Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Róth, E., Hegedűs, K. und Török, B.: Morphologische Charakterisierung der Folgen temporärer Koronarligaturen 1

Póka, L. und Nagy, Ibolya: Über die Änderung der Koagulationsverhältnisse nach Bauchtrauma beim Hund 13

Rényi-Vámos jun. F., Solti, F. and Szabó, Z.: Pacemaker Therapy of Carotid Sinus Hyperaesthesia 23

Békássy, Sz.: Hämoperikardium bedingte Herztamponade nach Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf 29

Lónyai, T., Fehér, C. and Timár, K.: Aspergillus Endocarditis Following Aortic valve Replacement 43

Kottász, S. und Magasi, P.: Über die chirurgische Lösung des retrokavalen Ureters mit Nierenstein 53

Biró, T. and Bihari-Varga, Magdolna: Biochemical Investigation of the Knee Joint After Meniscus Injuries 59

Miszti, Gy., Gyurkó, Gy., Barna, P., Wolf, Z., Geréb, I., Komócsi, A., Lente, I., Kovács, J., Czehelnik, R. and Magyar, K.: Effect of the Inflow and Outflow Tracts on the Success of Vascular Reconstruction 69

Tarsoly, E. und Kaissling, B.: Veränderungen des Knochenmarks und des juxtaglomerulären Apparates unter dem Einfluß langdauernder Testosteronverabreichung 79

Recensiones 87

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIV * FASCICULUS 1

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1973

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: 1082 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ 1054 BUDAPEST, ALKOTMÁNY U. 21.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215-11448), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest 62, P.O.B. 149 Bankszámla: 218-10990) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 24.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (1389 Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

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

REDIGIT

A. BABICS

TOMUS XIV

1973

INDEX

Röth, E., Hegedűs, K. und *Török, B.:* Morphologische Charakterisierung der Folgen temporärer Koronarligaturen 1

Póka, L. und *Nagy, Ibolya:* Über die Änderung der Koagulationsverhältnisse nach Bauchtrauma beim Hund 13

Rényi-Vámos F., jun., Solti, F. and *Szabó, Z.:* Pacemaker Therapy of Carotid Sinus Hyperaesthesia 23

Békássy, Sz.: Hämoperikardium bedingte Herztamponade nach Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf 29

Lónyai, T., Fehér, C. and *Timár, K.:* Aspergillus Endocarditis Following Aortic Valve Replacement 43

Kottász, S. und *Magasi, P.:* Über die chirurgische Lösung des retrokavalen Ureters mit Nierenstein 53

Biró, T. and *Bihari-Varga, Magdolna:* Biochemical Investigation of the Knee Joint After Meniscus Injuries 59

Miszti, Gy., Gyurkó, G., Barna, P., Wolf, Z., Geréb, I., Komócsi, A., Lente, I., Kovács, J., Czehelnik, R. and *Magyar, K.:* Effect of the Inflow and Outflow Tracts on the Success of Vascular Reconstruction 69

Tarsoly, E. und *Kaissling, B.:* Veränderungen des Knochenmarks und des juxtaglomerulären Apparates unter dem Einfluß langdauernder Testosteronverabreichung 79

Recensiones 87

Tóth, I., Temes, Gy., Szmolenszky, T., Röth, Erzsébet und *Török, B.:* Über den Kammerfibrillations-Schwellenwert nach Vineberg—Sewellscher Operation beim Hund 97

Frang, D., Berényi, M., Végh, A.: Allopurinolbehandlung von Harnsäuresteinkranken 105

Gyurkó, Gy., Bánhegyi, Judit, Lente, I., and *Kovács, Judit*: Effect on Patency of the Thromb-Endarteriectomy 113

Kustos, Gy., Klujber, L., Pilaszanovich, I., Schäfer, J., and *Koltai, I.:* Urinary Peptide Hydroxyproline and Glycosaminglycan Excretion during the Early Stage of Fracture Repair in Children 119

Besznyák, I., und *Kis-Várday, Gy.:* Über die neurogenen Tumoren des Mediastinums 127

Szemesi, I., und *Hajós, E.:* Harnweginfektion und pathologische Veränderungen des Harntransportsystems während der Schwangerschaft 147

Csépli, J., and *Erdélyi, A.:* Reactivity of the Uterine Arteries in the Rat during Oestrus and Pregnancy 153

Antal, Magdolna, Gergely, Z. and *Bárdosi, Z.:* Use of Diazepam for the Induction of Anaesthesia 166

Tarsoly, E. und *Bucher, O.:* Histologische und enzymhistochemische Untersuchung der Callusbildung nach langdauernder Calcitoninverabreichung an Ratten 171

Rosdy, E., Babics, A. und *Pap, Gy.:* Erfahrungen bei der chirurgischen Behandlung der Cushingschen Krankheit und des Connschen Syndroms 183

Recensiones 195

Magyarsóky, F.: Über die Entstehung und die Norsteroidbehandlung des Blasenhalsadenoms (der Prostatahypertrophie) 209

Kottász, S., Végh, A., Fürst, F. und *Brittig, F.:* Anaplastisches Karzinom im Urachus-Divertikel 223

Tarsoly, E. und *Bucher, O.:* Histologische und enzymhistochemische Untersuchung des Gelenkknorpels von Ratten nach langdauernder Calcitonin-Verabreichung 231

Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Czehelnik, R., Pádár, I., Timár, I., Várhelyi, I. and *Ladányi, J.:* Coagulation Disturbances Connected with Hepatic Lobe Transplantation 239

Szepesi, K., Kullmann, L. and *Wouters, H. W.:* Solitary Osteochondroma on the Inner Surface of the Scapula 245

Tóth, M., Rényi-Vámos, F. und *Csata, S.:* Über einige Fragen des Grenzgebietes der Geburtshilfe bzw. Frauenheilkunde und der Nephrologie 255

Török, B., Tóth, I. und *Largiadère, F.:* Selbstperfundierendes Herz-Lungen-Nieren-Präparat 261

Temes, Gy., Tóth, I., Sinkó, O., Nagy, S. and *Török, B.:* Blood Flow in the Internal Mammary Artery: Its Estimation by Serial Radiography 269

Karácsonyi, S., Faller, J., Alánt, O., Stekker, K. and *Németh, M.:* New Method of Hepatectomy for the Study of the Anhepatic State 277

Recensiones 287

Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy. and *Czehelnik, R.:* Trachea Union by Adhesive 299

Mugasi, P. and *Brasch, J.:* Management of Bladder Tumours 305

Szendrői, Z., Csellár, M. und *Korányi, E.:* Über die Frage des Prostatakrebs-Rezidivs (Hormonindependenz) 315

Alánt, O., Karácsonyi, S., Faller, J. und *Szécsény, A.:* Über die Änderungen des Koagulations- und fibrinolytischen Systems beim hepatektomierten Hund 321

Temes, Gy., Tóth, I., Sinkó, O., Nagy, S. and *Török, B.:* Angiographic Estimation of Arterial Blood Flow 335

Halmai, T.: Über eine neue Methode der Hämostase bei Prostatektomie 341

Mester, E., Korényi-Both, A., Spiry, T., Scher, A. and *Tisza, S.:* Stimulation of Wound Healing by Means of Laser Rays 347

Recensiones 357

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 1—12 (1973)

Morphologische Charakterisierung der Folgen temporärer Koronarligaturen

Von

E. RŐTH, K. HEGEDÜS und B. TÖRÖK

Institut für Experimentelle Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. B. TÖRÖK) der Medizinischen Universität Pécs, Ungarn

(Eingegangen am 28. Oktober 1971)

Nach 1-, 2-, 3-, 4- und 6stündiger Unterbindung des R. descendens ant. der A. coronaria und darauffolgender Wiederherstellung des Kreislaufs wurden die Herzen von 64 Hunden mit histologischen Methoden untersucht. Durch die unterschiedlich lange Zeit anhaltende Gefäßunterbindung wurden die Ausbreitung und das histologische Bild der entstehenden Infarkte beeinflußt. In Fällen, in denen der Koronarkreislauf nach 1 bzw. 2 Stunden wiederhergestellt wurde, entwickelte sich keine sich auf die ganze Wand verbreitende Nekrose, nach 3, 4 bzw. 6 Stunden lang anhaltender Ischämie waren dagegen ähnliche histologische Veränderungen zu beobachten, wie nach permanentem Verschluß.

Der temporäre Verschluß eines größeren Koronarzweiges führt — falls die Dauer des Verschlusses die Anoxietoleranz des Myokards übertrifft — trotz Wiederherstellung des Kreislaufs zur Myokardnekrose. Im Tierexperiment kann jene maximale Ischämiedauer festgestellt werden, nach der durch Sicherung des Kreislaufs die totale Restitution der Herzmuskelzellen noch möglich ist. [1, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 20]. Nach 20—25minutigen Ligaturen sind im ischämisierten Myokard die Schädigungen meistens reversibel, durch länger anhaltende Verschlusse werden jedoch Nekrosen von unterschiedlicher Ausbreitung herbeigeführt.

Angesichts dessen, daß zur chirurgischen Rekanalisation die sog. Wiederbelebungszeit der Herzmuskelzellen beschränkt ist, untersuchten wir, ob die Wiederherstellung der Koronarzirkulation über diese Zeitdauer hinaus überhaupt noch einen Sinn hat und inwiefern durch die Länge der Okklusionszeit Ausbreitung und Heilungsverlauf des entstandenen Infarkts beeinflußt werden.

Methodik

Bei Hunden wurde auf chirurgischem Weg, unter sterilen Verhältnissen der R. descendens ant. 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden lang verschlossen. Die Operationsmethode und die Ergebnisse der Eingriffe wurden bereits beschrieben [19].

Das Versuchsmaterial umfaßte 96 Hunde; betreffs der Zeitdauer der Ligatur des R. descendens ant. war die Verteilung wie folgt: 1stündiger Verschluß = 17 Hunde, 2stündiger = 26 Hunde, 3stündiger = 17 Hunde, 4stündiger = 14 Hunde und 6stündiger Verschluß = 22 Hunde. Gegen Erwartung zeigte die Mortalität im Vergleich zu den weltstatistischen Angaben der definitiven Descendensligatur von 70% sehr vorteilhafte Verhältnisse, indem die Mortalitätsziffern in den einzelnen Gruppen 11,7%, 30,7%, 17,6%, 28,6% und 50% ausmachten.

Im Interesse der morphologischen Auswertung wurden die Herzen der eingegangenen und der überlebenden, in verschiedenen Zeitpunkten getöteten, Tiere makroskopisch und mikroskopisch untersucht. In unserer erwähnten vorangehenden Arbeit haben wir die Überlebenszeit der operierten Hunde festgestellt. In dieser Versuchsserie befaßten wir uns mit den hyperakuten und chronischen Fällen. 64 Herzen wurden histologisch aufgearbeitet, in den übrigen Fällen kamen andere Untersuchungen zur Anwendung.

Aus den Herzen der verendeten bzw. getöteten Tiere, genauer gesagt aus dem Grenzgebiet von Infarkt und intaktem Gewebe sowie vergleichshalber aus dem Gebiet des Circumflexus mit intaktem Kreislauf und der rechten Kammer wurden Stückchen entnommen, diese in neutraler Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und 5—10 μ dicke Schnitte verfertigt.

Zu den lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin und KRUTSAYschem Trichrom gefärbt; außerdem kamen auch Polarisationsmikroskopie sowie Fluoreszenzmikroskopie zur Anwendung. Die zum letzterwähnten Verfahren dienenden Färbungen waren Acridin-Orange (der pH des Farbstoffs wurde mit Hilfe einer 1 : 10 000 verdünnten MICHAELISschen Pufferlösung auf 4,5 und 7 eingestellt) und Coriphosphin, die Lichtquelle war eine Quecksilberdampflampe Typ HBO 50, mit einer Filterkombination von BG 12 und OG 1.

Ergebnisse

1. *Nach temporärer Descendens-Ligatur und Wiederherstellung des Kreislaufs akut verendete Hunde (26 Tiere); morphologische Herzveränderungen.*

Nach Wiederherstellung des Kreislaufs konnte bereits in vivo beobachtet werden, daß sich das Gebiet des Descendens plötzlich rot färbte; in diesem Bereich wurde der Kreislauf intensiver und die lebhafte rote Farbe der Gewebe grenzte sich von den Gebieten mit intaktem Kreislauf scharf ab. Einige Minuten nach Normalisierung des Kreislaufs entwickelten sich auf dem straff gewordenen abgebundenen Gebiet epikardial winzige traubenförmige, wasserklare Flüssigkeitsansammlungen.

Die Herzen der nach einigen Stunden bzw. Tagen verendeten Tiere zeigten den in vivo beobachteten in jeder Hinsicht ähnliche Veränderungen. In frischen Fällen waren auf dem harten, straffen Herzwandgebiet ineinander verlaufende Suffusionen sichtbar, eine herdförmige Suffusion meldete sich nur in einem Fall, nach 1stündiger Ligatur. In den Querschnitten dominierten auf dem Descendens-Gebiet statt der normalen Herzmuskelzeichnung transmurale Suffusionen. In den mehrtägigen Fällen war ein ähnliches Bild zu beobachten, die stellenweise bröckeligen hämorrhagischen Gebiete waren aber nicht mehr lebhaft rot, sondern bräunlich.

Eine mikroskopisch auffallende Erscheinung war das sich auf dem infarzerierten Gebiet in sämtlichen Fällen beobachtbare, von der Ligaturdauer unabhängig entstandene, zur Ausbreitung und Absonderung der Fasern führende interstitielle und intrazelluläre Ödem (Abb. 1). Das Austreten der Erythrozyten durch die anoxisch geschädigte Kapillarwand hat sich bereits 1 Stunde nach Lösung der Ligatur in Gang gesetzt und progredierte parallel mit der Länge der Überlebenszeit. Diese, sich auf das gesamte geschädigte Gebiet der linken Kammer verbreitenden Veränderungen waren in einer jeden

ischämischen Gruppe diffus, nach 4 und 6stündigen Ligaturen wies aber das histologische Bild deutlich auf schwerere Veränderungen hin: Auf den ausgedehnten hämorrhagischen Gebieten befanden sich einige Abschnitte der Muskelfasern in einem Superkontraktionszustand, in einigen Fällen war bereits keine Faserkontinuität zu beobachten. Die Leukozyten erschienen im allgemeinen etwas später, d.h. 2—3 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs, in den mehrtägigen Fällen kamen sie aber in großer Anzahl, hauptsächlich in der Begleitung von Histiozyten vor.

Zwischen den sich in den Muskelfasern abspielenden ischämischen Erscheinungen und der Dauer der Kreislaufunterbrechung ließ sich eine Korrelation feststellen: Je länger die Ligaturdauer, desto rascher und in desto schwererer Form entwickelten sich die Veränderungen.

1stündige Ligatur: In den ödematös verdickten Muskelfasern erschienen bereits einige Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs dünne azidophile Kontraktionsstreifen; in der Umgebung der Muskelkerne sind Rarefaktion und manchmal diffuse regelmäßige Vakuolenbildung charakteristisch (Abb. 2). In den einige Tage überlebenden Fällen lassen sich in erster Linie subepikardial und subendokardial auch körnig dissoziierte Fasern beobachten. Die Zellkerne zeigten Anschwellung und Pyknose, auf den mit Leukozyten hochgradig infiltrierten Gebieten verschwand die Kernfärbung vollkommen.

Nach 2—3stündiger Ischämie erschienen in einigen Muskelfasern dicke, homogene Querbänder, unter denen sich das Plasma der Muskelfasern auflöste; auf einzelnen, hauptsächlich subendokardial lokalisierten Fasergruppen war eine tubuläre Myozytolyse zu beobachten (Abb. 3).

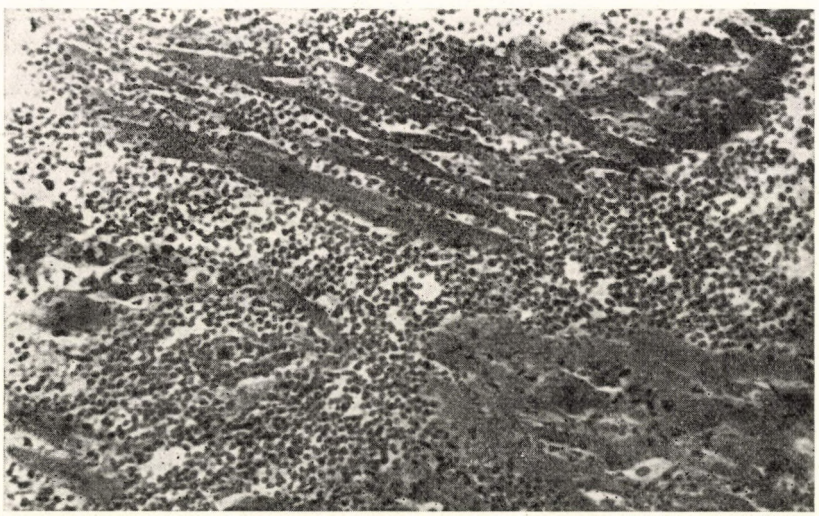


Abb. 1. Myokardpräparat nach 2stündiger temporärer Koronarligatur. 2tägige Überlebenszeit. Hochgradiges interstitielles Ödem und Blutung

In den 4—6 Stunden lang ischämisierten Herzen war die Anzahl der dicken Querbänder wesentlich größer, als nach kurzdauernden Gefäßunterbindungen; diese Erscheinung sprach dafür, daß eine länger andauernde Anoxie schwerere Muskelfaserschädigungen zur Folge hat.

Auf dem außerhalb des Bereichs der Descendens-Ligatur liegenden, durch den R. circumflexus und die Coronaria dextra versorgtem Gebiet mit

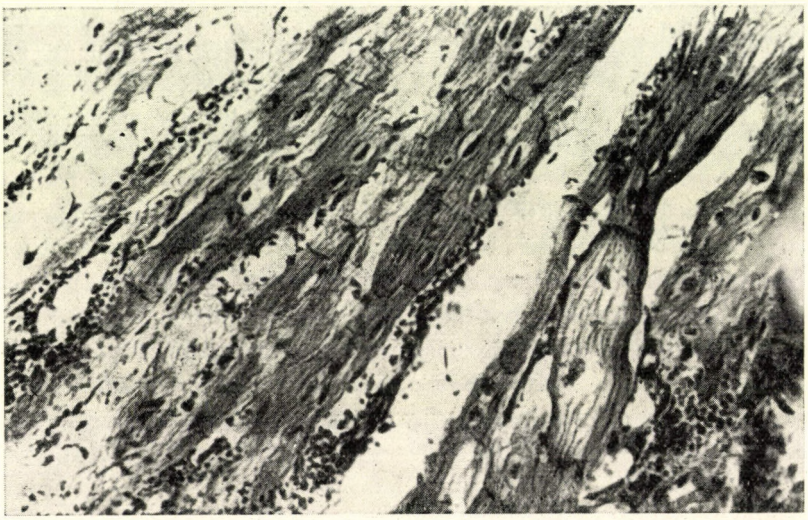


Abb. 2. Myokardpräparat nach 3stündiger temporärer Koronarligatur. 2tägige Überlebenszeit. Perinukleare Aufhellung, anfängliche Vakuolisation, ödematöse Herzfasern. Zahlreiche quer verlaufende Kontraktionsstreifen

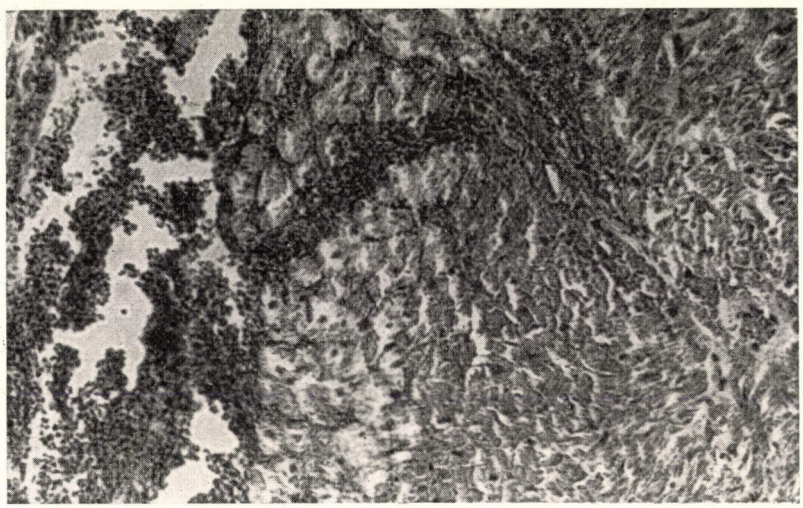


Abb. 3. Myokardpräparat nach 4stündiger temporärer Koronarligatur. 3tägige Überlebenszeit. Ausdrückliche Blutung und ausgedehnte Myozytolyse

intaktem Kreislauf meldeten sich ebenfalls gewisse, zwar weniger schwere, Veränderungen, sowie erweiterte Kapillaren, kleinere Suffusionen und Vakuolenbildung.

Die beschriebenen Erscheinungen waren besonders mit dem Polarisationsmikroskop deutlich zu beobachten. Abbildung 4 zeigt das Herzpräparat eines 2 Tage nach der 3stündigen Ligatur verendeten Hundes: Im Polarisationslicht sind Kontraktionsstreifen ersichtlich. Noch prägnanter ist diese Erscheinung in den Abbildungen 5 *a*, *b* und 6 *a*, *b*, welche aus einem die 6stündige Ligatur um 1 Tag überlebten Hund stammen. Im Vergleich zu dem normalen Befund sind die Kontraktionsstreifen, die elongierten Muskelfasern und auch die koagulierten Querbänder augenfällig.

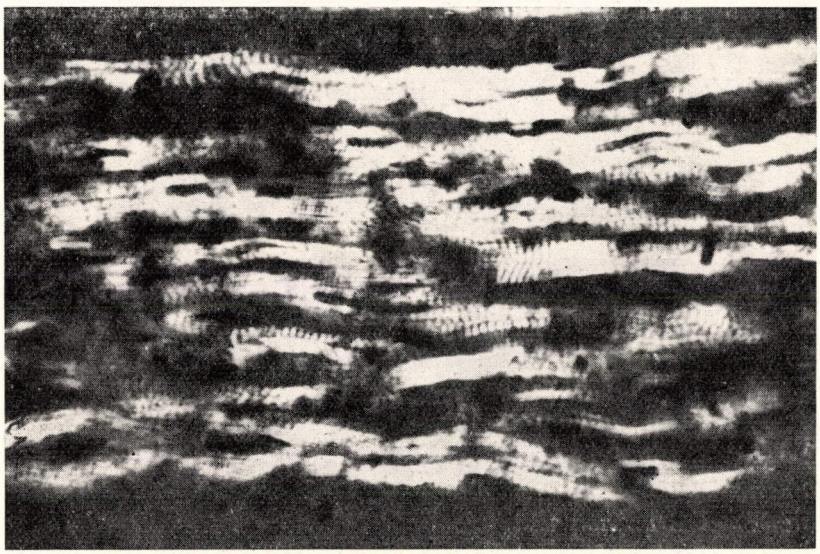


Abb. 4. Polarisationsmikroskopisches Bild. 3stündige temporäre Koronarligatur. 2tägige Überlebenszeit. Unter den elongierten Muskelfaserabschnitten stark kontrahierte Fasern

2. *Chronische Herzveränderungen der die temporäre Descendens-Ligatur überlebenden Hunde* (38 Tiere).

Nach temporärer Ligatur des R. descendens ant. entwickeln sich in der Funktion der vergangenen Zeit offensichtlich verschiedene Veränderungen. Unsere Ergebnisse beziehen sich auf die nach 20 Tagen oder später getöteten Hunde, da das Ziel der Untersuchung in erster Linie die Feststellung der Überlebensmöglichkeiten war; mit Ausnahme der akut verendeten Tiere, verfügen wir somit über keine 1—2wöchigen Präparate.

Die die temporäre Descendens-Ligatur um 3 Wochen überlebten Fälle haben wir als erfolgreich angesehen; diese Tiere wurden später, zu verschiedenen

Untersuchungszwecken in beliebigen Zeitpunkten getötet. Auf diese Weise erhielten wir unsere 20—203tägigen Präparate, die allerdings bereits vom 50. Tag an ein definitives Bild zeigten.

Dementsprechend ließen sich auf den durch die temporäre Ligatur betroffenen Herzgebieten auch makroskopisch schwere Veränderungen beobachten. Das Descendens-Gebiet war stellenweise mit der Lunge bzw. in einigen

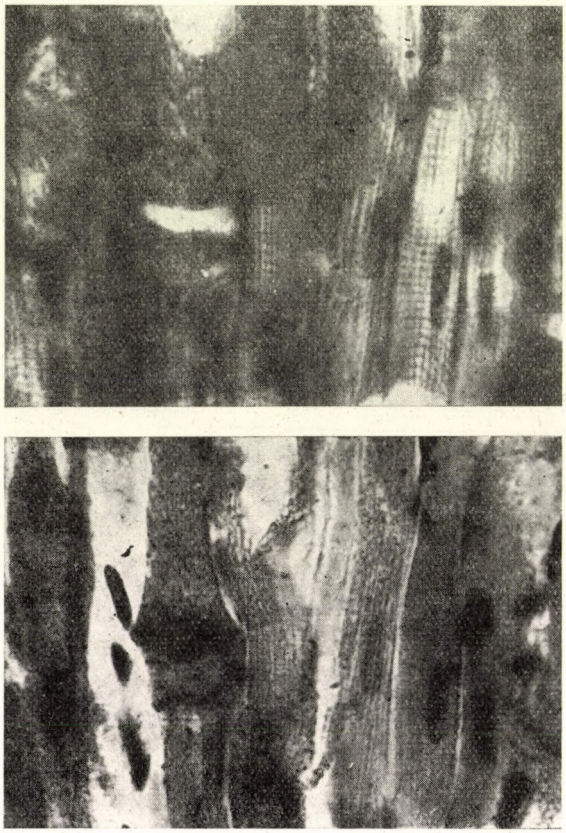


Abb. 5a und *5b*. Polarisationsmikroskopisches (a) und lichtmikroskopisches Bild (b) nach 6stündiger temporärer Koronarligatur; Überlebenszeit: 24 Stunden. Auffallende Koagulationsbandbildung. Stellenweise verdickte, stark kontrahierte, sodann schmalere elongierte Muskelfaserabschnitte mit teils erhaltenen oder verdichteten Querstreifen

Fällen mit der Thoraxwand verwachsen oder aber mit einem dickeren mediastinalen Granulationsgewebe bedeckt. Bei der Palpation erweckte dieses Gebiet einen härteren und gleichzeitig dünneren Eindruck, was der bindegewebigen Degeneration des Herzmuskels zuzuschreiben ist.

Histologisch war in jedem chronischen Fall irgendeine Form der Gewebedestruktion nachzuweisen: Die Stelle des auf Wirkung der temporären Testligatur zugrundegegangenen Herzmuskels nahmen Bindegewebselemente, Zellen

und Fasern ein. Unter den einzelnen Versuchsgruppen, bei denen verschiedene Zeit lang anhaltende Ligaturen zur Anwendung kamen, waren inbezug auf die Ausbreitung des Infarkts quantitative Abweichungen zu registrieren.

a) Nach 1—2stündigen Ligaturen konnte ein transmuraler Infarkt nur in 3 Fällen beobachtet werden, in den übrigen Fällen entwickelte sich ein schmaler, subendokardialer oder herdförmiger Infarkt. Selbst im Falle eines

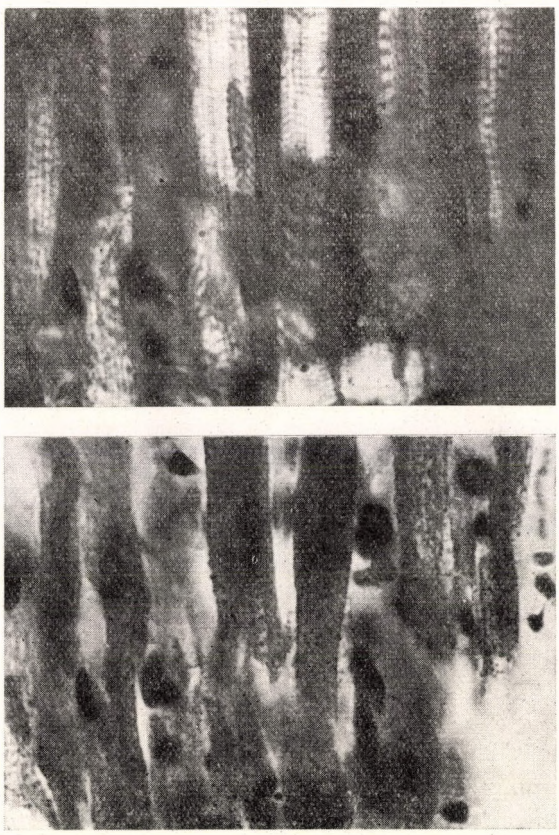


Abb. 6a und *6b*. Dieselben Erscheinungen wie in Abbildung 5, außerdem Koagulations-Schollenbildung

transmuralen Infarkts blieben dünne subendokardiale und subepikardiale Muskelschichte intakt. Die Struktur des sich auf dem nekrotisierenden Gebiet entwickelten Organisationsgewebes zeigte einerseits von der Überlebenszeit abhängig, anderseits aber auch davon unabhängig, vielerlei Unterschiede. Um den 20—30 Tag herum lassen sich — nebst lockerer Infarktstruktur — Bindegewebezellen und -fasern vorfinden. Im Granulationsgewebe sind mit Erythrozyten gefüllte Kapillaren ersichtlich. Die Bildung der Kolla-

genfasern setzt sich hauptsächlich subendokardial in Gang, in den 50—60 tägigen und älteren Präparaten ist bereits die Dominanz des kollagenfaserigen Bindegewebes zu beobachten, bis zu dieser Zeit ist der Ersatz des nekrotisierten Herzmuskelabschnitts praktisch bereits beendet.

b) In den 3-, 4- 6stündigen Fällen entwickelte sich mit Ausnahme von 4 Fällen eine transmurale Schädigung. Der Organisationsprozeß vollzog sich etwas langsamer, sein Verlauf war aber dem der obigen Gruppe ähnlich. Das histologische Bild glich den nach permanenter Ligatur entstandenen morphologischen Befunden.



Abb. 7. Myokardpräparat nach 2stündiger Koronarligatur; Überlebenszeit: 103 Tage. Grenzzone des intakten und geschädigten Gebiets. Auf dem erhaltenen Muskelrand perinukleare Aufhellung und zahlreiche Kontraktionsstreifen, unmittelbar daneben ausgedehnte Bindegewebebildung

Auf dem Grenzgebiet des infarzerierten und intakten Gewebes sowie auf den erhaltenen epikardialen und subendokardialen Gebieten waren in jedem chronisch überlebenden Fall Ödem, perinukleare Aufhellung, Vakuolenbildung verschiedenen Grades sowie zahlreiche Kontraktionsstreifen in den Fasern (Abb. 7) zu beobachten. Manchmal erschienen in den Lyse und Granulation aufweisenden Fasern auch dicke homogene Querbänder.

3. *Fluoreszenzmikroskopische Erscheinungen.*

In den akut verendeten Fällen war auf den abgebundenen Gebieten die Änderung der auf das normale Myokard charakteristischen Sekundärfluoreszenz zu beobachten: In den Fällen, in denen sich die Überlebenszeit auf einige Stunden oder Tage beschränkte, schlug die gelblichgrüne Fluoreszenz bei

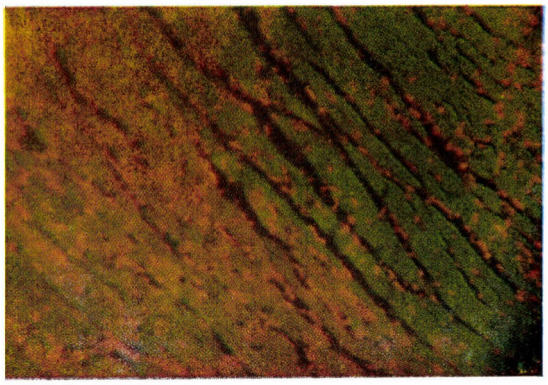


Abb. 8. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme: 2 stündige temporäre Koronarligatur, 24stündige Überlebenszeit. Akute Zellschädigung auf dem hellgrünen Gebiet (Färbung: Acridin-Orange 1 : 10 000, pH 5)

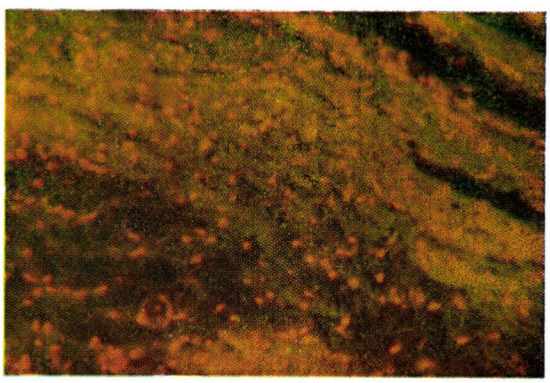


Abb. 9. Fluoreszenzmikroskopisches Bild. 50 Tage nach der 4stündigen Koronarligatur getötetes Tier. Anstelle des nekrotisierten Myokards Bindegewebe mit charakteristischer Faser- und Zellfluoreszenz

einem pH-Wert von 4 bzw. 5 in grasgrün um, während die Fluoreszenz der Muskelzellkerne stets blasser wurde und allmählich aufhörte (Abb. 8). In den zweiterwähnten Fällen (sich auf einige Tage erstreckende Überlebenszeit) konnte ein Eindringen von orangerot fluoreszierenden Bindegewebezellen in das nekrotische Gebiet registriert werden.

In den Fällen, in denen die Überlebenszeit länger war, erschien auf dem Infarktgebiet, vom Verhältnis der Bindegewebszellen und -fasern abhängig, eine orangerote oder gräulich mattgrüne Fluoreszenz (Abb. 9). Die eventuell intakt gebliebenen herd- oder streifenförmigen Muskelinseln werden durch grünlichgelbe Fluoreszenz und regelmäßige Struktur charakterisiert.

Besprechung

Wie darauf die Literaturangaben und eigene Versuchsergebnisse hinweisen, entwickelt sich nicht einmal nach dem Verstreichen der 20—45minütigen Wiederbelebenszeit auf dem gesamten Versorgungsgebiet des temporär verschlossenen Koronarzweigs eine Myokardnekrose. Zunächst gehen nur einige Zellen bzw. Zellgruppen zugrunde, sodann werden die Schädigungen, parallel mit der Verlängerung der Ischämiedauer immer schwerwiegender. Nach Gefäßunterbindungen von kürzerer Dauer tritt, meistens subendokardial, eine herdförmige Nekrose auf, die sich — insofern die Ligaturdauer länger anhält — auf ein stets größeres Gebiet erstreckt, um schließlich die nach definitiver Unterbindung auftretende Infarktgröße zu erreichen.

Damit im Zusammenhang erhebt sich selbstverständlich die Frage, in welchem Ausmaß die sich im Herzmuskel abspielenden anoxischen Prozesse reversibel sind bzw. nach wie langer Zeit die Durchführung einer Rekanalisation noch lohnhaft ist. Die diesbezüglichen Literaturangaben sind widerspruchsvoll. Einige Verfasser [1, 8, 18, 20] halten aufgrund ihrer Beobachtungen, laut deren sich nach 60minütiger Ligaturdauer trotz Wiederherstellung des Kreislaufs der permanenten Ischämie ähnliche histologische Veränderungen entwickelten, die therapeutische Bedeutung des aktiven Eingriffs als gering. Eine andere Gruppe der Forscher [10, 15] fand dagegen ein, der definitiven Ligatur entsprechendes Bild nur nach 3stündiger Ischämie. Unsere Untersuchungsergebnisse scheinen diese letzterwähnten Beobachtungen zu unterstützen.

Nach 1—2stündiger Gefäßunterbindung vermochten wir in der Mehrzahl der Fälle einen herd- bzw. streifenförmigen subendokardialen Infarkt zu beobachten, außerdem gestalteten sich auch die Mortalitätsziffern wesentlich günstiger, als nach permanentem Verschluß [19].

Nach intravitaler Farbstoffauffüllung vorgenommene Experimente [9, 12, 13] ergaben, daß die auf dem ischämisierten Gebiet auftretenden Durchblutungsstörungen nach Wiederherstellung des Kreislaufs von unterschiedlicher Zeitdauer sind und daß durch die Zeitdauer, die zur Rückkehr

des normalen Kreislaufs erforderlich ist, die Größe des nekrotisierenden Gebiets in hohem Maße beeinflußt wird. Einige Verfasser [5, 9] halten es ferner für wahrscheinlich, daß die Empfindlichkeit der Herzmuskelzellen gegenüber der Ischämie unterschiedlich ist, d.h. daß nach dem kritischen Zeitpunkt nicht alle Zellen auf einmal nekrotisieren, sondern einzelne Zellgruppen selbst nach dieser Zeit ihre vollkommene Funktionsfähigkeit beibehalten.

In den Gruppen mit 3-, 4- und 6stündiger Ligatur dominierte die Erscheinung der transmuralen Infarkte und auch die Mortalitätsangaben näherten sich — insbesondere was die 6stündigen Fälle anbelangt — den beim definitiven Verschluß vorgefundenen Werten.

Die mikroskopischen Befunde sprachen eindeutig dafür, daß nach Wiederherstellung des Kreislaufs die Gewebereaktionen von der Ischämiedauer unabhängig beschleunigt sind; lichtmikroskopisch können die Veränderungen innerhalb kürzerer Zeit bewertet werden, als nach permanenten Ligaturen. In den frisch verendeten Fällen waren mit Ödem einhergehender schwerer hämorrhagischer Infarkt, perinukleare Vakuolenbildung und azidophile Kontraktionsstreifen zu beobachten. Im Einklang mit anderen Verfassern [9] vertreten auch wir die Ansicht, daß für die Entwicklung der angeführten Veränderungen die anoxische Schädigung der Kapillaren verantwortlich ist; nach Wiederherstellung des Kreislaufs ist nämlich die Permeabilität gesteigert und dies führt zu interstitiellen Blutungen.

Die Entwicklung der Kontraktionsstreifen bzw. in schwereren Stadien die der homogenen Koagulationsbänder sowie die Erscheinung der perinuklearen Vakuolisation finden ihre Erklärung ebenfalls darin, daß die anoxische Schädigung der Muskelfasern kein gleichmäßiger Prozeß ist. Während einige Fasern funktionsfähig bleiben und sich in extremen Ausmaß zusammenziehen, ist anderswo eher ihre Elongation zu beobachten. Auf diese Weise sind auf dem Infarktgebiet zuerst in diffuser Anordnung Kontraktionsstreifen, sodann nach ihrer Desorganisation Koagulationsbänder ersichtlich. Die perinuklearen Vakuolen zeigen, von der Progression des Prozesses abhängig, ebenfalls verschiedene Erscheinungsformen. Für die Entstehung dieser Veränderungen ist in erster Linie das durch den geschädigten Zellstoffwechsel ausgelöste intrazelluläre Ödem verantwortlich. Diese Veränderungen lassen sich auch nach permanenten Ligaturen vorfinden, jedoch nur auf den Randteilen der Infarkte und in wesentlich milderer Form.

In der überwiegenden Mehrzahl der Präparate, der chronisch überlebenden Fälle waren auf der Grenzzone von Infarkt und intaktem Gebiet, in den größtenteils erhaltenen Muskelfasern auffallenderweise ebenfalls ähnliche Erscheinungen zu beobachten. Auf diesem Gebiet entwickelt sich wahrscheinlich eine weniger schwere Durchblutungsstörung, die keine totale Zellnekrose, dagegen aber gewisse morphologische Veränderungen herbeiführt.

Im Stadium der Bindegewebebildung meldete sich zuerst perivaskulär, hauptsächlich subendokardial eine Verdichtung der Fasern, außerdem war das sich entwickelte Narbengewebe gegenüber dem kapillararmen Kollagengewebe der permanenten Ligaturen, äußerst gefäßreich.

