оно нормально. — После докладов I. Терапевтической клиники г. Сегед, Хорани высказал мнение относительно васкуляризации опухолей мозга и подчеркнул, что степень васкуляризации глиомов прямо пропорциональна злокачественности. — Керпел-Фронис и сотрудники исследовали соотношения между циркуляцией и функцией почек при функциональной почечной недостаточности грудного возраста. — Ковач (Педиатрическая клиника г. Печ) упомянул в своем докладе о возможности оценки клиренса эндогенного креатинина в грудном возрасте. Эти доклады будут подробно приведены

в следующем выпуске этого журнала. — Коватш и сотрудники из I. Терапевтической клиники в Будапеште выявили, что на сердечно-легочном препарате Старлинга, вследствие полной функциональной изоляции правой и левой камеры сердца, повышение минутного объёма одной камеры сопровождается повышением минутного объёма и другой камеры. — Из этой же клиники Сабо прочитал доклад, в котором приводится, что он и его сотрудники наблюдали соперничество между веществами опорожняющимися через печень и почки. Подробный текст этого доклада будет опубликован в следующем номере этого журнала. — Шилл сообщил в своем докладе, что данный подкожно адреналин вызывает в сочетании с инсоляцией на коже больных, страдающих Аддисоновой болезнью, депигментацию.

Темы третьего дня конгресса были посвящены нейроэндокринным соотношениям травматологии. — Хетени, обсуждая в своем докладе общий аккомодационный симптомокомплекс Шелье, между прочим указал на его недостатки, состоящие в том, что этот комплекс игнорирует роль нервной системы, а кроме того и на то, что основывающееся на патогенезе заболеваний адоптации строение с шаткой избыточной структурой, не является достаточно обоснованным ни с экспериментальной, ни с клинической точек зрения. Этот доклад приводится в оригинале в данном номере журнала. — Юлес дал в своем докладе картину болезни, вызванной механической супрагипофизарной травмой. — Гэмэри читал доклад на тему травматологической патологии почек. — Лайош и Зонтаг выявили, что в антианафилактическом действии аденоhipофиза роль играет также гонадотропный гормон.

Климеш докладывал о психонервозных соотношениях травматологии. Докладчик в частности обсуждал новое воззрение относительно патомеханизме сотрясения мозга. — Кэрней дал отчет о своих собственных исследованиях в области экспериментального сотрясения, связанного с возникающим циркуляционным расстройством мозга. — Юхас обсуждал в своем докладе электрофалографию мозговых травм.

THE THIRD KORÁNYI-ASSEMBLY

Budapest, 17—19. April, 1952

This year's Korányi-Assembly, the annual meeting of Hungarian clinical researchers, was held under the auspices of the medical section of the Hungarian Academy of Sciences. Prof. *I. Rusznyák*, the president of the Academy, a former pupil of Sándor Korányi was in the chair. Traumatology formed the chief topic of the Congress, but one day of the Assembly was open to lectures chosen at liberty.

The problem of wound-healing was treated on the first day. The principal biological phenomena were explained by *I. Törő* with regard to the experiments of Lepeshinskaya. After having discussed the importance of wound secretion, he analysed on ground of his own experiments the transformation of the cells occurring in the wound and the nuclein metabolism of the cells. Prof. *Törő* differentiated the following phases of wound-healing. I. wandering of cells, II. decay of cells, III. cell division, IV. growth of the cells, V. cell differentiation. His report was illustrated by cinematographic and photographic pictures. The co-relator *Gy. Szántó*, emphasized the inadequacy of exclusive bacteriological consideration of the wound infection. *L. Szodoray* discussed anatomical and pathological differences between dermatological and surgical wounds. According to his researches, in skin burns of adrenalectomised rats cell mobilisation is decreased, the collagenous fibres are oedematous, the elastic fibres are mostly necrotized. *E. Makay* emphasized the importance of the autopsyotherapy introduced by him. In the following several lectures analyzed particulars of the above theme.

B. Kellner and *I. Dévényi* discussed the quantitative evaluation of wound-healing examined in rats with the aid of planimetry, completing the obtained results with histological researches. *J. Ladányi* and her collaborators treated wounds locally with blood clot with good results.

In the afternoon of the first day of the conference the problem of burns was discussed. *K. Farkas* and *K. Sipos* were reporting on the pathology, physiopathology and therapy of burns. Upon the reports followed an animated debate. The statements were completed by *P. Gegesi-Kiss* (I. Dept. of Pediatrics in Budapest) on ground of his own experiences on

a considerable material and with special regard to local treatment with penicillin-fibrin-thrombin powder. *B. Wald* discussed the pathology and therapy of radiation injury.

Lectures on other subjects were held on the second day of the conference. *Prof. Zinner* and his collaborators, *Prof. Hedri* and his collaborators suggested different new methods for the therapy of bone fractures. The following four lectures reported researches of the I. Dept. of Medicine of the University of Szeged. *Borbola* and coworkers pointed out that administration of acetyl-choline or stimulation of the vagus nerve increases the quantity of histamine liberated by the stomach wall. *Hámori* et al. demonstrated the important role of gastric-wall-histamine in the genesis and progression of experimental cincophen ulcer of the stomach. *Varró* and coworkers found an increase in gastric secretion following transfusion of blood from a hypoglycaemic donor. It was noted that only the acid secretion was increased; the secretion of pepsin remained unaltered. *Halmágyi* and collaborators succeeded in demonstrating that pulmonary arterial hypertension in chronic heart failure is due not only to purely mechanical factors (»backward failure«). A vasoconstriction of the pulmonary vessels, mediated by the sympathetic nervous system, is partly responsible for the elevation of pressure. The origin of the nervous stimulus is the cerebral cortex. *Kelemen* et al., described a new possibility of diagnostical differentiation between true leukaemia and myeloid metaplasia by determining the histamine-content of leukocytes, which was always extremely high in true leukaemia, but normal in the so-called myeloid reactions.

After the lectures presented by the I. Dept. of Medicine of Szeged University, *Horányi* reported on the vascularisation of cerebral neoplasms; in his opinion the vascularisation of the tumour is in proportion with its malignancy.