Aufgrund unserer Befunde konnte festgestellt werden, daß durch die Wiederherstellung des Kreislaufs nach 1—2stündigem Koronarverschluß, das Ausmaß der sich entwickelnden Schädigung günstig beeinflußt wird. Die ermittelten Ergebnisse lieferten auch von morphologischem Standpunkt aus eine Erklärung für die verminderte Mortalität nach kurzdauernder Koronarokklusion, im Gegensatz zur hohen Mortalität der definitiven oder langhaltenden Ligaturen. Wegen der erforderlichen kurzen Zeitdauer ist aber die Durchführung der Rekanalisationseingriffe kaum möglich, woraus folgt, daß auch die Konsequenzen der nach 1—2 Tagen gelösten Koronarligatur ausführlich analysiert werden müssen.

Literatur

1. Blumgart, H. L., Gilligan, D. R., Schlesinger, M. J.: Amer. Heart J. **22,** 374 (1941).
2. Hecht, A., Korb, G., David, H.: Virchows Arch. path. Anat. **334,** 267 (1961).
3. Hecht, A.: Med. Bild **6,** 93 (1963).
4. Hecht, A.: Zbl. allg. Path. **106,** 486 (1964).
5. Herdson, P. B., Sommers, H. M., Jennings, R. B.: Amer. J. Path. **46,** 367 (1967).
6. Hort, W., da Canalis, S.: Virchows Arch. path. Anat. **33,** 61 (1965).
7. Ichteimann, I. M.: Virchows Arch. path. Anat. **292,** 186 (1934).
8. Jennongs, R. B.: Arch. Path. **70,** 68 (1960).
9. Korb, G., Krug, A.: Beitr. path. Anat. **134,** 481 (1966).
10. Krug, A.: Z. Kreislaufforsch. **54,** 510 (1964).
11. Krug, A., Enderle, A., Korb, G.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **32,** 279 (1966).
12. Krug, A., du Mesnil de Rochemont, G., Korb, G.: Circulat. Res. **19,** 57 (1966).
13. Krug, A., Korb, G.: Beitr. path. Anat. **134,** 29 (1966).
14. Mallory, G., White, P., Salcedo-Salgar, J.: Amer. Heart J. **18,** 647 (1939).
15. Miller, D. R., Largiader, F., Fenninger, E., Senning, Å.: Arch. Surg. **94,** 577 (1967).
16. Rőth, E., Török, B.: Z. exp. Chir. **2,** 230 (1969).
17. Savranouglu, N., Boucek, R., Casten, G.: Amer. Heart J. **58,** 726 (1959).
18. Sommers, H., Jennings, R. B.: Lab. Invest. **13,** 1491 (1964).
19. Török, B., Tóth, I., Temes, Gy., Rőth, E., Szmolenszky, T.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12,** 57 (1971).
20. Yabuki, S., Blanco, G., Imbriglia, J. E., Bentivogli, L., Bailey, C. P.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **38,** 40 (1959).

Morphological consequences of temporary coronary ligation

E. Rőth, K. Hegedüs and B. Török

The heart of 64 dogs has been examined after a 1, 2, 3, 4 and 6-hour ligation of the anterior interventricular coronary branch and after the restoration of circulation. Ligations for different lengths of time had different effects on the extent and the microscopic picture of the resulting infarct. Necrosis did not involve the entire wall if coronary circulation was restored after one or two hours, whereas 3, 4 and 6 hours ischaemia produced a histological picture similar to that seen after permanent occlusion.

Морфологическая характеристика последствий временной перевязки венечной артерии

Е. РЁТ, К. ХЕГЕДЮШ и Б. ТЁРЁК

Авторы исследовали сердце 64 собак после 1-, 2-, 3-, 4- и 6-часовой перевязки r. descendens anterior и после восстановления кровообращения. На основе экспериментальных данных можно установить, что перевязка сосуда различной продолжительности влияет на распространение и на гистологическую картину возникающих инфарктов. Восстановление кровообращения в коронарной артерии после 1- и 2-часовой перевязки препятствует развитию некрозов, распространяющихся на всю стенку сердца, в то время как после 3-, 4- и 6-часовой продолжительности ишемии гистологическая картина напоминает изменения, развивающиеся после перманентной окклюзии.

Dr. Erzsébet Rőth
Dr. Katalin Hegedüs
Dr. Béla Török

H — 7643 Pécs, Postfach 99, Ungarn
Kísérletes Sebészeti Intézet.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 13—22 (1973)

Über die Änderung der Koagulationsverhältnisse nach Bauchtrauma beim Hund

Von

L. Póka und Ibolya Nagy

Chirurgische Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. L. Póka) des Landesinstituts für Onkologie und I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. T. Jávor) der Medizinischen Universität Pécs

(Eingegangen am 2. November 1971)

Im Hundeversuch wurde 24 Stunden nach einfacher Laparotomie, aspezifischem Bauchtrauma bzw. Barbituratnarkose eine mäßige Hyperkoagulabilität beobachtet. Die experimentellen Ergebnisse sprechen dafür, daß bei den früher nach Bauchtrauma beobachteten Mikrokoagulationsstörungen außer der mesenteriellen Vasokonstriktion auch mit einer Störung der Koagulation zu rechnen ist.

Im Laufe früherer mit ^{32}P und $^{86}RbCl$ durchgeführten Experimenten hinsichtlich der Kreislaufverhältnisse beim Hund konnten 24 Stunden nach dem Bauchtrauma eine signifikante Verminderung der Dünndarmdurchblutung und die Steigerung des Kapillarwiderstandes registriert werden [11]. Aufgrund dieser Ergebnisse erhob sich die Frage, ob bei der Entstehung der mesenterialen Mikrozirkulationsstörung die Änderungen der Blutgerinnungsfaktoren irgendwelche Rolle spielen.

Die vier Faktoren des Kreislaufs — Herz — Großgefäße — Mikrovaskulatur — und das darin zirkulierende Blut — bilden eine funktionelle Einheit, so daß die Änderung eines jeden Faktors auf die übrigen einen Einfluß ausübt. Will man, wenn überhaupt möglich, eine Reihenfolge aufstellen, so könnte gesagt werden, daß auf dem Gebiet der Mikrovaskulatur die Gefäß — Blut-Einheit am prägnantesten zum Ausdruck kommt, indem die Änderung eines der beiden Faktoren den anderen weitgehend beeinträchtigt. Im Interesse der eingehenden Klärung der beobachteten Störungen schien uns deshalb anläßlich der Untersuchung der Darm-Mikrozirkulationsabweichungen auch die Analyse der sich im Blut abspielenden Veränderungen als erforderlich.

Um somit über die Charakteristika der auf Wirkung eines Bauchtraumas veränderten Darmzirkulation ein klares Bild zu gewinnen, wurden auch die Gerinnungsfaktoren untersucht.

Material und Methodik

Das Versuchsmaterial bestand aus 18, etwa 10 kg wiegenden Hunden, die in drei Gruppen eingeteilt wurden: Bei den zur Gruppe I gehörenden 4 Tieren wurde nur Laparotomie vorgenommen; bei den 8 Hunden der Gruppe II kam es zu einer nicht verstümmelnden Magenoperation: der Magen wurde quer durchtrennt und die Passage mit termino-terminaler Anastomose wiederhergestellt. Die in Gruppe III gereihten 6 Tiere wurden nicht operiert, sondern 1 Stunde lang mit Thiobarbiturat narkotisiert.

Vor dem Eingriff und 24 Stunden danach wurden — stets in Medikamentfreiem Zustand — aus der V. femoralis Blutproben entnommen. Außer Blutgerinnungsuntersuchungen wurden bei jeder Gruppe Mikrozirkulationsversuche durchgeführt. Der Bauchzustand der operierten Tiere zeigte die Charakteristika des reflektorischen Ileus. Blutdruck sowie Minutenvolumen der untersuchten Tiere wiesen keine signifikante Änderung auf. Die Hunde blieben lebhaft, Schockzustände meldeten sich nicht [11].

Im Rahmen der Analyse der Blutgerinnung wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

Prothrombinaktivität (nach QUICK)
Prothrombinkonsumption (nach QUICK)
Partielle Thromboplastinzeit (nach LANGDELL)
Rekalzinationszeit (nach HOWELL)
Thrombinzeit
Fibrinogenspiegel (nach REINER-CHEUNG)
Fibrinogen B
Euglobulin-Fibrinolyse (nach KAULLA und KOWALSKY)
Thrombelastogramm (nach HARTERT)

Ergebnisse

Im Vergleich zu den vor der Laparotomie ermittelten Werten hat sich die Prothrombinaktivität etwas vermindert. Die Prothrombinkonsumption zeigte keine wesentliche Änderung. Wegen technischer Ursachen fand in dieser Gruppe keine Bestimmung der partialen Thromboplastinzeit statt. Rekalzinationszeit und Thrombinzeit haben sich nach der Laparotomie kaum verändert, während sich der Fibrinogenspiegel in 2 Fällen erhöht und in 1 Fall vermindert hat. Was die Euglobulin-Fibrinolyse anbelangt, waren postoperativ in jedem Fall niedrigere Werte zu verzeichnen. Das labile Fibrinogen (Fibrinogen B) wurde nach der Laparotomie stark positiv. Das Thrombelastogramm war in 2 Fällen wegen technischer Ursachen nicht bewertbar; bei zwei Tieren dagegen, bei denen das präoperative Thrombelastogramm normal ausfiel, ließen sich nach der Laparotomie verkürzte r- und k-Zeit sowie gesteigerte maximale Elastizität beobachten, die Kurve wies also eindeutig auf Hyperkoagulabilität hin (Tab. I).

Bei den eine Magenoperation überstandenen Tieren bestand zwischen den prä- und postoperativen Werten der Prothrombinaktivität, Prothrombinkonsumption, Rekalzinationszeit und Thrombinzeit kein wesentlicher Unterschied. Der Fibrinogenspiegel erhöhte sich jedoch vom präoperativen Durchschnittsniveau von 325 mg% nach dem Eingriff auf 435 mg%. Ausgeprägt war die Steigerung der Positivität des labilen Fibrinogens und auch die Verminderung der Euglobulin-Fibrinolyse (Tab. II). Die Thrombelastogramme zeigten im allgemeinen eine Hyperkoagulabilität, wegen Schwierigkeiten bei der Blutentnahme konnten aber die individuellen Änderungen in einigen Fällen nicht beurteilt werden (Abb. 1).

Angesichts dessen, daß zwischen den Werten der laparotomierten und der eine Magenoperation überstandenen Tiere keine wesentliche Abweichung vorlag, haben wir, um aufgrund der größeren Zahlen ein realeres Bild hinsichtlich

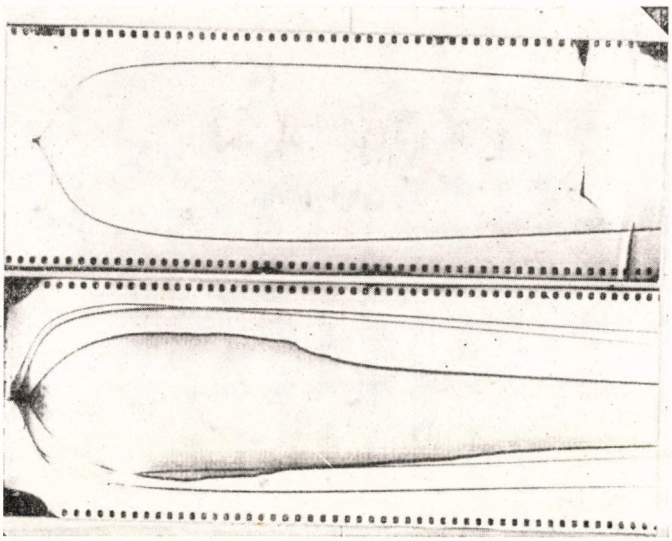


Abb. 1. 24 Stunden nach dem Bauchtrauma angefertigtes Thrombelastogramm von vier Hunden; die verkürzte r- und k-Zeit sowie die gesteigerte Elastizität weisen auf eine Hyperkoagulabilität hin

der Einwirkung der Operation zu gewinnen, die beiden Gruppen bei den biometrischen Berechnungen gemeinsam behandelt (Tab. III).

In der dritten Gruppe in der das Trauma ausschließlich aus Narkose bestand, zeigten die Rekalzinationszeit und die partielle Thromboplastinzeit — im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen — eine mäßige Verlängerung. Der Durchschnittswert des Fibrinogenspiegels betrug vor der Narkose 406 mg% und nach der Narkose 500 mg%. Die positivität des labilen Fibrinogens hat sich nach der Narkose auch in dieser Gruppe erhöht; die Werte der Euglobulin-Fibrinolyse haben sich, ähnlich wie bei Gruppe II, vermindert (Tab. IV. und V.). Das Thrombelastogramm zeigte in drei Fällen (P 15, P 17, P 21) eine Hyperkoagulabilität, in einem Fall (P 18) entwickelte sich nach der Narkose Hypokoagulabilität, was sich in der Verlängerung der k-Zeit und der Verminderung der maximalen Elastizität manifestierte. In einem Fall fiel das Thrombelastogramm normal aus.

Es könnte die Frage gestellt werden, ob für die gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes nicht etwa die Eindickung des Blutes verantwortlich ist.

Um diese Möglichkeit ausschließen zu können, wurden bei den Versuchstieren vor und 24 Stunden nach dem Eingriff die Hämatokritwerte bestimmt: sie lagen in einem jeden Fall höher als 40%; nach der Narkose waren die Hämatokritwerte fast unverändert, nach den Eingriffen betrug ihre durchschnittliche Erhöhung 4,5%.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae 14, 1973

Tabelle I

Koagulationswerte vor und nach Laparotomie

Vor Laparotomie

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.		
									r	K	mE
P_3	10	95	—	160	14	550	+	145	13	3,5	257
P_4	—	115	—	—	—	—	—	—	12	2,5	194
P_5	7	>120	—	185	13	520	++	135	14	6,5	117
P_6	7	120	—	160	16	770	+++	180	16	7	133
X	12″–14″	über 30″	60″–90″	120″–180″	20″	200–400	Ø–+	180–240	10–15	5–6	90–150

Nach Laparotomie

P_3	11	60	—	185	15	690	++	>240	11	—	—
P_4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
P_5	8	90	—	170	14	800	+++	>240	9	4	257
P_6	11	39	78	140	12	520	Ø	>180	13	3,5	186

1. Prothrombinaktivitätszeit (sec.)
2. Prothrombinkonsumptionszeit (sec.)
3. Partiale Thromboplastinzeit (sec.)
4. Rekalzinationszeit (sec.)
5. Thrombinzeit (sec.)
6. Fibrinogen (mg%)
7. Fibrinogen B
8. Fibrinolyse (min.)
9. Thromboelastogramm
10. Normale menschliche Werte

TABELLE II

Koagulationswerte vor und nach Magenoperation

Vor Magenoperation

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.		
									r	K	mE
P_7	10	38	72	135	15	260	Ø	160	10	3,5	186
P_8	—	>120	—	—	—	—	—	—	—	—	—
P_9	10	120	55	75	15	>220	++	60	12	—	—
P_{10}	9,5	19	70	140	15	200	+	75	14,5	4,5	156
P_{11}	10	>120	60	105	14	360	++	100	10	2	317
P_{12}	10	>120	70	145	15	240	+	65	10	2,5	212
P_{13}	10	>120	55	105	14	520	++	75	8	3,5	257
P_{14}	9	40	60	120	14	410	++	60	12	2	178

Nach Magenoperation

P_7	12	>120	75	130	10	520	++++	>240	6	6	217
P_8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
P_9	10,5	90	65	80	14	410	++++	140	7.5	3,5	207
P_{10}	10	90	60	135	15	360	+++	200	—	—	—
P_{11}	10	>90	70	100	13	520	+++	190	—	—	—
P_{12}	10,5	—	80	100	14	320	++++	>240	—	—	—
P_{13}	10	50	60	120	12	520	++++	>250	9	5	163
P_{14}	10	>90	70	100	12,5	540	++++	180	10	6	212

Abkürzungen (1., 2. usw.) s. Tabelle I.

TABELLE III

Biometrische Auswertung der Angaben der Tabelle I und II

	1.	2.	3.	4.
Durchschnittswerte vor Laparotomie und Magenoperation ± Sd	9,25±1,23	95,6±39,1	63,14±7,36	133±324
Durchschnittswerte nach Laparotomie und Magenoperation ± Sd	10,3±1,03	80,0±25,2	75±7,69	126±332
Aufgrund von *t* gerechnete "*p*" Werte	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	5.	6.	7.	8.
Durchschnittswerte vor Laparotomie und Magenoperation ± Sd	14,5±0,84	405±185	—	111±58,5
Durchschnittswerte nach Laparotomie und Magenoperation ± Sd	13,1±1,56	520±143	—	210±37,1
Aufgrund von *t* gerechnete "*p*"-Werte	<0,05	>0,05	—	<0,001

Abkürzungen (1., 2. usw.) s. Tabelle I

TABELLE IV

Koagulationswerte vor und nach Narkose

Vor Narkose

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	7.	8.	9.		
									r	K	mE
P_{15}	10	—	50	105	16	410	+	60	11	5	233
P_{16}	10	—	55	120	14	260	Ø	60	10,5	4	144
P_{17}	9	>90	47	40	11	440	++++	160	7	2	245
P_{18}	8	39	45	50	16	440	+++	70	16	4	194
P_{19}	10	>90	45	75	15	480	+	100	—	—	96
P_{20}	—	—	—	—	—	—	—	120	—	—	300

Nach Narkose

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	7.	8.	9.		
									r	K	mE
P_{15}	10	>60	60	145	13	410	++	230	11,5	4	235
P_{16}	10	>60	50	90	14	370	++++	>240	9	—	—
P_{17}	10	60	45	70	14	370	+++	195	12	5,5	150
P_{18}	10	45	55	95	16	660	+++	200	12,5	8,5	75′
P_{19}	11	>60	55	110	16	—	++	>240	15	5	122″
P_{20}	10	60	45	80	13	690	++++	>240	11,5	5,5	156

Abkürzungen (1., 2. usw.) s. Tabelle I

TABELLE V

Biometrische Auswertung der Angaben der Tabelle IV

	1.	2.	3.	4.
Durchschnittswerte vor Narkose ± Sd	9,4±0,89	73±29,6	48,4±4,22	78±34
Durchschnittswerte nach Narkose ± Sd	10,1±0,41	18,1±27	51,7±6,05	98,3±26,6
Aufgrund von *t* gerechnete "p_6" Werte	>0,05	—	>0,05	>0,05

	5.	6.	7.	8.
Durchschnittswerte vor Narkose ± Sd	14,4±2,07	406±85	—	95±38,9
Durchschnittswerte nach Narkose ± Sd	14,3±1,36	500±161	—	224±21,1
Aufgrund von *t* gerechnete "p_6" Werte	>0,05	>0,05		<0,001

Abkürzungen (1., 2. usw.) s. Tabelle I

Besprechung

Auf die anfängliche posttraumatische Steigerung der Blutviskosität haben mehrere Forscher hingewiesen. KNISELY und Mitarb. [7] sowie BIGELOW und Mitarb. [1] vermochten bereits eine Stunde nach dem Trauma und sogar auf den von der Verletzungstelle entfernten Gebieten, Erythrozytenaggregation zu beobachten. Andere Verfasser vertraten die Ansicht, daß Grad und Ausbreitung der Aggregation der Intensität des Traumas proportional sind [2, 5, 18]. Das Sludging entwickelt sich stufenweise: Die Aggregation der Thrombozyten meldet sich bereits in den ersten Minuten nach dem Trauma während die der Erythrozyten nur nach einiger Zeit in Erscheinung tritt. Insofern Anämie, Gewebeanoxie oder Thromboseneigung vorliegen, steigt die Bedeutung dieser Veränderungen an [6].

Durch den Eingriff wird der Gerinnungsmechanismus geändert. Beim Menschen sind drei Phasen zu unterscheiden: die Phase der frühen Hyperkoagulabilität, die der Hypokoagulabilität (Thrombozyten, Fibrinogen und andere Prokoagulantien werden erschöpft) und schließlich die dritte Phase, in der die Faktoren des Gerinnungsmechanismus wieder in Gleichgewicht geraten [14]. Die schwächere Reaktion des Gerinnungssystems manifestiert sich in vorübergehender Thrombozytenaggregation und Thrombozytopenie [15]; durch mittelschwere Operationen wird eine provisorische Koagulationsstörung ausgelöst [15].

Unter den drei Plasma-Eiweißfraktionen entfaltet Fibrinogen die stärkste aggregierende Wirkung [3, 4, 9]: Eine Konzentration von 500—800 mg% führt schon in sich eine Aggregation herbei. Die Viskosität steigernde Wirkung der Globuline ist schwächer, Albumin verhält sich in dieser Beziehung der physiologischen Kochsalzlösung ähnlich; die aggregierende Fähigkeit der Plasmaeiweiße hängt von ihrer elektrischen Ladung ab [17].

Die Viskosität wird durch die großmolekulären Plasmaeiweiße bedeutender gesteigert, als durch die Eindickung des Blutes. Die intravaskuläre Zellaggregation ist eine direkte Tätigkeit der Plasmaeiweiße, die von der Proportion und Konzentration der Fraktionen abhängt. FÄHRAEUS [3] betonte ebenfalls den zwischen der Erhöhung der Fibrinogenkonzentration und der Verminderung der Suspensionsstabilität des Blutes bestehenden Zusammenhang. Nach schwereren Verletzungen bzw. umfangreicheren Verbrennungen übertrifft die Fibrinogenkonzentration unter Umständen sogar 1 000 mg% [18]. Wie darauf GELIN [5] hingewiesen hat, wird durch Thromboplastin eine intravaskuläre Blutzellaggregation ausgelöst. Während Thrombin- oder Fibrinogeninfusionen eine Steigerung der intravaskulären Aggregation zur Folge haben [2], kann mit Heparin die posttraumatische Aggregation bzw. Thrombusbildung verhindert werden [2, 6]. Laut der Ansicht einiger Verfasser spielen die Thrombozyten auch bei der Änderung der Kapillarpermeabilität eine Rolle [8].

Unsere Untersuchungen lieferten neue Angaben zur gründlicheren Kenntnis der posttraumatischen Gerinnungsstörungen.

Nach dem Eingriff kam es in 10 der 11 Fälle zur Erhöhung des Fibrinogenspiegels (von 450 mg% auf 520 mg% im Durchschnitt). Die Positivität des labilen Fibrinogens wurde in jedem Fall intensiver. Die posttraumatisch verfertigten bewertbaren Thrombelastogramme wiesen auf Hyperkoagulabilität, d.h. auf die Steigerung der Aktivität des Gerinnungsprozesses hin. Die Euglobulin-Fibrinolyse hat sich im Vergleich zu den präoperativen Werten vermindert, was auf eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität hinweist. Unter Berücksichtigung sämtlicher Angaben konnte die mäßige Aktivitätssteigerung des Gerinnungsprozesses festgestellt werden.

24 Stunden nach einstündiger Narkose ließ sich die mäßige Verlängerung der Rekalzinationszeit und der partiellen Thromboplastinzeit registrieren. Die Durchschnittswerte des Fibrinogenspiegels erhöhten sich im Vergleich zu den Ausgangswerten, die Unterschiede erwiesen sich aber als nicht signifikant; die Positivität des labilen Fibrinogens stieg an. Die Verminderung der Fibrinolyse war mathematisch signifikant. Aufgrund der Thrombelastogramme konnte eine Hyperkoagulabilität festgestellt werden.

Anhand der Gegenüberstellung der ermittelten Untersuchungsergebnisse meldete sich zwischen der Einwirkung der Narkose und der kleineren Operation kein wesentlicher Unterschied.

Für die im Laufe unserer mit Isotopen durchgeführten Zirkulationsversuchen, nach abdominalen Eingriffen beobachteten mesenteriellen Strömungsstörungen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nur die mäßige Blutgerinnungssteigerung verantwortlich. Unseres Erachtens spielt in der Mikrozirkulationsinsuffizienz des Dünndarms die Gefäßkonstruktion die primäre Rolle; diese wird — ähnlich wie die postoperativen Störungen der Darmmotilität — durch die Steigerung des adrenergen Effektes ausgelöst.

Folgerungen

Im Laufe unserer früheren Untersuchungen fanden wir bei an adynamischen Ileus leidenden Patienten sowie bei Hunden nach nicht spezifischem Bauchtrauma eine Störung der Nahrungsmittelresorption [12] und die Aktivitätsverminderung der in der Transportfunktion teilnehmenden Enzyme [10]. Diese Veränderungen haben wir mit der Mikrozirkulationsinsuffizienz der Darmschleimhaut in Zusammenhang gebracht [11].

Wie bereits erwähnt, ist die Einheit von Gefäßen und Blut auf dem Gebiet der Mikrovaskulatur am ausgeprägtesten. Im Falle eines sich nach Bauchoperationen entwickelten adynamischen Ileus, bei dem anhand unserer früheren Feststellungen mit dem Spasmus der mesenterialen Gefäße gerechnet werden

muß [11], kann die Hyperkoagulabilität zur Verschlechterung der durch die mesenteriale Vasokonstriktion verursachten hypoxischen Darmschleimhautschädigung beitragen. Aufgrund dieser Beobachtungen ist es wichtig, daß außer den adrenergen Mitteln, im Interesse der Aufrechterhaltung der normaen Blutviskosität niedermolekuläre Dextranpräparate verabreicht werden.

Literatur

1. Bigelow, W. G., Heimbecker, R. O., Harrison, R. C.: Arch. Surg. **59,** 667 (1949).
2. Borgstrom, S., Gelin, E., Zederfeldt, B.: Acta chir. scand. Suppl. 247 (1959).
3. Fähraeus, R.: Acta med. scand. **55,** 1 (1921).
4. Fähraeus, R.: Acta med. scand. **161,** 151 (1958).
5. Gelin, L. E.: Acta chir. scand. Suppl. 210 (1956).
6. Gelin, L. E.: Acta chir. scand. **122,** 287 (1961).
7. Knisely, M. H., Eliot, T. S., Bloch, E. H.: Arch. Surg. **51,** 220 (1945).
8. Lüscher, E. F.: Schweiz. med. Wschr. **89,** 1021 (1959).
9. McKenzie, J. M., Calender, D. R., Guest, M. M.: Amer. J. Physiol. **204,** 42 (1963).
10. Póka, L., Czirbusz, Gy., Földi, I., Farkas, S., Kerner, J., Bartek, I.: Digestion **1,** 33 (1968).
11. Póka, L., Földi, I., Czirbusz, Gy., Farkas, S., Bartek, I., Lukács, L.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 331 (1969).
12. Póka, L., Földi, I., Czirbusz, Gy., Németh-Csóka, M., Farkas, S., Bartek, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **8,** 183 (1967).
13. Póka, L., Németh-Csóka, M., Földi, I., Czirbusz, Gy.: Acta chir. austr. **1,** 109 (1969).
14. de Takáts, G., Marshall, M. H.: Surgery **31,** 13 (1952).
15. de Takáts, G.: J. cardiovasc. Surg. **7,** 13 (1965).
16. Thorsen, G., Hint, H.: Acta chir. scand. Suppl. **154,** 11 (1950).
17. Wells, R. E.: New England J. Med. **270,** 832 (1964).
18. Zederfeldt, B.: Acta chir. scand. Suppl. 224 (1957).

Changes in coagulation after abdominal trauma in the dog

L. Póka and I. Nagy

A slightly increased coagulability has been observed in dogs 24 hours after simple laparotomy, non-specific abdominal trauma and barbiturate anaesthesia. The finding may serve as a warning that in the case of a microcirculatory disturbance after abdominal injury not only the mesenteric vasoconstriction but also a disturbance of coagulation should be taken into account.

Изменения условий коагиляции после брюшной травмы у собак

Л. ПОКА и И. НАДЬ

У собак через 24 часов после простой лапаротомии, неспецифической брюшной травЭы и барбитуратового наркоза авторы установили умеренно повышенную свертываемость. вкспериментальное наблюдение авторов обращает внимание на то, что при нарушенияй микроциркуляции, отмеченных раньше после брюшной травмы, кроме мезентериальнох мазоконстрикции следует считаться также с нарушением свертывания крови.

Dr. László Póka Országos Onkológiai Intézet, 1123 Budapest, Ráth György u. 7
Dr. Ibolya Nagy, I. Belklinika, 7623 Pécs, Ifjúság u. 31

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 23—28 (1973)

Pacemaker therapy of carotid sinus hyperaesthesia

F. RÉNYI-VÁMOS jun., F. SOLTI and Z. SZABÓ

Fourth Department of Surgery (Director: Prof. J. KUDÁSZ), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received November 10, 1971)

After discussing the diagnostic possibilities and clinical aspects of carotid sinus hyperaesthesia, 21 cases are reported in which therapeutic success was achieved by pacemaker implantation.

The carotid sinus (CS) reflex has been thoroughly studied by physiologists and clinicians. Under normal conditions, mechanical stimulation of the CS induces a 10 to 20% decrease in heart rate. The term CS-hyperaesthesia means that stimulation is followed by marked bradycardia or asystole. Three types of the anomaly are distinguished, *viz.*

(1) primary cardiac — cardio-inhibitory type;

(2) primary depressive — vasopressive type;

(3) primary cerebral type.

Owing to its comparative frequency, the first type is most significant clinically. In this type, mechanical stimulation is followed by asystole in the course of the patient loses consciousness. In the second type, the fall in blood pressure induces unconsciousness following stimulation, while in the third type the loss of consciousness is supposed to be due to a reduction of cerebral blood flow. Its occurrence by itself is still questionable.

The incidence of the primary cardiac type amounts to 75—80%. The procedures usually applied for the treatment of this type (denervation of the CS, X-rays) yielded improvement in 50 to 60% of the cases. Drugs (mostly atropine) are usually ineffective. Pacemaker application and the extension of its indications have opened a new possibility for the successful treatment of the condition.

Material and Method

From January 1, 1969, to August 31, 1971, the number of patients suffering from CS-hyperaesthesia totalled 28, and in 21 cases was a pacemaker implanted. Their age varied from 35 to 73 years. The history of all these patients included repeated episodes of short losses of consciousness. The possibility of CS-hyperaesthesia being always present in patients with a similar history, in such cases mechanical stimulation is invariably carried out in this Department. The right, then the left, and then both sides of the CS-area are subjected to a 5—30 sec pressure at the level of the laryngeal prominence, while a continuous ECG record is being taken. When stimulation induced a disturbance of conduction (in 14 cases), the atropine test was carried out: the patients were injected with 0.5 mg atropine intravenously, and the mechanical stimulation was repeated under ECG control 5, 10 and 20 min later. In six cases the right atrium was stimulated by means

of a catheter electrode via the basilic vein (*atrial* pacing for diagnostic purpose), with 5—15 mA and 75—100/min frequency. Mechanical stimulation was carried out as soon as the atrial pacing exceeded the patient's own rhythm. The right ventricle of these patients was stimulated in a similar manner. The *implantation of the electrode of the pacemaker (demand type, rate 68—72)*, was finally performed through the external jugular vein.

Results

Among the 14 patients subjected to the atropine test it was in a single one that asystole, elicited previously several times by mechanical stimulation, could not be reproduced: the pathologic reflex had been inhibited by the atropine. In addition, atropine shortened the duration of asystole in two, and had no effect in eleven, cases.

In six cases atrial pacing was done for diagnostic purposes. Under physiological conditions, the pacemaker spikes are followed by atrial waves or rather ventricular actions conducted from the atrium. In patients with CS-hyperaesthesia the electrically elicited P-wave was either not followed by QRS complex during stimulation (complete atrioventricular block) or, else, the atrioventricular conduction was pathologically slow. Intravenous atropine had no effect in these six cases, nor was a disturbance of conduction or heart block observed in the course of ventricular stimulation (Fig. 1).

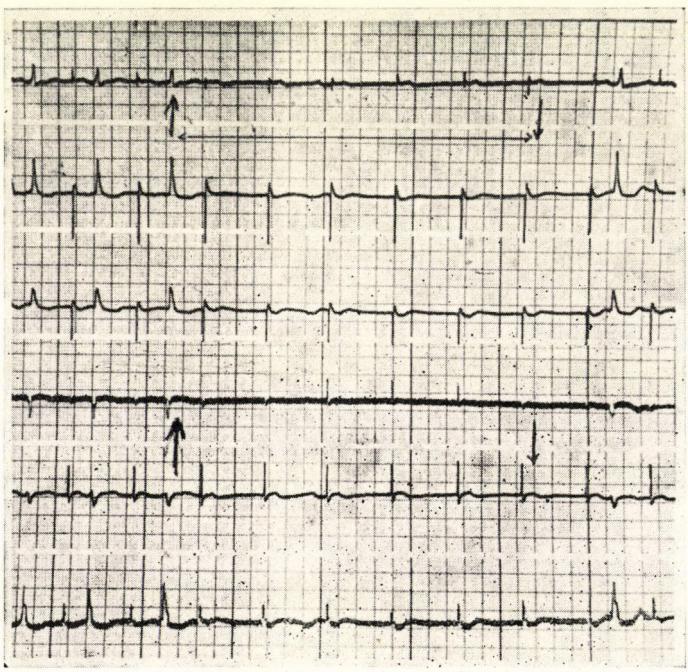


Fig. 1. ECG record taken during electric stimulation (pacing) of the right atrium. Note spikes indicating atrial stimulation. Ventricular complex follows spike after 0.24 sec (sign of first degree A—V block). Spikes are not followed by QRS complex after stimulation of the CS (↑) (complete A—V block). Conduction is restored when stimulation has ceased (↓). Paper speed 25 mm/sec. Leads: I, II, III, AVR, AVL, AVF

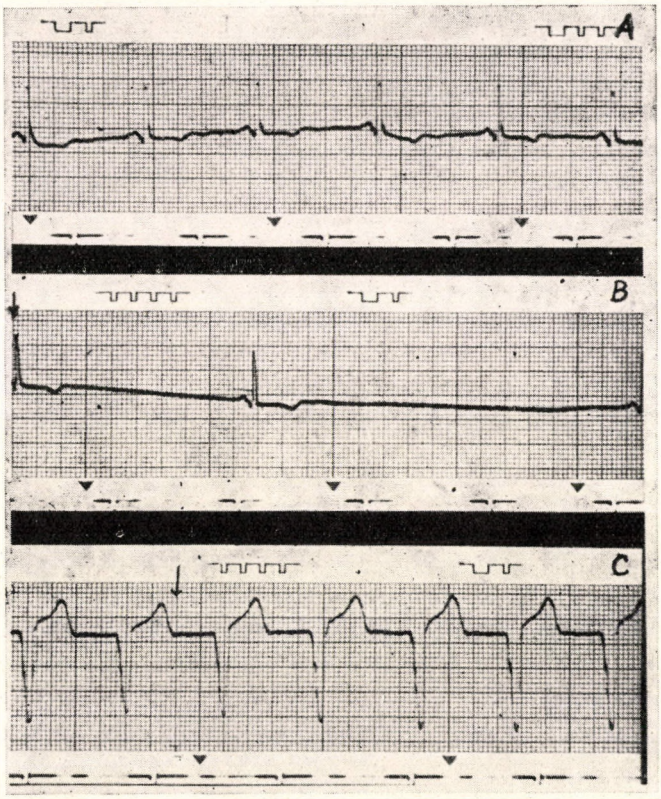


Fig. 2. (A) ECG record taken prior to mechanical CS stimulation. (B) Record made during stimulation: sinoauricular block. (C) Mechanical stimulation of CS (↓) has no effect on ventricular rate. Paper speed 25 mm/sec. Standard lead I

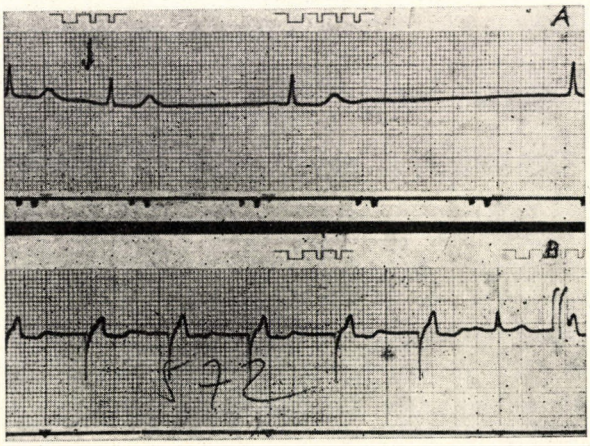


Fig. 3. (A) Record made before pacemaker implantation. Sinoauricular block on CS stimulation. (B) ECG tracing after pacemaker (demand type) implantation. Paper speed 25 mm/sec. Standard lead II

As regards the 21 surgically treated patients, the following disorders were registered before the pacemaker had been implanted:

sinoauricular block (11 cases);

atrioventricular block of first degree (2 cases);

block of second degree (intermittent heart block — 15 cases). (Fig. 2).

The number of observed disorders exceeds that of the patients because in seven of them two kinds of heart block were found.

After pacemaker implantation, the complaints disappeared in every case. Mechanical stimulation of the CS was no longer followed by asystole, for, at the moment of imminent block, the pacemaker took over the control of the heart (Fig. 3).

One of the 21 surgically managed patients died of pulmonary embolism in another institute two months later.

Discussion

Diagnosis of CS-hyperaesthesia is easy if the history is typical. Although the routine ECG is often negative, successive or simultaneous pressure of the bilateral CS reveals the latent conduction disturbance or induces asystole [3, 7]. Temporary ***electrical*** atrial stimulation is imperative for a correct diagnosis of CS-hyperaesthesia.

In the majority of cases, CS-hyperaesthesia is more pronounced on the right side or is present on the right side only [1, 3]. In general, patients of advanced age are displaying CS-hyperaesthesia; mean age in the present material was 61 years.

Stimulation of the CS may be followed by ventricular fibrillation in cases of excessive digitalization or under conditions threatening with myocardial ischaemia. In the majority of fatally terminating CS-stimulation reported in the literature, there was intensive digitalization in the history [8, 9]. No lethal complication in connection with mechanical stimulation of the CS was observed in the present material. Considering that the atropine test, believed to be important for differential diagnosis, was positive in three of fourteen cases, it was carried out routinely at the beginning only, and is now regarded as of limited diagnostic value [2, 4, 6].

Asystole following CS stimulation is due to a slowing down of sinoatrial node impulse formation, the interruption of automatism (negative chronotropic effect) or to a decrease in conductivity (negative dromotropic effect). The significance of the negative dromotropic effect is substantiated by the observations made in the course of atrial pacing during which three kinds of conductivity disorders were found:

(1) P waves elicited by the pacemaker were followed by transmitted ventricular actions. In such cases an asystole following stimulation without

pacing may be ascribed to a sinus or sinoauricular block, since atrioventricular conduction remains unchanged during stimulation.

(2) It happens considerably more often that the P waves are not followed by a QRS complex. Asystole in such cases is principally due to an intermittent block of atrioventricular conduction during stimulation.

(3) In the third type, atrioventricular conduction was found to have slowed down in the course of atrial pacing at the time of mechanical stimulation. Atropine, if administered prior to the examination, had no effect on the result, indicating that stimulation of the CS means more than a stimulation or hyperaesthesia of the anatomically near vagus nerve. In cases of complete atrioventricular block, mechanical stimulation of the CS does not disturb the rhythm since the effect of the carotid-sinus nerve on ventricular automatism is negligible.

CS-hyperaesthesia is in some respects a condition preliminary to a final and permanent conduction disturbance, a condition in which the disturbance, is still transitory and of varying location. Progress of the disturbance is borne out by the fact that in several cases a test magnet had to be used in order to start the pacemaker because the patient's heart rate exceeded that of the instrument and it took a number of months before the rhythm had adjusted itself to the pacemaker.

Therapeutic success achieved with an implanted pacemaker was first reported by VOSS and MAGNIN [11], KINDERMANN [7], HEINZ et al. [5] and BAHL et al. [1]. As regards indication, pacemaker implantation can be delayed if there is no reference in the history to a loss of consciousness and if CS-hyperesthesia is just an accidental finding. Such patients have to be kept under observation nevertheless and if they have to be subjected to some other type of surgery, it is recommended to introduce a temporary pacemaker electrode during the operation. If the history contains reference to losses of consciousness, implantation of a pacemaker is justified and invariably done in this institute.

References

1. BAHL, O. P., TERGUSON, T. B., OLIVER, G. G., PARKER, B. M.: Dis. Chest **59,** 262 (1971).
2. FRANKE, H.: Dtsch. med. Wschr. **25,** 1157 (1967).
3. FRANKE, H.: Dtsch. med. Wschr. **25,** 1155 (1967).
4. FRANKE, H.: Interest **7,** 289 (1968).
5. HEINZ, N., LUCKMANN, E., SAEGLER, J., WESTERMANN, K. W.: Intensivmedizin **8,** 1 (1971).
6. HERMAN, B., SILLAY, T.: Orv. Hetil. **108,** 2185 (1967).
7. KINDERMANN, G.: Med. Klin. **65,** 2198 (1970).
8. SINDNEY, A., WONG, C. P.: Amer. J. Cardiol. **18,** 289 (1966).
9. STRUMPFE, K. D.: Med. Klin. **64,** 2396 (1969).
10. THOMAS, I. E.: Proc. Mayo Clin. **44,** 127 (1969).
11. VOSS, B. M., MAGNIN, G. E.: Amer. Heart J. **79,** 544 (1970).

Pacemakerimplantation zur Behandlung der Hyperästhesie des Karotissinus

F. Rényi-Vámos jun., F. Solti und Z. Szabó

Nach Erörterung der diagnostischen Möglichkeiten und der klinischen Beziehungen der Hyperästhesie des Karotissinus wird über 21 Fälle berichtet, in denen sich die Pacemakerimplantation erfolgreich erwies.

Имплантация электростимулятора (pacemaker) для лечения гиперэстезии пазухи сонной артерии

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ мл., Ф. ШОЛЬТИ и З. САБО

Обсуждаются диагностические возможности и клиника гиперэстезии пазухи сонной артерии в связи с 21 случаем, в которых при помощи имплантации электростимулятора проводилось успешное лечение.

Dr. Ferenc Rényi-Vámos jr.
Dr. Ferenc Solti
Dr. Zoltán Szabó

IV. Sebészeti klinika, 1122 Budapest
Városmajor utca 68. Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 29—41 (1973)

Hämoperikardium bedingte Herztamponade nach Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf

Von

Sz. Békássy

Chirurgische Abteilung (Chefarzt: Dr. A. Árvay) des Landesinstituts für Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. Gy. Gábor)

(Eingegangen am 16. November 1971)

Im Material der Abteilung kamen 10 postoperative, durch Hämoperikardium bedingte Herztamponaden-Fälle vor, was einer Häufigkeit von 2,1% entspricht. Aufgrund der Analyse der herbeiführenden Ursachen wird eine neue ätiologische Einteilung empfohlen. Die differentialdiagnostischen Probleme werden unter besonderer Berücksichtigung des postoperativen low cardiac output-Syndroms erläutert. Angesichts der 50%igen Mortalität der Komplikation ist die unmittelbare Durchführung einer Reoperation erforderlich.

Die perikardiale Tamponade gilt als ein wohlbekanntes Krankheitsbild [10]. Unter den herbeiführenden Ursachen bilden die mit extrakorporalem Kreislauf durchgeführten Herzoperationen eine selbständige Gruppe, mit eigenartigen diagnostischen und differentialdiagnostischen Problemen. Angesichts dieser Tatsache hielten wir die Aufarbeitung unseres Materials von diesem Standpunkt aus für lohnhaft. In unserem Krankengut war für die Herbeiführung der perikardialen Tamponade in sämtlichen Fällen ein Hämoperikardium verantwortlich.

Das Ansammeln von Blut in der Perikardhöhle wird u. a. durch insuffiziente Blutstillung (chirurgische Blutung), Blutgerinnungsstörungen bzw. Antikoagulantbehandlung verursacht.

Seiner zeitlichen Erscheinung gemäß, kann es sich um eine frühe (im Laufe der ersten 48 postoperativen Stunden entstandene) oder späte postoperative perikardiale Tamponade handeln. Die sich besonders bei der Frühform stürmisch entwickelnden Symptome führen eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustands herbei.

Da sich die perikardiale Tamponade, was ihre klinischen Leitsymptome anbelangt, im Bild eines low cardiac output-Syndroms meldet, ist die Differentialdiagnostik in der unmittelbaren postoperativen Phase am schwierigsten. Die von diesem Standpunkt aus in Frage kommenden Krankheitsbilder sind Myokardinfarkt, Lungenembolie bzw. pathologische Zustände mit aus anderer Ursache stammendem vermindertem Minutenvolumen.

Nebst der kritischen Bewertung und Gegenüberstellung der diesbezüglichen Literaturdaten und unserer eigenen Erfahrungen bestrebten wir ferner auch die pathogenetischen Grundlagen des Krankheitsbildes — angesichts der differentialdiagnostischen Bedeutung dieser Faktoren — didaktisch zu gruppieren.

An unserer Abteilung wurden in der Periode zwischen 1.1. 1962 und 31. 12. 1969 458 Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf durchgeführt; in 10 dieser Fälle kam eine perikardiale Tamponade vor, was einer 2,1%igen Häufigkeit entspricht. Nach den Angaben anderer Verfasser schwankt die Häufigkeit der perikardialen Tamponade zwischen 2,4 und 4,6% [4, 5, 6, 8]. Anläßlich der vorgenommenen Reoperationen konnte die klinische Diagnose in sämtlichen Fällen verifiziert werden.

TABELLE I

Klinische Angaben der Patienten

Nr.	Name, Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Drainage ml/kg	Transfusion ml/St	Postoperative Koagulationsstörung	Erscheinung der PT (postoperative Stunde)
1.	J. M., 7.	♀	VSD	32	240	—	3
2.	J. A., 23	♀	CM	20	400	—	1
3.	J. L., 11	♂	VSD	80	80	—	36
4.	K. P., 11	♀	ASD	24	480	—	1 1/2
5.	J. H., 13	♂	SAo	3	15	—	15
6.	F. K., 28	♀	RASV	27	320	—	2
7.	L. P., 48	♂	CM	12	80	—	26
8.	J. U., 11	♂	F. IV.	23	300	—	8
9.	S. CS., 33	♀	CM	20	80	Antikoagulantientherapie	66
10.	F. B., 46	♂	RASV	15	330	+	3

VSD = Kammer-Septumdefekt
ASD = Vorhof-Septumdefekt sekundären Typs
CM = Kombiniertes Mitralvitium
SAo = Kongenitale Aortenstenose
RASV= rupturiertes Aneurysma Sinus Valsalvae
F. IV.= Fallotsche Tetralogie
PT = Perikardiale Tamponade
E = Vor der Erscheinung der PT-Symptome
A = Während der PT
U = Nach der Reoperation
R = Maschinelle Beatmung

80% unserer Patienten (365 Fälle) wurden wegen eines angeborenen und 20% wegen eines erworbenen Herzfehlers operiert.

Zur Auffüllung der bei unseren Eingriffen gebräuchlichen Herz-Lungenmaschine (Produkt »Pemco«) kam zwischen 1962 und 1966 frisches, heparinisiertes Blut zur Anwendung, seit 1967 verwenden wir dagegen die HARTMANNsche Laktatlösung bzw. ein aus HARTMANNscher—Tris-Pufferlösung und ACD-Blutkonserven bestehendes Gemisch [1]. Die Füllösung wird mit 30 mg/l Heparin versetzt, die Patienten erhalten vor Einführung des extrakorporalen Kreislaufs 2 mg Heparin je kg Körpergewicht. Nach Beendigung der Perfusion wird das Heparin mit 4 mg/kg Körpergewicht Protamin-Cl inaktiviert. In sämtlichen Fällen wird in das Perikard und Mediastinum ein Drain eingeführt; im Falle der Eröffnung der Pleura wird die Brusthöhle separat drainiert.

mit Perikardtamponade

Keoperations-zeit (postoperative Stunde)	Blutdruck (mmHg)			Pulsfrequenz (min)			Atemfrequenz (min)		
	E	A	U	E	A	U	E	A	U
7	140/110	90/80	140/100	120	180	110	32	48	24
2	100/80	100/80	120/90	110	110	110	28	36	24
36	110/80	80/60	110/80	120	160	110	24	48	32
2	120/90	80/70	140/100	100	120	90	24	24	28
16	120/80	100/90	120/100	90	140	100	24	36	26
4	150/100	100/90	150/110	100	120	120	26	32	24
44	150/100	70/65	150/90	100	120	120	R	R	R
6	90/70	80/70	100/70	110	120	120	R	R	R
96	120/80	80/70	120/80	80	110	80	28	34	32
4	140/80	90/80	120/90	72	110	90	R	R	R

Zur Anwendung kamen Gummi-, Polyäthylen- und Tygondraine. Das Perikardium wurde ausnahmslos mit Situationsnähten vereinigt. Die Messung des arteriellen Drucks erfolgte in der unmittelbaren postoperativen Phase auf blutigem Weg in der A. radialis, die des zentralen Venendrucks in der V. cava sup. mit Hilfe eines Druckmeßkopfs Statham P 23 Db und eines HELLIGEschen Manometers. Seit 1969 werden bei sämtlichen mit extrakorporalem Kreislauf

TABELLE II

Klinische Angaben der Patienten

Nr.	Name	Zentral Venendruck			Halsvenen	Herztöne	Brust-schmerz	Harn [ml/Stunde]
		E	A	U				
1.	J. M.	—	—	—	normal	dumpf	stark	Anurie
2.	J. A.	—	—	—	gefüllt	dumpf	stark	Anurie
3.	J. L.	—	—	—	Halsvenen-schwellung	dumpf	—	12
4.	K. P.	—	—	—	Halsvenen-schwellung	dumpf	stark	140
5.	J. H.	8	19	12	gefüllt	dumpf	—	52
6.	F. K.	12	18	8	gefüllt	dumpf	—	205
7.	L. P.	9	18	10	Halsvenen-schwellung	sehr leise	—	30
8.	J. U.	12	17	14	Halsvenen-schwellung	dumpf	stark	63
9.	S. CS.	6	12	10	gefüllt	dumpf	sehr stark	62
10.	F. B.	10	18	9	Halsvenen-schwellung	dumpf	—	350

mit Perikardtamponade

EKG	Operationsbefund	Epikrise
Kammerfibrillation	Blutung aus dem proximalen Rezeß der Ventrikulotomie. 400 g Blutgerinnsel und 700 g Blut in der Perikardhöhle und im Mediastinum. Insuffiziente Drainage	Am 4. postoperativen Tag Tod. Gehirnödem
Kammerfibrillation	Blutung aus Aortotomiewunde. In der Perikardhöhle 600 g Blut, in der rechten Brusthöhle 400 g (teils Blutgerinnsel). Entsprechende Drainage	Am 4. postoperativen Tag Tod. Gehirnödem
—	Blutung aus A. mammaria int. Mächtiges mediastinales und perikardiales Hämatom. Insuffiziente Drainage	Geheilt
—	Blutung aus der linken Kammerspitze. 950 g frisches Blut und Gerinnsel in der Perikardhöhle und im Mediastinum. Insuffiziente Drainage des Perikards, Gerinnsel im mediastinalen Drain	In der 12. postoperativen Stunde Tod. Asystolie
—	Ursprung der Blutung konnte nicht festgestellt werden. 1000 g Blutgerinnsel in der Perikardhöhle. Insuffiziente Drainage	Geheilt
—	Blutung aus der Aortotomie. 700 g frisches und geronnenes Blut in der gespannten Perikardhöhle. Entsprechende Drainage	Geheilt
—	Blutung aus der rechten A. mammaria int. 200 g frisches und geronnenes Blut in der Perikardhöhle und 700 g im Mediastinum und in der rechten Brusthöhle. Blutgerinnsel im Drain, insuffiziente Drainage	Am 4. postoperativen Tag Tod. Coma hepaticum
—	Blutung aus der Ventrikulotomie. 600 g frisches Blut in der Perikardhöhle. Entsprechende Drainage	In der 18. postoperativen Stunde Tod. LCO-Syndrom
Kammer-Tachykardie	Ursprung der Blutung konnte nicht festgestellt werden. 1000 g Blutgerinnsel und kolliquiertes Hämatom	Geheilt
Kammerfibrillation	Blutung aus der linken Kammerspitze. 500 g geronnenes und 450 g frisches Blut in der Perikardhöhle und im Mediastinum	Geheilt

operierten Patienten unmittelbar vor der Operation, nach Beendigung der Perfusion und 24 Stunden nach dem Eingriff Blutgerinnungsuntersuchungen (Blutungs-, Gerinnungszeit, Thrombozytenzahl, Rekalzifikationszeit, Fibrinogenspiegel, labiles Fibrinogen, Euglobulinlysezeit, Thrombin- und Toluidinblau-Zeit) vorgenommen [2, 3].

Die Drainentfernung fand in der 36—48. postoperativen Stunde statt. Bei Kunstklappenimplantation wird nach Entfernung des Drains eine Antikoagulantbehandlung angewandt: Die Initialdosis beträgt 4 mg Acenocoumarol, in der Folge werden die von der täglich bestimmten Prothrombinaktivität abhängig erforderlichen Dosen verabreicht.

Die klinischen Angaben unserer 10 Fälle, in denen sich eine perikardiale Tamponade entwickelte, sind in Tabellen I und II dargestellt. Die mit den Ergebnissen der Blutgerinnungsuntersuchungen ergänzten, in den Tabellen angeführten Daten dürften zur Diagnostizierung der perikardialen Tamponade in der unmittelbaren postoperativen Phase genügend Informationen bieten.

Des weiteren wollen wir 3 die Grundlage der pathogenetischen Gruppierung bildenden Fälle eingehend darstellen; die hierbei gewonnenen Erfahrungen ermöglichen die Gruppierung unserer Fälle nach Ursache und Erscheinungsform.

Falldarstellungen

Fall Nr. 1. F. B., der 47jährige Patient wurde wegen eines in die rechte Kammer rupturierten Sinus-Aortae Aneurysmas operiert. Das nach Einstellung des extrakorporalen Kreislaufs verfertigte Koagulogramm zeigte dem Postperfusionszustand entsprechende Thrombozytopenie und Hypothrombinämie, jedoch eine etwas intensivere Fibrinolysesteigerung. 90 Minuten nach Beendigung der Operation setzte sich durch die perikardialen und mediastinalen Draine eine starke Blutung in Gang. Im Interesse der Behebung der vermuteten Hämostasestörung wurden intravenös 2×4 g ε-Amino-Kapronsäure, 25 000 IE Trasylol sowie 10 mg Phytomecadion verabreicht und die durch die Draine verlorene Blutmenge mittels Transfusion ersetzt. Nach weiteren 90 Minuten hörte die Blutung plötzlich auf, wonach sich die Pulszahl in kurzer Zeit von 72/min auf 110/min und der zentrale Venendruck von 10 cm Wasser auf 18 cm Wasser erhöhten. Der Blutdruck sank von 140/80 mmHg auf 90/80 mmHg. Die straff gewordenen Halsvenen schwollen an, die Herztöne wurden leiser. In dieser Situation wurde unverzüglich die Rethorakotomie vorgenommen. Während Eröffnung des Sternums trat Kammerfibrillation auf. Nach Durchtrennung der Perikardnähte Defibrillation. Intraoperativer Befund: in der Perikardhöhle 500 g Blutgerinnsel und 450 ml frisches Blut; die mediastinalen und perikardialen Draine sind mit Blutgerinnsel verstopft. Eine der in die Spitze der linken Kammer eingelegten Nähte schnitt durch und es entstand eine arterielle Blutung, die entsprechend versorgt wurde. Nach dem Eingriff zeigten Blutdruck (120/90 mmHg), Pulszahl (90/min) und zentraler Venendruck (9 cm Wasser) wieder Normalwerte. Nach ungestörter postoperativer Phase wurde Patient in geheiltem Zustand entlassen.

Fall Nr. 2. J. H. Beim 13jährigen Knaben kam es wegen kongenitaler valvulärer Aortenstenose zu einem chirurgischen Eingriff. Postoperativ meldete sich keine klinisch manifeste Blutgerinnungsstörung. Im Laufe der ersten drei postoperativen Stunden entleerten sich durch die perikardialen und mediastinalen Draine insgesamt 150 ml Blut, demnach verstopften sich die Draine. Anhand der aufgetretenen Symptome —Tachykardie, Blutdruckabfall, Einengung der Pulszahl, Erhöhung des zentralen Venendrucks (von 8 auf 19 cmWasser), Anschwellung der Halsvenen — erhob sich die Verdachtsdiagnose eines low cardiac output-Syndroms, da aber die Herztöne leiser wurden und das »Melken« der Draine erfolglos blieb, wurde auch die Möglichkeit einer perikardialen

Tamponade erwogen und somit eine Reoperation vorgenommen: Die mediastinalen und perikardialen Draine waren mit Koagula gefüllt, im Perikard und Mediastinum befand sich etwa 1000 g Blutgerinnsel. Nach Entfernung des Hämatoms normalisierten sich die Kreislaufparameter (Pulszahl 100/min, Blutdruck 120/100 mmHg, zentraler Venendruck 12 cm Wasser). Die Blutungsquelle wurde nicht entdeckt. Des weiteren ungestörter Krankheitsverlauf.

Fall Nr. 3. S. Cs. Bei der 33jährigen Patientin wurde wegen eines rheumabedingten kombinierten Mitralfehlers eine Kunstklappenimplantation vorgenommen. Die unmittelbare postoperative Phase verlief störungsfrei. Durch die perikardialen und mediastinalen Draine entleerte sich im Verlauf von 40 Stunden insgesamt 1040 ml Blut. Drainentfernung und nach 4 Stunden Verabreichung von 4 mg Acenocoumarol. In der 62. postoperativen Stunde erhöhte sich die Pulszahl von 80/min auf 120/min, gleichzeitig meldeten sich starke thorakale Schmerzen; die Herztöne wurden stumpfer und es trat eine sich in den folgenden Stunden stufenweise verschlechternde Anämie auf. Angesichts der Thoraxröntgenaufnahme — Ausbreitung des Mittelschattens — wurde die Antikoagulantbehandlung eingestellt. In der 96. postoperativen Stunde plötzliche Verschlechterung des Zustands: Blutdruckabfall (von 120/80 mmHg auf 80/70 mmHg), spontan aufhörende Kammertachykardie auf dem Elektrokardiogramm, Anstieg des zentralen Venendrucks. Wegen perikardialer Tamponade Rethorakotomie: Aus der Perikardhöhle entleerte sich mit großem Druck nahezu 1000 ml Blutgerinnsel bzw. kolliquiertes Hämatom. Die Blutungsquelle wurde nicht gefunden. Nach entsprechendem Blutersatz normalisierte sich der Zustand, die thorakalen Schmerzen hörten auf; Patientin wurde geheilt entlassen.

Aufgrund der Analyse der Ursachen der blutungsbedingten postoperativen perikardialen Tamponade schlagen wir folgende Einteilung vor:

A) Frühe perikardiale Tamponade.

I.

1. Chirurgische Blutung,
2. mit der Operation zusammenhängende oder davon unabhängige Blutgerinnungsstörung,
3. infolge des kombinierten Auftretens der beiden Ursachen entstandene Blutung.

II

1. Subklinische Blutgerinnungsstörung,
2. durch Blutgerinnsel verursachte Verstopfung der Draine,
3. infolge des kombinierten Auftretens der beiden Ursachen entstandene Blutung und/oder Blutansammlung im Perikard.

B) Späte perikardiale Tamponade.

1. Durch Antikoagulantbehandlung bedingte Blutung.

Ad A I. Für die Entstehung der frühen perikardialen Tamponade ist in einem Teil der Fälle eine mit der Operation zusammenhängende oder davon unabhängige Blutgerinnungsstörung und/oder eine chirurgische Blutung verantwortlich. In 8 unserer Fälle konnte bei der Reoperation die Blutungsquelle

gefunden werden (Tab. III). In einem dieser Fälle (Falldarstellung Nr. 1) kamen Blutgerinnungsstörung und chirurgische Blutung zur gleichen Zeit vor. Wegen der Blutgerinnungsstörung war die Diagnose problematisch; dies bedeutete einen Zeitverlust bei der zur Behebung der perikardialen Tamponade erforderlichen Versorgung der chirurgischen Blutung.

ad A II. In die zweite Gruppe der frühen perikardialen Tamponade gehören jene Fälle, in denen weder eine chirurgische Blutung noch eine manifeste Hämostasestörung vorliegt. Unserer Annahme nach, handelt es sich hierbei um eine, mit den gegenwärtigen Laboratoriumsmethoden nicht nach-

TABELLE III

Angaben der Blutungen

Blutungsstelle	Anzahl der Fälle
Aorta	1
Linke Kammerspitze	2
Rechte Kammer	2
Linker Vorhof	1
A. mammaria int.	2
Insgesamt	8

weisbare Blutgerinnungsstörung. Wie darauf der Krankheitsverlauf unseres Falles Nr. 2. hinweist, besteht die Möglichkeit, daß die perikardiale Tamponade nebst durch Blutgerinnsel verstopften Drainen auch durch eine postoperative Blutung von üblichem Ausmaß herbeigeführt werden kann.

ad B. Späte perikardiale Tamponaden werden — laut der Literaturangaben — am häufigsten durch Antikoagulantbehandlung bedingte intraperikardiale Blutung verursacht. In Mangel von Drainen kann dieser Prozeß nicht kontrolliert werden. Diese Gruppe repräsentiert unser Fall Nr. 3 in dem die Diagnostizierung wegen der langsamen Progression der Symptome schwierig war; auf die perikardiale Tamponade wurde unsere Aufmerksamkeit durch die sich steigernde Anämie und den Röntgenbefund gelenkt.

Der zeitlichen Erscheinungsform gemäß zeigte unser Material 9 Fälle mit früher und 1 Fall mit später perikardialer Tamponade. Diese Verteilung weicht von den in der Literatur angegebenen Proportion der frühen und späten perikardialen Tamponade 1 : 2 [5, 9] — ab, was damit erklärt werden kann, daß es sich im Operationsmaterial der betreffenden Verfasser größtenteils um Kunstklappeneinpflanzungen mit darauffolgender Antikoagulanttherapie handelte, während die Prozentzahl der Kunstklappenimplantationen in unserem Krankengut kaum 10% betrug.

In der frühen postoperativen Phase ist die Differenzierung der perikardialen Tamponade — wie bereits erwähnt wurde — in erster Linie gegenüber des low cardiac output-Syndroms anderen Ursprungs ziemlich schwierig. Nach NELSON und Mitarb. [9] bietet die in der postoperativen Phase registrierte Drainagemenge einen brauchbaren Stützpunkt: Bei perikardialer Tamponade machte die Drainagemenge in den Untersuchungen der erwähnten Verfasser, in der unmittelbaren postoperativen Phase mehr als 600 ml aus, im Falle eines low cardiac output-Syndroms lag die Menge des entleerten Bluts unter diesem Wert. Wir vermochten zwischen der Drainagemenge und der Anwesenheit einer perikardialen Tamponade keine derartige Korrelation zu beobachten. Im Falle einer entsprechend durchgängiger Draine ist die Möglichkeit der perikardialen Tamponade gering.

Vom diagnostischen Standpunkt aus ist der Beobachtung eine Bedeutung beizumessen, daß sich die charakteristischen klinischen Symptome der perikardialen Tamponade nach der Verminderung bzw. dem Aufhören der Drainage entwickeln, während bei einem nicht durch perikardiale Tamponade verursachten low cardiac output-Syndrom die Drainageverminderung ein sekundäres Symptom ist.

In problematischen Fällen kann die Frage anhand folgender Erscheinung entschieden werden: Bei perikardialer Tamponade ist die Isoprenalin-Toleranz schlecht, bei einem low cardiac output-Syndrom anderen Ursprungs kann durch diese Medikation in der Mehrzahl der Fälle die rasche Regression der Symptome erreicht werden [5].

Falls in der unmittelbaren postoperativen Phase zur gleichzeitigen Registrierung des Drucks im linken Vorhof und des zentralen Venendrucks eine Möglichkeit besteht, kann auch die Abweichung dieser beiden Werte eine zuverläßliche differentialdiagnostische Hilfe bieten: Die parallele Erhöhung der beiden Druckwerte unterstützt den Verdacht einer perikardialen Tamponade, bei low cardiac output anderen Ursprungs können sich die Druckwerte der beiden Vorhöfe unterschiedlich gestalten [5].

Eine Steigerung des zentralen Venendrucks haben wir in jedem Fall mit perikardialer Tamponade beobachtet (die routinemäßige Registrierung dieses Parameters findet an unserer Abteilung seit 1966 statt). Bei der Bewertung dieses Parameters kann aber ebenfalls keine scharfe, der Größenordnung entsprechende Grenze gezogen werden. Laut HUGHES [8] ist bei einem zentralen Venendruck über 30 cm Wasser die Anwesenheit einer perikardialen Tamponade wahrscheinlich. Unsere Erfahrungen sprechen aber dafür, daß nicht das absolute Maß der Erhöhung, sondern viel eher die Art und Weise des Anstiegs im Vergleich mit den übrigen Symptomen entscheidend sind.

Aufgrund der Analyse der in den Tabellen zusammengefaßten Angaben gelangten wir zur Feststellung, daß die sich durch die Draine entleerte Blut-

menge keine Aufklärung in Hinblick auf das eventuelle Bestehen einer perikardialen Tamponade gibt.

Im Gegensatz zu den Literaturangaben sprechen unsere Erfahrungen dafür, daß verminderte Harnausscheidung oder Anurie keine charakteristischen Symptome der perikardialen Tamponade darstellen [9]. Als ein Symptom des low cardiac output-Syndroms ist die Anurie nur in einer gewissen Periode der postoperativen Phase eine bewertbare Angabe. Die sich mit dem Thema befassenden Mitteilungen versäumen es zu betonen, daß die Verminderung oder das Aufhören der Diurese mit der Verminderung des Minutenvolumens einhergeht. Da die Mehrzahl unserer Patienten unter Hämodilution operiert wurde, ist wegen der vor dem Auftreten der Symptome der perikardialen Tamponade befriedigenden Diurese die sich auf die zwischen Primäroperation und Reoperation liegenden Periode beziehende quantitative Durchschnittsrechnung irreal. Anurie kam insgesamt in 3 Fällen, nach Vollblutperfusion, vor. Mehrere Verfasser [5, 9] halten die Laboratoriumszeichen der Anämisierung für charakteristisch. Unseres Erachtens gibt es falls die Draine durchgängig sind und die Blutungsmenge kontrolliert bzw. der Blutverlust ersetzt werden kann — wodurch auch eine Korrektion des hämodilutionbedingten niedrigen Hämatokrits möglich ist — im absoluten Sinne keine Anämisierung. Im Falle des Verdachts einer späten perikardialen Tamponade ist die sich verschlechternde Anämie ein entscheidendes Symptom.

Die Verminderung des arteriellen Blutdrucks, die Einengung der Pulsdruckamplitude bzw. der Anstieg der Pulszahl sind auf das low cardiac output-Syndrom charakteristische Änderungen, welche auch in unserem Material in sämtlichen Fällen mit perikardialer Tamponade zu beobachten waren. Ein weiteres spezifisches, allgemein registrierbares Symptom war ferner das Stumpferwerden der Herztöne. Hierzu sei bemerkt, daß sich die Leitungseigenschaften des durch Öffnung und Schließung der Klappe herbeigeführten Tons nach Einpflanzung der Kunstklappe von der Verbreitung der Herzklappen-Tonerscheinungen in flüssigem Medium unterscheiden. Diesem Umstand zufolge unterliegt das Stumpferwerden der Herztöne nach Kunstklappenimplantation auch einer anderen Beurteilung.

In den Fällen, in denen kein Respirator zur Anwendung kam, war auch ein Anstieg der Atemzahl zu beobachten. In Zusammenhang damit sei auf unsere, auch von differentialdiagnostischem Standpunkt aus nützliche Erfahrung hingewiesen, daß sich nämlich der Zustand des an perikardialer Tamponade leidenden Patienten — im Gegensatz zu den Fällen mit einem low cardiac output-Syndrom anderen Ursprungs — während der Intubation und maschinellen Beatmung weiter verschlechtert. Die Erklärung dafür liegt unseres Erachtens in dem durch den Respirator herbeigeführten intrathorakalen Druckanstieg.

Bei perikardialer Tamponade ließen sich keine klassischen EKG-Veränderungen registrieren. In 4 Fällen meldete sich eine schwere Rhythmus-

störung: Angesichts dessen, daß andere kausale Faktoren (Hypokalämie, primäre Säure-Basen-Gleichgewichtsstörung oder Respirationsstörung) auszuschließen waren, scheint die kausale Rolle der mechanischen Wirkung der perikardialen Kompression bzw. der sekundären myokardialen Hypoxie wahrscheinlich zu sein. In einem Fall traten die EKG-Zeichen einer schweren hypoxischen Myokardschädigung sowie paroxysmale ventrikuläre Tachykardie in Erscheinung. In einem anderen Fall trat die Kammerfibrillation während der Reoperation auf. In weiteren zwei Fällen war eine spontan aufhörende, zurückkehrende ventrikuläre Tachykardie zu beobachten. Nach Behebung der perikardialen Tamponade konnten bei unseren Patienten keinerlei Zeichen einer Rhythmusstörung registriert werden.

Blutgerinnungsstörungen waren — von den obligaten postperfusionalen Änderungen abgesehen — nur in einem, in die frühe perikardiale Tamponade-Gruppe gehörenden Fall nachzuweisen.

Bei vollentwickelter perikardialer Tamponade ist die Differenzierung der chirurgischen Blutung gegenüber einer Blutgerinnungsstörung nicht besonders wichtig. Die rechtzeitige Absonderung der beiden Prozesse bietet aber im Falle einer Blutgerinnungsstörung die Möglichkeit zur entsprechenden Korrektion und dadurch zur Vorbeugung der perikardialen Tamponade, was gleichzeitig soviel bedeutet, daß dem Patienten der schwere klinische Zustand und die Reoperation erspart bleiben.

Anhand der Operationsbefunde läßt sich feststellen, daß eine durch Blutgerinnsel verursachte Verstopfung des Drains in 11 Fällen vorkam; in 5 dieser Fälle handelte es sich um den perikardialen und in 6 um den mediastinalen Drain. In 5 Fällen bewirkte die durch das mediastinale Hämatom verursachte extraperikardiale Kompression den Anstieg der intraperikardialen Kompression.

5 unserer 10 Patienten mit perikardialer Tamponade starben. In 4 Fällen war für den Tod die perikardiale Tamponade nicht unmittelbar verantwortlich.

Die frühe perikardiale Tamponade kann mittels Reoperation gelöst werden. In Fällen mit später Tamponade halten einige Verfasser [5, 7, 9] die Perikardiozentese mit Einführung eines Drains für ausreichend. Wir haben sowohl bei früher, als auch bei später perikardialer Tamponade, davon ausgehend, daß die Kompression, selbst bei späten Tamponade zum Teil durch das Blutgerinnsel verursacht wird, die Perikardhöhle, der primären operativen Eindringung entsprechend, freigelegt.

Folgerungen

Die nach mit extrakorporalem Kreislauf durchgeführten Herzoperationen auftretende perikardiale Tamponade unterscheidet sich von den perikardialen Tamponaden anderen Ursprungs in erster Linie von differentialdiagnostischem Standpunkt aus.

Im Interesse der Erleichterung der differentialdiagnostischen Probleme empfiehlt sich die pathogenetische Gruppierung der verschiedenen Erscheinungsformen der perikardialen Tamponade.

Bei der Bewertung einiger spezifischen Symptome müssen folgende Standpunkte berücksichtigt werden:

1. Die Menge des sich durch die Draine entleerenden Blutes gibt hinsichtlich der perikardialen Tamponade keine entsprechende Aufklärung;

2. die Anurie ist ein Symptom des durch die perikardiale Tamponade herbeigeführten low cardiac output-Syndroms und somit kein charakteristisches Zeichen der perikardialen Tamponade.

Inbezug auf die Therapie der postoperativen perikardialen Tamponade sei folgendes hervorgehoben:

1. Die sichere Diagnose indiziert eine unverzügliche Reoperation,

2. andere Methoden (z. B. Perikardiozentese oder Irrigation der Draine) sichern keine vollkommene Dekompression, da in einem Teil der Fälle auch das Mediastinum mit Blutgerinnsel ausgefüllt ist, außerdem kann ein zusammenhängendes Koagulum mit solchen Manipulationen nicht entfernt werden. Das unsichere Ergebnis dieser Eingriffe ist mit der durch Zeitverlust verursachten weiteren Zustandsverschlechterung und den eventuellen Komplikationen nicht proportional.

Literatur

1. Árvay, A., Pálos, L.: Vortrag. Balatonfüred 1967.
2. Békássy, Sz.: Magy. Seb. Im Druck.
3. Békássy, Sz.: Vortrag, Budapest 1970.
4. Carey, J.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **58,** 514 (1969).
5. Engelman, R. M., Spencer, F. C., Reed, G. E., Tie, D. A.: Circulation **41,** Suppl. 165 (1970).
6. Gomes, M. R., McGoon, D. C.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **60,** 87 (1970).
7. Hill, D. J., Johnson, D. C., Miller, G. E. Jr., Kerth, W. J., Gerbode, F.: J. cardiovasc. Surg. **11,** 81 (1970).
8. Hughes, R. K.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **58,** 514 (1969).
9. Nelson, R. M., Jenson, C. B., Sinoot, W. M.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **58,** 510 (1969).
10. Spodick, D. H.: Progr. cardiovasc. Dis. **10,** 64 (1967).

Heart tamponade caused by haemopericardium after cardiac operations under extracorporeal circulation

Sz. Békássy

Ten cases of postoperative haemopericardial tamponade are discussed. Their incidence amounted to 2.1% of the operated material. A new aetiological classification of the complication is persecuted. The problems of differential diagnosis are discussed with special regard to the postoperative low-cardiac output syndrome. In these cases, prompt reoperation is recommended. The mortality of the complication amounts to 50%.

Тампонада сердца, вызванная гемоперикардом после операций на сердце, производимых при помощи экстракорпорального кровообращения

С. БЕКАШИ

Автор обсуждает 10 случаев постоперационной перикардиальной тампонады, вызванной кровотечением. В его больничном материале частота встречаемости этого осложнения была 2,1%-ной. Автор предлагает новое патогенетическое распределение, и обсуждает аспекты дифференциальной диагностики, уделяя особое внимание постоперационному синдрому.

Он считает необходимым произведение немедленной реоперации. Смертность при этом осложнении составляет 50%.

Dr. Szabolcs BÉKÁSSY, Orsz. Kardiológiai Intézet Sebészeti Osztály, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 43—51 (1973)

Aspergillus endocarditis following aortic valve replacement

T. Lónyai, C. Fehér and K. Timár

State Institute of Cardiology (Director: Prof. G. Gábor), Budapest; Heart Hospital (Director: T. Debrőczy), Balatonfüred; County Hospital (Director: L. Arany), Veszprém

(Received November 18, 1971)

A 33-year-old female patient died with symptoms of left heart failure 50 days after the implantation of an artificial aortic valve. Post-mortem examination revealed colonies of Aspergillus which, settled on the implanted valve and in its vicinity, produced severe stenosis. In connection with this case, the literature of fungal infections, a rare complication of open heart surgery, is reviewed, and the predisposing factors and the possible sources of infection, the clinical manifestations of fungal endocarditis and its treatment are discussed. Early diagnosis and adequate antimycotic treatment are of decisive importance. In cases of embolism, dysfunction of the prosthetic valve and/or circulatory failure refractory to medical treatment the infected valve must be removed and replaced.

Endocarditis caused by fungal infection after open heart surgery is an uncommon clinical entity and difficult to diagnose. Jamshidi et al. [33] collected 14 cases from the literature until 1963; the organism was invariably the fungus Candida, and the infection was nearly always fatal. Many authors have since reported on cases of postoperative candida [2, 13, 14, 29, 30, 34, 36, 37, 38, 42, 54, 56, 62, 67, 75, 76] and paecilomyces [73] endocarditis. Aspergillus endocarditis following open heart surgery has been observed by Hadorn [22] after subaortic stenosis operation, by Amoury et al. [4] after closure of a ventricular septal defect, by Mahvi and Webb [50] after aortic valvulotomy, by Mershon et al. [52] after mitral valvuloplasty, by Newman and Cordell [53], Stein et al. [69], Gage et al. [18], Heirston and Lee [23] after replacement of mitral and aortic valves.

A case of Aspergillus endocarditis following the implantation of an artificial aortic valve constitutes the subject of the present report.

Report of a case

V. L., a female patient, 33 years of age, was referred to the Institute of Cardiology, with a long history of rheumatic fever and cardiac complaints for the last 7 years. Physical examination, ECG, X-rays and aortic valvulography showed combined aortic valve disease and mitral stenosis. The patient was operated upon under hypothermia of 30 °C and extracorporeal circulation with

coronary perfusion on October 29, 1968. The calcified aortic valve was removed and replaced by a Cross—Jones type artificial one. The mitral stenosis was corrected by open commissurotomy. Apart from pleuroperiocardial frictions observed on the 13th postoperative day, and a persisting slight subferbrility (37.3 °C), the postoperative course was unevenful. The patient received oxytetracycline and meticillin and then, on account of the persistent subfebrility, neomycin and erythromycin. The high ESR (57 mm/hr) and WBC (11800) were attributed to pleuro-pericarditis. On the 20th postoperative day the patient was transferred to the Heart Hospital of Balatonfüred in an afebrile condition. Tachycardia (120/min) and extrasystole registered at that time were regarded as partial phenomena of the postcardiotomy syndrome, and treatment with penicillin and prednisolone was prescribed. High fever, accompanied by shaking chills (which subsequently became intermittent) occurred on the 39th postoperative day. No pathogenic bacteria were recovered from the haemoculture. The tachycardia increased as from the 48th day, and the hitherto well audible sound of the implanted valve as also the ejection murmur grew faint. The patient developed rapidly increasing pulmonary congestion and untreatable pulmonary oedema and she died on the 50th postoperative day.

Post-mortem examination disclosed a hypertrophic right ventricle, intact right atrioventricular and pulmonary valve and an enlarged left atrium. The mitral valve appeared to be thickened; the chordae tendineae were likewise thick and short. The muscle of the left ventricle was also thick (16—18 mm). But for the area below the aortic valve, the endocardium was intact. The sutures of the implanted valve were well preserved. Two of the three legs of the valve prosthesis were coated with a reddish yellow thrombus-like substance which almost completely obstructed the ventricular surface of the valve, only a pea-sized aperture having been left. This substance adhered to the aortic surface of the valve also (Fig. 1) and immobilized the disc of the artificial valve in the open position. The aortotomy wound which dehisced over a length of 14 cm, was held together only by marginal lumps suggestive of granulation tissue or thrombi. Microscopic inspection revealed the presence of a vast amount of Aspergillus hyphae in the wall and annulus of the aorta as well as in the granulation tissue which latter inhibited valvular mobility (Fig. 2).