Kerpel-Fronius et al., investigated the integration of circulation and renal function in cases of so-called functional renal insufficiency in infants. *Kováč* from Kerpel-Fronius' Clinic in Pécs discussed the clinical evaluation of endogenous creatinine clearance in infants. He reached a negative conclusion. Both lectures will be published in detail in this Journal. *Kováts* et al., from the I. Dept. of Medicine, University of Budapest, demonstrated that in heart-lung preparations, in which the larger and lesser circuits were completely separated, an increase in the output of one ventricle was followed by a similar increase in the output of the other. *Szabó* and coworkers, from the same Department reported on the competitive inhibition of the renal and hepatic excretion of different substances. Their report will be published in one of the next issues of this Journal. *Schill* observed that adrenaline, given intracutaneously and combined with insolation, produced depigmentation of the skin of persons suffering from Addison's disease.

The neuro-endocrine relations of traumatology were the topic of the third day.

Hetényi, criticizing Selye's general adaptation syndrome drew attention to its failure to acknowledge the role of the nervous system, and emphasized that the construction based on the hypothesis of the GAS is exaggerated and cannot be considered well founded either clinically or experimentally. The lecture will be published in the next issue of this Journal.

Julesz lectured on endocrine syndromes produced by mechanical trauma of the brain.

Gömöri discussed the traumatologic aspects of renal pathology.

All the lectures were followed by lively discussion.

Lajos and *Szontágh* pointed out that gonadotrophine plays a significant role in the antianaphylactic action of the adenohypophysis.

Klimes directed attention to the neuro-psychical relations of traumatology. He gave a detailed account on some new aspects of commotion. *Környey* reported on the disturbances of cerebral circulation in experimental commotion. *Juhász* emphasized the significance of electro-encephalography in [cerebral injury.]

DIE DRITTE KORÁNYI-WANDERVERSAMMLUNG

Budapest, 17—19. April, 1952

Der diesjährigen Wanderversammlung-Korányi — ein Zusammentreffen der ungarischen klinischen Forscher — wurden die prinzipiellen Direktiven durch die Medizinische Abteilung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften erteilt. Der Kongress, unter dem Vorsitze von *Prof. I. Rusznyák*, President der Ung. Akademie, ein ehemaliger Schüler Korányi's, wählte sich als Hauptthema die Traumatologie. Ein Versammlungstag wurde jedoch Vorträgen frei gewählten Gegenstandes bereitgestellt.

Am ersten Tag des Kongresses befasste man sich mit Fragen der Wundheilung. *I. Törő* besprach mit Betracht der Untersuchungen von Lepeschinskaja die grundlegenden biologischen Erscheinungen der Wundheilung. Nachdem er die Bedeutung des Wundsekretes auseinandersetzte, besprach er auf Grund seiner Experimente die in der Wunde vorgehenden Zellenumbildungen, sowie den Nuklein-Stoffwechsel der Zellen. In seinem Vortrag unterschied *Törő* die folgenden Phasen der Wundheilung : I. Zellenwanderung, II. Zellzerfall, III. Zellteilung, IV. Wachstum der Zellen, V. Zelldifferenzierung. Sein Referat veranschaulichte er durch Vorführung seiner kinematographischen und photographischen Aufnahmen. *Gy. Szántó* als Koreferent wies auf die Mangelhaftigkeit der einseitigen bakteriologischen Betrachtung der Wundinfektion hin. *L. Szodoray* erörterte den Unterschied, welcher zwischen dermatologischen und chirurgischen Wunden sowohl aus anatomischem, wie aus physiopathologischem Gesichtspunkte besteht. Laut seiner Untersuchungen nimmt in den Brandwunden an der Haut der Ratten nach Adrenalektomie die Zellmobilisation ab, die kollagenen Fasern sind ödematos angeschwollen und die elastischen Fasern in erheblichem Masse nekrotisiert. *E. Makay* betonte die Bedeutung der durch ihm zuerst angewendeten Autopyotherapie.

Nachher folgten die sich zu diesem Themenkreis anschliessenden selbstständigen Vorträge. *B. Kellner* und *I. Dévényi* berichteten über die quantitative Auswertung der Wundheilung, die sie mit Hilfe der Planimetrie und mittels histologischer Untersuchungen an Ratten durchführten. *J. Ladányi* und ihre Mitarbeiter behandelten erfolgreich die träge heilenden Wunden mittels lokaler Anwendung des Blutkuchens.

Für den Nachmittag des ersten Verhandlungstages war die Erörterung des Problems der Verbrennung auf die Tagesordnung gesetzt. Die Referenten

K. Farkas und *K. Sipos* veranschaulichten die Pathologie, Pathophysiologie und Therapie der Verbrennung. Den Berichten folgte eine rege Diskussion. Durch *P. Gegesi-Kiss* (Kinderklinik I. Budapest) wurden die Referate auf Grund seiner an einem reichen Material gesammelten Erfahrungen ergänzt, u. zw. mit besonderer Berücksichtigung der lokalen Behandlung mit Penicillin-Fibrin-Thrombin Pulver. *B. Wald* referierte über Fragen der Pathologie und Therapie der Strahleinwirkung.

Am zweiten Tage der Wanderversammlung wurden Vorträge mit frei gewählten Themen gehalten. *Prof. Zinner* und Mitarbeiter, *Prof. Hedri* und Mitarbeiter empfehlen neue Methoden der Heilung der Knochenbrüche.