Discussion

Aspergillus is a multicellular septate hypha-producing sporiferous fungus first isolated by RENON [60] in 1893. As an ubiquitous saprophyte, it is always present in spoiled food and on damp walls. In general, it is not pathogenic for humans but has recently achieved clinical significance because under certain conditions it may cause severe haematogenic infection. The infection is nearly

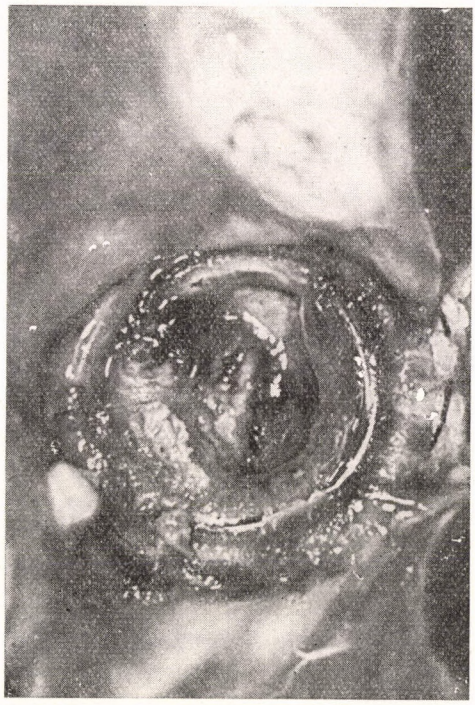


Fig 1

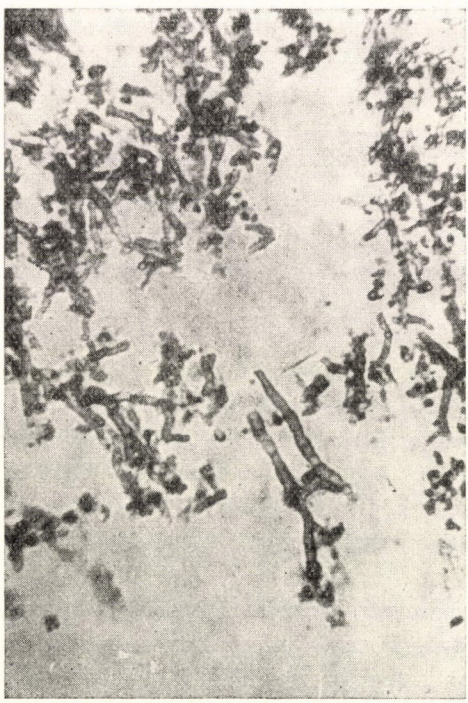


Fig 2

always a iatrogenic complication. Only a few strains are pathogenic. The majority of infections is due to Aspergillus fumigatus [39], A. niger [50], A. flavus, nidulans, terreus [52] and A. sydowi [55]. The infection elicits an identical reaction in every kind of tissue, characterized by necrosis, inflammatory infiltration and abscesses by way of toxins and the occlusion of capillaries.

Aspergillus is the causative agent in addition to a classical pulmonary mycosis (aspergillus bronchitis, pulmonary aspergilloma, necrotizing bronchopneumonia or infarction) [6, 27, 28, 35, 49, 61, 65, 71] also of endocarditis, myocarditis or pericarditis [1, 12, 15, 17, 40, 41, 45, 48, 55, 75, 79]. It may exceptionally invade the central nervous system [7] and give rise to acute or generalized disease [20, 21]. Numerous reports published in the last decade have reported on aspergillosis as a complication of open heart operations [4, 18, 22, 23, 39, 44, 50, 52, 53, 59, 63].

Debilitating diseases [2, 19, 39, 46, 51, 68, 79], cytostatic treatment interfering with bone-marrow activity [2, 79], X-rays, broad-spectrum antibiotics [9, 16, 29, 79] as well as the combined application of antibiotics and steroids [66, 72] have been described as factors disposing to the infection. The experiments of THORACK [72] have shown that tetracyclines promote the superficial proliferation of the mould and that steroids increase its invasive potency. These findings were confirmed by the experiments of SIDRANSKY and FRIEDMAN [66]: on chlortetracycline treatment, candida pneumonitis of mice deteriorated into rapidly progressing septicaemia. The antibiotics presumably reduce the host resistance and stop its antifungal defence mechanism by destroying the normal vitamin-producing intestinal bacteria. The combined antibiotic and steroid treatment usually applied after cardiac surgery has obviously a role in the development of fungal endocarditis but the mechanism of the phenomenon is not quite clear. Another predisposing factor is the presence in the blood stream of the large foreign body, the artificial valve, whose rough surfaces are preferred sites of thrombus formation. Development of thrombi on the prosthetic valve may be the primary, and their infection the secondary phenomenon. BAHNSON et al. [5] demonstrated that any foreign material present in the heart, thus also the sutures, facilitate the settling of micro-organisms. LEFFERT and HACKETT [44] ascribed the aspergillus infection in their case to contamination of the suturing material. The frequency of fungal endocarditis among drug addicts [11, 68] must be due to their diminished resistance. The growth of Aspergillus is enhanced by a temperature of 37 °C, abundant oxygen supply and a slight shift of the pH towards acidosis. All these factors may be present in the organism weakened by heart disease and extracorporeal circulation.

The clinical picture of postoperative fungal endocarditis is not characteristic. Initial symptoms suggest bacterial endocarditis. The patients are prostrate, anorectic and anaemic. Subfebrility is sometimes the only symptom,

the ESR is mostly normal and leucocytosis is slight. Fever often supervenes one or two months after the operation [3, 23, 59] and assumes a septic character only at an advanced stage of the disease. It occurs less frequently that persistent or recurrent fever appears immediately after the intervention. It does not respond to antibiotics. Other characteristic symptoms of bacterial endocarditis are usually absent (e.g., petechiae, hepato- and splenomegaly). The negativity of haemoculture should always raise the suspicion of fungal endocarditis. The diagnosis is facilitated by the fact that, in cases of systemic embolism, the emboli are unusually large, of loose consistency and easily crumbled. It was only in a few of the reported cases that an Aspergillus infection could be detected *in vivo*, on the evidence of a positive haemoculture prepared from the emboli [18, 24]. Embolism is rare in Aspergillus infections, much less frequent than in other kinds of fungal (e.g. candida) infection. It follows that embolism is rarely available as a diagnostic aid. Another diagnostic difficulty consists in that, however, adequate the culture medium (Sabouraud or blood agar), the growth of Aspergillus colonies sometimes takes a long time, in certain cases as much as 20 days from the time of inoculation [24]. The infection can thus be verified after a long delay only, often at a time when the disease has reached an advanced stage, frequently after the patient's death. A change of the auscultatory signs may facilitate early diagnosis. It is produced by the fungi established in the vicinity of the artificial valve which inhibit the mobility of the ball or disc or, having necrotized the tissues, cause the sutures to be torn off the annulus. Fluoroscopy, too, supplies information about changes in the mobility of the valve [70]. Death is usually due to rapidly deteriorating heart failure or embolism.

The source of infection in cases of fungal endocarditis following open heart operations is unelucidated. It is assumed to be exogenous, but certain authors consider the possibility of endogenous infection [47, 68]. Only in two cases has it so far been possible to isolate fungi (Candida) from the pump oxygenator [2] and in some instances they have been recovered from indwelling cannulas [68]. GAGE et al. [18] isolated Aspergillus from the air-conditioning apparatus of the operating theatre. HADORN [22] incriminates the infected suture material as the causative factor. Considering that the fungi are ubiquitous and usually not pathogenic, it would be erroneous to ascribe the infection to the specific characteristics of the organism. One is probably dealing with the fact that the defence mechanism of severely ill patients is debilitated by prolonged extracorporeal circulation. This assumption seems to be supported by experiments which showed the bactericidal potency of the serum to have significantly diminished after extracorporeal circulation [25] presumably owing to a postoperative depression of the serum proteins [26].

Gross post-mortem inspection shows necrosis of the tissues in the neighbourhood of the valve prosthesis; fungal colonies encompass it in the form

of reddish yellow vegetations and immobilize the closing device. The colonies are sometimes so large as to plug the outlet of the prosthetic valve [39]. Abscesses and aneurysms are sometimes formed in the annulus fibrosus [52] or fistulae may develop between the heart chambers [44]. In the present case, there was a severe stenosis: only a pea-sized aperture was left free next to the lenticular disc which was immobilized in the open position. Microscopic examination showed the mould to have deeply penetrated into the intact tissues. Their great energy of growth enables them to penetrate through compact structures. The Teflon rim of the artificial valve was found to have disintegrated in a case described by GAGE et al. [15]. It is because of the presence of the extensive vegetations that the affected tissues become inaccessible to drugs, and it is owing to the extensive necrosis around the implanted valve that the fixing sutures are cutting through.

There is, so far, no efficacious treatment against Aspergillus infections. Amphotericin-B has been recommended [64] but this drug is effective only if administered in intravenous infusions, it must be employed for a long time, is toxic [10, 32] and pyrogenic, and provokes allergic reactions. Healing of pulmonary aspergillosis by amphotericin-B and potassium iodide [31, 51] and that of aspergillus empyema by intrapleurally introduced nystatin [57] have been described, while literature contains no report on recovery from aspergillus endocarditis. Owing to the inefficacy of treatment, it is recommended to remove the infected valve and to implant a new one [8, 18, 39, 63], although the prognosis of such operations is far from promising.

A particular problem in connection with surgical management is the time at which to operate. Intervention at an early stage of the infection involves the risk that the sutures might break through the inflamed tissues. If, on the other hand, the resection is performed in a too precautious manner one is faced with the danger of residual infection and embolism. The extensive excision may cause heart black coronary injury, intercavitary fistula, etc. All these factors have to be weighed carefully and individually and antimycotic treatment must be prescribed. Embolism, dysfunction of the artificial valve and circulatory failure refractory to drugs are absolute indications for reoperation despite the fact that, according to literature and to the present case, the chances of success are slight.

References

1. ALLAN, G. W., ANDERSEN, D. H.: Pediatrics **26,** 432 (1960).
2. ANDRIALOE, V. T., KRAVETZ, H. M., ROBERTS, W. C., UTZ, J. P.: Amer. J. Med. **25,** 251 (1962).
3. AMOURY, R. A.: Infection following cardiopulmonary bypass. In: Norman, J. C. (ed.) Cardiac Surgery, Appleton-Century-Crofts, New York 1967, p. 476.
4. AMOURY, R. A., BOWMAN, F. O., JR., MELM, R. J.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **51,** 36 (1966).
5. BAHNSON, H. T., SPENCER, F. C., BENNETT, I. L. JR.: Ann. Surg. **146,** 399 (1957).

6. Belcher, J. R.: Brit. J. Dis. Chest **54,** 335 (1964).
7. Boshes, L. D., Sherman, I. C., Hessu, C. J., Milzer, A., MacLean, M.: Arch. Neurol. Psychiat. **75,** 175 (1956).
8. Brainbridge, M. V.: Lancet (1969).
9. Brown, C. Jr.: J. Amer. med. Ass. **152,** 206 (1953).
10. Butler, W. T., Bennett, J. C., Alling, D. W., Wertlake, P. T., Utz, J. P., Hill II., G. J.: Ann. intern. Med. **61,** 175 (1964).
11. Carey, J. S., Hughes, R. R.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **53,** 663 (1967).
12. Cawley, E. P.: Arch. intern. Med. **80,** 423 (1947).
13. Climie, A., Rachmaninoff, N.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **50,** 431 (1965).
14. Conway, N., Cothari, M. L., Lockey, E., Yacoub, M. H.: Thorax **23,** 353 (1968).
15. Finegold, S. M., Will, D., Murray, J. F.: Amer. J. Med. **27,** 463 (1959).
16. Foley, G. E., Winter, W. D. Jr.: J. infect. Dis. **85,** 274 (1949).
17. Fraumeni, J. F., Fear, R. E.: Ann. intern. Med. **57,** 823 (1962).
18. Gage, A., A., Dean, D. C., Schimert, G., Kinsley, N.: Arch. Surg. **101,** 384 (1970).
19. Gowing, N. F. C., Hamlin, I. M. E.: J. clin. Path. **13,** 396 (1960).
20. Grekin, R. H., Cawley, E. P., Zhethlin, B.: Arch. Path. **49,** 387 (1950).
21. Greviee, N., Matthews, W. F.: Amer. J. clin. Path. **52,** 536 (1959).
22. Hadorn, W.: Schweiz. med. Wschr. **90,** 229 (1960).
23. Hairston, P., Lee, W. H. Jr.: Ann. thorac. Surg. **9,** 229 (1970).
24. Hairston, P., Lee, W. H. Jr.: Ann. Surg. **35,** 135 (1969).
25. Hairston, P., Manos, J. P., Garber, C. D., Lee, W. H. Jr.: Alternation of intrinisc bactericidal potericial of blood by pump oxygenator perfusion. In: J. C. Norman (ed.) Cardiac Surgery. Appleton-Century-Crofts, New York, 1968, p. 911.
26. Hairston, P., Manos, J. P., Garber, C. D., Lee, W. H. Jr.: J. surg. Res. **9,** 587 (1969)
27. Hinson, K. F. W., Moon, A. J., Plummer, N. S.: Thorax **7,** 317 (1952).
28. Hunt, W., Broders, A. C., Stimson, J. C., Carabasi, R. J.: Amer. Rev. resp. Dis. **83,** 886 (1967).
29. Huppert, M., MacPhearson, B. A., Cazin, D.: J. Bact. **65,** 171 (1953).
30. Hyun, B. H., Collier, F. C.: New Engl. J. Med. **263,** 1339 (1961).
31. Ikemoto, H.: Arch. intern. Med. **115,** 598 (1965).
32. Iovina, G., Berman, L. B., Halikins, D. N., Mowrey, F. H., Chapelle, E. H., Gierson, H. W.: Arch. intern. Med. **112,** 835 (1963).
33. Jamshidi, A., Pope, R., Friedman, N.: Arch. intern. Med. **112,** 370 (1963).
34. Joachim, H., Blayes, S. H.: J. Amer. med. Ass. **115,** 205 (1940).
35. Kandt, D., Schoefer, G., Pintér, E.: Tuberk. Tüdőbetegs. **7,** 212 (1966).
36. Kay, J. H., Bernstein, S., Feinstein, D., Biddle, M.: New Engl. J. Med. **264,** 907 (1961).
37. Kay, J. H., Bernstein, S., Milgram, M., Tsuji, H. K., Biddle, M.: Circulation **32,** Suppl. *II*, 112 (1965).
38. Kay, J. H., Bernstein, S., Milgram, M., Tsuji, H. K., Biddle, M., Brem, T.: Circulation **34,** Suppl. *III*., 140 (1966).
39. Khan, T. H., Kane, E. G., Dean, D. C.: Amer. J. Cardiol. **22,** 277 (1968).
40. Khoo, T. K., Sugai, K.: Amer. J. clin. Path. **45,** 697 (1966).
41. Kirchstein, R. L., Sidransky, H.: Arch. Path. **62,** 105 (1956).
42. Koelle, W. A., Pastor, B. H.: New Engl. J. Med. **225,** 997 (1956).
43. Koiwai, C. K., Nahas, H. S.: Arch. Surg. **73,** 272 (1956).
44. Leffert, R. L., Hackett, R. L.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **53,** 866 (1967).
45. Lerner, P. I., Weinstein, L.: New Engl. J. Med. **274,** 119 (1966).
46. Levy, E. S., Cohen, D. B.: Arch. intern. Med. **95,** 118 (1955).
47. Louria, D. B., Dineen, P.: J. Amer. med. Ass. **174,** 273 (1960).
48. Luke, J. L., Bolande, R. P., Gross, S.: Pediatrics **31,** 115 (1963).
49. MacCartney, J. N.: Thorax **19,** 287 (1964).
50. Mahvi, T. A., Webb, H. M., Diekson, C. B., Boone, J. A.: J. Amer. med. Ass. **203,** 520 (1968).
51. Merchant, R. K.: Ann. intern. Med. **48,** 242 (1958).
52. Mershon, J. C., Samuelson, D. R., Layman, T. E.: Amer. J. Cardiol. **22,** 281 (1965).
53. Newman, W. H., Cordell, A. R.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **98,** 652 (1964).
54. Newsome, S. W. B., Lee, W., Rees, J. R.: Brit. Heart J. **29,** 457 (1967).
55. Oakley, C., Hollman, A., Steiner, R. E.: Brit. med. J. **3,** 765 (1969).
56. Perselin, R. H., Haring, O. M., Lewis, S. J.: Ann. intern. Med. **54,** 127 (1961).
57. Prochnow, J. J.: Lab. Invest. **11,** 1217 (1962).
58. Ramirez-Rivara, J.: New Engl. J. Med. **271,** 1281 (1964).

59. Reed, W., Dunn, M.: Circulation **41, 42,** Suppl. II, 44 (1970).
60. Renon, R.: Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudotuberculose aspergiliere. Steinheil, Paris 1893.
61. Saliba, A., Pacino, L., Beatty, O. A.: Brit. J. Dis. Chest. **55,** 65 (1961).
62. Sanger, P. W., Taylor, F. H., Robicsek, F., Germuth, F., Senterfit, L., McKinnon, G.: J. Amer. med. Ass. **181,** 88 (1962).
63. Schnitzler, R. N., Yu., P. N.: Circulation **41, 42,** Suppl. III. 9 (1970).
64. Seabury, J. H., Dascomb, H. E.: Arch. intern. Med. **102,** 960 (1958).
65. Segretain, G.: Lab. Invest. **11,** 1046 (1962).
66. Sidransky, H., Friedman, L.: Amer. J. Path. **35,** 169 (1959).
67. Simmons, A., Turner, P.: Brit. med. J. 000, 1041 (1965).
68. Soler-Bechara, J., Soscia, J. L., Kennedy, R. J., Grace, W. J.: Amer. J. Cardiol. **13,** 820 (1964).
69. Stein, P. D., Harken, D. E., Dexter, L.: Amer. Heart J. **71,** 393 (1966).
70. Stinson, F. B., Castellino, R. A., Shumway, H. E.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **56,** 554 (1968).
71. Symmers, W. S.: Lab. Invest. **11,** 1073 (1962).
72. Thorack, R. M.: Amer. J. Med. **22,** 872 (1957).
73. Uys, C., Don, P., Schrire, V., Barnard, C.: S. Afr. med. J. **37,** 1276 (1963).
74. Watanakunakorn, C., Carleton, J., Goldberg, L. M., Hamburger, M.: Arch. intern. Med. **121,** 243 (1968).
75. Welsh, R. A., Burchness, J. M.: Amer. J. clin. Path. **25,** 782 (1955).
76. Wickler, A. W., Williams, A. G., Douglas, E. D., Emmons, C. W.: J. Amer. med. Ass. **119,** 333 (1942).
77. Windsor, H. M., Shanon, M. A.: Thorax **22,** 25 (1967).
78. Woods, J. W., Mansing, I. H., Patterson, C. W.: J. Amer. med. Ass. **145,** 207 (1957).
79. Zimmerman, L. E.: Arch. Path. **50,** 591 (1950).

Aspergillus-Endocarditis nach Implantation einer Aortenkunstklappe

Von

T. Lónyai, Cs. Fehér und M. Timár

In dem dargelegten Fall handelt es sich um eine 33jährige Patientin, die 50 Tage nach der Implantation einer Aortenkunstklappe, unter den Symptomen einer sich stets verschlechternden Schwäche der linken Kammer, starb. Bei der Sektion waren auf der Kunstklappe und in ihrer Umgebung schwere Stenose verursachende Aspergillus-Vegetationen vorzufinden. Die Literatur der mykotischen Infektionen, die dazu prädisponierenden Faktoren, die möglichen Infektionsquellen, die klinischen Symptome der mykotischen Endokarditis sowie die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung werden erläutert. Aus dem Fall ergab sich die Konklusion, daß in erster Linie Frühdiagnose und antifungale Behandlung bestrebt bzw. angewandt werden müssen. Bei Embolisation, Dysfunktion der Kunstklappe und/oder auf Medikamente nicht reagierender Kreislaufinsuffizienz ist die infizierte Klappe zu entfernen und mit einer neuen Kunstklappe zu ersetzen.

Эндокардит от заражения грибком Aspergillus после имплантации искусственного аортального клапана

Т. ЛОНЯИ, Ч. ФЕХЕР и И. ТИМАР

Сообщается история болезни 33-летней больной, умершей спустя 50 дней после имплантации искусственного аортального клапана при симптомах возрастающей слабости левого желудочка. При вскрытии нашли на искусственном клапане и в его окрестности вегетацию гриба Aspergillus, причиняющую тяжелый стеноз. В связи с описанием случая сообщается литература по вопросам грибковой инфекции, редкого осложнения операций на открытом сердце, и обсуждаются факторы, создающие склонность к инфекции, возможные источники заражения. Излагаются клинические симптомы грибкового эндокардита и возможности медикаментозного лечения. Авторы пришли к заключению, что необходимо стремиться к ранней постановке диагноза и сделать попытку антигрибкового лечения. Однако, в случае эмболии, дисфункции искусственного клапана или/и при наличии неподдающейся лекарственному лечению недостаточности кровообращения приходится устранить инфицированный клапан и произвести имплантацию нового искусственного клапана.

Dr. T. Lónyai, C. Fehér and K. Timár; Orsz. Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1, Hungary.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 53—58 (1973)

Über die chirurgische Lösung des retrokavalen Ureters mit Nierenstein

Von

S. Kottász und P. Magasi

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

(Eingegangen am 20. November 1971)

Es wird über das gemeinsame Vorkommen eines in Kombination mit Nierenstein beobachteten retrokavalen Ureters mit anomalem Polgefäß berichtet; anschließend wird die angewandte chirurgische Lösung beschrieben.

Die ein Jahr nach der Operation verfertigten Kontroll-Röntgenaufnahmen (intravenöse Urographie) zeigten eine stein- und erweiterungsfreie, einwandfrei funktionierende Niere.

Den Ausdruck retrokavaler Ureter hat in der Literatur zur Bezeichnung einer seltenen Entwicklungsanomalie als erster Hochstetter (1888) verwendet. In diesen Fällen gelangt der Ureter der regelwidrigen Entwicklung des Venensystems zufolge, hinter die V. cava inf.

Laut Botti [3] kommen verschiedene Variationen des gegenseitigen Verhältnisses von Ureter und V. cava inf. vor (Abb. 1).

Aus dem Material unserer Klinik publizierte Baranyai [1] 1964 einen präoperativ diagnostizierten und erfolgreich operierten Fall. Die Anomalie verursacht, außer dem Fall wenn sich ein Stein dazu gesellt, keine Beschwerden und wird deshalb nur selten erkannt. Ansonsten lenken die sich allmählich entwickelnde Pyelektasie und Hydronephrose die Aufmerksamkeit auf den retrokavalen Ureter. Auf dem hinter die V. cava inf. gelangenden Ureterabschnitt erschwert sich die Fortbewegung der peristaltischen Wellen, es ent-

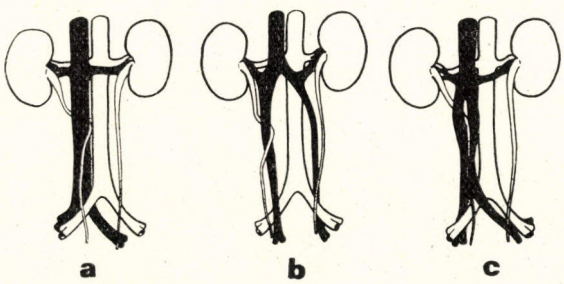


Abb. 1. Verschiedene Variationen des gegenseitigen Verhältnisses von Ureter und V. cava inf.

wickelt sich eine Harnabflußstörung, und die zustandekommende Stauung bzw. Erweiterung prädisponiert zur Entstehung einer Pyelonephritis calculosa. Deshalb kann sich, wie das auch bei unserem Patienten der Fall war, zum retrokavalen Ureter ein Stein gesellen [9].

Zur Diagnostizierung liefert die intravenöse Pyelographie in den meisten Fällen keine ausreichende Hilfe, da auf den Aufnahmen nur der oberste Harnleiterabschnitt als aufgefüllt erscheint.

Die sichere Diagnose würde durch die retrograde Pyelographie ermöglicht werden, doch zwecks Vermeidung eines iatrogenen Schadens wird von der Untersuchung in der Mehrzahl der Fälle abgesehen. Falls der Eingriff wegen Hydronephrose oder eines Steines bereits indiziert ist, wird der retrokavale Ureter nur bei der operativen Freilegung erkannt.

In unserem Fall wurde die chirurgische Freilegung durch Pyelum- und untere Kelchsteine, sowie ein anomales querliegendes Polgefäß indiziert.

Falldarstellung

J. F. 58jähriger Patient. Wichtigere anamnestische Daten: vorangehende Behandlung wegen epidemischer Hepatitis und Duodenalgeschwürs. Die erste Nierenkolik meldete sich vor 10 Jahren (1959) als Patient nach linksseitigem Krampf einen zitronenkerngroßen, gelblichbraunen Stein entleerte. Nach 10jähriger beschwerdefreier Periode ging ebenfalls nach einem linksseitigen Krampf ein kleiner Stein (Ca-oxalatdihydrat) spontan ab. Auf der damals verfertigten Röntgenaufnahme waren in der vorangehend beschwerdefreien rechten Niere mehrere Steine zu erkennen. Die Klinikaufnahme indizierten die nach einem Monat aufgetretenen Pollakisurie, Fieber (39 °C), sowie dysurische Beschwerden.

Aufnahmebefund: mittelmäßig entwickelter und ernährter Patient. Weicher Bauch ohne Resistenz, um ein Querfinger vergrößerte Leber. Die nicht palpierbare linke Niere ist nicht empfindlich. Der untere Pol der rechten Niere ist palpierbar und etwas klopfempfindlich. Prostata per Rektum: drüsenartig.

Laboratoriumsbefund: Reststickstoff: 33 mg%, Erythrozytenzahl: 4 180 000, Leukozytenzahl: 10 200, Hämoglobinwert: 12,0g%, Blutsenkungsgeschwindigkeit: 12 mm/1 St.

Einfache Röntgenaufnahme (30×40 cm) und intravenöse Urographie: In der Projektion der rechten Niere sitzen zahlreiche linsen- bzw. erbsengroße Steine sowie ein haselnußgroßer positiver Stein. Nach 8 Minuten beiderseits intensive Blauausscheidung. Links einwandfreie Auffüllung des intakten Hohlsystems, freier Abfluß. Rechts minimale Erweiterung, ein haselnußgroßer Stein im Pyelum, die übrigen Steine befinden sich in der unteren Kelchgruppe (Abb. 2, 3).

Operation (11. 7. 1969): rechtsseitige Pyelokalykotomie, Steinentfernung, Resectio et plastica ureteris retrocavalis l. d. Transrenale Drainage.

Rechtsseitige BERGMANN—ISRAELsche Freilegung, Resektion der XII. Rippe. Am unteren Drittel der mit mäßiger Perinephritis fixierten Niere sind Einziehungen zu beobachten. Unterhalb des Pyelums, auf der hinteren-unteren Nierenfläche verläuft eine anomale bleistiftdicke Vene, welche ihrer Lokalisation zufolge den Hydromechanismus des Hohlsystems nicht stört. Der Ureter gelangt etwa 5 cm unterhalb der pyeloureteralen Grenze hinter die V. cava inf., schlüpft weiter unten medialwärts hervor um die Vene abermals zu kreuzen und vor ihr weiter zu verlaufen. Zuerst wurden mittels Pyelokalykotomie die Steine entfernt, auf der intraoperativ verfertigten ersten Röntgenaufnahme waren noch zwei weitere Steine ersichtlich; nach Entfernung derselben und mehrmaliger Durchspülung des Hohlsystems wurde noch eine Aufnahme verfertigt, auf der bereits kein Steinschatten war. Zunächst wurde der Ureter etwa 4 cm unterhalb der pyeloureteralen Grenze quer durchschnitten, der distale Ureterabschnitt unter der V.

cava inf. freigesetzt, anteponiert und ein etwa 4 cm langer Abschnitt reseziert; die Schnittlinie wurde ebenso quer gestaltet, wie beim proximalen Ureterstumpf. Es folgte die Anlegung einer End-zu-End–Anastomose über einem Ureterenkatheter Nr. 6 Ch und die Ausführung eines transrenalen Drains durch den unteren Pol. Das Pyelum wurde mit atraumatischen Nähten und die Wunde mit Etagennaht verschlossen. Am 6. postoperativen Tag traten durch lokale Pyozyaneus-Infektion bedingte Wundeiterung und hohes Fieber (38,8 °C) auf. Am 9. Tag wurde der Ureterenkatheter entfernt.

Am 12. postoperativen Tag erwies sich wegen der sich entwickelten Dehiszenz die Verfertigung einer sekundären Wundnaht als erforderlich.



Abb. 2. Urogramm der rechten Niere

Der am 15. Tag entfernte transrenale Drain wurde nach zwei Tagen abermals eingeführt; zur endgültigen Entfernung kam es wegen der durch die langsame sekundäre Wundheilung verursachten Störungen erst am 45. Tag. Demnach wurde Patient fieberfrei mit ungehinderter Harnpassage entlassen.

Histologischer Befund: Auf der Schnittfläche des $3 \times 2{,}5$ cm großen Gebildes ist die Wand verdickt und die Schleimhaut von gräulich-rötlicher Farbe. Mikroskopisch lassen sich eine starke Ureterwand und im Urothelium massive, stellenweise einige Leukozyten und erweiterte Gefäße enthaltende Bindegewebevermehrung nachweisen.

Histologische Diagnose: Ureteritis chr., Hydroureter.

Bei der Entlassung ist Patient beschwerde- und fieberfrei, der Harn ist aber noch infiziert, so daß eine gezielte antibiotische Behandlung (Neomycin, Tetracyclin + Neandomycin, Urovalidin) verordnet wird.

Anläßlich der Kontrolluntersuchungen war der Harnbefund immer negativ. Die 1 Jahr nach dem Eingriff verfertigte native Röntgenaufnahme und die intravenöse Urographie zeigten eine steinfreie Niere sowie ein sich entsprechend entleerendes Hohlsystem (Abb. 4).

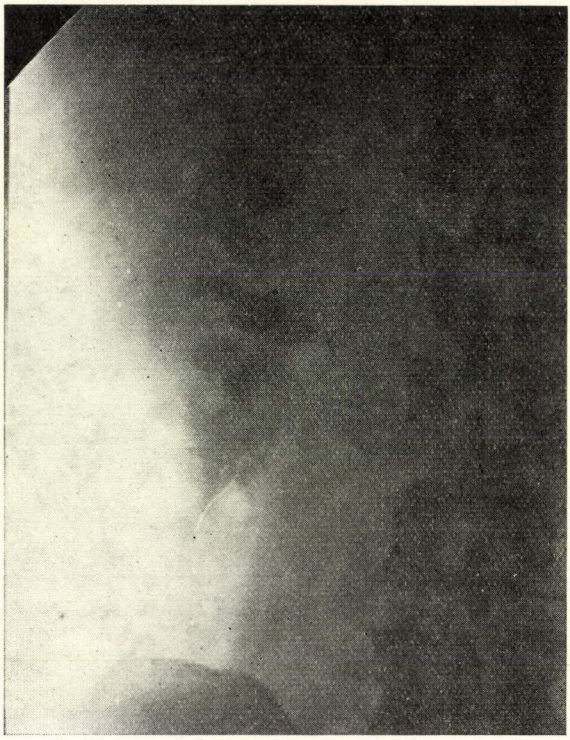


Abb. 3. Urogramm der rechten Niere

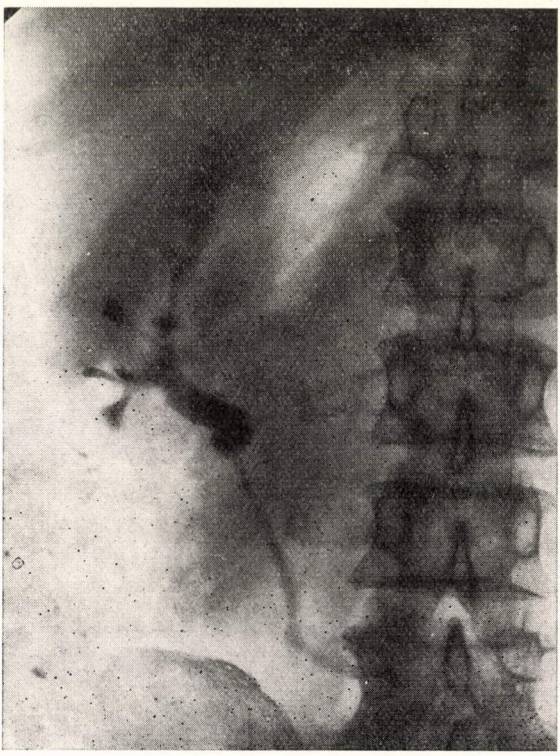


Abb. 4. Kontroll-Urogramm

Besprechung

Zur plastischen Lösung des retrokavalen Ureters finden sich in der Literatur zahlreiche geeignete chirurgische Verfahren. Insofern die Nierenfunktion einwandfrei ist und der Zustand des Hohlsystems es zuläßt, werden im allgemeinen organerhaltende Operationen vorgenommen.

ROWLAND [8] bediente sich in etwa 1/3 seiner plastischen Eingriffe der Anlegung einer End-zu-End-Ureteranastomose. Andere Verfasser, wie z. B. CATHRO [4] entschieden sich für die Durchtrennung der V. cava inf. und die Anlegung einer Reanastomose. In dem von SIGNORELLI [9] veröffentlichten, mit Pyelonephritis calculosa kombinierten Fall kam eine, der von uns beschriebenen ähnliche Methode zur Anwendung. Inbezug auf die chirurgische Lösung, läßt sich somit keine allgemein gültige Regel festsetzen, die beste plastische Methode muß in jedem Fall individuell, unter Berücksichtigung der gegebenen Verhältnisse ausgewählt werden. Im obenstehenden Fall haben wir uns für die Ureterplastik entschieden, da der ausgeprägten Erweiterung zufolge die Pyelumwandresektion nicht in Frage kam. Angesichts dessen, daß nach einfachen End-zu-End-Anastomosen Strikturen häufiger vorkommen, achteten wir bei der Verfertigung der Inzision darauf, daß die Ureterstümpfe nach Anteposition und Resektion einander schräg anliegen.

Der Erfolg der plastischen Operationen, wobei die Wiederherstellung der Nierenfunktion und des Hohlsystems als maßgebend gelten, kann zumeist nur nach längerer Zeit ermessen werden.

Die in unserem Fall anläßlich der nach einem Jahr vorgenommenen intravenösen Kontroll-Urographie ermittelten Ergebnisse — befriedigende Nierenfunktion und freie Passage — dürfen als Beweise der erfolgreichen Lösung betrachtet werden.

Literatur

1. BARANYAI, E.: Magy. Seb. **18,** 317 (1964).
2. BEZZI, E.: Urologia (Treviso). **36,** 103 (1969).
3. BOTTI, E.: Minerva urol. **18,** 193 (1966).
4. CATHRO, A. J.: J. Urol. (Baltimore) **67,** 464 (1952).
5. GIRONCOLI, F.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **3,** 137 (1962).
6. NOSZKAY, A.: Magy. Seb. **3,** 5 (1950).
7. RANDALL, A., CAMPBELL, E. W.: J. Urol. (Baltimore) **34,** 5 (1935).
8. ROWLAND, H. S.: J. Urol. (Baltimore) **83,** 820 (1960).
9. SIGNORELLI, E.: Urologia (Treviso) **36,** 131 (1969).

Surgical management of retrocaval ureter and nephrolithiasis

S. Kottász and P. Magasi

The surgical management of a rare congenital malformation, viz. the simultaneous presence of retrocaval ureter, aberrant polar vessel and renal calculus is described. Contrast urography performed a year after the intervention showed a well-functioning kidney without calculi or dilatation.

Хирургическое решение совместного наличия ретрокавального мочеточника и почечного камня

Ш. КОТТАС и П. МАГАШИ

Сообщается случай совместного наличия и хирургическое решение редкой аномалии развития (ретрокавального мочеточника + полярного ненормального сосуда) и почечного камня.

Через год после операции были изготовлены контрольные рентгенограммы (внутривенная урография), которые показали хорошо функционирующую почку без камня и без расширения.

Dr. Sándor Kottász; Urológiai Klinika. 1082 Budapest, Üllői út 78/b. Ungarn

Dr. Péter Magasi; Orvostovábbképző Intézet, Urológiai Tanszék, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33. Ungarn.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 59—67 (1973)

Biochemical investigation of the knee joint after meniscus injuries

T. Biró and Magdolna Bihari-Varga

National Institute of Traumatology, and Third Department of Medicine, Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received November 20, 1971)

The biochemical changes in human knee joints following meniscus injury have been studied by a thermoanalytical method.

A significant increase in the amount of chondroitin sulphate was found in freshly ruptured menisci. In damaged menisci, the elevated chondroitin sulphate level decreased when plotted as a function of time from the date of the injury to the date of operation. Normal chondroitin sulphate levels were reached about 20 months after the injury. It is suggested that increased chondroitin sulphate synthesis is part of the repair mechanism. The capacity of repair is more pronounced in young patients.

The injury induced an irreversible increase in the thermostability of structural meniscus-proteins, by increasing the amount of covalent cross-linkages. The accelerated formation of cross linkages was correlated with an increased amine-oxidase activity in the traumatic synovial fluid.

In 9 cases discoid-shaped menisci were found at operation; their protein-stability resembled that found in premature tissues.

Rupture of the meniscus, a frequent injury of the knee joint, has been discussed in a vast number of papers. While its mechanism, causative factors, the problems and possibilities of differential diagnosis are well-known, and opinions are fairly unanimous regarding its treatment, information is scanty as to the biochemical alterations induced by some injury of the tissues of the meniscus and in the knee joint.

In order to study the pathologic processes consequent upon injury it seemed necessary to examine not merely the traumatized meniscus itself but the hyaline cartilage and the synovial fluid as well. The application of a complex thermoanalytical method enabled us to study — without previous destruction of the original structure — simultaneously the two fundamental tissue components, *viz.* glycosaminoglycans and the proteins.

Material and Method

Ruptured menisci obtained from the injured knee joint of 40 patients, the synovial fluid, and hyaline cartilage from the non-weight bearing part of the femur have been studied. The patients, 25 males and 15 females, varied in age from 12 to 59 years. The shortest period of time since the first injury was one week, the longest 20 years. The material included cases of single and repeated injuries. Distinction was made between lateral and medial menisci.

Results for the above patients were compared to data obtained in respect of the intact knee joints of 20 corpses of the same age because earlier studies had shown that, with advancing age, the composition of cartilaginous tissues is subject to changes [3]. The samples were collected within 24 hrs post mortem.

Synovial fluid was used in its natural state for estimation of enzymatic activity and after lyophilization, for thermoanalysis.

After treatment for 48 hrs of the cartilaginous and meniscal tissues in a 1 : 3 mixture of ether and alcohol they were shaken for 48 hrs in a 2 : 1 mixture of chloroform and methanol. The defatted samples were analysed by means of a Paulik—Paulik—Erdey type MOM derivatograph [8]. The same small sample (50 to 100 mg) was used for the determination of water contents and glycosaminoglycan concentration. Structural changes of the tissue proteins were estimated simultaneously.

In the course of thermoanalysis, structurally bound water departed at about 100 °C; decomposition of polyglycuronates (hyaluronic acid, chondroitin) took place at 220 °C, that of the sulphatized acid glycosaminoglycans (chondroitin sulphates) at 240 °C, and of keratan sulphate at 270 °C. The concentration of the glycosaminoglycan components was calculated from the weight losses registered at the characteristic temperature intervals [2].

Peptide bonds in the proteins were split in the surrounding of 300 °C [7, 10]. This caused an about 45% loss of weight and resulted in the production of solid catabolites, the thermostability of which showed a correlation with the secondary and tertiary structures of the original protein [1]. In the chondral tissues it seemed characteristic of the structural proteins that the final decomposition of the material remaining after the splitting of the peptide bonds occurred at two distinct temperatures, *viz.* at 580° and 620 °C. The proportion of the substances breaking down at these temperatures depended on the extent to which the covalent cross linkages were present in the protein fibres.

Amine oxidase activity in the synovial fluid was determined by the spectrophotometric method of TABOR et al. [11] as modified by BIRD et al. [4], with benzylamine as the substrate.