Die darauffolgenden vier Vorträge berichteten über die Forschungen der I. Medizinischen Universitätsklinik in Szeged. *Borbola* und Mitarbeiter bewiesen, dass die Quantität des in der Magenwand freigewordenen Histamins nach Verabreichung von Acetylcholin, wie auch durch Vagusreizung erhöht wird. *Hámori* und Mitarbeiter schilderten im Zusammenhange mit einem experimentellen Atophan-Geschwür die bedeutende Rolle, die der Schleimhaut des Magens zuzumuten ist; das Vorhandensein von Histamin kann mit Anwendung der Tusch-Methode von Jancsó in der Umgebung des Geschwürs nachgewiesen werden. Das Histamin hat eine grosse Bedeutung in der Progression des Geschwürs. *Varró* und Mitarbeiter, die die Erscheinungen der Absonderung des Pepsins und der Salzsäure untersuchten, bewiesen, dass durch die Transfusion hypoglykämischen Blutes die Magensaftsekretion gesteigert wird, die Sekretion des Pepsins bleibt jedoch unverändert. *Halmágyi* und Mitarbeiter erbrachten Beweise dafür, dass die durch chronische Herzinsuffizienz verursachte pulmonale Hypertension nicht auf rein mechanische Faktoren zurückgeführt werden kann, denn bei ihrer Entstehung ist eine erhebliche Rolle der Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäßen zuzugeben, die sich durch Exzitation des sympathischen Nervensystems und der Hirnrinde einstellt. *Kelemen* und Mitarbeiter empfohlen als Methode der Differenzialdiagnose zwischen myeloischer Leukämie und myeloider Reaktion die Untersuchung des Histamingehaltes der weissen Blutkörperchen: während der Histamingehalt dieser Blutkörperchen bei myeloider Leukämie stets eine beträchtliche Höhe erreicht, bleibt dieser bei der myeloischen Reaktion stets normal.

Nach den Vorträgen der I. Medizinischen Universitätsklinik Szeged gab *Horányi* im Zusammenhange mit der Vaskularisation der Hirngeschwülste seiner Meinung Ausdruck, nach welcher das Ausmass der Vaskularisation der Gliome im gleichem Verhältnis mit der Malignität steht. *Kerpel-Frónius* und Mitarbeiter untersuchten die Zusammenhänge zwischen Zirkulation und Nierenfunktion bei funktioneller Niereninsuffizienz im Säuglingsalter. *Kovách*, ebenfalls von der Kinderklinik in Pécs, hielt einen Vortrag über die Auswertungsmöglichkeit der endogenen Kreatinin-Clearance im Säuglingsalter. Beide Vorträge werden in den nächsten Heften dieser Zeitschrift veröffentlicht. *Kovács*

und Mitarbeiter (I. Med. Univ. Klinik Budapest) veranschaulichten an einem Starling'schen Herz-Lungen Präparat, dass einer völligen Separation des rechten und linken Ventrikels folgend, die Vergrösserung des Minutenvolumens des einen Ventrikels die Steigerung auch bei dem andern Ventrikel mit sich bringt. Von demselben Institute referierten Szabó und Mitarbeiter über die Kompetition der durch die Leber und Nieren sich entleerenden Substanzen. Dieser Vortrag wird ebenfalls in einem der nächsten Hefte dieser Zeitschrift veröffentlicht. Schill berichtete über seine Erfahrungen mit intracutan injiziertem Adrenalin, welches mit Insolation kombiniert an der Haut der an Morbus Addisonii Leidenden eine Depigmentierung hervorruft.

Das Vortragsthema des dritten Kongresstages bildeten die neuro-endokrine Beziehungen der Traumatologie. Hetényi, in seinem Berichte sich mit den Selye'schen allgemeinen Adaptations-Syndromen befassend, wies u. a. auf die Mangelhaftigkeit hin, welche dadurch entsteht, dass die Rolle des Nervensystems ausser Acht gelassen wird und der sich auf die Pathogenese der Adaptations-Krankheiten stützende, überdimensionierte Bau weder experimentell, noch klinisch ausreichend fundiert ist. Das Referat wird in nächstem Heft unseres Blattes veröffentlicht. Julesz besprach die durch mechanische Trauma hervorgerufene Syndrome. Gömöri referierte über die traumatologischen Beziehungen der Nieren-Pathologie. Nach den Referaten äusserten sich zahlreiche Teilnehmer des Kongresses zur Sache. Lajos und Szontagh legten die Rolle der gonadotropen Hormonen in der antianaphylaktischen Wirkung der Adenohypophyse dar.

Klimes berichtete über die neuro-psychischen Beziehungen der Traumatologie. Er behandelte eingehend die neueren Gesichtspunkte, welche bei dem Pathomechanismus der Gehirnerschütterung in Betracht kommen. Környei erteilte Aufschlüsse über seine Untersuchungen betreffs cerebralen Zirkulationsstörungen, welche sich der experimentellen Commotion anschliessen. Juhász befasste sich mit der Elektro-Enzephalographie der cerebralen Trauma.

TROISIÈME ASSEMBLÉE DÉDIÉE À KORÁNYI

Le 17—19. Avril, 1952

L'Assemblée annuelle dédiée à Korányi — une réunion des cliniciens hongrois — a été tenue sous le patronage de la section médicale de l'Académie des Sciences Hongroise. Le congrès, sous la présidence du prof. I. Rusznyák, président de l'Académie, un ancien disciple de Sándor Korányi, a choisi la traumatologie comme sujet principal de ses délibérations. Mais une journée du congrès fut réservée à des conférences sur des sujets librement choisis par les conférenciers.

La guérison des plaies fut à l'ordre du jour de la première journée de l'assemblée. *I. Törő* présenta un exposé détaillé des phénomènes biologiques fondamentaux de la guérison des plaies, tenant compte des expériences de Lepechinskaya. Appréciant l'importance de l'exsudat de la plaie, il présenta un rapport concernant ses expériences sur les transformations de la cellule dans la plaie, et sur le métabolisme nucléaire des cellules. Il discerna les phases suivantes de la guérison des plaies ; I. le déplacement des cellules, II. la décomposition des cellules, III. la division de la cellule, IV. la croissance des cellules, V. la différenciation des cellules. Il illustra son rapport en présentant ses prises de vue photographiques et cinématographiques. Le corapporteur *Gy. Szántó* indiqua les erreurs dues à l'étude bactériologique incomplète de l'infection des plaies. *L. Szodoray* souligna la différence existante entre les plaies cutanées et chirurgicales du point de vue anatomique et physio-pathologique. Selon les recherches sur les brûlures de la peau des rats, la mobilisation des cellules est diminuée après l'ablation des surrenales, une enflure oedématique apparaît dans les fibres collagénées et les fibres élastiques sont considérablement mortifiées. *B. Makay* insiste sur l'importance de l'autopsytherapie (technique personnelle). Ces conférences furent suivies par des discussions en rapport avec le sujet mentionné ci-dessus.

B. Kellner et *I. Dévényi* rendirent compte de l'évaluation quantitative de la guérison des plaies, examinant des rats à l'aide de la planimétrie, vérifiant leurs résultats par des enquêtes histologiques. *L. Ladányi* et ses collaborateurs traitèrent avec un bon résultat les plaies à guérison lente par l'application locale de sang coagulé.

L'ordre du jour l'après-midi de la première journée fût consacré au problème des brûlures. Les rapporteurs *K. Farkas* et *K. Sipos* débattirent la pathologie, la physiopathologie et la thérapie des brûlures. Les comptes rendus furent

suivis par une discussion animée. *P. Gegesi Kiss* (1^{re} Clinique de pédiatrie de Budapest) compléta les rapports par des conclusions tirées d'un matériel considérable. Il souligna l'importance du traitement local avec la poudre penicilline-fibrine-thrombine. *B. Wald* s'occupa de la pathologie et de la thérapie de l'action des radiations.

La deuxième journée, des conférences furent tenues sur des sujets choisis selon la convenance des auteurs. Les professeurs *Zinner* et *Hedri* et leurs collaborateurs parlèrent des différentes méthodes récentes appliquées au cours du traitement des fractures des os. Les quatre conférences suivantes sont des comptes rendus des recherches de la 1^{re} Clinique médicale de Szeged.

Borbola et ses collaborateurs preuvent par leurs travaux que la quantité d'histamine dégagée par la face interne stomachale augmente sous l'effet de l'administration de l'acétylcholine comme sous l'effet de l'excitation pneumo-gastrique. *Hámori* et ses collaborateurs dévoilèrent le rôle important de l'histamine des muqueuses stomachales en rapport avec de la génèse de l'ulcère expérimental cinchophène. La présence de l'histamine au bord de l'ulcère peut être vérifiée par le test de Janesó avec de l'encre de Chine. Dans le cas où la pneumo-gastrique est intact, la dégagement d'histamine se montre plutôt dans le duodenum et suivant la vagotomie dans l'estomac. *Varró* et ses collaborateurs ont constaté après transfusion de sang hypoglycémique une augmentation de la sécrétion gastrique, ils notent que la sécrétion de pepsine reste inchangée et ce n'est que l'acidité qui augmente. *Halmágyi* et ses collaborateurs ont démontré, que l'hypertension pulmonaire causée par l'insuffisance cardiaque chronique ne peut être due à des facteurs purement mécaniques et que la vasoconstriction des artères pulmonaires — le résultat de l'excitation du système nerveux sympathique et de l'écorce cérébrale — joue un rôle important. *Kelemen* et ses collaborateurs proposèrent comme méthode de diagnostic différentiel entre la leucémie myéloïde et la réaction myéloïde, le taux d'histamine des globules blancs du sang: pendant que ce taux est continuellement à un degré élevé en cas de leucémie myéloïde, il reste normal durant la réaction myéloïde. Après les exposés de la 1^{re} Clinique médicale de Szeged, *Horányi* s'occupa de la vascularisation des tumeurs cérébrales. Selon son avis la richesse de vascularisation est en proportion directe avec la malignité. *Kerpel-Fronius* et ses collaborateurs examinèrent les rapports existant entre la circulation et la fonction rénale en ces d'insuffisance rénale chez le nourrisson. *Kovách*, également de la Clinique de pédiatrie de Pécs, discuta les possibilités d'évaluation de la clearance de créatinine endogène dans la première enfance. Ces deux conférences seront publiées dans un prochain numéro de cette revue. *Kováts* et ses collaborateurs de la 1^{re} Clinique médicale de Budapest nous apprirent, que suivant la séparation complète du ventricule droit et gauche dans la préparation cœur-poumon de Starling, l'augmentation du minute-volume d'un ventricule entraîne aussi l'accroissement du minute-volume de l'autre ventricule. *Szabó* et ses collaborateurs du même institut firent un exposé sur

la compétition des matières excretées par le foie et les reins. Leurs exposé sera publié dans cette revue. *Schill* constata dans ses conclusions que l'adrénaline donnée par injection subcutanée, combinée avec l'insolation produit la dépigmentation de la peau des personnes atteintes de la maladie d'Addison.

La thème de la troisième journée du congrès fut consacré aux rapports neuro-endocriniens de la traumatologie. *Hetényi* s'occupant des syndromes généraux d'adaption démontre entre-autres l'imperfection de ce système qui néglige le rôle du système nerveux et souligna que la théorie démesurée de la pathogénèse des maladies de l'adaption est dépourvue de bases solides au point de vue experimental et clinique. Son rapport sera publié dans la prochain numéro de cette revue. *Julesz* mit en relief les syndromes provoqués par le trauma supra-hypophysaire mécanique. *Gömöri* fit un rapport sur les relations traumatologiques de la pathologie des reins. Les rapports furent suivis par une échange de vue animée. *Lajos* et *Szontagh* prouvèrent le rôle des hormones gonadotropes dans l'action antianaphylaxique de l'adénohypophyse.

Klimes s'occupa des rapports neuro-psychiques de la traumatologie. Il fournit des renseignements détaillés sur des données récentes du mécanisme de la commotion. *Környey* présenta un résumé sur les recherches concernant les troubles cérébraux de la circulation apparaissant au cours d'une commotion expérimentale. *Juhász* s'occupa de l'electro-encéphalographie des traumatismes cérébraux.

ПЕРВОЕ СОБРАНИЕ ВЕНГЕРСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

(Посвященное памяти Профессора Иожеф Аркеви (1851—1922)

Собрание стоматологов организованное Д. Хаттьаши и его сотрудниками состоялось 31-го мая и 1-го июня 1952 года в г. Сегед. Были произношены 27 докладов, большая часть которых служила новыми данными стоматологической литературы. На собрании принимали участие больше 120 находящихся на практике зубных врачей. Резюме лучших докладов приносим ниже.