The effect of traumatic synovial fluid on intact menisci and hyaline cartilages was studied *in vitro*. Menisci removed from human corpses and freshly killed rabbits were halved. One half was shaken at room temperature for 24 hrs in synovial fluid displaying amine-oxidase activity, obtained from injured knees at operation. The other half of the meniscus, serving as control, was treated for the same time with physiological saline whereafter both samples were subjected to thermoanalysis.

Student's *t*-test was employed for statistical evaluations.

Results

The structurally bound water content of defatted (and by the organic solvents partially dehydrated) injured menisci was the same as that of intact menisci of the same age.

From among the glycosaminoglycan components, chondroitin sulphates were affected by the injury. As can be seen from the two regression lines in Fig. 1, the amount of chondroitin sulphate, in both the damaged and the healthy menisci, decreased significantly with advancing age ($p < 0.001$). The deviation in the course of the regression lines shows that the chondroitin sulphate concentration was significantly higher in injured menisci. The difference was somewhat more pronounced in young than in old age.

The method employed failed to show any difference between lateral and medial menisci.

The rate of increase in the amount of chondroitin sulphate did not depend on whether traumatization had occurred once or repeatedly.

The post-traumatic elevation of chondroitin sulphate concentration showed a decreasing tendency with time (Fig. 2). The regression line indicates the change in the ruptured menisci (with reference to intact menisci of equal age) as a function of time. The correlation was significant statistically ($p<0.01$).

At temperatures exceeding 500 °C, 38.3±2.76% of the substance was decomposed in the injured as well as in the intact menisci. Within this constant value, the interproportion of the two components which, indicating the stability of the proteins, broke down at 580 °C and 620 °C, respectively, underwent a significant change with advancing time: while the first (580 °C) fraction was

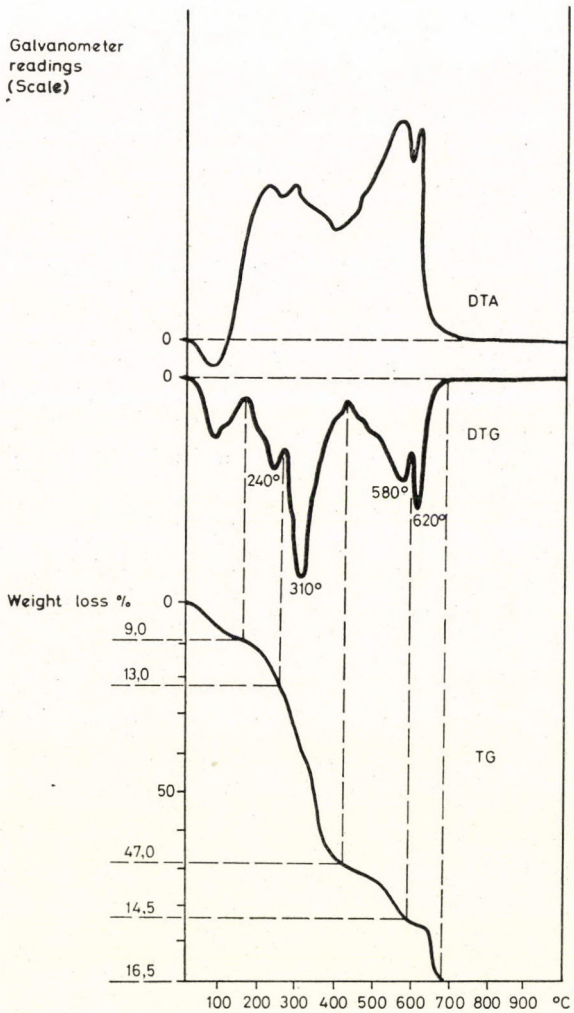


Fig. 1. Thermal decomposition curves of human meniscus. TG: weight change; DTG: rate of weight change; DTA: enthalpy change

gradually decreasing, the other (620 °C) showed a corresponding increase. Fig. 3 represents regression lines indicating time-determined changes in the relative amount of the second (620 °C) component ($p < 0.01$, i.e. strongly significant in respect of both). It is evident that, with advancing age, thermostability increases in both meniscus groups. The discrepancy of the two regression lines shows that the number of more thermostable linkages increases in damaged menisci. The increase in the number of covalent cross linkages in

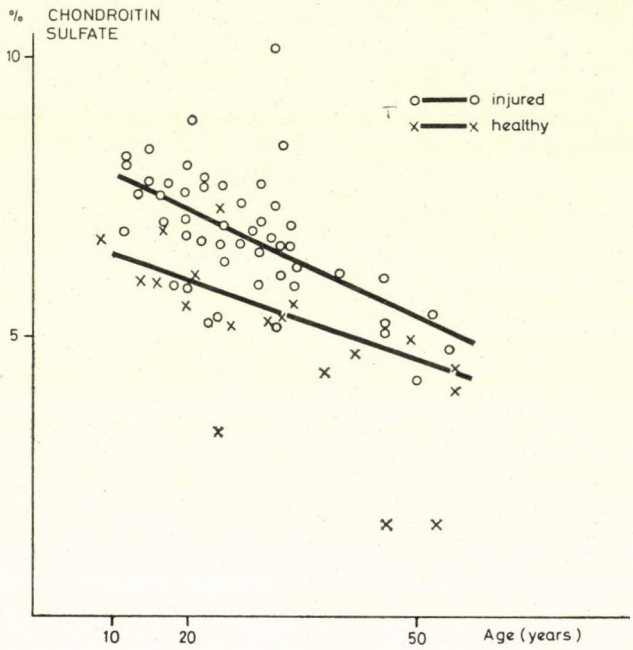


Fig. 2. Age-related changes in the chondroitin sulphate content of healthy and injured human menisci.

Regression equations:
healthy: $y = -0.0435x + 6.85$
injured: $y = -0.060x + 8.40$

the structural proteins was found to take place in the first week after the injury. The parallelism of the regression lines proves that repeated injury or the time elapsed since the injury did not influence the rate at which pathologic thermostability was increasing.

Thermoanalysis of hyaline cartilage obtained from knee joints with freshly traumatized meniscus and appearing to be intact on gross inspection, failed to reveal alterations in respect of the mucopolysaccharide contents or the protein structure that might have been caused by the injury. Specimens of evidently arthritic cartilage originating from joints injured long before dis-

played a decrease in thermostability, pointing to a fragmented protein structure. Observations in this respect were not sufficient to justify statistical evaluation.

A rupture of the meniscus is shortly followed by traumatic synovitis. Derivatograms revealed the presence of a large amount of globular proteins and a not always definable concentration of glycosaminoglycan in the lyophilized synovial fluid.

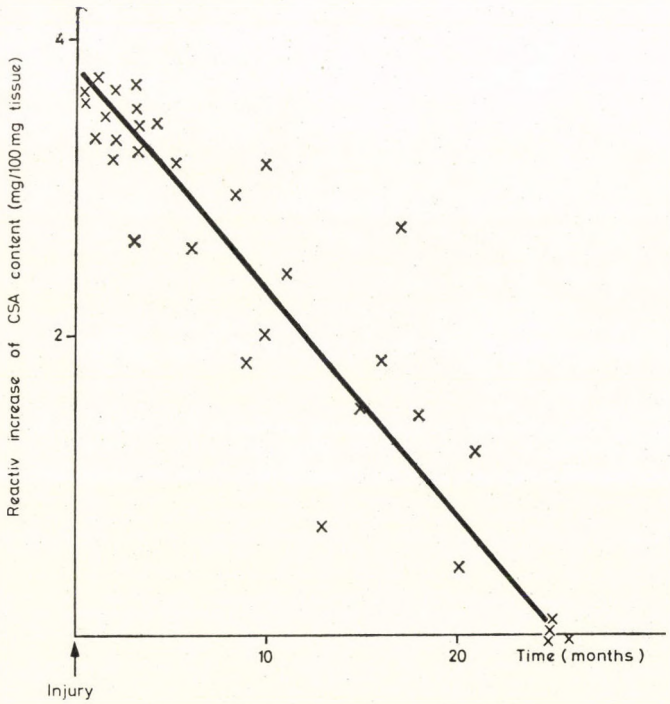


Fig. 3. Chondroitin sulphate content of ruptured menisci as a function of the time elapsed since the injury. Regression equation: $y = -0.15x + 3.81$

Amine oxidase activity in the traumatized synovial fluid averaged 0.2—1.3 benzaldehyde/hr/mg $N \times 10^8$ mol. Articular fluids of other origin (normal, inflammatory, rheumatic) showed no comparable enzymatic activity.

Fig. 4 illustrates the in vitro effect on intact human meniscus of synovial fluid from damaged knees. As can be seen, the thermostability of structural proteins was augmented in tissues treated with traumatic synovial fluid: the proportion of components breaking down at 580 and 620 °C shifted towards the fraction of higher thermostability.

Shaking for 24 hrs in synovial fluid did not change either the composition or the structure of hyaline cartilages obtained from corpses.

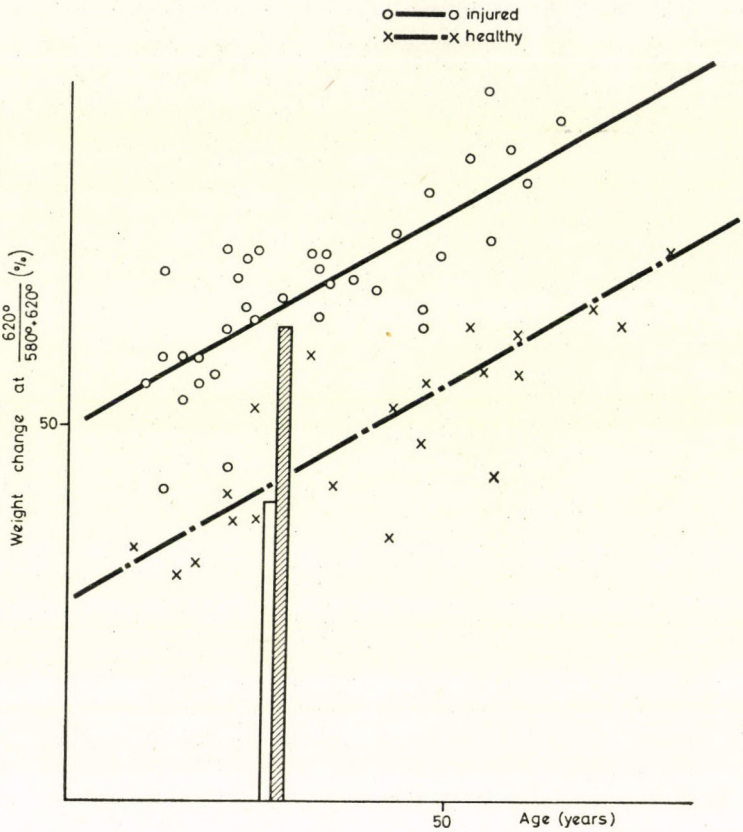


Fig. 4. Thermostability of proteins in healthy and injured menisci. Regression equations of the age-related correlations:
healthy: $y = 0.3317x + 28.6$
injured: $y = 0.3318x + 58.4$
Effect of traumatic synovial fluid on healthy human meniscus *in vitro*.
Thermostability ☐ before treatment; ▨ after treatment

In 9 cases, abnormally shaped menisci were observed at operation. These disk-shaped or similar forms are referred to as discoid menisci in literature. Thermoanalysis showed that ruptured or repeatedly damaged discoid menisci contained a relatively larger amount of less stable protein fraction than did non-discoid menisci of the same age. As regards the glycosaminoglycan concentration, the two groups showed no characteristic difference.

Discussion

Chemical examinations have shown that injury of the knee joint induces profound and partly irreversible changes in the composition and structure of the menisci.

The increase in the amount of chondroitin sulphate in the damaged menisci could be expected, as an elevation of the level of chondroitin sulphuric acid has been observed in other damaged or diseased human tissues as well [6], a phenomenon regarded as an important factor of the organism's response or repair mechanism. This is supported by the present observation in that the concentration of chondroitin sulphate increased rapidly after the injury, to diminish with time and to approximate the normal value after some 20 months. The fact that the increase is slowed down with age shows that young organisms have a greater capacity of repair.

Injury soon increases irreversibly the thermostability of collagen and elastin. Their structure is known to be susceptible to changes even under physiological conditions; a correlation has been found to exist between the age of the tissue and the structural stability of the proteins composing it. The aging of collagen and elastin manifests itself at the molecular level with a gradual increase in covalent cross linkages between the polypeptide chains [12] as also with an increased thermostability at temperatures above 500 °C [1]. The effect of injury consists in that the formation of more thermostable bonds induces a change in the proteins of the ruptured meniscus as if the tissue had suddenly aged some 40 years. (The question as to whether the cross linkages produced in the course of physiological aging and those resulting from traumatization — while influencing thermostability in the same manner — are chemically identical cannot be decided on the evidence of the present results). For covalent cross linkages to be formed it is necessary that the amino groups in the side chains of the polypeptides be converted into aldehyde [5]. This oxidative deamination is performed by a specific enzyme in the course of aging; its activity is well measurable in tissue extracts and biological fluids [9]. Considering that meniscus injuries are always accompanied by synovitis, development of a pathologic protein structure in the meniscus tissue might result from the increased amount or the increased activity of amine oxidase in the traumatic synovial fluid. Measurements done in the fluid as also experiments *in vitro* seem to support this theory.

Thermoanalysis of hyaline cartilages revealed no such alteration for which some recent injury of the meniscus could have been blamed. Diminution of protein stability in knee joint specimens after chronic injury should be attributed to post-traumatic secondary arthrosis or to arthrosis of a different origin.

The reduction of protein stability observed in discoid menisci supports the morphological concept according to which the discoid tissue is regarded as a structure younger than its age, one of retarded development.

Acknowledgement

We are indebted to Dr. I. Juvancz, Head of the Department of Biometry at the Research Institute of Mathematics of the Hungarian Academy of Sciences, for valuable advices concerning statistical evalution. Thanks are due to Mrs. M. Tóth and Mrs. A. Kardos for skilful technical assistance.

References

1. Bihari-Varga, M.: Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung., **6**, 265 (1971)
2. Bihari-Varga, M.: Acta biochim. biophys., Acad. Sci. hung., **6**, 271 (1971)
3. Bihari-Varga, M., Biró, T.: Gerontologia (Basel) **17**, 2 (1971).
4. Bird, D. W., Savage, J. E., O'Dell, B. L.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **123**, 250 (1966).
5. Bornstein, P., Piez, K. A.: Biochemistry **5**, 3460 (1966).
6. Judd, J. T., Wexler, B. C.: Circulat. Res. **26**, 101 (1970).
7. Lóránt, B.: Nahrung **9**, 573 (1965).
8. Paulik, F., Paulik, J., Erdey, L.: Z. anal. Chem. **160**, 241 (1958).
9. Pinnell, S. R., Martin, G. R.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **81**, 708 (1968).
10. Simon, J., Bihari-Varga, M., Erdey, L., Gerő, S.: Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung. **4**, 273 (1969).
11. Tabor, C. W., Tabor, H., Rosenthal, S. M.: J. biol. Chem. **208**, 645 (1954).
12. Verzár, F.: Ageing of Collagen Fibre. International Review of Connective Tissue Research. Academic Press, New York 1964, Vol. 2., P. 243.

Biochemische Untersuchung der sich nach Meniskusverletzung entwickelnden Kniegelenkveränderungen

Von

T. Biró und M. Bihari-Varga

Zwecks Untersuchung der nach Meniskusverletzung auftretenden biochemischen Veränderungen im Kniegelenk kam eine thermoanalytische Methode zur Anwendung.

Im frisch verletzten, gerissenen Meniskus hat sich die Chondroitinsulphatkonzentration signifikant erhöht, sodann vollzog sich in der Funktion der zwischen Trauma und Eingriff vergangenen Zeit eine Verminderung solange bis der Chondroitinsulphatgehalt im Verlauf von etwa 20 Monaten wieder Normalwerte zeigte. Die gesteigerte Chondroitinsulphat-Synthese ist annehmbar ein Kettenglied des Repairmechanismus, welcher sich bei jungen Patienten in ausgeprägterer Form meldet, als bei Älteren.

Die Thermostabilität der strukturellen Meniskuseiweiße hat sich infolge der Verletzung irreversibel erhöht. Für diese Erscheinung war die Erhöhung der Zahl der kovalenten Kreuzbindungen in den Eiweißen verantwortlich. Die pathologisch beschleunigte Bildung von Kreuzbindungen hängt mit der in der traumatischen synovialen Flüssigkeit gemessenen gesteigerten Aminoxydase-Aktivität zusammen.

In 9 Fällen wurden bei der Operation diskoidförmige Meniskusse vorgefunden, deren Eiweißstabilität der Struktur der weniger reifen Gewebe ähnlich ist.

Биохимическое изучение изменений коленного сустава после повреждения менисков

Т. БИРО и М. БИХАРИ-ВАРГА

Авторы применяли для изучения биохимических изменений, происходящих после повреждения менисков в коленном суставе, термоаналитическую технику.

В свежеповрежденных, рваных менисках наблюдается достоверное повышение концентрации хондроитин-сульфата. Повышенное содержание хондроитин-сульфата в поврежденных менисках со временем, протекающим между травмой и операцией, постепенно снижается. Примерно спустя 20 месяцев после повреждения оно достигает нормального уровеня. Повышение синтеза хондроитин-сульфата, предположительно, является частью тканевого «репаративного (repair) механизма». Предполагаемая «репаративная» способность более выражена у молодых больных, чем в пожилом возрасте.

В результате повреждения необратимо повышается термостабильность структурных белков менисков. Это явление обуславливается повышением числа ковалентных перекрестных связей в белках. Патологическое ускорение образования перекрестных связей с повышенной активностью аминоксидазы, измеренной в травматической синовиальной жидкости.

В девяти случаях при операции авторы нашли мениски дискоидной формы, в которых стабильность белков напоминало структуру менее зрелых тканей.

Dr. Tibor Biró Orsz. Traumatológiai Intézet, 1081 Budapest, Mező Imre út 17.

Dr. Magdolna Bihari-Varga III. sz. Belklinika, 1081 Budapest, Mező Imre út 15—17. Hungary.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 69—77 (1973)

Effect of the inflow and outflow tracts on the success of vascular reconstruction

Gy. Miszti, Gy. Gyurkó, P. Barna, Z. Wolf, I. Geréb, A. Komócsi, I. Lente, J. Kovács, R. Czehelnik and K. Magyar

Institute of Experimental Surgery (Director: Prof. Gy. Bornemisza), University Medical School, Debrecen

(Received February 8, 1972)

The inflow and outflow tract of 30 dogs had been lesioned and the effect of the intervention on the patency of identically long intimectomized vascular segments, venous autografts and polyester prostheses has been studied. With light strictures it was the synthetic vessel which first lost its patency; the second to become obstructed was the venous autograft, while the intimectomized segment remained patent for the longest time. Patency was notably affected by strictures whether they lay centrally or peripherally from the lesion; peripheral constrictions had more effect. The intraoperative pressure gradient is of prognostic value in respect of subsequent vascular occlusion. Although the present model experiments are not entirely reproducible in clinical practice, they still afford certain practical clues.

The success of reconstructive vascular operations depends not only on factors involved in blood clotting but also on the nature of the repaired vessel wall and the flow in the vessel. Shortcomings of surgical technique become manifest through the last named two factors.

Blood flow is influenced by changes in the systemic circulation as also by the condition of the vessel proximally and distally to the reconstructed segment. Bleeding and shock, blood volume, blood pressure and reduction of blood flow (or their joint effect) are the most notable factors affecting systemic circulation [22]. The majority of authors attributes great importance to the condition of both the inflow and the outflow tract [4, 7, 23, 25]. Atherosclerotic stenosis and occlusion, thrombosis and embolism as well as disorders of microcirculation are local factors which may affect outflow and inflow.

It is through the reduction of blood flow and pressure and a change in the character of perfusion that the technical faults at operation (dissection of intimal edge, anastomotic stricture, inadequate dimension, torsion or angulation of the lumen) give rise to thrombosis.

The effect produced by the narrowing of the inflow and outflow tracts on the patency of intimectomized vascular segments and on the properties of the newly forming intima was studied in earlier experiments [6].

The present model experiments were designed to study the effect of the narrowing of the inflow and outflow tracts in respect of the three principal kinds of arterial reconstruction, viz. intimectomy, venous autografting and

synthetic prosthesis. All interventions were carried out on animals with intact circulation and normal blood clotting, on equally long segments and with the same technique; only the degree of narrowing of the inflow and outflow tracts varied in the various types of operation. It was intended to determine the role played by inflow and outflow strictures in the development of thrombotic obstruction.

Material and method

Thirty dogs of both sexes and medium weight were pretreated with morphine and anesthetized with cyclobarbital. The abdominal cavity was opened from median laparotomy and the abdominal aorta elevated from its bed. Imitating thrombendarteriectomy, the intima was then removed and the defect replaced by a venous autograft or by a *Rico* polyester prosthesis over a 4 cm segment. Intimectomy was carried out by making a longitudinal incision on the anterior wall of the aorta and removing the intima along a stretch of 4 cm, taking care to obtain a smooth surface. The longitudinal incision was closed with running suture by means of 4—0 Ethicon silk. The external jugular vein was used (with due regard to the direction of the valves) for autografting. Anastomoses were made by means of two stay stitches, by simple continuous suture with 4—0 thread. The polyester prosthesis was tailored to the dimensions of the aorta as far as possible. The sutures were less closely inserted than usual and were hermetically sealed by adhesive (Histoacryl-N-blau). Locally applied heparin was the only anticoagulant employed. In connection with all three types of operation both the inflow tract and the outflow tract were constricted in four cases to different degrees, by placing synthetic rodlets beside the aorta both centrally and peripherally from the intervention and constricting the vessel by means of a thick silk thread. Knowledge of the dimensions of the synthetic splints and the aorta allowed to determine the degree of constriction. Narrowing was omitted in two cases, each, of all three types of intervention. Blood pressure was measured after the operation both below and above the intervention and the stricture. The posterior parietal peritoneum and the abdominal wall were sutured. The animals received the usual postoperative treatment.

Depending on the palpability of the femoral pulse, the dogs were sacrificed between the 5th and 150th day. Aortography was done at the time of killing. At dissection, the circumference of both the intact and the constricted aortic segments was measured and conditions regarding patency or occlusion were examined. Familiarity with the results of these measurements, together with the known dimension of the synthetic rodlets has made it possible to calculate the percentual value of constriction. Sections made for histological analysis were stained with haematoxylin-eosin, resorcin-fuchsin, azan and according to Van Gieson.

Results

The problem of patency was settled in the first 10 days. If the aorta was not obstructed after 10 days it remained patent thereafter. The time of killing depended also on the gravity of ischaemia caused by the obstruction.

Table I shows data for the 15 animals assigned for the examination of the inflow tract. It can be seen that it was a 60% constriction which induced occlusion in intimectomized animals, whereas the vessel remained patent if the stenosis amounted to or was less than 55%. In cases of venografts, constrictions of 52% or more were followed by occlusion, whereas patency persisted if the narrowing was less than 51%. In cases of synthetic prostheses occlusion ensued at a constriction of or more than 61% and patency was maintained at constrictions of or less than 46%.

TABLE I

Intersections and their effect on the inflow tract

No.	Survival (days)	Type of intervention	Constriction of aorta per cent	Thrombotic occlusion (+ = present, — = absent)
1	120	Intimectomy	60.0	+
2	90		55.0	—
3	120		33.0	—
4	10		15.0	—
5	150		0.0	—
6	5	Venous autograft	95.0	+
7	5		52.0	+
8	12		51.0	—
9	15		35.0	—
10	75		0.0	—
11	5	Synthetic prosthesis	82.0	+
12	10		61.0	+
13	15		46.0	—
14	10		15.0	—
15	120		0.0	—

TABLE II

Intersections and their effect on the outflow tract

No.	Survival (days)	Type of intervention	Constriction of aorta	Thrombotic occlusion (+ = present, — = absent)
1	5	Intimectomy	76.0	+
2	5		51.0	+
3	90		45.0	—
4	75		22.0	—
5	150		0.0	—
6	22	Venous autografting	75.0	+
7	90		70.0	+
8	10		46.0	+
9	15		35.0	—
10	75		0.0	—
11	5	Synthetic prosthesis	61.0	+
12	10		51.0	+
13	5		41.0	+
14	20		25.0	—
15	105		0.0	—

Table II shows data concerning animals used for the examination of the outflow tract. After intimectomy, occlusion was induced by strictures of or more than 51%, while patency persisted if the stenosis amounted to or was less than 45%. With venografts, stenosis of or more than 46% elicited thrombosis, while patency persisted if it was 35% or less. With synthetic prostheses, a stenosis of or more than 71% caused thrombosis, while those of 25% and less did not affect patency.

Comparison of the various types of intervention (Table III) showed that all intimectomized segments remained patent if the narrowing of the

TABLE III

Outcome of interventions causing a narrowing of more or less than 50% of the inflow and outflow tract

Type of intervention	Number of cases	Narrowing of inflow and outflow tract					
		0 to 50%			50 to 100%		
		Patent	Obstructed	Total	Patent	Obstructed	Total
Intimectomy	10	6	0	6	1	3	4
Venous autograft	10	4	1	5	1	4	5
Synthetic prosthesis	10	5	1	6	0	4	4

inflow and the outflow tract amounted to less than 50%. In the venograft group four out of five, in the prosthetic group, five out of six, cases remained unobstructed. With stenoses exceeding 51%, one out of four intimectomized cases, one out of five venografts remained patent, while thrombosis supervened in all the four cases of prosthetic replacement.

The intraoperative pressure gradient showed a certain parallelism with the degree of subsequent narrowing. The vessel became invariably occluded if the pressure gradient exceeded 10 mm Hg, and remained patent if it was less. The intraoperative pressure gradient in animals with subsequently obstructed abdominal aorta averaged 24 mm Hg, whereas 6 mm Hg was the corresponding figure in animals with persistently patent aorta. The intraoperative pressure gradient is, therefore, of a prognostic value.

Discussion

Opinions are still divided concerning the effect produced by the condition of the inflow and outflow tracts on early and late patency. Opinions are likewise divided as to the usefulness of the various types of surgical management in cases of damaged inflow or outflow tract.

MORTON et al. [17] found a close correlation between the success of thrombendarteriectomy and the condition of the popliteo-tibial vessels. They affirm that a progressive deterioration of the inflow and outflow tracts reduces the flow in the surgically managed segment which leads to obstruction. HUMPHRIES et al. [8] found that the arteriographically identified outflow tract played an important role in the initial success of thrombendarteriectomy but was of subordinate significance as regards later patency. IRVINE and WILLIAMS [9] assert that a good "run off" promotes later patency, especially in cases of venous and dacron bypass.

According to HARDY and CONN [7] and others, only venous bypass should be applied in cases of long obstruction. Its success depends to a great degree on the run off. KUYPERS et al. [12] suggested that the upper anastomosis of the venous bypass should be placed at a point of adequate inflow. Success of the intervention depends on good inflow and the patent of crural arteries for at least 1 1/2—2 years. LINTON and WILDE [13] observed no correlation between the condition of the outflow tract and the satisfactory functioning of the venous bypass, but attribute importance to free inflow. MUNDTH et al. [18] failed to find a strict correlation between the outflow tract as seen in the preoperative angiogram and defined by intraoperative measurements on the one side and subsequent patency on the other. Arteriography is not always suitable for the demonstration of run off [11] nor is the intraoperative flow rate of infallible prognostic value [2]. MANNICK [16] found that venous bypasses may remain patent if inflow is subsequently reduced, whereas a progressive narrowing of the outflow tract is invariably followed by thrombosis. Besides, inflow can, but outflow cannot always be restored.

Synthetic prostheses do not long remain patent at diminished blood flow, while opinions are divided in respect of venous bypasses and thromboendarteriectomy. MANNICK et al. [15] found that venous bypasses may function satisfactorily even if the initial flow rate is slow (15 ml/min), while LITTLE et al. [14] postulate a minimum rate of 60 ml/min. BADDLEY et al. [1] hold that in cases of minimally damaged outflow tract there is no difference between a venous bypass and thrombendarteriectomy as regards the success of operation. Thrombendarteriectomy and venograft are less promising if outflow is restricted. SCHUCKSMITH and ADDISON [21] hold that in the femoropopliteal segment, thrombendarteriectomy is preferable to bypass.

Only a few experiments have been made in order to reconcile the contradictory clinical observations. The studies of GREENSTEIN and MANNICK [5] on venous autografts and synthetic prostheses showed the former to be more suitable as they remained patent even at a flow rate of 18 ml/min, while with dacron, the limit was 28 ml/min. In the experiments of ORLOV [19] the patency of veins implanted into the aorta persisted if a proximal or distal constriction was performed one month after the operation. It follows that the development of

thrombosis requires the existence of areas with damaged intima near the suture. Comparing proximal and distal stenoses which induce an identical reduction of flow rate and pressure in venous bypasses, KIRKPATRICK and MILLER [10] found that proximal constrictions were more apt to induce thrombotic complications.

Biophysical and biochemical investigations have analysed the role of thrombogenetically important mural factors in intimectomized vessels. According to SAWYER et al. [20],coagulation is inhibited by negative electric charges. Normal intima has a negative zeta potential. Blood flow, inducing a potential along the vessel wall, produces a negatively charged double layer between the blood and the vessel wall. The intimectomized wall continues to be negatively charged which prevents or moderates the development of thrombosis — provided the flow rate is adequate. SRINIVASAN et al. [24] demonstrated that heparin and dextran, i.e. acid molecules, increase the flow potential, whereas the alkaline protamine compounds act in the opposite direction. These experiments threw a fresh light on the mechanism of anticoagulants and its correlation with bioelectric phenomena. BRÜCKE et al. [3] studied enzymes interfering with coagulation in the various layers of the normal and the pathologic vessel wall. Non-specific phosphatases, alkaline phosphatase and plasminogenic activators were found to have disappeared from the intima of degenerated arteries, while the amount of thrombokinase and plasminogenic inhibitors increased. The outer layers in the media of these arteries have the same enzymatic structure as has the normal intima; this is presumably why the blood path remained patent after disobliteration.

The present animal experiments were designed to create models of the three most frequent vasculosurgical interventions in order to study the effect on patency of inflow and outflow tract damages. Regarding, accordingly, all other parameters as constant, only the degree of stenosis was changed in each of the various kinds of intervention. The experiments provided only approximate data since the determination of thrombotically critical values would have required the numerical evaluation of too many experiments.

Synthetic prostheses were the first to become obstructed by the narrowing of the inflow and outflow tract; they were followed in chronological order by the venous autografts and the intimectomized segment. The order of continued patency was the same no matter which of the two tracts had been damaged, the only difference being that at a certain degree of constriction thrombosis occurred when the outflow tract was involved, while — at the same degree of stenosis — patency persisted if the inflow was affected. In other words, a damage of the outflow tract is more apt to elicit thrombosis. Since intraoperative pressure gradients of or more than 10 mm Hg were measured in cases of late thrombosis, tensiometry during operation allows to conclude to the degree of lesions affecting the inflow and outflow tracts as also to the outcome of the operation.

The observation that synthetic prostheses show the weakest resistance to damaged inflow and outflow is in good agreement with clinical and experimental findings. The comparative weakness of synthetic prostheses is due to their being tubes with a corrugated surface which, being comparatively rigid, do not — or do hardly — follow pulsations and are devoid of physical and chemical anticoagulative defence mechanisms.

On the other hand, literary data have made us to expect that venografts would prove more resistant to thrombosis than intimectomized segments. However, the opposite was the case in the present experiments. The intact intima of the individual's own vein could be expected to be more hostile to coagulation than the segment deprived of intima. The literary data refer to properties possessed by the outer layers in the media of intimectomised vessels which enable them to inhibit thrombosis. In the case of venografts, thrombosis may be facilitated by the presence of arterial and venous walls with damaged intima near the line of anastomosis. It would follow that, if the stenosis or obstruction is restricted to a shorter segment, thrombendarteriectomy is preferable to other procedures, whereas a venous bypass seems to be more advisable if longer segments are affected.

Opinions are contradictory as to the importance of the inflow and outflow tracts. The present experiments have proved that both are important; yet, the condition of the outflow tract is nevertheless slightly more decisive: even its less severe narrowing may give rise to thrombosis, and it is less amenable to restoration in clinical practice.

Although the haemodynamic phenomena responsible for thrombogenesis in cases of injured inflow or outflow are not fully elucidated, great significance attaches in this respect to a reduction of the volume and pressure of blood flow, its turbulence and to changes in the boundary layer.

References

1. Baddeley, R. M., Asthon, F., Slaney, G.: Surg. Gynec. Obstet. **127,** 503 (1968).
2. Barner, H. B., Judd, D. R., Kaiser, C. G., Willman, V. L., Hanlon, C. R.: Arch. Surg. **96,** 619 (1968).
3. Brücke, P., Kaufmann, F., Piza, F.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **315,** 291 (1966).
4. De Weese, J. A., Barner, H. B., Mahoney, E. B., Rob, C. G.: Ann. Surg. **163,** 205 (1966).
5. Greenstein, A. J., Mannick, J. A.: Amer. J. Surg. **113,** 464 (1967).
6. Gyurkó, Gy., Szilasi, I., Pásztor, R., Gaál, I., Obadike, G., German, C. G.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **13,** 229 (1972).
7. Hardy, J. D., Conn, J. H.: Surg. Gynec. Obstet. **117,** 686 (1963).
8. Humphries, A. W., Young, J. R., McCormack, L. J.: Surgery **65,** 48 (1969).
9. Irvine, W. T., Williams, E. J.: J. cardiovasc. Surg. **10,** 270 (1969).
10. Kirkpatrick, J. R., Miller, D. R.: Surgery **69,** 870 (1971).

11. Knox, W. G., Finby, N., Moscarella, A. A.: Ann. Surg. **161,** 509 (1965).
12. Kuypers, P. Y., Troost, F. A., Pauwels, R. P. E.: J. cardiovasc. Surg. **11,** 99 (1970).
13. Linton, R. R., Wilde, L. W.: Surgery **67,** 234 (1970).
14. Little, J. M., Sheil, A. G. R., Loewenthal, J., Goodman, A. H.: Lancet **2,** 648 (1968).
15. Mannick, J. A., Jackson, B. T., Coffman, J. D., Hume, D. M.: Surgery **61,** 17 (1967).
16. Mannick, J. A.: Amer. J. Surg. **116,** 387 (1968).
17. Morton, D. L., Ehrenfeld, W. K., Wylie, E. J.: Arch. Surg. **94,** 592 (1967).
18. Mundth, E. D., Darling, R. C., Moran, J. M., Bucklef, M. J., Linton, R. R., Austen, W. G.: Surgery **65,** 197 (1969).
19. Orlov, A. G.: Cor et Vasa **12,** 75 (1970).
20. Sawyer, P., Zufi, D., Weselorski, S., Burrowos, C.: Surgery **59,** 1019 (1966).
21. Schucksmith, H. S., Addison, N. V.: Brit. med. J. **1,** 1144 (1962).
22. Soltész, L.: Orv. Hetil. **109,** 2803 (1968).
23. Soltész, L., Papp, S., Szabó, I., Frank, J., Turbók, E.: Szegedi Angiologiai Napok, May, 1968.
24. Srinivasan, S., Aaron, R., Chopra, P. S., Lucas, T., Sawyer, P. N.: Surgery **64,** 827 (1968).
25. Wylie, E. J., Binkley, F. M., Albo, R. J.: Amer. J. Surg. **108,** 215 (1964).

Experimentelle Untersuchung der Rolle der Ein- und Ausströmungsbahn bei verschiedenen Gefäßrekonstruktionen

Von

Gy. Miszti, Gy. Gyurkó, P. Barna, Z. Wolf, I. Geréb, A. Komócsi, I. Lente, J. Kovács, R. Czehelnik und K. Magyar

Die Auswirkung der lädierten Ein- und Ausströmungsbahn auf die Durchgängigkeit des intimektomisierten Gefäßabschnitts von identischer Länge, des Autovenentransplantats und des Polyester-Implantats wurde im Hundeexperiment (30 Tiere) untersucht. Bei einer wesentlicheren Verengung der Ein- und Ausströmungsbahn verschloß sich zuerst das Kunststoffgefäß, sodann die eigene Vene, während die Durchgängigkeit des intimektomisierten Abschnitts verhältnismäßig erhalten blieb. Durch die vom Eingriff zentral und peripher gelegenen Stenosen wurde die Durchgängigkeit gleichfalls beeinträchtigt, die letzterwähnte Lokalisation schien jedoch von diesem Standpunkt aus etwas bedeutender zu sein. Zwischen dem intraoperativen Druckgradienten und der Entstehung des Verschlusses war eine enge Korrelation festzustellen. Obwohl die sich in der Klinik ergebenden Verhältnisse experimental nicht vollkommen reproduziert werden können, bieten die ermittelten Angaben doch gewisse Stützpunkte.

Экспериментальное изучение путей втока и вытока крови при различных реконструкциях сосудов

Д. МИСТИ, Д. ДЮРКО, П. БАРНА, З. ВОЛЬФ, И. ГЕРЕБ, А. КОМОЧИ, И. ЛЕНТЕ, Ю. КОВАЧ, Р. ЦЕХЕЛЬНИК и К. МАДЬЯР

Авторы изучали в экспериментах, проводившихся на 30 собаках, влияние повреждений, путей притока и оттока крови различной степени на участки сосуда с удаленной интимой, на трансплантаты собственной вены и на имплантаты полиэфирного искусственного сосуда одинаковой длины. При более высоких величинах сужения путей втока и вытока быстрее всего закупоривались искусственные сосуды, затем трансплантаты из соб-

ственной вены, и наиболее проходимыми оказались участки сосуда с удаленной интимой. Сужения, располагающиеся центрально или периферически от места вмешательства, равным образом оказывают значительное влияние на проходимость сосуда, однако последние, повидимому, имеют большее значение. Внутриоперационный градиент давления и возникновение позднейшей закупорки показывают тесную связь. Хотя в экспериментах нельзя полностью воспроизвести ситуации, наблюдаемой в клинике, они все же предоставляют определенные ориентировочные данные.

Dr. György Miszti
Dr. György Gyurkó
Dr. Péter Barna
Dr. Zoltán Wolf
Dr. István Geréb
Dr. András Komócsi
Dr. István Lente
Dr. Judit Kovács
Dr. Rózsa Czehelnik
Dr. Klára Magyar

Orvostud. Egyetem, Kísérletes Sebészeti Intézet, H-4012 Debrecen 12, Hungary.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (1), pp. 79—88 (1973)

Veränderungen des Knochenmarks und des juxtaglomerulären Apparates unter dem Einfluß langdauernder Testosteronverabreichung

Von

E. Tarsoly und B. Kaissling

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

(Eingegangen am 22. Dezember 1971)

Bei männlichen Wistarratten ist die Erythropoese nach 5 bis 12 Wochen dauernder Testosteronverabreichung erhöht. Im Knochenmark herrschen die erythropoetischen Zellen vor, und nach 12-wöchiger Testosterongabe findet man neben zahlreicheren Normoblasten auch eine größere Anzahl von Makroblasten sowie immer noch mehr Mitosen in der erythropoetischen Reihe als bei den Kontrolltieren. Testosteron scheint nicht nur auf die Stammzellen, sondern auch auf die Differenzierung aller Zwischenstadien der Erythropoese eine stimulierende Wirkung zu haben.

In der Niere zeigen sich bei wochenlang dauernder Testosteronapplikation auch im juxtaglomerulären Apparat allmählich auftretende regressive Veränderungen, die in einer Abnahme der Zahl, Größe und Granulation der epitheloiden Zellen sowie Verkleinerung der Macula densa-Zellen bestehen. Die Erythropoese wird durch diese Veränderungen jedoch nicht unmittelbar beeinflußt.

Zahlreiche Untersuchungen und praktisch-klinische Erfahrungen haben bestätigt, daß den Androgenen bei der hormonalen Regulation der Knochenmarksfunktion eine besondere Rolle zukommt. Die Erhöhung der Erythropoese, der Erythro- und Reticulocytenzahl sowie der Hämoglobinmenge bei Testosteronmedikation ist bekannt [3, 13, 24, 25, 27, 31, 32, 45, 49], ebenso wie die Tatsache, daß die in männlichen Tieren nach Kastration sich entwickelnde Anämie [7, 13, 43, 44], durch Testosteron gebessert wird [2, 28, 44, 49,]. Auch in der Behandlung von Anämien bei schwerer Nierenschädigung—sog. refraktären Anämien—hat sich Testosteron als günstig erwiesen [4, 10, 23, 39].

Im Knochenmark verschiebt sich unter Testosteron das Verhältnis der erythropoetischen zu den granulopoetischen Zellen in Richtung der erythropoetischen Elemente [24, 25, 46]. Ein gleichzeitiger Einfluß auf die Leukopoese scheint nicht vorzuliegen [24, 45].

Über den Wirkungsmechanismus des Testosterons hingegen bestehen in der Literatur keine eindeutigen Angaben. Erslev [12] und Reisner [37] vermuten eine direkte Beeinflussung der erythropoetischen Zellen im Knochenmark. Nach verschiedenen Tierversuchen ist man jedoch zu der Annahme

gekommen daß es indirekt über eine Stimulierung der Erythropoetinbildung oder seiner Vorstufe in den Nieren wirkt [3, 8, 10, 24, 27, 28, 29, 31, 37, 39, 41]. Auf welche Weise Testosteron diese Mehrproduktion auslösen soll, ist noch unklar. Da unter Testosteron eine Hypertrophie der Nieren eintritt [3, 8], könnte eine größere Menge Erythropoetin (oder seiner Vorstufen) gebildet werden. Denkbar ist ebenfalls eine Steigerung der Aktivierung des Erythropoetins durch Testosteron [3, 10, 26, 42], vielleicht auch über eine vermehrte Corticoidausschüttung der Nebennierenrinde [28].

Nach Mirand u. Mitarb. [28], Naets und Wittek [32] sowie Malgor und Fisher [27] hat Testosteron ohne Erythropoetin keinen Einfluß auf die Erythropoese; mit beiden zusammen erreicht man jedoch eine stärkere Blutneubildung als mit Erythropoetin allein [27, 28, 31]. Vermutlich erhöht Testosteron auch die Ansprechbarkeit der erythropoetischen Zellen auf Erythropoetin [14, 18, 33]. Die Wirkung des Erythropoetins scheint in einer Stimulierung der Zellen des erythropoetischen Gewebes zu liegen. Sie kann durch die unter Erythropoetin vermehrte DNS- [36] und möglicherweise messenger-RNS-Synthese, welche die Bildung neuer, spezifischer Enzyme induziert, zustande kommen [20, 35, 38].

Der genaue Bildungsort des Erythropoetins in der Niere bzw. seiner Vorstufe (des renalen erythropoetischen Faktors Erythrogenin, der mit einem aus der Leber stammenden Serumfaktor das wirksame Erythropoetin ergeben soll [41]) konnte noch nicht nachgewiesen werden, doch spricht einiges dafür, daß er in den epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates zu suchen sein könnte [16, 31, 40]. Eine Hypergranulation der epitheloiden Zellen bedeutet nach Hatt [17] auch eine Hyperaktivität, die in einer Hypertension zum Ausdruck kommt, und eine Hypo- oder Degranulation eine Hypoaktivität. Bucher und Riedel [5] konnten nach Druckerhöhung der Nierendurchblutung eine Abnahme und nach ihrer Druckerniedrigung eine Zunahme der Granulation der epitheloiden Zellen zeigen. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen — z. B. ein- oder beidseitige Ureterligatur [11, 22] — fanden andere Autoren, daß eine Degranulation nicht gleichbedeutend mit einer Hypoaktivität [40] zu sein braucht, und andererseits tritt nach der gewissen Fällen einer Ischämie folgenden Hypergranulation keine Änderung des Blutdrucks auf [17].

Osnes [34] berichtete als erster über eine Beziehung zwischen der Granulation der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates und dem Plasmaerythropoetinspiegel. Später konnten Hirashima und Takaku [19] diese Beobachtung nach wiederholten Blutverlusten und Phenylhydrazingaben und Demopoulos et al. [9] bei Hypoxieversuchen bestätigen. Hartroft und Mitarb. [16] halten es aufgrund ihrer Untersuchungen für sehr gut denkbar, daß die epitheloiden Zellen außer Renin auch Erythropoetin enthalten. Ob es nur dort oder auch noch außerhalb der Niere

gebildet wird — und wenn, wo — läßt sich zur Zeit noch nicht beantworten [29, 30, 31].

Verschiedene Autoren berichten, daß die renotrophe und die Erythropoese steigernde Wirkung des Testosterons nur mit kleinen, während kurzer Zeit gegebener Mengen erreicht wird [8, 28, 48]. Wir wollen nun in unserer Untersuchung das morphologische Verhalten des Knochenmarks und des juxtaglomerulären Apparates unter langdauernder Testosteronverabreichung prüfen. Wenn man von der Annahme ausgeht, daß Testosteron seinen Einfluß auf die Erythropoese durch Vermehrung der Erythropoetinbildung — vielleicht in den epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates — ausübt, müßte man dort und im Knochenmark Auswirkungen feststellen können.

Material und Methode

Die Untersuchung erfolgte an 35 männlichen Wistar-Ratten von je 200 bis 250 g Körpergewicht. 20 Tieren wurde täglich bis zum Ende des Versuchs 1 mg Testosteronpropionat in 0,2 ml Sesamöl gelöst unter die Rückenhaut gespritzt. 15 unbehandelte Ratten dienten als Kontrolle. Die Tiere wurden 5, 6, 8, 10 und 12 Wochen nach Versuchsbeginn getötet.

Aus dem proximalen Tibiaanteil wurden Knochenmarksausstriche angefertigt und nach Pappenheim gefärbt.

Die Nieren wurden zur histologischen Untersuchung in 4%igem Formol fixiert. Die Einbettung erfolgte in Paraffin. 7 μm dicke Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylechtviolett-Lichtgrün und nach Masson—Goldner [6] gefärbt. Ferner wurden die PAS-, PAS-Eisen- und Eisenreaktion mit Kernechtrotgegenfärbung [1] durchgeführt. Die epitheloiden Zellen wurden mit Kristallviolett nach Harada [15] dargestellt.

Ergebnisse

Nach 5-wöchiger Testosteronbehandlung fiel schon makroskopisch der Reichtum an rotem Knochenmark auf. Die Höhle der langen Röhrenknochen war in ganzer Länge davon ausgefüllt. In den Markausstrichen sah man ein Überwiegen aller erythropoetischen Elemente und zahlreiche Mitosen. In den Ausstrichen der nach 6—10 Wochen getöteten Tiere zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch nach 12 Wochen unterschied sich das Knochenmark makroskopisch nicht von dem der früheren Stadien. Mikroskopisch bestand ebenfalls eine beachtliche Vermehrung der erythropoetischen Zellen. Das Verhältnis zwischen erythropoetischen und granulopoetischen Zellen betrug 1 : 0,49 (67% : 33%). In der Generationsreihe der roten Blutkörperchen kamen jetzt jedoch die Makroblasten am häufigsten vor, aber auch die Normoblasten waren zahlreicher vertreten (Tabelle 1). Auffällig waren besonders viele Mitosen der erythropoetischen Reihe (Abb. 1). Außerdem waren die eosinophilen Granulocyten, die bei Ratten normalerweise in höherem Prozentsatz vorkommen als beim Menschen, deutlich vermindert.

* Das Präparat Perandren wurde uns in dankenswerter Weise von der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, überlassen.

Bei den Kontrolltieren waren die Höhlen der langen Röhrenknochen im mittleren Anteil im Gegensatz zu denen der Versuchstiere mit Fettmark ausgefüllt, und das rote Knochenmark hatte eine erheblich blassere Farbe. Mikroskopisch überwogen bei den Kontrolltieren die granulopoetischen Zellen, was sich in dem Verhältnis von 1 : 1,78 (36% : 64%) der erythropoetischen zu granulopoetischen Elemente ausdrückte. Prozentual am häufigsten waren die Myelocyten (Tabelle. 1). Die Myelogramme der Kontrolltiere stimmten im wesentlichen mit den Ergebnissen von HIGGINS und MACHELLA [18] und von TÖPPNER [47] überein.

Die histologische Untersuchung der Nieren wies nicht nur zwischen den Versuchs- und Kontrolltieren, sondern bei den erstgenannten auch zwischen den Stadien mit kürzerer und längerer Testosteronbehandlung deutliche Unterschiede auf. 5 und 6 Wochen nach Versuchsbeginn fanden wir bei den Testosterontieren eine größere Zahl und eine wesentlich stärkere Granulierung der epitheloiden Zellen als bei den Kontrolltieren. Die sich nach HARADA [15] violett färbenden Granula füllten die Zellen so aus, daß diese eine fast kugelige Gestalt annahmen (Abb. 2a). Unter weiterer Testosterongabe veränderte sich dieses Bild allmählich. Nach 12 Wochen war die Zahl der epitheloiden Zellen erheblich vermindert, und diese waren im Schnitt wegen ihrer jetzt schmalen, länglichen Form und der meist fehlenden oder sehr schwachen Granulation nur noch schwer erkennbar (Abb. 3a).

Die epitheloiden Zellen der Kontrolltiere zeigten indessen während der ganzen Versuchsdauer ein gleichbleibendes Bild (Abb. 2b, 3b). Nach 12 Wochen übertrafen sie die der Versuchstiere sowohl zahlenmässig als auch hinsichtlich ihrer Granulation.

Auch die Zellen der Macula densa — ebenso wie andere Zellen des Nephrons — hatten sich am Ende des Experimentes in degenerativer Weise verändert und waren nicht mehr — wie anfangs und bei den Kontrolltieren — prismatisch, sondern eher kubisch oder noch flacher (Abb. 4a, b, c). Die PAS-Reaktion fiel bei den mit Testosteron behandelten Tieren in den Basalmembranen wesentlich stärker aus als bei den Kontrollen. In den Nierenkanälchen lagen viele fragmentierte Zellbestandteile.

Besprechung

Unsere Untersuchung zeigt, daß langdauernde Testosteronverabreichung die Erythropoese fördert, denn auch noch nach 12 wöchiger Behandlung gibt es im Knochenmark mehr Mitosen in der erythropoetischen Reihe als bei den Kontrolltieren. Der stimulierende Einfluß auf Teilung und Differenzierung der Stammzellen besteht also noch fort und ist nicht nur — wie NAETS und WITTEK [33] beobachteten — bei kurzdauernder Testosterongabe vorhanden.

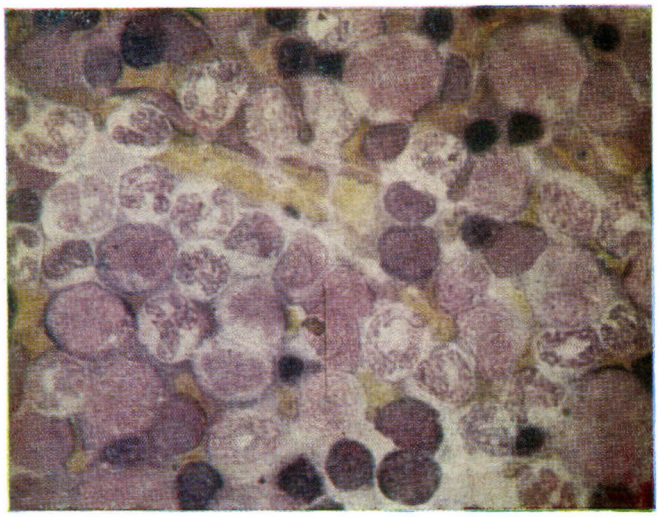


Abb. 1. Knochenmarksausstrich einer 12 Wochen lang mit Testosteron behandelten Ratte (Pappenheim-Färbung). Man erkennt mehrere Mitosen der erythropoetischen Reihe

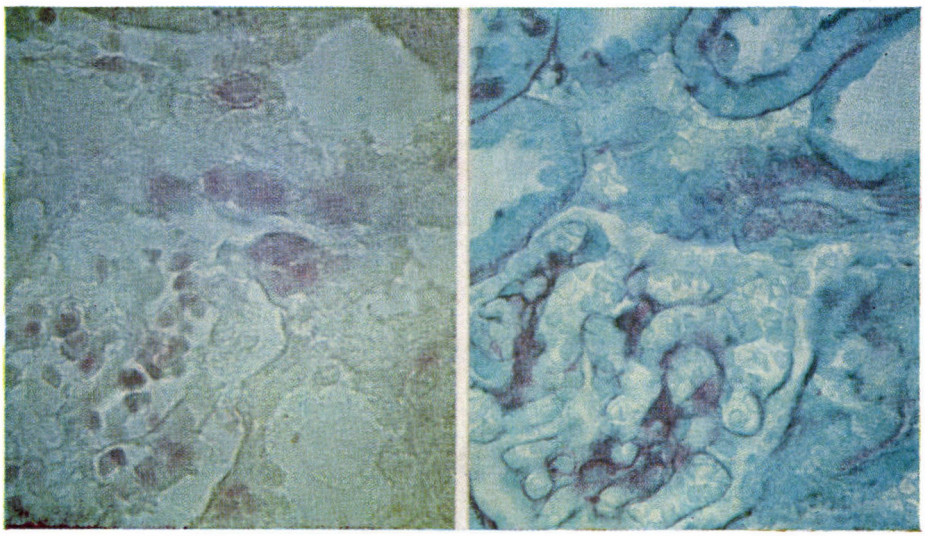


Abb. 2. Epitheloide Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Rattenniere nach 6-wöchiger Versuchsdauer.

a) Bei den Testosteron-Tieren sind die Zellen groß und mit Granula angefüllt (Färbung mit Kristallviolett nach Harada).

b) Bei den Kontrolltieren kommen die epitheloiden Zellen in etwas geringerer Anzahl vor (PAS-kolloidale Eisen-Reaktion)

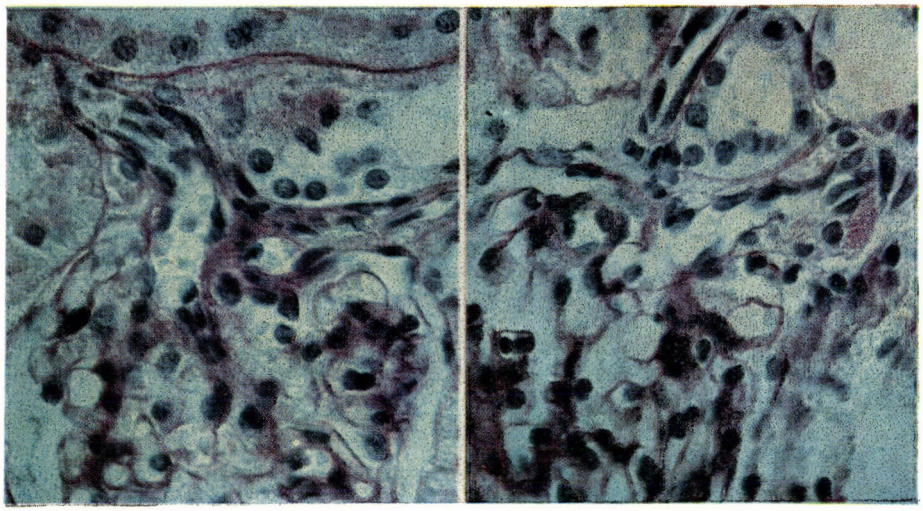


Abb. 3. Epitheloide Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Rattenniere nach 12-wöchiger Versuchsdauer (PAS-Reaktion und Haematoxylin-Nachfärbung).
a) Bei den Testosteron-Tieren sind die epitheloiden Zellen nicht mehr sichtbar.
b) Bei den Kontrolltieren findet man große, deutlich granulierte epitheloide Zellen

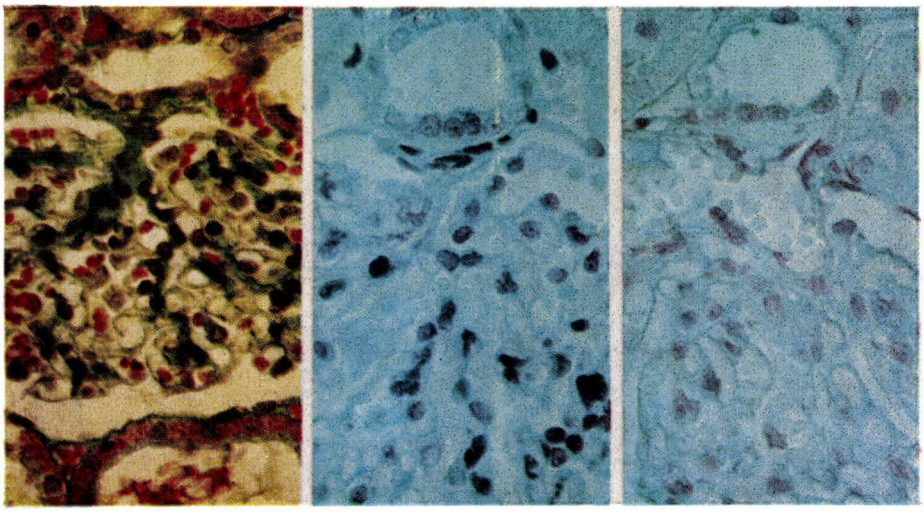


Abb. 4. Macula densa des juxtaglomerulären Apparates der Rattenniere nach 12-wöchiger Versuchsdauer.
a) Bei den Testosteron-Tieren sind die Zellen der Macula densa kubisch (Masson—Goldner-Färbung).
b) Bei den Kontrolltieren sind die Zellen dagegen prismatisch (Lichtgrün-Kresylechtviolett-Färbung).
c) Einige Macula densa- Zellen der Testosteron-Tiere sind noch flacher als die in Abb. 4a gezeigten (kolloidale Eisen-Reaktion und Kernechtrot-Nachfärbung).

TABELLE I

Myelogramme der 12 Wochen mit Testosteron behandelten Ratten

Ratte	Proerythroblasten (sich teilende Zellen)	Makroblasten (Pronormoblasten)	basophil-polychromatische Normoblasten	acidophil-polychromatische Normoblasten	acidophile Normoblasten	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Metamyelocyten	stabkernige neutrophile Granulocyten	segmentkernige neutrophile Granulocyten	eosinophile Granulocyten	basophile Granulocyten	Retikulumzellen	Plasmazellen	Megakaryoblasten	Lymphocyten	Verhältnis zwischen erythropeotischen und leukopoetischen Zellen (Prozent)
1	4	21	18	15	8	0	2	6	4	4	16	2	0	0	0	0	0	66 : 34
2	2	19	14	13	14	1	4	9	1	5	14	3	0	0	0	1	0	62 : 38
3	4	19	15	14	16	0	1	7	6	4	11	2	1	0	0	0	0	68 : 32
4	6	24	16	6	8	1	3	10	2	9	10	4	0	0	1	0	0	60 : 40
5	3	20	21	18	17	0	1	4	0	6	8	2	0	0	0	0	0	79 : 21
Mittelwert	3,8	20,6	16,8	13,2	12,6	0,4	2,2	7,2	2,6	5,6	11,8	2,6	0,2	0	0,2	0,2	0	67% : 33 % 1 : 0,49
Myelogramme der Kontrollratten																		
1	0	8	11	8	7	1	4	20	8	4	17	9	0	1	0	2	0	34 : 66
2	1	6	9	12	9	2	3	17	9	5	15	8	1	1	1	0	1	37 : 63
3	0	7	14	9	10	0	2	19	13	3	11	11	1	0	0	0	0	40 : 60
4	0	10	13	11	5	0	2	24	10	3	13	6	1	0	0	0	2	39 : 61
5	0	6	11	7	6	2	5	20	14	4	14	8	1	0	1	1	0	30 : 70
Mittelwert	0,2	7,4	11,6	9,4	7,4	1,0	3,2	20,0	10,8	3,8	14,0	8,4	0,8	0,4	0,4	0,6	0,6	36% : 64 % 1 : 1,78

Als gemeinsame Wirkung des Testosterons und des Erythropoetins beschrieben MALGOR und FISHER [27] eine Verminderung der Makroblasten — ihrer Meinung nach wegen schnellerer Reifung — und eine Zunahme der Normoblasten. Vermehrtes Auftreten von Makroblasten beobachteten sie nur nach kleinen Dosen von Erythropoetin allein ohne Testosteron. Wir haben dagegen in unserer Untersuchung neben der Zunahme von Normoblasten auch einen wesentlichen Anstieg der Makroblastenzahl bei den Testosteron-Tieren gesehen. Bei diesen beträgt das Verhältnis zwischen Makroblasten und Normoblasten etwa 1 : 2, bei den Kontrolltieren nur 1 : 4. Auch alle Zwischenstadien der roten Blutbildung sind unter Testosteron vermehrt. Daher nehmen wir an, daß Testosteron bei langdauernder Verabreichung nicht nur auf die Stammzellen, sondern auch auf die Differenzierung aller anderen Elemente der Erythropoese wirkt.

Über die Veränderungen in der Niere nach langdauernder Testosteroneinwirkung gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. VON DEIMLING [8] schrieb, daß die Nierenvergrößerung und die Veränderungen im Enzymverteilungsmuster nach 40-tägiger Behandlung abgeschlossen zu sein scheinen. ASCHKENASY [3] beobachtete jedoch bis zu 92-tägiger Hormonverabreichung eine Gewichtszunahme der Nieren und damit in linearer Korrelation eine Steigerung der Erythropoese. TROJANOWICZ [48] fand bei bis zu zwei Wochen dauernder Testosterongabe hypertrophische, später jedoch nur noch degenerativ veränderte Nieren.

Nach SCHULZ [41] erreicht die Granulation der epitheloiden Zellen schon nach 10 Tagen ein Maximum. Der Plasmaerythropoetinspiegel soll nach weiterer Testosteronmedikation und bei sehr hohen Dosen allmählich wieder absinken.

In unserem Untersuchungsmaterial bestehen ebenfalls regressive Veränderungen, die auch den juxtaglomerulären Apparat betreffen und hier in einer Verminderung der Zahl und Granulation der epitheloiden Zellen sowie in einer Verschmälerung der Macula densa Zellen zum Ausdruck kommen. Die Erythropoese scheint durch diese Vorgänge nicht unmittelbar betroffen zu werden, da am Ende der 12. Woche wie in den früheren Stadien im Knochenmark die erythropoetischen Zellen dominieren und die gesteigerte Zellteilung unvermindert weiter abläuft. Möglicherweise wirkt sich die Degranulierung und Regression der epitheloiden Zellen — wenn man von der Hypothese ausgeht, daß sie auch die Bildungsstätte des Erythropoetins sind — erst nach einer gewissen Zeitspanne auf die Erythropoese aus. Als Ursache für die immer noch erhöhte Blutbildung könnte auch extrarenal gebildetes Erythropoetin [30, 40] in Frage kommen, dessen Synthese oder Aktivierung Testosteron ebenfalls beeinflussen und mit dem es gemeinsam auf das Knochenmark wirken könnte. Denkbar wäre schließlich auch, daß die Stammzellen des erythropoetischen Knochenmarks durch Testosteron empfindlicher auf kleinere Mengen von Erythropoetin reagieren [14, 20, 33].

Literatur

1. Arnold, M.: Histochemie. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1968.
2. Arvy, L.: Sang **15,** 328 (1943).
3. Aschkenasy, A.: C. R. Soc. Biol. **163,** 2249 (1969).
4. Brodsky, I., Kahn, B. S., Meyer, A. N.: Geriatrics **22,** 140 (1967).
5. Bucher, O., Riedel, B.: Bull. Ass. Anat. **130,** 43 (1966).
6. Burck, H. C.: Histologische Technik. G. Thieme, Stuttgart 1969. 2. Aufl.
7. Crafts, R. C.: Endocrinology **39,** 401 (1946).
8. Von Deimling, O. Progr. Histochem. Cytochem. **1,** 1 (1970).
9. Demopoulos, H. B., Highman, B., Altland, P. D., Gerving, M. A., Kaley, G.: Amer. J. Pathol. **46,** 497 (1965).
10. Donati, R. M., Gallagher, N. I.: Med. Clin. Amer. **52,** 231 (1968).
11. Endes, P., Dévényi, I., Gomba, S.: Arch. path. anat. Physiol. **336,** 40 (1962).
12. Ersley, A. J.: Proc. 9th Congr. Int. Society of Haematology **3,** 143 (1962).
13. Ferrari, R.: Haematologica **11,** 421 (1930).
14. Fischer, J. W., Roh, B. L., Couch, C., Nightingale, W. O.: Blood **23,** 87 (1964).
15. Harada, K.: Stain Technol. **46,** 155 (1971).
16. Hartroft, P. M., Bischoff, M. B., Bucci, T. J.: Fed. Proc. **28,** 1234 (1969).
17. Hatt, P. Y.: In: Dalton, A. J., Haguenau, F. (eds): Ultrastructure of the Kidney. Academic Press, New York 1967.
18. Higgins, G. M., Machella, T. E.: Anat. Rec. **75,** 529 (1939).
19. Hirashima, K., Takaku, F.: Blood **20,** 1 (1962).
20. Jepson, J. H., Lowenstein, L.: Acta haemat. (Basel) **38,** 292 (1967).
21. Keighley, G., Lowy, P.: Blood **27,** 637 (1966).
22. Kelemen, J. T., Endes, P.: Arch. Path. anat. Physiol. **339,** 301 (1965).
23. Kennedy, B. J.: Ann. intern. Med. **57,** 917 (1962).
24. Kennedy, B. J., Gilbertsen, S. A.: New Engl. J. Med. **256,** 719 (1957).
25. Kennedy, B. J., Nathanson, I. T., Tibbetts, D. M., Aub, J. C.: Amer. J. Med. **19,** 337 (1955).
26. Korenchevsky, V., Ross, M. A.: Brit. med. J. **1,** 645 (1948).
27. Malgor, L. A., Fisher, J. W.: Acta haemat. (Basel) **43,** 321 (1970).
28. Mirand, E. A., Gordon, A. S., Wenig, J.: Nature (Lond.) **206,** 270 (1965).
29. Mirand, E. A., Murphy, G. P., Steeves, R. A., Groenewald, J. M., Deklerk, J. N.: J. Lab. clin. Med. **73,** 121 (1969).
30. Mirand, E. A., Prentice, T. C., Slaunwhite, W. R.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **77,** 677 (1959).
31. Naets, J. P.: In: Rouiller, C., Muller, A. F. (eds.): The Kidney. Academic Press, New York 1969. Vol. 2.
32. Naets, J. P., Wittek, M.: C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D **259,** 3371 (1964).
33. Naets, J. P., Wittek, M.: Amer. J. Physiol. **210,** 315 (1966).
34. Osnes, S.: Brit. med. J. **2,** 1387 (1958).
35. Pieber-Perretta, M. P., Rudolph, W., Hodgson, G., Perretta, M. A.: Biochim. biophys. Acta (Aust.) **95,** 360 (1965).
36. Rambach, W. A., Alt, H. L., Cooper, J.: Blood **12,** 1101 (1957).
37. Reisner, E. H. jr.: Blood **27,** 460 (1966).
38. Reissmann, K. R., Ito, K.: Blood **28,** 201 (1966).
39. Richardson, J. R., jr., Weinstein, M. B.: Ann. intern. Med. **73,** 403 (1970).
40. Rouiller, C., Orci, L.: In: Rouiller, C., Muller, A. F. (eds): The Kidney. Academic Press, New York 1971. Vol. 4.
41. Schulz, E.: Internist **12,** 210 (1971).
42. Selye, H.: J. Endocrinology **1,** 208 (1939).
43. Stein, K., Jacobsen, B.: Anat. Rec. **88,** 459 (1944).
44. Steinglass, P., Gordon, A. S., Charipper, H. A.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **48,** 169 (1941).
45. Taber, E., Davis, D. E., Domm, L.: Amer. J. Physiol. **138,** 479 (1942).
46. Talbot, T. R. jr., Escher, G. C.: J. clin. Endocr. **9,** 666 (1949).
47. Töppner, R.: Fol. haemat. (Lpz). **66,** 48 (1942).
48. Trojanowicz, R.: Folia morph. (Warszawa) **29,** 77 (1970).
49. Vandyke, D. C., Contopoulos, A. N., Williams, B. S., Simpson, M. E., Evans, H. M.: Acta haemat. (Basel) **11,** 203 (1954).

Changes in the bone marrow and the juxtaglomerular apparatus induced by prolonged testosterone administration

E. Tarsoly and B. Kaissling

Administration of testosterone for 5 to 12 weeks increases erythropoiesis in rats. Erythropoietic elements are predominant in the bone marrow, and numerous cell divisions were observed even after a 12-week testosterone treatment. Large amounts of both normoblasts and macroblasts were present, indicative of the fact that testosterone stimulates the differentiation not only of stem cells but also of all intermediate forms of the erythropoietic series.

Changes observed in the juxtaglomerular apparatus after prolonged testosterone treatment consisted in a diminution of the number and size of epithelioid cells and their granules as also a diminution of the macula densa cells. This alteration of the juxtaglomerular apparatus does not seem to have a direct effect on erythropoiesis.

Изменения костного мозга и юкстагломерулярного аппарата под влиянием длительной дачи тестостерона

Э. ТАРШОЙ и Б. КАИСЛИНГ

У крыс во время 5—12-недельной дачи тестостерона повышается эритропоэз. В костном мозгу господствуют элементы эритропоэза и даже после 12-недельной дачи тестостерона можно наблюдать многочисленные деления клеток. Нормобласты, но и макробласты встречаются в повышенном количестве. Следовательно тестостерон стимулирует не только дифференциацию основных клеток, но и всех промежуточных форм эритропоэтического ряда. При длительной даче тестостерона в юкстагломерулярном аппарате почек наблюдаются регрессивные изменения, проявляющиеся в понижении числа и размера эпителоидных клеток и их зернышек, и кроме того в уменьшении размера клеток macula densa. Кажется, что это изменение юкстагломерулярного аппарата не оказывает непосредственного влияния на эритропоэз.

Dr. Emil Tarsoly; Anatomiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, H-4012 Debrecen, Ungarn.

Dr. Brigitte Kaissling; Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Lausanne, Rue du Bugnon 9, 1011 Lausanne, Suisse.

Recensiones

P. Weinstein

Ophthalmologische Differentialdiagnose bei Gehirntumoren

Gemeinschaftsausgabe des Akadémiai Kiadó Budapest, und des Ferdinand Enke Verlags Stuttgart, 1972. 185 Seiten mit 46 Abbildungen

Im neuesten Werk des bekannten Ophthalmologen sind anhand 40 jähriger Erfahrungen sämtliche wichtigen und nützlichen Kenntnisse zusammengefaßt, die zur Beurteilung der ophthalmologischen Beziehungen neurologischer Krankheitsprozesse unentbehrlich sind. Das Buch gliedert sich in mehrere Kapitel, die sich mit der Problematik der Augenmuskellähmungen, der Pupille, der klinischen Bedeutung des Gesichtsfelds, des Augenhintergrunds, der Durchblutungsstörungen, der Gehirntumoren befassen; den ophthalmo-oto-rhinologischen Beziehungen ist ein separates Kapitel gewidmet. Auswahl und Ausbreitung der einzelnen Kapitel sind beispielhaft und ermöglichen eine leichte Orientierung. Die Arbeit bietet mehr, als der Titel verspricht; die neurologischen Beziehungen erstrecken sich nicht nur auf die Tumoren, sondern auch auf andere ätiologische Faktoren. Besonders hervorzuheben sind die sich mit den Kreislaufstörungen und dem Augenfundus befassenden Kapitel. Die Erläuterung der eigenen Untersuchungen des Autors, die zahlreichen Falldarstellungen, die anschaulichen Abbildungen, schematischen Zeichnungen und Tabellen sind weitere Werte der Arbeit, und nichtsdestoweniger ist auch die kritische Anschauung zu preisen, mit der die Schrifttumdaten behandelt werden.

Literaturverzeichnis und Register sind klar und ausführlich. Das Buch wird Neurologen und Ophthalmologen gleichfalls zum Nutzen sein.

F. Nagy

Hefte zur Unfallheilkunde

Heft 110

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Unfallheilkunde, Versicherungs-, Versorgungs- und Verkehrsmedizin e. V.

XXXV. Tagung vom 24. bis 26 Mai 1971 in Freiburg/Br. Herausgegeben von H. Contzen und W. Arens. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 324 Seiten. DM 98,—; US $ 31.10

Im Eröffnungsvortrag wird betont, daß die Unfallchirurgie ein weitgespanntes, problem- und verantwortungsvolles Aufgabengebiet umfaßt. Sie beschränkt sich aber nicht nur auf die Versorgung der akuten Phase und auf die Verletzungen, sie befaßt sich auch mit der konservativen und operativen Behandlung der Verletzungsspätfolgen, ferner mit den Problemen der medizinischen, sozialen und beruflichen Rehabilitation mit Einschluß der Begutachtung.

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Programms standen drei Probleme:

1. Das Schleudertrauma der Halswirbelsäule (mit Ausschluß der Querschnittslähmung) (13 Vorträge). Die 6 Einzelversuche von Lange lassen erkennen, daß detailliertes Wissen über den physikalischen Ablauf des Unfallgeschehens, die Voraussetzung für die Entwicklung von Sicherheitssystemen ist.

Rüter betont, daß in allen Zweifelsfällen von einer Wirbelsäulenverletzung

die Tomographie angefertigt werden soll, da die meisten Fehldiagnosen darauf beruhen, daß eine Veränderung in den zu Verfügung stehenden Röntgenbildern gar nicht zu sehen ist.

GROTE und BETTAG sind bei zervikalen Bandscheibenschäden von der Originalmethode (Cloward) abgegangen. Sie räumen die Bandscheibe sorgfältig aus und *verblocken*. Nachher fusionieren sie anstatt einem Knochenbolzen mit Palacos-Kunststoff.

2. Die Patellarfraktur und Begleitverletzungen am Kniegelenk (ohne Menisci und knieferne Traumen) (12 Vorträge). Nach SCHWEIKERT werden die nicht dislozierten Patellafrakturen im Gipsverband, Quer- und Stückbrüche nach dem Prinzip der Zuggurtung und Trümmelfrakturen durch eine Teil- bzw. totale Patellektomie versorgt.

3. Die posttraumatische Arthrose (49 Vorträge). Ein ganzer Tag wurde der Erörterung der posttraumatischen Arthrose vorbehalten. Es wird betont, daß die beste Prophylaxe die optimale Sofortbehandlung aller Frakturen ist. Trotzdem verbleiben unfall- oder behandlungsbedingte reversible oder irreversible Spätschäden. Die lückenlose Rehabilitation des Verletzten sollte kein Schlagwort bleiben, sondern wirklich durchgeführt werden.

Die Tagung leistete viele Beiträge zu zahlreichen offenstehenden Problemen. Das Heft kann einem jeden Unfallchirurgen aufrichtig empfohlen werden.

A. KOVÁCS

Die orthopädische Versorgung des Fußes

Fünfter internationaler Kurs der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Prothesen und Orthesen (APO), Zürich. Herausgegeben von R. BAUMGARTNER. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 184 Seiten mit 143 Abbildungen. DM 39,60

Das vorliegende Buch enthält die am APO-Kurs gehaltenen Vorträge.

Im Geleitwort betont SCHREIBER die Wichtigkeit der Zusammenarbeit zwischen Orthopäden, Orthopädtechnikern und Schuhmachern.

Die Vorträge sind in drei Teile gruppiert.

Im ersten Teil werden funktionelle Anatomie und Biomechanik, ferner Wachstum, Statik, Dynamik, Meßgeräte des Fußes und die Problematik der Prothesen sowie der Einlagen und die Röntgendiagnostik erörtert.

Der zweite Teil befaßt sich mit dem Plattfuß, Klumpfuß, mit den posttraumatischen und entzündlichen Zuständen am Fuß. Dieser Teil enthält eine ausführliche Besprechung der Hammerzehe und Krallenzehe, ferner die Amputationsfragen und die Fußprobleme bei Knie-, Hüft- und Wirbelsäulenleiden.

Der dritte Teil wird der Physikotherapie, der Gymnastik am normalen und operierten Fuß, dem Strumpf- und Schuhproblem (Leisten, Konfektionsschuhe, eingelagerter bzw. orthopädischer Schuh) gewidmet.

Das Buch bietet einem breiten Kreis von Interessenten (Orthopäden, Orthopädtechnikern, Orthopädschuhmacher usw.) einen Überblick über die orthopädische Versorgung des Fußes.

GY. BENDER

LANG, WACHSMUTH

Praktische Anatomie

Ein Lehr- und Hilfsbuch der anatomischen Grundlagen ärztlichen Handelns. Fortgeführt und herausgegeben von LANG, J., WACHSMUTH, W. Band 1, Teil 4

Bein und Statik

Zweite neubearbeitete Auflage VON LANG, J. 473 Seiten. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1972. DM 640,—; US $ 202,90

Das vorliegende Band »Bein und Statik« des Lehrbuches der praktischen Anatomie wurde für die zweite Auflage völlig neubearbeitet. Neue anatomische und ärztliche Erkenntnisse machten die gründliche Umarbeitung notwendig. Das Buch gliedert sich in zwei Teile.

Im ersten, allgemeinen Teil werden Körperbautypen, Bedeutung und Form des Beines als Teil des Körpers, praktisch-

anatomische Gliederung des Beines, Übersicht über das Beinskelet, schließlich Arterien, Venen, Nerven und Lymphsystem des Beines besprochen.

Der zweite, spezielle Teil befaßt sich mit der Hüfte, dem Oberschenkel, dem Knie, dem Unterschenkel, der Knöchelgegend und mit dem Fuß.

Das Werk spricht dafür, daß die Anatomie eine der wichtigsten Grundlagen für das ärztliches Handel bildet.

A. SZÉCSÉNY

Radiology in Renal Disease

British Medical Bulletin Volume 28. Edited by R. E. STEINER. Published by the Medical Department, British Council, London 1972. 73 pages. $ 2.25

In this number of the British Medical Bulletin the reader is presented with some important and significant advances in the field of radiological research related to renal disease.

In the past 10 years much progress has been made in the radiological study of renal pathology and physiology and the contributions in this aspect have been particularly fruitful in the United Kingdom.

GRAINGER demonstrates that urinary tract contrast media can be used with relative safety in selective angiography, in severe renal failure and oliguria.

BARNETT and MORLEY mention that ultrasound meant a significant contribution to the diagnosis of renal disease particularly in the surgical forms.

DAVIES states that renal scintigraphy is a simple procedure which needs no special preparation and is well tolerated by the patient. The information it offers concerning the amount of functioning renal tissue is a useful complement to that yielded by other radiographic tests.

In the experience of DOYLE, the classical picture of hyperparathyroid bone disease secondary to renal failure was rare. Some patients lose significant amounts of trabecular and cortical bone without ever manifesting subperiosteal absorption of cortical bone.

DOYLE et al. state that radiological evidence of subperiosteal bone resorption in the phalanges is a reliable indicator of hyperparathyroid bone disease in patients with chronic renal failure.

HODGON summarizes briefly the characteristic gross changes of obstructive renal atrophy.

LAVENDER et al. describe the technical details of renal micro-angiography. They have not been able to demonstrate any important nerve-mediated effect on cortical perfusion in shock; renal denervation did not alter either the normal cortical angiogram or the constrictor response in haemorrhagic hypotension. In these experiments the most persuasive argument for an extrarenal humoral agent, responsible for cortical vasoconstriction in shock, arises from observations that severe shutdown could be reserved in the hypotensive animal by occluding the blood-flow and perfusing the kidney with saline.

It becomes apparent to the reader that radiology is no longer just a simple diagnostic technique; with the help of modern methods X-rays have developed into a powerful tool which can be employed successfully for research purposes, on theoretical as well as clinical grounds.