Д. Х а т т я ш и (Сегед) добавлением антибиотика и других материалов улучшил »calxyl« Германа. Новый препарат — как выяснилось и из доклада П. Т о т (Будапешт) — в большой мере способствует регенерации дентина ; регенерацию же кости — как Хаттьаши на свинках доказал — тормозит и повышает активность остеокластов. По Л. М о ц а р у (Будапешт, больница Янош) при нарастании *sella turcica* обнаружается сексуаль-диморфизм : у девочек нарастание является непрерывным, у мальчиков же между 3-го и 12-го года жизни прекращается. П. А д л е р (Дебрецен) на собаках доказал, что удаление одной зубной дуги обусловливает торможение нарастания и другой зубной дуги не только в *proc. alveolaris a* и в *corpus*. Это является последствием пониженной функции ; а нарастающая функция представляет собой повышенное раздражение к нарастанию. И. К е м е н ъ и Р. Р е х а к (Будапешт, Институт для повышения квалификации) конструируют пластинки поднятия прикуса имея в виду расстояние зубных дуг при спокойном положении нижнечелюстной кости, чтобы избегать всякого рода ущерба зубов. Ф. К а д а р и А. Г. К о ч и ш (Будапешт, Анатомический Институт и Институт для повышения квалификации) инъекционным способом Киша сделали видным *pl. venosus pterygoideus* на трупе. Л. Б а р л а - С а б о (Будапешт) на основании своих наблюдений докладывает о цементомах. По А д л е р у и Й. Ш т р а у б у (Дебрецен) в дер. Деваваня в питьевой воде имеется другой протективный материал чем флуорид-ион, потому что против тут обнаруженного в стране низкого фона флуорида кариозная интенсивность является очень низкой. К. Т о т (Сегед) докладывает об условиях прикуса у разных цыганов (урбанизированных и менее урбанизированных) и обнаружил между ними интересные различия. По Д. С а н т о (Ходмезевашархель) необслуживанные

постоянные зубы не терпят значительного поражения до 12 лет, если кариозная интенсивность 12—14 летных и превосходит по лицам З. К. Балог и его сотрудники (Будапешт) старались экспериментально решить до сих пор многочисленную о многоспорную проблему введенного в воспалительную ткань обезболивающего вещества; ими доказано, что впрыскивание не пропагирует инфекцию. И. Шаркань и Л. Коchar (Дебрецен) исследовали изменения сахарного фона крови после местного обезболивания у человека и после гипогликемизации воздействие различных местных обезболивающих медикаментов на кровяное давление у собак. На основе их исследований можно считать исключенным, что недомогание имеет какую-нибудь связь с после местного обезболивания появляющимся гипогликемическим состоянием, которое гипогликемическое состояние является последствием местной анестезии. К. Петруц (Будапешт) изготовил новокаин-тартарат, который может иметь практические превосходства над гипохлоридом. Л. Хорват и И. Фюрес (Будапешт) Институт для повышения квалификации в аэробных и анаэробных культурах исследовали периапикальную среду клинически выздоровленных корнелеченых зубов. Введение анаэробных культур представляет собой значительный успех в этом направлении. По Л. Гергелю и Й. Ури (Дебрецен) 8-hydroxychinolin является очень годным для лечения корней, действуя одинаково на грауположительных и грамотриательных бактерий грибов, не вредит тканей и легко дифундирует в агар. П. Оравец и Й. Уй (Печ) проверили пробу капилляр-рессистенции рекомендованную Матысом и на большом материале установили, что проба является очень пользоваемым методом в диагностике очаговой инфекции. Д. Ковач и К. Лелкеш (Будапешт Институт для повышения квалификации) исследовали щелочный фосфатаз в альвеолах экстрактированных молочных зубов, в сыворотке больных страдающих народонтозом и в сыворотке полученной из гингивы больных носящих зубо-регулирующие аппараты. Разница щелочного фосфатазы — вышеописанным путем полученной сыворотки — и сыворотки полученной из перста является характерной на восстановительные процессы, протекающие в альвеолах. И. Мицлош (Сегед) как и И. Секель (Будапешт) докладывали о микологии полости рта; П. Адлер и Т. Силади (Дебрецен) о антигенном свойстве отдельных частей зубного зачатка; А. Тертели (Сегед) о числе эозинофилов после операции в полости рта; Э. Валнер и К. Шаллаи (Будапешт) о глоссадинии; Э. Валнер и его сотрудники (Будапешт) о разнице накопления витамина С в отдельных временах года.

Выступили еще с докладами: Б. Шимон, Л. Молнар, Д. Хусар, М. Раднат, З. Франкл. После отдельных докладов имела место резкая дискуссия, в которой принимали участие большое число практикующих зубных врачей.

FIRST ANNUAL MEETING OF HUNGARIAN RESEARCH-STOMATOLOGISTS

(In memoriam Professor József Árkövy (1851—1922)

The meeting was held at Szeged, May 31 and June 1, 1952, organized by *D. Hattyasy* and his clinical staff. Twentyseven papers were read (most of them valuable contributions to the progress of stomatology), and more than 120 dentists attended the meeting. — In the following the most interesting papers are briefly reviewed.