R. RÉNYI-VÁMOS

Therapie der Blutstillungsstörungen

Anleitung zur Diagnose hämorrhagischer Diathesen und zur Therapie mit Hämostyptika und Blutbestandteilen. Herausgegeben von F. MARKWARDT. Johann Ambrosius Barth Leipzig, 1972. 195 Seiten mit 17 Abbildungen M 33,40

Störungen der Hämostase sind ein dringliches Problem der Medizin. Die Erforschung des Blutgerinnungsmechanismus hat die Voraussetzung für eine exakte Diagnostik geschaffen. Die in den letzten Jahren erreichten Fortschritte der Plasma- bzw. Blutfraktionierung bieten Möglichkeiten, bestimmte hämorrhagische Diathesen durch sinnvollen Einsatz der fehlenden Blutstillungsfaktoren zu behandeln.

Das Buch gliedert sich in sechs Teile.

Im ersten Teil wird die Physiologie der Blutstillung besprochen (Reaktion der Gefäße, der Thrombozyten und des Gerinnungssystems usw.).

Im zweiten Teil wird die Pathophysiologie der Blutstillung erörtert (Vaso-, Thrombozyto-, Koagulopathien, Hyperfibrinolyse, Hyperheparinämie usw.).

Der dritte Teil enthält die Diagnostik der Blutstillungsstörungen (Standardmethoden, Schnelltests usw.).

Der vierte Teil ist den Mitteln zur Blutstillung gewidmet (Blut, Blutbestandteile und -derivate, Humanzitrat- und heparinblut, Blutplasma, Plasmafraktionen, Humantrockenplasma, Hämostyptika, Antifibrinolytika usw.).

Der fünfte Teil umfaßt die Therapie der Blutstillungsstörungen.

Der sechste Teil befaßt sich mit Hinweisen zur Therapie in besonderen Fällen (intrakranielle Blutungen, Kephalhämatom, Meläna, Verbrauchskoagulopathie, spontane Fibrinolyseblutung usw.).

Das Werk wird den Ärzten der verschiedenen Fachdisziplinen eine Anleitung zum praktischen Handeln am Krankenbett bieten.

A. VEREBÉLYI

Lymphgefäß-System

Handbuch der allgemeinen Pathologie. Band 3, Teil 6. Redigiert von MEESEN H. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 708 Seiten mit 272 Abbildungen. DM 316,80; US $ 100.50

Untersuchen wir die Funktion eines Organs oder Gewebes auf der Grundlage des Vierkammersystems, so muß festgestellt werden, daß sich die Forschung mit drei dieser Kammern (mit den Blutgefäßen, den Parenchymzellen und dem Interstitium) viel mehr beschäftigt hat als mit der vierten (dem Lymphgefäßsystem). Mit den anatomischen und physiologischen Fragen des Lymphsystems haben sich zwar viele Autoren befaßt, seine Rolle in der Pathologie, Physiologie und Pathophysiologie wurde jedoch viel weniger (mit Ausnahme des Problems der Tumormetastasen) gewürdigt, und über seine klinische Bedeutung standen bis in die jüngste Zeit nur wenige Arbeiten zur Verfügung. Richtig betont MEESEN im Vorwort, daß eine Abhandlung des Lymphgefäßsystems im Handbuch der allgemeinen Pathologie unerläßlich ist.

Der Band beschäftigt sich mit der Ontogenese des lymphatischen Systems, der vergleichenden Anatomie Anatomie., Physiologie, Pathophysiologie und der allgemeinen Pathologie des Lymphgefäßsystems, der Struktur und Funktion der Lymphgefäße, den lymphatikovenösen Anastomosen, der Chemie der Lymphe usw.

Das Werk erstrebt eine Synthese. Ich glaube, wir müssen GUDDENS These: »First anatomy, then physiology, but if first physiology, then not without anatomy« in Hinsicht des Lymphsystems weiterentwickeln, d. h. die anatomischen, physiologischen, pathologischen, pathophysiologischen und klinischen Beziehungen eines Problems möglichst gleichzeitig untersuchen. Diese Synthese suchen die Autoren dieser Arbeit.

Mit Sicherheit kann gehofft werden, daß das Buch viele Impulse für die weitere Forschung geben wird.

F. RÉNYI-VÁMOS

Orthopedics, vol. 2, Air Instrument Surgery

Compiled and edited by R. M. HALL; Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. — 509 pages with 356 illustrations. Price DM 140.—

The technique of bone surgery is being steadily improved by the increasing use of new tools such as the various drills, saws, etc. driven by compressed air. Although the employment of such tools does not mean a fundamental change in the technique of orthopaedic surgery, it nevertheless facilitates certain phases of the operations.

The book at issue is based on the communications of internationally renowned orthopaedists and was compiled after consultations with surgeons and engineers. It was not intended by the editor to present the description of all orthopaedic operations; the application of compressed air-driven instruments is demonstrated in connexion with selected surgical inter-

ventions of fundamental importance in respect of the different regions of the body. It was likewise not intended to describe all details of the operations: the texts throw more — and very sharp — light on those phases of the manipulations in which the instruments at issue are used. Such phases of extremital and vertebral surgery are illustrated by perfectly executed drawings which enable the orthopaedist to appreciate at one glance the usefulness and the advantages of the instruments. Bibliographic lists at the end of the chapters make it possible for the reader to go into the details of the operations discussed.

The description of certain operations is accompanied by photographs of the instruments employed. The pictures show their assembling, mounting, component parts, dimensions and variability.

Instruments driven by compressed air are composed of a number of parts such as the cylinder containing compressed air, the reductor, manometers, connections and the exchangeable parts. It is the duty of the theatre orderlies and nurses to assemble and regularly sterilize these parts. A separate chapter, including numerous photographs, is devoted to the assembling, sterilization, maintenance and repair of the instruments.

The book enables the younger generation of orthopaedic surgeons to become familiar with the use and application of compressed air-driven instruments, while experienced surgeons might be inspired to simplify and technically improve routine procedures by resorting to the new tools. The chapter on maintenance and assembling may be instructive for mechanicians. The books should be read by all those who have to fit out new orthopaedic theatres so as to be in a position to acquire those air-driven instruments which best answer their special requirements or are suitable for general use.

I. Cser

L. Stöcker

Narkose. Eine Einführung

Dritte, überarbeitete und erweiterte Auflage. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972. 282 Seiten mit 109 Abbildungen. DM 12,80

Die aus der Chirurgie hervorgegangene moderne Anästhesie hat sich im Laufe des letzten Jahrzehnts zu einem verbindenden Glied zwischen allen operativ tätigen Disziplinen entwickelt. Das Arbeitsgebiet des Anästhesisten ist nicht mehr ausschließlich der Operationssaal: Intensivpflege, Dauerbeatmung und Wiederbelebung erfordern den Einsatz seiner Spezialkenntnisse und klinischen Erfahrungen.

Das Buch befaßt sich mit der Prämedikation, den unmittelbaren, präoperativen Maßnahmen (Lagerung, intravenöse Zufuhr, Überwachungsmaßnahmen), mit den Narkosestadien, der Inhalationsnarkose, dem Säure-Basen-Haushalt, CO_2-Absorption, Muskelrelaxantien.

Ausführlich werden endotracheale Intubation, intravenöse Narkose, Richtlinien für die Auswahl von Anästhesiemitteln und -verfahren künstliche Beatmung, Schock, parenterale Infusionstherapie, Wiederbelebung, kontrollierte Hypotension, Vergiftungen, akutes Lungenödem, Desinfektion von Narkosegeräten und -zubehör besprochen.

Das Buch wird den Anästhesisten wertvolle Anregungen und Erfahrungen vermitteln.

M. Pásztor

Hypertension — 1972

Editors: Genest, J. and Koiw, E. Symposium organized by the Clinical Research Institute of Montreal. 617 pages with 304 figures. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1972. DM 88,—; US $ 27.90

The second Symposium on Hypertension deals with important new advances concerning tissue renins, angiotensin I, converting enzyme activity, new radioimmunoassay methods for the estimation of angiotensin I and angiotensin II, the control of renin secretion and release, the disturbance of aldosterone regulation in early, uncomplicated benign essential hypertension and the 18-hydroxydeoxy-corticosterone secretion rate in early hypertension (62 papers).

Ganong demonstrates beta-adrenergic blockade with propranolol prevents the

increase in plasma renin activity produced by renal nerve stimulation, while alpha-adrenergic blockade with phenoxybenzamine does not have this effect. Renal nerve stimulation increases blood pressure, but this increase is not due to renin because it is unaffected by propranolol.

The data of THURAU et al. furnish direct evidence that renin activity of the juxtaglomerular apparatus is dependent upon the function of the nephron unit. There is growing evidence that this apparatus is capable of forming vasoactive angiotensin II.

REGOLI suggests that renin may act directly on the kidney before reaching the general circulation. Infusion of renin evokes vasoconstriction in the kidney, while it is inactive on other isolated vascular beds and has little effect on systemic blood pressure.

The studies of *Kinckaid*-SMITH show that intravascular coagulation could account for many of the clinical features which distinguish malignant from benign hypertension.

KOTHEN et al. reports that rats fed on a high sodium-low potassium diet for two weeks display a threefold increase in plasma renin activity, while aldosterone secretion is markedly reduced.

FASCIOLO et al. demonstrate that angiotensin I and II and vasopressin on Sephadex G 15 columns show a well defined single pressor peak, while corticotensin has three pressor components. The pressor substances seem to be synthetized in the kidney.

The investigations of NOVAK et al. demonstrate that patients with essential hypertension have slightly but significantly decreased Na when total body water is used as a reference.

GANTEN et al. suggest that the tissue renin-angiotensin system may be involved in cellular electrolyte and water regulation.

This important book contains many new aspects of hypertension for both the theoretical and the clinical worker engaged in this field of research.

F. RÉNYI-VÁMOS

Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck

Edited by J. CONLEY and J. T. DICKINSON. Vol. 1: Aesthetic Surgery, 252 pages with 365 illustrations; price DM 79.—, Vol. 2: Rehabilitative Surgery, 368 pages with 605 illustrations; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1972. DM 118.—

The work presents 179 of the 360 lectures held at the first international symposium dealing with the plastic surgery of the face and neck. The volume of aesthetic surgery contains 74 papers on the following subjects:

(1) facial rehabilitation; (2)) plastic surgery of the skin; (3) blepharoplasty; (4) rhinoplasty; (5) correction of congenital malformations; (6) frontal work; (7) otoplasty; (8) baldness; (9) surgical tattoing; (10) treatment with silicone injections.

The texts of the other 105 papers, dealing with the reconstructive operations of the face and neck, are presented in the second volume in the following arrangement:

(1) trauma; (2) burns; (3) rehabilitation of the facial nerve; (4) skin flaps; reconstructive surgery of (5) the skin, (6) cancer, (7) nose, (8) ear, (9) eyelid, (10) skull, (11) mandible, (12) the laryngo-tracheal region.

The well-known authors report on their own vast observations, laying particular stress upon the promotion of interdisciplinary relationships and the exchange of working methods. Results achieved by plastic surgery in connexion with the face and neck are instructively represented by excellent illustrations and high-standard descriptions as also by abundant bibliographic references. Surgeons interested in the subject will derive much benefit from the work.

E. MESTER

A. Boba

Essays on Future Trends in Anaesthesia

Anaesthesiology and Resuscitation. Vol. 61. 93 pages, 48 figures. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York. 1972. DM 28,—; US $ 8.90

The present book is divided into five parts:

I. Anaesthesia and the Anaesthetist
II. The Administration of Anaesthesia – a Process
III. A Special Tool for a Special Purpose
IV. First Hand Experience
V. The Future of Anaesthesia

Traditionally, the anaesthetist is viewed as the man who "walks into the operating room, reaches for the anaesthesia machine, turns a few dials and puts the patient to sleep".

There are many who share this image of the anaesthetist. Interestingly enough, this image is essentially erroneous apart from and beyond the obviously incorrect use of everyday language. In fact, sleep is not anaesthesia and anaesthesia is not sleep.

The author believes that the sphygmomanometric measurement of blood pressure, or for that matter any intermittent reading of blood pressure, cannot be an acceptable substitute for continuous reading and recording of the same variable.

It is very likely that evaluation of the patient's cardiovascular status will come from processing of data extracted either from the arterial pulse contour, or from manipulation of measurements abstracted from the pulse pressure curve.

The problem of monitoring the respiration will require numerous studies. Traditionally, the resparatory rate has been measured and recorded. However, there is little doubt that such information is of little value for the purpose of assessing the competency of the ventilatory system. Continuous monitoring of the end-product of ventilatory function, gas homeostasis, may yet prove difficult.

Part of the book deals with the problems of vaporizers, flowmeters and anaesthetic agents. It would be desirable that the operation of any vaporizer should not require more than moving a marker from one position to another, or rotating a dial from one position to another.

In order to avoid explosious in the theatre, it would be wise to enclose the whole equipment in a fire-proof box. It would be even wiser to doom all combustible anaesthetics and to develop and apply non-combustible agents instead.

K. Szántó

G. Zeumer

Praxis der Handchirurgie in Operationsskizzen

Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1972. 237 Seiten mit 261 Abbildungen. M 57,—

Im vorliegenden Buch sind die operativen Möglichkeiten zur Wiederherstellung geschädigter Hände in 206 Bildfolgen mit 565 Einzelzeichnungen dargestellt.

Das Buch gliedert sich in 5 Teile.

Im ersten Teil werden die allgemeinen Richtlinien handchirurgischer Eingriffe (Instrumentarium, Operationslagerung, Lokalanästhesie, Nahtverfahren, Verbände, Nachbehandlung usw.) erörtert.

Der zweite Teil befaßt sich mit der primären Versorgung offener und gedeckter Handverletzungen (Erstversorgung, primäre Hautdeckung mit Spalthaut, Nagelreimplantation, Frakturen, Luxationen, Nervenläsionen, Amputationen).

Im dritten Teil sind die rekonstruktiven und sekundären Operationen an der Hand (Fehlbildungen, Kontrakturen, Plastiken, Knochenkorrekturen usw.) vorzufinden.

Der vierte Teil enthält die sonstigen Erkrankungen an der Hand (Geschwülste, Ganglion, Lunatummalazie, Hygrom usw.).

Im fünften Teil werden die akuten septischen Prozesse der Hand besprochen.

Das Buch ist nicht allein für den Handchirurgen bestimmt; es spricht auch den Allgemeinchirurgen an.

S. Papp

F. Schauwecker

Osteosynthese-Praxis

Ein Atlas zur Unfallchirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 236 Seiten mit 517 Abbildungen. DM 98.—

Das Werk ist ein Atlas der Operationslehre für die die Grundlagen der stabilen Osteosynthese beherrschenden Traumatologen und Orthopäden. Zur Durchführung der zeitgemäßen Osteosynthese ist nach Ansicht des Verfassers die Kenntnis der mechanischen Prinzipien der Frakturbehandlung unzureichend. Die Vorbedingung der erfolgreichen Behandlung ist neben eines entsprechendere Operationstechnik die die umgebenden Weichteile, Gefäße und Nerven schonende Freilegung.

Im allgemeinen Teil wird die technische Ausführung der Osteosynthese erläutert. Der ausführliche Teil befaßt sich mit den Frakturen der oberen und unteren Extremitäten. Lagerung der Patienten, sterile Abdeckung der Extremität, entsprechende Operationsfreilegung, sowie die im Falle der am häufigsten vorkommenden Frakturen bzw. Pseudogelenken angewandten und die sich in der Praxis am besten bewährten Knochenvereinigungsmethoden werden durch repräsentative Abbildungen veranschaulicht. In der alltäglichen Praxis vorkommende operationstechnische Probleme werden eigens hervorgehoben. Besonders wertvoll ist das sich mit der bedeckten Marknagelung von Femur und Tibia befassende Kapitel, in dem sämtliche Operationphasen anschaulich illustriert sind. Bedauerlicherweise erstreckt sich aber das Werk auf die Therapie der Handknochenbrüche nicht.

Die Abbildungen sind deutlich und leicht verständlich, der Text beschränkt sich auf die wichtigsten praktischen Gesichtspunkte, so daß die Arbeit auch bei der Auswahl der entsprechenden Methode eine nützliche Hilfe leistet.

Der Atlas kann sowohl den auf dem Gebiet der zeitgemäßen Frakturbehandlung gewandten als auch den weniger geübten Fachärzten aufrichtig empfohlen werden.

J. Rupnik

Bier—Braun—Kümmel

Chirurgische Operationslehre. Achte Auflage, Band 3/1

Operationen am Hals und Brustkorb

Herausgegeben von E. Derra, P. Huber und W. Schmidt. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1971. 624 Seiten mit 630 Abbildungen M 90.—

Das berühmte und unentbehrliche Vademecum des älteren Chirurgen wurde jetzt in einer achten Auflage wieder herausgebracht. Nach dem ersten, allgemeinen, sich mit der Operationslehre befassenden Teil (1969) erschien jetzt Band 3/1, welcher den ersten Teil der Hals- und Thoraxoperationen in sich faßt. Der 3. Band der vorangehenden Auflage enthielt noch auf 722 Seiten die gesamte Hals- und Thoraxchirurgie. Der 1971 erschienene Band 3/1 behandelt auf 624 Seiten ebenfalls dieses Thema, jedoch ohne der Chirurgie des Herzens, welcher Fragenkomplex offensichtlich im nächsten Jahr erscheinenden Band 3/2 besprochen wird. Diese Erweiterung des Umfangs ermöglicht, daß sich das aus hervorragenden Mitverfassern bestehende Team nicht nur mit den neuesten chirurgischen Verfahren, sondern auch mit den diagnostischen Methoden ausführlich befasse. Bedauerlicherweise sind bis 1975, d. h. bis zum Erscheinen des 6. Bandes wieder viele Änderungen zu erwarten, und das ist nebst den zahlreichen Vorteilen auch ein Nachteil einer derartig großangelegten, ausgezeichneten Arbeit. Austattung des Buches, Qualität der Abbildungen sind mustherhaft, in jedem Kapitel widerspiegelt sich eine absolut moderne chirurgische Auffassung. Der neuestens erschienene Band der Chirurgischen Operationslehre ist für sämtliche Chirurgen — ob jung oder alt — eine wertvolle, nützliche und notwendige Lektüre.

E. Mester

Spezielle Chirurgie für die Praxis

Band II/Teil 2: »Verdauungssystem II«

Herausgegeben von F. Baumgartl, K. Kremer und W. Schreiber

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 864 Seiten mit 470 Abbildungen. DM 458,—

Der 1969 erschienene 1. Teil des II. Bandes der Arbeit »Spezielle Chirurgie für die Praxis« befaßte sich mit den chirurgischen Problemen des oberen Abschnitts des Verdauungssystems. Der als Fortsetzung dieser großzügigen Arbeit 1972 publizierte Band II/2 beschäftigt sich mit der Chirurgie des Dünn- und Dickdarms, des Blinddarms, des Bauchfells, der rektalen und Analregion, des Retroperitoneums sowie mit der Chemotherapie der malignen Tumoren und der juristischen Begutachtung der eine Bauchoperation überstandenen Patienten. In der Arbeit nahmen außer W. Schreiber 22 berühmte Mitverfasser teil, und die einzelnen Kapitel enthalten nebst den grundlegenden, anerkannten Verfahren auch die Ergebnisse der allerneuesten Fortschritte. Diese letzterwähnten Methoden werden einer scharfen und realen Kritik unterworfen. Die Richtlinien der Verfasser sind die alltägliche Routinearbeit der allgemeinen chirurgischen Abteilungen und die dringenden Notzustände. Nach Erläuterung der Operationsindikationen ferner der pathologischen, physiologischen, pathophysiologischen, immunologischen und biochemischen Standpunkte, finden Nachbehandlung, Auswahl des adäquaten Eingriffs, Operationstaktik und die technischen Details eine ausführliche Besprechung. Intra- und postoperative Komplikationen, ihre Ursachen sowie ihre Vermeidungs- bzw. Behandlungsmöglichkeiten werden mit besonderer Sorgfalt behandelt. Schließlich sind der Rehabilitation und den sich neuestens stets häufiger meldenden juristischen Problemen separate Kapitel gewidmet. Die riesige zweibändige Arbeit enthält sämtliche zeitgemäße praktische gastroenterologische Kenntnisse, die älteren und jüngeren Chirurgen gleichfalls nützlich und vielleicht auch unentbehrlich sind. Der Monographie schließt sich ein reichliches Literatur- bzw. Sachverzeichnis an.

Das in hervorragender Ausstattung, mit anschaulichen Abbildungen bereicherte Werk kann sämtlichen auf diesem Gebiet tätigen Kollegen oder zumindest jeder chirurgischen Abteilung aufrichtig empfohlen werden.

E. Mester

Spezielle Frakturen und Luxationslehre

Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden

Band I/1

Gesichtsschädel

Bearbeitet von B. Spiessl und K. Schroll. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972. 213 Seiten mit 348 Abbildungen und 9 Tabellen. DM 164.—

Der I/1 Teil der von H. Nigst herausgegebenen fünfbändigen Arbeit »Spezielle Frakturen und Luxationslehre« befaßt sich mit den Verletzungen des Gesichtsschädels. Die in Zusammenarbeit mit gutbekannten Mitverfassern geschriebene und der Praxis dienende Arbeit gliedert sich in zwei größere Teile. Im ersten Teil werden auf 99 Seiten die grundlegenden Fragen der Diagnostik und Therapie besprochen, wozu sich ein den erste Hilfe leistenden und den die stationäre Einweisung ausführenden Arzt ansprechendes, der Röntgendiagnostik gewidmetes Kapitel gesellt. Das letzte Kapitel dieses Teiles behandelt die Grundprinzipien der konservativen und chirurgischen Therapie.

Der ausführliche, sich auf 106 Seiten erstreckende Teil berichtet über die zeitgemäße chirurgische Behandlung des Unterkiefers, der Gelenkfortsätze, des Jochbeins, der Maxilla sowie der Nasen- und Nebenhöhlen, mit besonderer Rücksicht auf die moderne stabile Osteosynthese.

Das mit 348 demonstrativen Abbildungen bereicherte Werk bietet sowohl den in der Praxis tätigen Ärzten, als auch den Spezialisten viele nützliche Ratschläge. Das lehrreiche, ausgezeichnet ausgestattete Buch ergänzt ein reichliches Literatur- und Sachverzeichnis.

E. Mester

Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie

Herausgeber: Frey, R., Hügin, W. und Mayrhofer, O. 3., korrigierte und erweiterte Auflage. 1072 Seiten mit 409 Abbildungen. Springer Verlag, Perlin – Heidelberg – New York, 1972. DM 148,—; US $ 47.00

Die Anästhesiologie ist als eines der jüngsten Fachgebiete der Medizin in seiner Bedeutung, Anerkennung und Einordnung noch lebhaft diskutiert. Über den Anästhesisten selbst und seine Aufgaben bestehen zum Teil eigenartige Auffassungen, an denen die in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedliche historische Entwicklung des Faches schuld sein mag. Diese Probleme zu lösen und die Lücken auszufüllen, ist der Zweck des vorliegenden Buches.

Das Lehrbuch ist in 6 Hauptteile gegliedert.

Im ersten Teil werden die Stellung der Anästhesiologie und die Aufgaben des Anästhesisten, ferner die wichtigsten geschichtlichen und chronologischen Daten der Anästhesie besprochen.

Der zweite Teil enthält die Grundlagen der Anästhesie: Anatomie des Respirationstraktes, Grundlagen der Atmungs-, Herz-, Kreislauf- und Nervenphysiologie, Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt, Pharmakologie der Narkose (Resorption, Verteilung im Blut und in den Geweben, Wirkung und Elimination der Narkotika. Im speziellen Teil werden die Inhalationsnarkotika, die injizierbaren Narkotika, zentralen Analgetika, Neuroleptika, Lokalanästhetika und Muskelrelaxantien besprochen.

Der dritte Teil wird der Praxis der Anästhesie gewidmet: Voruntersuchungen, Prämedikation, Lungenfunktionsdiagnostik, intravenöse Narkose, Inhalationsnarkose, Klinik der Muskelrelaxantien, Lokalanästhesie, extradurale Anästhesie, Spinalanästhesie, Atmung und Beatmung, Komplikationen und Gefahren der Anästhesie usw.

Der vierte Teil faßt die Fragen der Wiederbelebung zusammen: Definition, Bedeutung und Methoden, Organisation, Grenzsituation der Anästhesie und Wiederbelebung.

Im fünften Teil wird die Intensivtherapie erörtert: Definition, Funktion, Bedeutung, allgemeine Praxis (Infusions-, Inhalations- und Sauerstofftherapie, Tracheotomie, Bronchoskopie, postoperative Behandlung usw.).

Der Titel des sechsten Teiles ist: Anästhesist: das Verhältnis Patient – Anästhesist, Ausbildung, Anästhesist und das Recht, schließlich Fragen der Organisation.

Der Nachtrag befaßt sich mit der Morphin-Narkose, mit biotechnischen Meßverfahren, Augenkomplikationen usw.

An der Zusammenstellung dieses umfangreichen Werkes waren 77 Autoren beteiligt. Das Buch ist nicht nur ein Lehrbuch für den angehenden Facharzt für Anästhesie, sondern es gehört in die Hand jedes chirurgisch tätigen Arztes, der sich in diesem Nachschlagwerk über die Probleme der Anästhesie orientieren will.

M. Pásztor

CHIRURGIE BEI DIABETIKERN

von J. Lazarits, O. Alánt und *W. Kothe*

Da die Zahl zuckerkranker Menschen in allen hochentwickelten Ländern ständig ansteigt, ist auch mit einer Zunahme chirurgischer Eingriffe — besonders in der geriatrischen Chirurgie — zu rechnen. Anliegen des Buches ist es, allen an der Thematik interessierten Kollegen bei der vielschichtigen Problematik Hilfe zu leisten und die mitunter divergierenden Meinungen in der Literatur durch eigene praxisbezogene Erfahrungen auszurichten. In erster Linie beschäftigt sich das Werk mit der Vorbereitung, der Nachbehandlung sowie mit den Fragen der Narkose bei Operationen von Diabetikern. Das Buch macht den Leser neben den praktischen Fragen auch mit den neuesten Forschungsergebnissen bekannt.

In deutscher Sprache · Etwa 200 Seiten · 11 Abbildungen · 13 Tabellen · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest

VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT
Berlin

Eine Gemeinschaftsausgabe — vertrieben in der DDR, der BRD, in Österreich, in der Schweiz und in allen sozialistischen Ländern, ausgenommen Ungarn, vom Verlag Volk und Gesundheit, Berlin; in allen anderen Ländern von Kultura, Budapest

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1972. XII. 14. — Terjedelem: 9,75 (A/5) ív, 27 ábra, 6 (színes)

73.74442 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

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

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

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 24.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (1389 Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Le prix de l'abonnement est de $ 24.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 24.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

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

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

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

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
SLOVART A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription
Import Department
Denington Estate
Wellingborough, Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4—5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND

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

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

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

JAPAN

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

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo 1

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

RUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

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

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

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

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Tóth, I.—Temes, Gy.—Szmolenszky, T.—Röth, Erzsébet Török, B.: Über den Kammerfibrillations-Schwellenwert nach Vineberg—Sewellscher Operation beim Hund 97

Frang, D.—Berényi, M.—Végh, A.: Allopurinolbehandlung von Harnsäuresteinkranken 105

Gyurkó, Gy.—Bánhegyi, Judit—Lente, I.—Kovács, Judit: Effect on Patency of the Thromb-Endarteriectomy 113

Kustos, Gy.—Klujber, L.—Pilaszanovich, I.—Schäfer, J.—Koltai, I.: Urinary Peptide Hydroxyproline and Glycosaminoglycan Excretion during the Early Stage of Fracture Repair in Children 119

Besznyák, I.—Kis-Várday, Gy.: Über die neurogenen Tumoren des Mediastinums 127

Szemesi, I.—Hajós, E.: Harnweginfektion und pathologische Veränderungen des Harntransportsystems während der Schwangerschaft 147

Csépli, J.—Erdélyi, A.: Reactivity of the Uterine Arteries in the Rat during Oestrus and Pregnancy 153

Antal, Magdolna—Gergely, Z.—Bárdosi, Z.: Use of Diazepam for the Induction of Anaesthesia 165

Tarsoly, E.—Bucher, O.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchung der Callusbildung nach langdauernder Calcitoninverabreichung an Ratten 171

Rosdy, E.—Babics, A.—Pap, Gy.: Erfahrungen bei der chirurgischen Behandlung der Cushingschen Krankheit und des Connschen Syndroms 183

Recensiones 195

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIV * FASCICULUS 2

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1973

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: 1082 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ 1054 BUDAPEST, ALKOTMÁNY U. 21.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215-11448), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest 62, P. O. B. 149 Bankszámla: 218-10990) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 24.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (1389 Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 97—104 (1973)

Über den Kammerfibrillations-Schwellenwert nach Vineberg—Sewellscher Operation beim Hund

Von

I. Tóth, Gy. Temes, T. Szmolenszky, Erzsébet Röth und B. Török

Institut für Experimentelle Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. B. Török)
der Medizinischen Universität Pécs, Ungarn

(Eingegangen am 5. Januar 1972)

Bei 29 Hunden wurde nach Vineberg—Sewellscher Revaskularisation die Fibrillationsbereitschaft der Herzmuskulatur untersucht. Mit Hilfe der Fibrillations-Schwellenmessung konnte nachgewiesen werden, daß durch den Eingriff (Epikardiektomie + Stielimplantation der A. und V. mammaria int.) die Fibrillationsbereitschaft des Herzens dauerhaft herabgesetzt wird; die primäre Rolle in diesem Prozeß spielt die mit der Epikardiektomie verbundene partielle Denervation.

Unter den zwecks Besserung der Myokardischämie durchgeführten zahlreichen indirekten Revaskularisationsoperationen verspricht der Vineberg—Sewellsche Eingriff die besten Ergebnisse [4]. Die Wirksamkeit des Eingriffs wurde mit morphologischen und physiologischen Methoden experimentell kontrolliert [1, 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12].

Mit Hilfe der Fibrillations-Schwellenmessung können inbezug auf den Zustand des Myokards bestimmte Informationen gewonnen werden. Wie darauf Ragheb und Vineberg [3] hingewiesen haben, vermag die Epikardiektomie den Fibrillations-Schwellenwert auch allein zu steigern, d. h., daß sich die Fibrillationsneigung des Herzens herabsetzt. In einer vorangehenden Mitteilung vermochten auch wir über unsere nach akuter und chronischer Epikardiektomie ermittelten ähnlichen Beobachtungen zu berichten [7]. Im Falle akuter Epikardiektomie wurde der Fibrillations-Schwellenanstieg annehmbar durch die partielle Denervation verursacht, während nach chronischer Epikardiektomie außerdem der zahlenmäßigen Erhöhung der Interkoronaranastomosen eine Rolle zuzuschreiben war.

Da die von uns durchgeführte Vineberg—Sewellsche Operation aus zwei Komponenten (Epikardiektomie sowie Stielimplantation der A. und V. mammaria int.) besteht, schien es zweckmäßig, die Wirksamkeit der beiden Operationsetappen auch abgesondert zu prüfen. Im Laufe unserer Experimente trachteten wir auf die Frage eine Antwort zu erhalten, ob durch die in das Versorgungsgebiet des R. descendens ant. implantierte A. und V. mammaria int. die Kammerfibrillationsschwelle des Myokards — im Vergleich zu den Angaben der akuten und chronischen Epikardiektomie — beeinflußt werden.

Methodik

Die Untersuchungen fanden mit unserer vorangehend veröffentlichten Methode statt [8]. Als Kontrolle wurden unsere früheren, sich auf das Herz der intakten Tiere, sowie auf die verschiedenen Versuchsgruppen (nach akuter und chronischer Epikardiektomie bzw. nach denselben, mit akuter und verzögerter Ligatur kombinierten Eingriffen) beziehenden Angaben verwendet.

Zur Beurteilung des Effekts der VINEBERG—SEWELLschen Operation wurden die Fibrillations-Schwellenmessungen in folgender Kombination vorgenommen:

Gruppe I.: VINEBERG—SEWELLsche Operation (7 Hunde, 161 Meßdaten).

Aus der unter sterilen Verhältnissen im linken IV. Interkostalraum durchgeführten Thorakotomie wurde die VINEBERG—SEWELLsche Operation vorgenommen. In der Höhe des VI. Interkostalraums wurde die A. mammaria int. mitsamt ihrer Begleitvene und der umgebenden Weichteile durchgetrennt, sodann der zentrale Stumpf retrograd aus dem auf dem Sternum liegenden Bett herauspräpariert. In der Wand der linken Kammer, auf dem Versorgungsgebiet des R. descendens, in der mittleren Schicht des Myokards wurde mit Hilfe einer langen, dünnen Schere stumpf durchdringend von der Herzspitze in Richtung der Basis ein 4—5 cm langer Tunnel verfertigt; in diesen Tunnel wurde der herauspräparierte Gefäßstiel stufenweise eingezogen, darauf achtend, daß die innere Wand des Myokardtunnels und die interkostalen Seitenzweige des blutenden Gefäßes miteinander in Kontakt gelangen. Zunächst wurde das Stielende mit Nähten fixiert und die Thoraxwunde schichtenweise verschlossen.

Nach 4—6 Wochen wurden die Tiere nach intramuskulärer Vorbehandlung mit Pethidin, Promethazin und Hydergin mit Thiobarbital i. v. narkotisiert, sodann mit Sauerstoff-Äther-Gasgemisch intratracheal künstlich beatmet. Hierauf wurde nach vorangehender Succinylcholinverabreichung in IV. Interkostalraum die Rethorakotomie vorgenommen und serienweise Fibrillationsmessungen durchgeführt.

Gruppe II.: VINEBERG—SEWELLsche-Operation + akute Descendens-Ligatur (7 Hunde, 147 Meßdaten).

4—6 Wochen nach der vorbereitenden Operation wurde die Rethorakotomie vorgenommen und der R. descendens ant. unmittelbar unter dem Ursprung des R. septalis unterbunden. Hiernach wurden die Auswirkungen der akuten Ligatur registriert und die Messungen durchgeführt.

Gruppe III.: VINEBERG—SEWELLsche Operation + verzögerte Descendensligatur (15 Hunde, 202 Meßangaben).

Bereits im Laufe der vorbereitenden Operation wurde ein Nylonfaden locker um den R. descendens geschlungen und die Enden des Fadens außerhalb der Brusthöhle, mit Hilfe eines Kunststoffknopfes subkutan fixiert. 3—4 Wochen nach der Operation wurde der Knopf freigelegt, der Nylonfaden straff gezogen und dadurch der R. descendens verschlossen. Hiernach wurden die auf die Ligatur folgenden EKG-Veränderungen registriert. Die Fibrillations-Schwellenwertmessungen fanden bei den überlebenden Tieren nach 4—6 Wochen nach der Rethorakotomie statt.

Die Fibrillationsschwelle wurde bei jeder Gruppe auf identische Weise bestimmt:

Die voneinander 10 mm entfernten bipolaren Nadelelektroden wurden in bestimmte Stellen des Myokards gestochen und darauffolgend der durch das Oszilloskop gesteuerte Stimulator eingeschaltet. Nach Einstellung der entsprechenden Retardationszeit auf dem Oszilloskop (Intervall zwischen R-Welle und der vulnerablen Periode) konnte durch langsame Steigerung

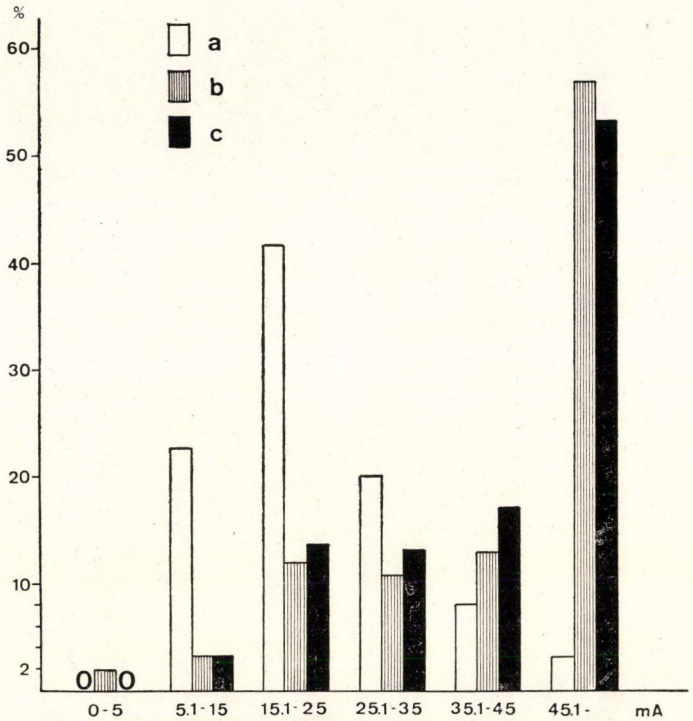


ABB. 1. Fibrillationsschwelle. a. Kontrollgruppe, b. nach chronischer Epikardiektomie; c. nach VINEBERG—SEWELLscher Operation

der Intensität des Stimulatorimpulses ein gewisser mA-Wert erreicht werden, bei dem sich die Kammerfibrillation auslöste. Dieser Wert ist die für den gegebenen Herzmuskelpunkt charakteristische Fibrillationsschwelle.

Die entstandene Kammerfibrillation wurde mittels Elektroschock unverzüglich behoben. Nachdem sich die Herzfunktion normalisiert hat, wurden an den verschiedenen Punkten der Herzmuskulatur weitere bzw. mehrmals wiederholte Messungen vorgenommen.

Die im Laufe der Messungen ermittelten Angaben wurden in willkürlich gewählte mA-Bereiche eingeteilt und auf Säulendiagrammen in prozentueller Verteilung dargestellt.

Ergebnisse

Nach VINEBERG—SEWELLscher Operation hat sich die Fibrillationsbereitschaft des Herzens — im Vergleich zu den Normalangaben — ausdrücklich vermindert (Abb. 1). Hierauf weist, daß sich die ermittelten Fibrillations-Schwellenwerte in Richtung der höheren mA-Bereiche verschoben haben und in mehr als 1/3 der Fälle auf den Bereich über 45 mA fielen.

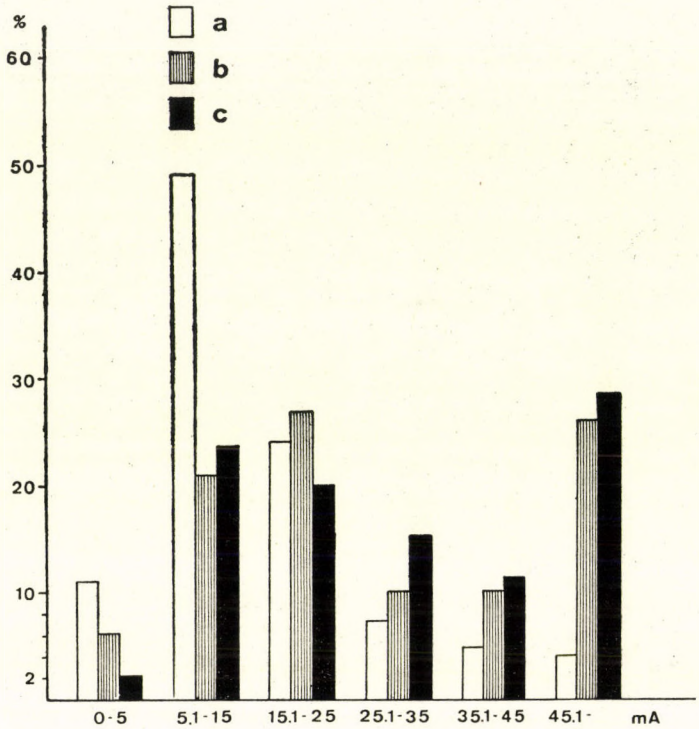


ABB. 2. Fibrillationsschwelle. a. nach akuter Descendensligatur; b. nach akuter Epikardiektomie + Descendensligatur; c. nach VINEBERG—SEWELLscher Operation + akuter Descendensligatur

Aus der Nebeneinanderstellung der nach chronischer Epikardiektomie und nach der VINEBERG—SEWELLschen Operation ermittelten Meßangaben stellt es sich heraus, daß in Hinblick auf die Wirkung zwischen den beiden Eingriffen kein wesentlicher Unterschied besteht. Die Angaben der Tabelle I zeigen weiterhin, daß die Verschiebung der Angaben in Richtung der höheren Werte in der Gruppe mit chronischer Epikardiektomie etwas größeren Ausmaßes ist, als nach der VINEBERG—SEWELLschen Operation, der Unterschied ist aber nicht signifikant.