D. Hattyasy (Szeged) improved Hermann's »Calxyl«, by incorporating penicillin and other ingredients into the mixture. While the new preparation promotes regeneration of dentin (as demonstrated in a separate paper by *P. Tóth*, Budapest), bone regeneration is somewhat disturbed and osteoclastic activity stimulated, as has been shown in experiments in guinea-pigs. A sexual-dimorphic trend was demonstrated in the growth of the sella turcica by *L. Móczár* (Budapest, János Hosp.) in lateral X-rays : in girls the growth is continuous, while in boys there is an interruption between the 3rd and 12th years. — *P. Adler* (Debrecen) demonstrated in three dogs the effects of symmetrical tooth removal from one of the jaws upon the opposite one. By having reduced the function of the jaws in youth, growth of the opposite jaw was retarded not only in the alveolar process but also in the jaw-bone proper. On the other hand, increased function caused an increased growth. — According to *I. Kemény* and *R. Rehák* (Budapest, Postgraduate School of Dentistry) in constructing biteplates the height of the »freeway-space« is to be taken into consideration when damages to the teeth are to be avoided. — The injection technique of *Kiss* was used by *F. Kádár* and *A. G. Kocsis* (Budapest, Anat. Inst. and Postgrad. Sch.) in demonstrating the pterygoideal venous plexus in human corpses. — Cementomas were thoroughly discussed by *L. Barla-Szabó* (Budapest), relying upon his own observations. — *P. Adler* and *J. Straub* (Debrecen) discussed a supposedly water-borne caries-protective agent other than fluorine that caused the caries-rates to decrease at the village Dévaványa to a level lower than anywhere else in Hungary. — The caries-incidence in urbanised and nonurbanised gipsies was examined by *K. Tóth* (Szeged) and some interesting differences were recorded. — *Gy. Szántó* (Hódmezővásárhely) demonstrated that up to 12 years no serious damage is caused to the permanent denture, in spite of a caries attack rate higher than 3 in the 12—14 years old population. —

K. Balogh and collaborators (Budapest) examined thoroughly some problems connected with local anaesthesia of inflamed regions in the oral cavity. The injection does not seem to spread infectious material. *I. Sárkány* and *L. Kocsár* (Debrecen) examined in man the effects of local anaesthesia upon blood sugar levels, and in artificially hypoglycaemised dogs the effect upon arterial blood pressure of drugs used in local anaesthesia. Hypoglycaemia is excluded as a possible cause of ill-effects observed in dental local anaesthesia. — Novocain-tartrate was synthesised by *K. Petrucci* (Budapest) and is claimed to be superior to the hydrochloride. — *L. Horváth* and *I. Fürész* (Budapest, Postgrad. Sch. & Publ. Health Center) demonstrated the presence of bacteria in the periapical region of root-treated teeth that caused no clinical complaints. Aerobic and anaerobic cultures were made, the latter being an important contribution to research in this field. — According to *L. Gergely* and *J. Uri* (Debrecen) 8-hydroxyquinoline proved to be an excellent agent in root-canal treatment since it is effective against Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as against fungi, and diffuses readily into agar, without causing any damage to the tissues. — *P. Oravecz* and *J. Uj* (Pécs) examined the reliability of the capillary resistance test (proposed by *Mathis*) in focal infection. According to the findings, the test is a valuable aid in diagnosis of that condition. — Phosphatase activity was examined by *Gy. Kovács* and *K. Lelkes* (Budapest, Postgrad. Sch. of Dentistry) in the blood serum taken from the sockets of freshly extracted deciduous teeth and from the gum of patients wearing orthodontic appliances and suffering from periodontal disease. The difference between oral phosphatase values and phosphatase values in the serum taken from the finger tip was found to be indicative whether or not destruction or regeneration of bone occur in the alveolar process. — Reports on oral mycology were held by *I. Miklós* (Szeged), and *I. Székely* (Budapest), on the antigenic properties of tooth germs by *P. Adler* and *T. Szilágyi* (Debrecen), on changes of eosinophil counts after oral operations by *A. Törteli* (Szeged), upon glossodynbia by *E. Wallner* and *K. Sallay* (Budapest), upon vitamin C storage and its seasonal variations by *E. Wallner* et al. (Budapest).

Papers were read furthermore by *B. Simon*; *L. Molnár* and *G. Huszár*; *M. Radnót* and *Z. Frankl*.

Reading of the papers was followed by free discussion in which several practising dentists participated.

ERSTE WANDERVERSAMMLUNG DER UNGARISCHEN STOMATOLOGISCHEN FORSCHER

(In memoriam Prof. Dr. József Árkövy (1851—1922)

Die von *D. Hattyasy* und seinem Stab organisierte Wanderversammlung fand in Szeged am 31.5. und am 1.6. 1952 statt. Es wurden 27 Originalarbeiten vorgetragen (wobei die meisten eine wertvolle Bereicherung der stomatologischen Fachliteratur bedeuten) bei einer Zuhörerschaft von mehr als 120 praktisierenden Zahnärzten. — Nachfolgend wird über die bedeutendsten Arbeiten kurz referiert :

D. Hattyasy (Szeged) hat ein durch Einverleibung von Penicillin und anderen Stoffen verbessertes Calxyl hergestellt, welches — wie auch aus dem anschliessenden Vortrag von *P. Tóth* (Budapest) hervorgeht — die Dentinregeneration eindeutig fördert, die Knochenregeneration aber — wie es aus Versuchen an Meerschweinchen hervorgeht — eher hemmt und die ostoklastische Aktivität verstärkt. — Nach *L. Móczár* (Budapest, János-Spital) ist im Wachstum der Sella turcica (an Profilröntgenogrammen) ein Sexualdimorphismus festzustellen : bei Mädchen ist das Wachstum kontinuierlich, bei Knaben wird es zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr unterbrochen. — *P. Adler* (Debrecen) hat an Hunden nachgewiesen, dass die Entfernung der Zähne aus dem einen Kiefer das Wachstum des Gegenkiefers beeinflusst. Durch die hierdurch bedingte Funktionsherabsetzung erfolgt ein geringeres Wachstum, wogegen Vermehrung der Funktion zum vermehrten Wachstum führt. — *I. Kemény u. R. Rehák* (Budapest, Fortbildungsinst.) wiesen nach, dass die Aufbissplatten zur Bisshebung unter Berücksichtigung des freien Raumes zwischen den Zahnreihen in der Schwebelage des Unterkiefers zu konstruieren sind, um schädliche Nebenwirkungen zu vermeiden. — Durch eine besondere Injektionstechnik (von *F. Kiss*) haben *F. Kádár u. A. G. Kocsis* (Anat. Inst., und Fortbildungsinst., Budapest) den Plexus venosus pterygoideus an Leichen zur Darstellung gebracht. — Das Zementom wurde von *L. Barla-Szabó* (Budapest) an Hand eigener Beobachtungen gründlich diskutiert. — *P. Adler u. J. Straub* (Debrecen) haben über ein im Trinkwasser enthaltenes kariesprotektives Mittel berichtet, das nicht Fluor ist, welches in Dévaványa den im Lande bisher beobachteten niedrigsten Kariesfall der Bevölkerung bedingt. — Kariesfälle verschiedener Zigeunergruppen wurden von *K. Tóth* (Szeged) untersucht, wobei interessante Ermittelungen gemacht wurden. — *Gy. Szántó* (Hód-

mezővásárhely) vertritt die Meinung, dass in Ungarn im bleibenden Gebiss bis zum 12. Lebensjahr keine nennenswerten Schäden entstehen, selbst wenn die Zahl der DMF-Zähne im 12—14. Lebensjahr über 3 beträgt. — *K. Balogh* u. Mitarb. (Budapest) haben einige viel diskutierte Teilfragen aus dem Komplex der Anästhesie im entzündeten Gebiet experimentell zu lösen versucht. Durch die Einspritzung des örtl. Betäubungsmittels erfolgt keine Propagation der Infektion. — *I. Sárkány* u. *L. Kocsár* (Debrecen) haben untersucht, wie sich der Blutzuckerspiegel nach Lokalanästhesie ändert, bzw. welche Änderungen die Lokalanästhesie am künstlich hypoglykämisch gemachten Tier am Blutdruck bewirkt. Hypoglykämie scheidet als mögliche Ursache der Ohnmacht nach der zahnärztl. Lokalanästhesie aus. — *K. Petrucci* (Budapest) hat ein Novocain-Tartrat hergestellt, das dem Hydrochlorid überlegen sein soll. — *L. Horváth* u. *I. Fürész* (Budapest, Fortbildungsinst. u. Landesgesundheitsamt) haben die Bakterienbesiedlung des periapikalen Raumes an wurzelgefüllten, klinisch symptomfreien Zähnen in aerober und anaerober Kultur geprüft. Die Einführung der anaeroben Kultur ist ein wesentlicher Fortschritt auf diesem Gebiet. — Nach *L. Gergely* u. *J. Uri* (Debrecen) ist das 8-Hydroxychinolin ein zur Wurzelbehandlung hervorragend geeignetes Desinfiziens, da es gegen Gram-positive und -negative Bakterien, aber auch gegen Pilze hoch wirksam, dabei gewebsfreundlich ist. Seine Diffusion in Agar übertrifft diejenige der gebräuchlichen Medikamente der Wurzelbehandlung. — *P. Oravecz* u. *J. Uj* (Pécs) haben die Kapillarresistenzprobe nach *Mathis* an einem grossen Probandengut nachgeprüft und übereinstimmend mit *Mathis* als ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bei Fokalinfektion bestätigt. *Gy. Kovács* u. *K. Lelkes* (Budapest, Fortbildungsinst.) haben die Phosphatase-Aktivität in den leeren Alveolaren nach Milchzahnxtraktionen, sowie im Blut aus dem skarifizierten Zahnfleisch bei versch. Formen der Parodontose und bei Trägern von Regulierungsapparaten geprüft. Der Unterschied zwischen dem Phosphatasewert der Mundhöhle und der Fingerspitze ist für die mit Umbau des Kieferknochens inheregehenden Prozesse kennzeichnend. — Über die Mykologie der Mundhöhle haben *I. Miklós* (Szeged), sowie *I. Székely* (Budapest) berichtet; über die Antigeneigenschaften einzelner Zahnkeimgewebe *P. Adler* u. *T. Szilágyi* (Debrecen), über Änderungen der Eosinophilenzahl nach Mundhöhlenoperation *Á. Törteli* (Szeged), über Glossodynies hinwieder *E. Wallner* u. *K. Sallay* (Budapest), über die jahreszeitlichen Variationen der Speicherung von Vitamin C *E. Wallner* u. Mitarb. (Budapest).

Vorträge wurden noch gehalten von *B. Simon*; *L. Molnár* u. *G. Huszár*; *M. Radnót*; sowie *Z. Frankl*.

Den einzelnen Vorträgen folgte eine lebhafte Diskussion, woran sich zahlreiche praktische Zahnärzte beteiligt haben.

PREMIÈRE ASSEMBLÉE DE LA RECHERCHE STOMATOLOGIQUE HONGROISE

(A la mémoire du professeur József Árkövy (1851—1922)

L'assemblée, organisée par *D. Hattyasy* et ses collaborateurs eut lieu le 31 mai et le 1^{er} juin 1952 à Szeged. Il y avait 27 conférences dont plusieurs ont fourni une précieuse contribution au progrès de la stomatologie. Plus de 120 stomatologues assistaient au congrès. Nous allons résumer succinctement les rapports les plus remarquables.

D. Hattyasy (Szeged) a perfectionné le »calxyl« de Hermann en y ajoutant des antibiotiques et d'autres substances. Cette nouvelle préparation — dont a parlé également *P. Tóth* (Budapest) au cours de sa conférence — favorise notablement la régénération de la dentine, par contre la régénération osseuse — prouvée par les expériences de Hattyasy sur les cobayes — est plutôt entravée, l'activité ostéoclaste étant augmentée. Selon *L. Móczár* (Hôpital János, Budapest) on constate un dimorphisme sexuel dans l'accroissement de la selle turcique. Cet accroissement est progressif et continué chez les filles, il est par contre interrompu chez les garçons entre 3 et 12 ans. *P. Adler* (Debrecen) a démontré par des expériences pratiquées sur des chiens que l'extraction d'une rangée de dents cause en même temps l'inhibition de l'accroissement de l'autre rangée. Cette inhibition touche non seulement le processus alvéolaire, mais également la mâchoire. *I. Kemény* et *R. Rehák* (Budapest, École de Perfectionnement de Stomatologie) construisent des plaques, qui augmentent la capacité de morsure en tenant compte de la distance existant à l'état de repos entre les mandibules. Par ce procédé on s'efforce d'éviter toute lésion de la denture. *F. Kádár* et *A. G. Kocsis* (Budapest, Institut d'Anatomie, et École de Perfectionnement de Stomatologie) employant la méthode d'injection de Kiss, rendent apparent le plexus veineux ptérygoïdien sur cadavres. *L. Barla-Szabó* a fait une conférence sur les cementomes, en rapportant des observations personnelles. Selon *P. Adler* et *J. Straub* (Debrecen) la substance protectrice de l'eau potable de Dévaványa doit être différente du fluoride-ion, car c'est dans ce pays que l'on trouve le moins de caries en dépit du fait que le taux de fluorides de l'eau potable est bas. *K. Tóth* (Szeged) donne des renseignements intéressants concernant la denture des tziganes nomades et des tziganes établis. *G. Szántó* (Hódmezővásárhely) constate que la denture même dépourvue de tout traitement médicale ne cause aucun préjudice important jusqu'à la 12^e année, bien que la fréquence de la carie dentaire des jeunes, entre 12 et 14 ans, dépasse

trois caries par individu. *K. Balogh* et ses collaborateurs (Budapest) rendent compte de leurs efforts pour résoudre le problème tant discuté de l'injection d'une anesthésique dans les tissus enflammés. Selon leurs expériences l'infection n'est pas propagée par l'injection des anesthésiques. *I. Sárkány* et *L. Kócsár* (Debrecen) ont noté des variations de la glycémie chez l'homme après anesthésie locale et ont mesuré la pression artérielle chez le chien rendu hypoglycémique avant et après l'administration de différents produits utilisés pour anesthésie locale. Selon leurs expériences il paraît tout à fait invraisemblable que l'hypoglycémie soit en rapport avec l'indisposition survenant après ou par suite de l'anesthésie locale. *K. Petruccz* (Budapest) utilise le tartrate de novocaïne qui possède certains avantages pratiques sur l'hydrochlorure. *L. Horváth* et *I. Fürész* (Budapest, École de Perfectionnement de Stomatologie et Institut d'Hygiène Publique) ont examiné par des cultures en aérobies et en anaérobies l'espace périapicale des dents guéries après un traitement radiculaire. L'introduction de la culture en anaérobies constitue un progrès remarquable. Selon *L. Gergely* et *J. Uri* (Debrecen), la 8-hydroxyquinoline s'est avérée parfaitement efficace dans le traitement radiculaire des dents, ayant également un effet sur les bactéries gram-positives et negatives, comme sur les champignons ; elle ne lèse pas les tissus, et diffuse aisément dans l'agar. *P. Oravecz* et *J. Uj* (Pécs) ont utilisé le test de la résistance capillaire, recommandé par *Mathis* et en l'appliquant sur une vaste échelle, ont constaté l'utilité de ce procédé pour diagnostiquer l'infection focale. *Gy. Kovács* et *K. Lelkes* (Budapest, École de Perfectionnement de Stomatologie) ont examiné l'activité phosphatasique dans les alvéoles des dents de lait immédiatement après l'extraction, ainsi que dans le sérum provenant des gencives des malades atteints de parodontie et de personnes munies d'appareils orthodontiques. Le rapport entre l'activité phosphatasique ainsi obtenue et la phosphatase du sérum prélevé par piqûre du bout du doigt caractérise le processus de reconstruction qui se déroule dans l'ossature alvéolaire. *I. Miklós* (Szeged) et *I. Székely* (Budapest) traitèrent de la mycologie de la cavité buccale. *P. Adler* et *T. Szilágyi* (Debrecen) ont fait une conférence sur les propriétés antigéniques de certaines parties du germe dentaire. *A. Törteli* (Szeged) a parlé des variations de l'éosinophilie après les opérations buccales. *E. Wallner* et *K. Sallay* (Budapest) ont donné des renseignements sur la glossodynie et *E. Wallner* et ses collaborateurs (Budapest) sur les réserves en vitamine C en rapport avec les différentes saisons.

Notons encore les conférences de *B. Simon*, *L. Molnár*, *Gy. Huszár*, *M. Radnót* et *Z. Frankl*.

Les conférences furent suivies de débats animés auxquels prirent part de nombreux praticiens stomatologistes.

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

Les Acta Medica sont publiées sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

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

Acta Medica
Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement annuel est de 110 forints (\$ 6.50) par volume.

On peut s'abonner à l'Entrepise du Commerce Extérieur des Livres et Journaux »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Compte-courant No. 45.790.057.50.032) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

The Acta Medica appear in parts of various size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Medica
Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

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

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forints (\$ 6.50) a volume. Orders may be placed with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Account No. 45.790.057.50.032) or with representatives abroad.

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

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

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

Acta Medica
Szerkesztősége Szeged, I. Belklinika

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

Abonnementspreis pro Band 110 — Forint (\$ 6.50). Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmén »Kultúra« (Budapest, VI., Sztálin-út 2. Bankkonto Nr. 45.790.057.50.032) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

I N D E X

- E. Kelemen: Screening test for antirheumatic substances. — Способ исследования действия разных антиревматических веществ 369
V. Adler—J. Baráth: Vergleichende Untersuchungen über den Mechanismus der periphergefäßweiternden Wirkung des Hydergins. — Сравнительное исследование периферического сосудорасширяющего механического влияния гидергина 379
F. Miskolczy-Fodor—Gy. Jantsek: Untersuchung des Weges der Schalleitung und der Ursache der Gehörsverbesserung bei Otosclerose, mit vor Operation und nach Fenestration durchgeführten Schalldämpfenden Experimenten. — Исследование пути звукопроводимости и причины улучшения слуха при отосклерозе до операции и после фенестрации проведенными опытами тонизацией 385
I. Schill: Über den depigmentierenden Einfluss des Intracutangegebenen Adrenalins und der Insolation auf die Haut, in der Addison'schen Krankheiten. — Влияние внутрекожного адреналина и инсоляции на кожный пигмент адисоновских больных 423
III. Выездное совещание имени Корани. — The third Korányi-Assembly. — Die dritte Korányi-Versammlung. — La troisième Assemblée Korányi 435
Первое собрание венгерских стоматологических исследователей. — The first annual meeting of Hungarian research-stomatologists. — Die erste Versammlung der ungarischen stomatologischen Forscher. — Première assemblée de la recherche stomatologique hongroise. 441