In den Gruppen, in denen eine mit Ligatur kombinierte Operation stattfand, können verständlicherweise nur die Angaben der überlebenden Tiere erläutert werden. Diese beiden Gruppen zeigen deshalb annehmbar ein günstigeres Bild, als das auf die Gesamtzahl der Tiere charakteristisch sein würde, da während der Ligatur infolge spontaner Fibrillation bzw. später wegen kardialer Insuffizienz ein Teil der Tiere verendete.

In den Fällen, in denen 4—6 Wochen nach der VINEBERG—SEWELLschen Operation eine akute Descendensligatur verfertigt wurde und die Messungen unverzüglich stattfanden, läßt sich im Vergleich zur Kontroll-

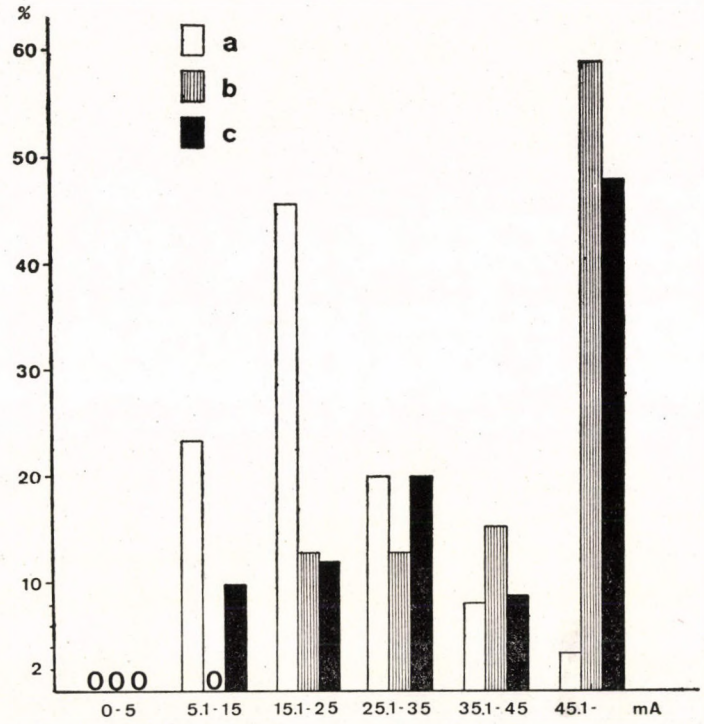


ABB. 3. Fibrillationsschwelle. a. Kontrollgruppe; b. nach chronischer Epikardiektomie + chronischer Descendensligatur; c. nach VINEBERG—SEWELLscher Operation + chronischer Descendensligatur

gruppe mit akuter Descendensligatur eine bedeutende Verschiebung der Angaben in Richtung der höheren mA-Bereiche beobachten (Abb. 2). Aus Abb. 2 kann außerdem abgelesen werden, daß die höheren Fibrillationsschwellen in erster Linie mit der Wirkung der Epikardiektomie zusammenhängen, da ja die Meßergebnisse dieser beiden Gruppen nahezu übereinstimmen.

Auf Wirkung der retardierten Descendensligatur war sowohl nach Epikardiektomie, als auch nach VINEBERG—SEWELLscher Operation die Anhäufung der Meßwerte in den höheren mA-Bereichen bzw. in der Hälfte der Fälle im Bereich über 45 mA zu registrieren. Diese Gestaltung der Angaben spricht dafür, daß die Tiere gegenüber den auf Koronarverschluß folgenden Innervationsstörungen in bedeutendem Maße geschützt sind.

Besprechung

Die von uns durchgeführte experimentelle VINEBERG—SEWELLsche Operation besteht aus zwei verschiedenen Komponenten. Einerseits wurde das Epikardium von der Oberfläche beider Kammern mechanisch abgetrennt; dieses Vorgehen hatte zweifelsohne den Abriß oder die Entfernung einiger Fasern des die Herzinnervation beeinflussenden vegetativen Nerven-



ABB. 4. Mikroskopische Aufnahme eines epikardiektomierten Herzens. Die Muskelfasern haben mit dem kapillarreichen perimyokardialen Granulationsgewebe einen engen Kontakt

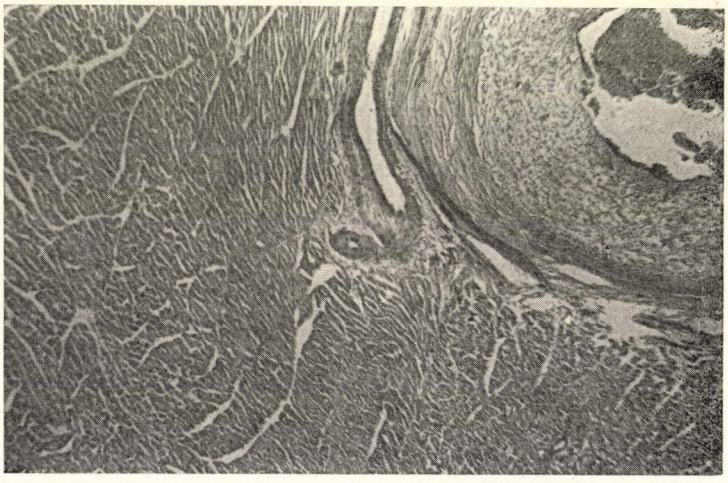


ABB. 5. Histologisches Bild einer implantierten A. mammaria. Das injizierte Kontrastmittel ist sowohl in der implantierten Arterie, als auch in den kleineren Gefäßen zu beobachten

systems zur Folge. Als Ergebnis dieses Eingriffes entwickelte sich ein locker gefasertes, kapillarreiches perimyokardiales Granulationsgewebe (Abb. 4). Anderseits entstand durch Einpflanzung der Arterie und ihrer Seitenzweige in die Wand der linken Kammer, eine echte kollaterale Verbindung; die partielle nutritive Rolle dieser Gefäße ist indessen laut der Literaturangaben und auch unserer Untersuchungen unzweifelhaft (Abb. 5).

Angesichts des Gesagten schien es zweckmäßig, die Frage zu untersuchen, welchem Faktor in der günstigen Gestaltung der Fibrillationsbereitschaft die bedeutendere Rolle zufällt. Anhand der Analyse unserer Angaben konnte festgestellt werden, daß die Meßdaten der epikardiektomierten und der mit dem VINEBERG—SEWELLschen Verfahren operierten Gruppen eine weitgehende Ähnlichkeit zeigen. Demnach scheint die Folgerung begründet zu sein, daß in der günstigen Gestaltung der Fibrillationsbereitschaft nicht der Revaskularisationseffekt die Leitrolle spielt. Die verminderte Irritabilität des Herzens gegenüber die geregelten äußeren elektrischen Impulse ist wahrscheinlich eher der im Laufe der Epikardiektomie entstandenen partiellen Denervationswirkung als der gesteigerten mammario-koronären Gefäßanastomose zuzuschreiben. Für die in der epikardiektomierten und der Descendensligatur-Gruppe beobachteten etwas höheren Fibrillationsschwelle war annehmbar der Faktor verantwortlich, daß die Proportion der nicht oder nur weniger reizbaren, narbigen, fibrotischen Gebiete in diesen Gruppen zweifelsohne höher lag. Diesem Umstand zufolge befindet sich unter den in das Myokard gestochenen, die äußeren Reizimpulse übermittelnden bipolaren Elektroden proportional weniger zur Reizleitung geeignetes Muskelgewebe, so daß derselbe Effekt nur durch Steigerung des Impulses erreicht werden kann. Aus dieser Angabe sowie der Nebeneinanderstellung der makroskopischen und histologischen Untersuchungsergebnisse ergibt sich die Konklusion, daß bei der von uns durchgeführten VINEBERG—SEWELLschen Operation die Epikardiektomie die wichtigste Komponente darstellt, da sie konsekutiv die dauerhafte Verminderung der Fibrillationsbereitschaft bewirkt. Was dagegen die Funktion der Mammaria-Koronaranastomosen anbelangt, dürfte die Tatsache, daß die anläßlich von Testligaturen häufig beobachtete narbige Myokarddegeneration mit Hilfe des VINEBERG—SEWELLschen-Implantats größtenteils zu eliminieren war, ebenfalls als vorteilhaft bewertet werden.

Literatur

1. DIXON, M. E., FRANK, J. W., DOBELL, A. R. C.: J. thorac. cardivasc. Surg. **47,** 620 (1964).
2. PHIBBS, C. M., LEVY, L. M., MACLEAN, L. D.: Surg. Gynec. Obstet. **109,** 216 (1959).
3. SAMIR RAGHEB, VINEBERG, A.: Surgery **55,** 293 (1964).
4. SEWELL, W. H.: Surgery for acquired coronary disease. Thomas, Springfield 1967.
5. SHUMWAY, N. E., JOHNSON, J. A., STIRCH, R. J.: J. thorac. Surg. **34,** 643 (1957).
6. TEMES, GY., TÓTH, I., TÖRÖK, B.: Z. exp. Med. **3,** 2 (1970).
7. TÓTH, I., TÖRÖK, B.: Thoraxchirurgie **16,** 220 (1968).
8. TÖRÖK, B., ÖRKÉNYI, J., PAPP, I., TÓTH, I.: Kísérl. Orvostud. **19,** 71 (1967).
9. TÖRÖK, B., TÓTH, I.: Thoraxchirurgie **16,** 227 (1968).
10. TÖRÖK, B., RÖTH, E., TEMES, GY., TÓTH, I., SZMOLENSZKY, T.: Z. exp. Chir. **3,** 272 (1970).
11. TURNBALL, A. D., MACLEAN, L. D., DOBELL, A. R. C.: J. thorac. cardivasc. Surg. **50,** 842 (1965).
12. VANTYN, R. A., MACLEAN, L. D.: Amer. J. Physiol. **201,** 457 (1961).

Changes in the fibrillation threshold after Vineberg—Sewell revascularization in the dog

I. Tóth, Gy. Temes, P. Szmolenszky, E. Röth, and B. Török

The fibrillation threshold of the myocardium following revascularization according to Vineberg—Sewell has been studied on 29 dogs. The intervention (epicardiectomy with internal mammary artery and vein pedicle flap) was found permanently to reduce the susceptibility to fibrillation. The phenomenon is ascribed to the partial denervation connected with epicardiectomy.

Изменения порога мерцания желудочков после операций по методу Vineberg—Sewell-a у собак

И. Тот, Д. Темеш, Т. Смоленски, Э. Рёт и Б. Тёрёк

Авторы изучали на 29 собаках мерцательную способность сердечной мышцы после операций по реваскуляризации методом Vineberg—Sewell-a. При помощи измерения порога мерцания удалось выявить, что операция (эпикардиектомия и имплантация на стебле внутренней артерии и вены молечной железы прочно снижает склонность сердца к меруанию. При этом явлении первичную роль играет частичная денервация, связанная с эпикардиектомией.

Dr. Imre Tóth
Dr. Gyula Temes
Dr. Tamás Szmolenszky
Dr. Erzsébet Röth
Dr. Béla Török

H—7643 Pécs, Postfach 99, Kísérletes Sebészeti Intézet, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 105—111 (1973)

Allopurinolbehandlung von Harnsäuresteinkranken

Von

D. Frang, M. Berényi und A. Végh

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

(Eingegangen am 24. Januar 1972)

Die neuesten Erfahrungen mit der peroralen Behandlung der Harnsäuresteine werden erläutert. Im Interesse der Steigerung der steinlösenden Wirkung der Zitratgemische kam bei Steinkranken mit erhöhter Serum-Harnsäurekonzentration oder gesteigerter Tages-Harnsäureausscheidung die Harnsäuresynthese hemmende Verbindung Allopurinol zur Anwendung. Die Kombination hat sich als vorteilhaft erwiesen.

Die Anwendung der Zitratgemische mit unterschiedlicher Zusammensetzung zur Lösung und Prophylaxe der Harnsäuresteine ist in den letzten Jahren ein alltägliches Verfahren geworden [2, 9]. Auch wir haben sowohl mit der Eisenbergschen Lösung, als auch mit dem ähnliche Bestandteile enthaltenden Uralyt-U genannten Granulat (Madaus) in zahlreichen Fällen erfolgreiche Steinlösungen durchgeführt [3].

Obwohl sich die erwähnten harnalkalisierenden Verbindungen als auch Alleinmedikamente zur Lösung und Prävention der Harnsäuresteine eignen, ist die Herabsetzung der Harnsäureausscheidung ebenfalls eine unbedingt zu berücksichtigende Möglichkeit. Die mit diätetischen Beschränkungen erreichbaren Ergebnisse sind bescheiden, so daß die strenge Diät ihre Bedeutung verloren hat [4]. Vielversprechender scheint dagegen das die Xanthinoxydase hemmende Medikament, Allopurinol (Zyloric Tablette, Welcome), mit dessen Hilfe die Harnsäureausscheidung im Verlauf von 24 Stunden auf die Hälfte bzw. auf ein Drittel herabgesetzt werden kann.

Vor 7—8 Jahren fand das Medikament in erster Linie zur Herabsetzung der Hyperurikämie von Gichtkranken eine erfolgreiche Anwendung, nach einiger Zeit wurde es sodann auch in die Therapie der Harnsäuresteinkranken eingeführt; das Indikationsgebiet bildeten Fälle mit erhöhtem Serum-Harnsäurespiegel [1, 7]. Holländer [8] berichtete 1968 anhand von 10 Fällen (Gicht- und Harnsäuresteinkranken) über die vorteilhafte prophylaktische Wirkung von Allopurinol.

Wirkungsmechanismus des Allopurinols

Durch Allopurinol — eine Isomerverbindung des Hypoxanthins — wird die Xanthinoxydase gelähmt und auf diese Weise die Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure gehemmt. Ein Teil des Allopurinols

wird zu Alloxanthin oxydiert, welches auf Xanthinoxydase ebenfalls stark hemmend einwirkt [11]. Durch Allopurinol werden der Harnsäurespiegel des Serums und folglich auch die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Harnsäure herabgesetzt. Parallel damit erhöht sich zwar auch die Hypoxanthin- und Xanthinmenge im Harn, über eine, infolge dieser Erscheinung entstandene Xanthin-Steinbildung waren aber in der einschlägigen — etwa 7—8jährigen — Literatur keine Angaben vorzufinden. Eine zuverläßliche Erklärung dafür liefert die mittels Modellversuchen bestätigte Tatsache, daß nämlich die Wasserlöslichkeit von Xanthin dreimal und die von Hypoxanthin dreißigmal höher ist als die von Harnsäure.

Klinische Erfahrungen

Angesichts dessen, daß der Wirkungsmechanismus der Zitrattherapie und der des Allopurinols voneinander vollkommen unabhängig ist, erwarteten wir anhand der Summierung der beiden Wirkungen einen rascheren Verlauf des Steinlösungsprozesses und eine wirksamere Prävention. Im Interesse der Untersuchung dieser Korrelation wurden bei unseren Harnsäuresteinkranken der Serum-Harnsäurespiegel und die Tagesmenge der mit dem Harn ausgeschiedenen Harnsäure sorgfältig registriert. Um störende Nebenwirkungen zu vermeiden, erhielten unsere Patienten vor und während der Laboratoriumsuntersuchungen keinerlei andere Medikamente. Der zu den 24stündigen Bestimmungen nötige Harn wurde in ein Lithiumcarbonat enthaltendes Gefäß gesammelt. Als pathologisch wurden Serum-Harnsäurewerte über 5,5 mg% [bei Frauen] bzw. 6,0 mg% [bei Männern] und Harn-Harnsäurewerte über 0,8 g betrachtet. In Tabelle I sind die Angaben von 100 Patienten dargestellt (Tab. I). Das Interessante ist, daß ein erhöhter

Tabelle I

Se-Harnsäurekonzentration und 24stündige Harnsäureausscheidung

Gruppe	Se-Harnsäurekonzentration	24stündige Harnsäureausscheidung	Männer	Frauen	Insgesamt
I	1+	3+	22	6	28
II	1+	4+	15	4	19
III	2+	3+	9	4	13
IV	2+	4+	28	12	40
Insgesamt			74	26	100

1+ = hohe Serumkonzentration
2+ = normale Serumkonzentration
3+ = hohe Harnsäureausscheidung
4+ = normale Harnsäureausscheidung

Serum-Harnsäurespiegel nur bei 47% der Harnsäuresteinkranken vorzufinden war und die Prozentzahl jener Patienten, bei denen die 24Stunden-Harnsäureausscheidung über der Norm lag, nur 41% beträgt. Die Anwendung der Allopurinoltherapie ist indessen in erster Linie bei den Patienten zweckdienlich, bei denen die 24stündige Harnsäureentleerung über dem Grenzwert von 0,8 g liegt.

Dosierung

Das Allopurinol wurde in Form von Zyloric®-Tabletten verabreicht. Die Initialdosen betrugen 4—6 Tabletten (400—600 mg) pro Tag, nach 6—8 Tagen wurden sodann Erhaltungsdosen — im allgemeinen 3 Tabletten (300 mg) pro Tag — verabfolgt.

Die Maximaldosis von Allopurinol beläuft sich auf 800 mg, während die minimale Tagesdosis 100 mg ausmacht. Das Ziel der Behandlung ist die Herabsetzung des erhöhten Serum-Harnsäurespiegels bzw. der Tages-Harnsäureausscheidung auf das Normalniveau (unter 5 mg% bzw. 0,5 g). An unserer Abteilung hat sich die Kur auch in Fällen als wirksam erwiesen, in denen erhöhte Serum-Harnsäurekonzentration und normale Ausscheidung bzw. normale Serumkonzentration und erhöhte Harnsäureausscheidung vorlagen.

Tabelle II veranschaulicht die Harnsäurewerte von 10 Patienten und die auf Wirkung der Allopurinol-Therapie eingetroffenen Änderungen. Wie

TABELLE II

Allopurinol-Wirkung

Nr.	Vor der Allopurinolbehandlung		Allopurinol-Dosis (Tabl.)	Nach Allopurinolbehandlung				RN-Wert (mg%)
				3—4 Tage		7 Tage		
	Se-Harnsäure (mg%)	24stündige Harnsäure-ausscheidung (g)		Se-Harnsäure (mg%)	24stündige Harnsäure-ausscheidung (g)	Se-Harnsäure (mg%)	24stündige Harnsäure-ausscheidung (g)	
1	5,3	0,9	4×1	2,8	0,7	2,6	0,3	—
2	6,5	1,3	3×1	3,8	0,7	2,7	1,0	—
3	9,2	0,7	4×1	4,4	0,7	4,4	0,7	48
4	6,4	0,7	4×1	5,2	0,3	5,0	0,4	46 38
5	11,0	2,6	5×1	5,0	0,8	4,8	0,7	70 34
6	13,0	1,5	5×1	5,4	0,6	5,1	0,4	—
7	5,4	0,6	3×1	2,2	0,3	2,9	0,2	—
8	10,0	2,3	4×1	6,9	0,8	5,6	0,7	—
9	8,1	0,9	3×1	4,8	0,6	3,7	0,4	—
10	9,0	1,4	3×1	5,9	0,8	5,3	0,6	—

ersichtlich, normalisierten sich die Serum- und Harnsäurewerte bereits am 3.—4. Tag der Medikation. Am Ende der ersten Behandlungswoche waren annähernd identische Werte zu erhalten.

Durch die gemeinsame Verabreichung von Allopurinol und Zitratgemisch konnte eine Verkürzung der Lösungsdauer der Harnsäuresteine erreicht werden (8—11 Wochen). Parallel mit der Verminderung bzw. Normalisierung der Harnsäureausscheidung, hört auch die das Nierenparenchym schädigende Wirkung der Hyperurikämie auf. An unserer Klinik findet das Medikament seit 3 Jahren eine erfolgreiche Anwendung: Im Laufe dieser Zeit konnten in sämtlichen Fällen die Normalisierung des Serum-Harnsäurespiegels bzw. der Tages-Harnsäureausscheidung erzielt werden. Die Verminderung der erwähnten Parameter ist die Funktion des Ausgangswertes: Je höher die Harnsäurekonzentration, desto hochgradiger ist auch die Konzentrationsverminderung.

Nebenwirkungen meldeten sich nur in 3 Fällen in Form eines Exanthems bzw. milder gastrointestinaler Beschwerden.

Die therapeutischen Indikationen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

a) *Steinlösung*

erhöhter Serum-Harnsäurespiegel erhöhte Harnsäureausscheidung	*Zitratgemisch + Allopurinol*
normaler Serum-Harnsäurespiegel erhöhte Harnsäureausscheidung	milde Diätbeschränkung
erhöhter Serum-Harnsäurespiegel normale Harnsäureausscheidung	Sicherung einer Tages-Harnmenge von 1,5 l.
normaler Serum-Harnsäurespiegel normale Harnsäureausscheidung.	*Zitratgemisch*, leichte Diätbeschränkungen, Sicherung einer Tages-Harnmenge von 1,5 l.

b) *Prävention*

Insofern der Serum-Harnsäurespiegel und/oder die 24stündige-Harnsäureausscheidung über der Normalgrenze liegen, empfiehlt sich die intermittierende Verabfol gungvon Allopurinol- und Zitratgemisch, d. h., daß auf eine 3—4wöchige Allopurinol-Kur nach 1wöchiger Pause eine 3—4wöchige Zitrat-Kur folgt. Im Falle normaler Harnsäurewerte wird nur das Zitratgemisch verabreicht. Die Diätvorschriften sind nicht streng, ausschließlich

der Konsum der tierischen Eiweiße — vor allem der besonders purinhaltigen Nahrungsmittel (Niere, Leber, Bries usw.) — wird beschränkt. In bezug auf die Flüssigkeitsaufnahme wird darauf geachtet, daß die Tagesdiurese anderthalb Liter erreiche.

Selbstverständlich bestreben wir, ob es sich um eine Steinlösung oder eine mit prophylaktischem Zweck angewandte Kur handelt, die eventuell bestehende Infektion mit den zur Verfügung stehenden Antibiotika bzw. Sulfonamiden zu bekämpfen.

Ergebnisse

Die Anzahl unserer Patienten, die im Laufe von 3 Jahren eine mit der Zitrat-Kur (gleichzeitig oder intermittierend) kombinierte Allopurinol-Behandlung erhielten, beträgt 83. Die der Diagnose entsprechende Verteilung war wie folgt:

Steinlösung	19	Fälle
Steinprävention	56	”
Nierensand	8	”

In 18 Fällen war die Steinlösung erfolgreich; die kürzeste Lösungsdauer machte 8 Wochen aus, die längste erstreckte sich auf 11 Wochen. Abb. 1. und 2. veranschaulichen einen erfolgreichen Steinlösungfall.





Abb. 1. Intravenöses urographisches Bild vor der Verabreichung der mit Zitratgemisch kombinierten Allopurinol-Kur. Ein das Pyelum ausfüllender, aus 3 Teilen bestehender negativer Stein

Abb. 2. Pyelogramm der auf Abbildung 1 ersichtlichen Niere 10 Wochen nach Behandlungsbeginn: Die Steine haben sich aufgelöst

Allopurinol wurde in sämtlichen Fällen in Kombination mit dem Zitratgemisch verabreicht. Ein Steinlösungsversuch blieb wegen der mit Antibiotika unbeeinflußbaren Pyurie, erfolglos.

Die Steinpräventionsbehandlung bestand in jedem der 56 Fälle aus intermittierend angewandter Allopurinol bzw. Zitrat-Kur. Eine spontane Steinentfernung spielte sich nur in 1 Fall ab, der Patient nahm aber die Medikamente unregelmäßig ein.

Die Nierensandentleerung hörte 24 Stunden nach dem Beginn der Allopurinol—Zitratkur in sämtlichen Fällen auf.

In den letzten 2—3 Jahren haben sich unsere therapeutischen Ergebnisse — Dank der Anwendung von Allopurinol — weiter gebessert und auch die Prävention wurde wirksamer. Die Zahl der erfolglosen Steinlösungen nahm stufenweise ab, im Hintergrund dieser Fälle stand stets irgendeine Komplikation (Nierenverschluß, akute Pyelonephritis).

Was die Ätiopathologie der Nierensteine anbelangt, stehen uns die ausgedehntesten Kenntnisse in bezug auf die Harnsäuresteine zur Verfügung. In komplikationsfreien Fällen verspricht ihre medikamentöse Lösung einen sicheren Erfolg. Im Laufe eines knappen Jahrzehnts hat sich unsere Auffassung in Hinblick auf die Behandlung der Harnsäurestein-Kranken grundsätzlich geändert. Damals bedeutete die Anwesenheit eines großen Harnsäuresteines — welcher sich gerade seiner Größe wegen aus dem Nierenhohlsystem nicht entleeren konnte — eine Operationsindikation. Heute wird, vorausgesetzt, daß keine akute operative Entfernung erforderlich ist, derselbe Stein mittels peroraler Medikation aufgelöst.

Literatur

1. Anderson, E. E., Rundles, R. W., Silberman, H. R., Metz, E. N.: J. Urol. (Baltimore) **97,** 344 (1967).
2. Eisenberg, H., Connor, T. B., Howard, J. E.: J. clin. Endocr. **15,** 503 (1955).
3. Frang, D., Berényi, M., Babics, A., Ruszinkó, B., Kottász, S.: Orvosképzés (Budapest) **44,** 199 (1969).
4. Frang, D., Berényi, M., Babics, A.: Orv. Hetil. **110,** 2869 (1969).
5. Gáspárdy, G., Mituszova, M.: Rheum. Balneol. Allerg. **8,** 243 (1967).
6. Götz, F., Wölfer, E., Császár, J., Váry, L.: Orvosképzés **3,** 152 (1968).
7. Harbaugh, J. H.: J. Urol. (Baltimore) **100,** 412 (1968).
8. Holländer, E.: Orv. Hetil. **109,** 2272 (1968).
9. Müller, G. W.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **20,** 1749 (1965).
10. Rundles, R. W., Metz, E. N., Silberman, H. R.: Ann. intern. Med. **64,** 229 (1966).
11. Rundles, R. W., Silberman, H. R.: Ann. intern. Med. **60,** 717 (1964).
12. Scott, J. T., Hall, A. P., Grahame, R.: Brit. med. J. **2,** 321 (1966).
13. Scultéty, S., Balogh, E.: Z. Urol. Nephrol. **60,** 843 (1969).
14. Sobrinho-Simoes, J.: J. Lab. clin. Med. **65,** 665 (1965).

Allopurinol in the treatment of uric acid calculi

D. Frang, M. Berényi and A. Végh

Recent observations concerning the conservative treatment of uric acid calculi are described. In order to enhance the litholytic action of the usual citrate compounds, allopurinol, a drug which inhibits uric acid synthesis, has been applied whenever the urate level was found to be elevated in the blood of calculous patients, further, when urinary uric acid output appeared to be excessive. The treatment has proved advantageous.

Применение аллопуринола в терапии больных с мочекислым нефролитиазом

Д. ФРАНГ, М. БЕРЕНИ и А. ВЕГ

Обсуждаются новые наблюдения, следанные в связи с пероральным медикаментозным лечением больных с уратными. Для повышения растворяющего камни действия примененных до сих пор цитратных смесей, авторы использовали аллопуринол (таблетки Цилорик), ингибитор синтеза мочевой кислоты, у таких больных с каменями, у которых исследования выявили в сыворотке повышенный уровень мочевой кислоты или более высокое суточное выделение мочевой кислоты. На основе своих наблюдений авторы считают, что эта комбинация лекарств является очень полезной.

Dr. Dezső Frang
Dr. Mihály Berényi
H — 1082 Budapest, Üllői út Urológiai Klinika, Ungarn

Dr. Attila Végh
H — 1135 Budapest, Szabolcs u. 33. OTKI, Urológia, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, tomus 14 (2), pp. 113—117 (1973)

Effect on Patency of the Length of Thrombendarteriectomy

By

GY. GYURKÓ, Judit BÁNHEGYI, I. LENTE and Judit KOVÁCS

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

(Received February 17, 1972)

The correlation between the length of intimectomized vascular segments and the frequency of obstruction has been studied in 18 dogs subjected to a 50% narrowing of the outflow tract. The frequency of occlusion increased in proportion to the length of the intimectomized segment so that thrombendarteriectomies over shorter segments seem to have a better chance of success. Although surgical results were equal irrespective of whether the intact aorta of dogs was closed with direct suture or patch graft, the latter method is preferable when dealing with sclerotic human arteries of similar dimensions, less amenable to being sutured.

Introduction

Opinions are divided regarding the method of choice for reconstructive arterial surgery. It is held by the majority of workers that thrombendarteriectomy is more promising if a short segment is occluded [1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 12] and that bypass should be preferred in cases of longer obstruction. On the other hand, IRVINE and WILLIAMS [7] found that results were not essentially influenced by the length of the thrombendarteriectomy. The final results of femoro-popliteal interventions of this kind are not significantly different either they extend to vascular portions shorter or longer than 10 cm or, else, involve the entire affected segment (patency, 78%, 72% and 67%, respectively). According to DOYLE [3], the length of thrombendarteriectomy is not the exclusively decisive factor: if, by increasing it, a better desobstruction of the vessel can be achieved, an extension of the incision is desirable. PILCHER et al. [9] expect better results if thrombendarteriectomy of the iliac artery is extended to the distal segment.

Considering that the success of the operation depends on a number of factors which it would be difficult to examine one by one, the present experiments were designed to study the correlation between length and patency of the intimectomized vascular segment. With a view to imitating the lesion of the outflow tract, half of the terminal branches of the abdominal aorta were ligated: such lesions are frequent in clinical practice; besides, occlusion would presumably not have ensued under normal conditions of outflow [4]. After longitudinal incisions of 3, 5 and 7 cm having been made on the abdominal aorta of the animals, the intima was removed over stretches of 2, 4 and 6 cm, but left intact in another group of animals.

Material and method

Eighteen middleweight dogs of both sexes were used. The animals were pretreated with morphine and anaesthetized with barbital. The abdominal aorta was isolated from median laparotomy; the right iliac artery was then ligated below the bifurcation and the left hypogastric artery at its origin, both by means of a thick silk thread. A 50% elimination of the distal vessels was thus achieved. The control group consisted of 6 animals; they were subjected to 3, 5 or 7 cm long arteriotomy on the anterior wall of the clamped aorta in two animals each. The other group contained 12 animals: the length of aortotomy amounted to 3 cm in four, to 5 cm in four and to 7 cm in the last four animals. They were intimectomized over 2, 4 and 6 cm stretches respectively. Fifty percent of the incisions were closed with sutures and 50% with polyester patches in both the intimectomized and the control animals. 4—5—0 polyester thread was used for the running sutures and the adhesive Histoacryl-N-blau® for the sealing of intimal edges and instead of suturing. The posterior parietal peritoneum and the abdominal cavity were then closed. Postoperative treatment was as usual.

Femoral pulsation was recorded and at its cessation the animals were killed; they were also sacrificed if displaying symptoms of grave ischaemia. Aortography was made at the time of killing, between the 2nd and the 180th day. At necropsy the circumference of the aorta was measured both at the site of the intervention and around its ntact segment.

Results

Despite impairment of the outflow tract the vessel remained invariably patent in all members of the control group (Table I).

Intimectomy of 2 cm length left the aorta patent in all of the 4 animals. Intimectomy over a length of 4 cm left the vessel patent in 2 and caused occlusion in likewise 2 animals, while only one of the four aortas remained open after an intimectomy of 6 cm in length. Occlusion ensued within the first 10 days and (except in a single case) gave rise to severe ischaemia.

It is evident from Table II that, as regards outcome, it made no difference whether the wounds were closed by suture or patch graft. All vessels with intact intima remained patent, while occlusion was equally frequent after intimectomy by whichever of the two methods the wound had been closed. Histoacryl-N-blau proved to be suitable for the immobilization of distal intima borders (Fig. 1) and for the sealing of longitudinal sutures (Fig. 2).

TABLE I

Length of closure (cm)	With intact intima		After intimectomy	
	Patent	Obstructed	Patent	Obstructed
	Number of cases			
3	2	0	4	0
5	2	0	2	2
7	2	0	1	3



Fig. 1

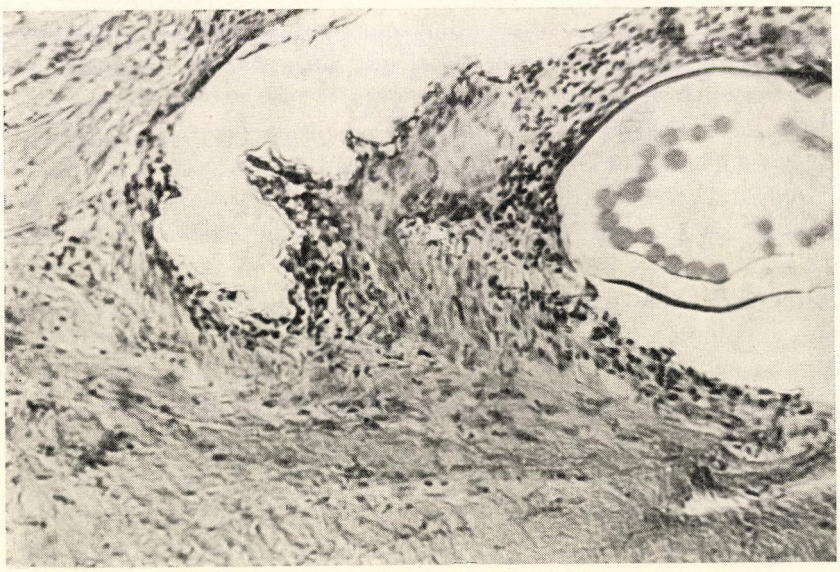


Fig. 2

TABLE II

Method of closure	Patch graft		Suture	
	Patent	Obstructed	Patent	Obstructed
	Number of cases			
Without intimectomy	3	0	3	0
After intimectomy	3	3	3	3
Total number of cases	6	3	6	3

Discussion

Although it is held by most surgeons that thrombendarteriectomy is chiefly indicated if the vascular occlusion involves a short segment, literary data are contradictory as regards the correlation between the length of the intimectomized segment and the probability of renewed occlusion. Since the problem usually arises in connection with a constriction of the outflow tract, the present experiments were carried out under similar conditions by producing a 50% diminution of outflow. These experiments may be regarded as the production of a model of open thrombendarteriectomy. The present results are in harmony with the findings of the majority of investigators, in that a direct correlation exists between the length of the intimectomized segment and the occurrence of occlusion. In other words, shorter segments have a better chance of remaining patent. Since, whatever its length, arteriotomy alone did not increase the frequency of occlusion, the length of the intimectomized segments appeared to be responsible for the increased number of obstructions. Therefore, the endarteriectomy should be made over the possibly shortest portions of the vessel and must not be elongated unless a repair of the outflow or inflow path makes it imperative.

As regards the method of closure, no difference was observed in the present experiments between suturing and patch grafting. A simple running suture applied with due care to the intact wall of the 5—7 mm wide abdominal aorta caused an average 15% restriction of the lumen, and the frequency of the resulting thrombosis was within normal limits. Patch grafting is, however, unavoidable when, dealing with humans after prolonged vascular occlusion, one has to manage sclerosed fragile vessels with a narrowed lumen.

Histoacryl-N-blau® was found suitable for the immobilization of the distal margin of the intima as well as for a reliable sealing of the sutures.

References

1. Austin, D. J., Thompson, J. E., Wheeler, C. G., Patman, R. D.: Amer. J. Surg. **108,** 636 (1964).
2. Becker, H. M.: Münch. med. Wschr. **110,** 862 (1968).
3. Doyle, J. C.: Aust. N. Z. J. Surg. **37,** 232 (1968).
4. Gyurkó, Gy., Szilasi, I., Pásztor, R., Gaál, I., Obadike, G., German, C. G.: Acta chir. Acad. Sci. Hung. **13,** 229 (1972).
5. Hall, K. V.: Acta chir. scand. **128,** 112 (1964).
6. Hardy, J. D., Conn, J. H.: Surg. Gynec. Obstet. **117,** 686 (1963).
7. Irvine, W. T., Williams, E. J.: J. cardiovasc. Surg. **10,** 270 (1969).
8. Papp, S., Soltész, L., Szabó, I., Frank, J., Turbók, E.: Szegedi Angiológiai Napok 1968.
9. Pilcher, D. B., Barker, W. F., Cannon, J. A.: Surgery **67,** 5 (1970).
10. Szabó, I., Soltész, L., Papp, S., Frank, J., Turbók, E.: Szegedi Angiológiai Napok 1968.
11. Szilágyi, D. E., Smith, R. F., Elmquist, J. G., Gonzalez, A., Elliott, J. P.: Arch. Surg. **90,** 617 (1965).
12. Warren, R.: Surg. Gynec. Obstet. **104,** 571 (1957).

Über den Einfluß der Länge der Thrombendarteriektomie auf die Durchgängigkeit

Gy. Gyurkó, Judit Bánhegyi, I. Lente und Judit Kovács

Bei 18 Hunden wurde bei einer auf die Hälfte eingeengten Ausströmungsbahn der zwischen der Länge des intimaberaubten Abschnitts und der Häufigkeit des thrombotischen Verschlusses bestehende Zusammenhang untersucht. Es ergab sich, daß die Verlängerung des intimaberaubten Abschnitts den Anstieg der Anzahl der Verschlüsse zur Folge hat. Demnach besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die Thrombendarteriektomien mit kurzem Arterienabschnitt einen besseren Erfolg versprechen. Obwohl in Hinblick auf die Ergebnisse der mit direkter Naht und der mit Fleckplastik vorgenommenen Verschlüsse der intakten Hundearterie kein Unterschied festzustellen war, ist bei den menschlichen Arterien von ähnlichem Ausmaß wegen der sich aus der sklerotischen Wand ergebenden Nähschwierigkeiten die Fleckplastik indiziert.

Dr. György Gyurkó
Dr. Judit Bánhegyi
Dr. István Lente
Dr. Judit Kovács

H—4012 Debrecen 12. Kísérleti Sebészeti Intézet, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 119—126 (1973)

Urinary Peptide Hydroxyproline and Glycosaminoglycan Excretion during the Early Stage of Fracture Repair in Children

By

GY. KUSTOS, L. KLUJBER, I. PILASZANOVICH, J. SCHÄFER and I. KOLTAI

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received March 16, 1972)

Urinary peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan excretion have been studied in the early stage of fracture repair in children. Forty-two examinations were performed in sixteen patients.

The peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan level varied with the age of the patient, the lapse of time after the fracture, and the type of fracture.

The patients were divided into three age groups. Group I contained six patients two and a half to four years of age; Group II, five patients aged five to ten years; Group III, five patients aged ten to fourteen years.

Peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan levels were highest in Group I and III, and much lower in Group II.

In all three groups the levels were highest at three to five days after the fracture, then they decreased slowly to normal values.

Peptide hydroxyproline was markedly elevated in cases with a comminuted fracture, and was high in those with a dislocated fracture, but not markedly increased in patients with a non-dislocated fracture.

Glycosaminoglycan was near the upper level of normal in cases of non-dislocated fracture, but high in dislocated and comminuted fractures. The last-mentioned two types of fracture showed no essential difference in glycoaminoglycan excretion.

The biochemical changes caused by the synthesis or breakdown of collagen fibres have been the subject of many papers [10, 18, 21, 29]. Urinary peptide hydroxyproline content is commonly accepted as an index of changes in bone collagen metabolism, i.e., collagen breakdown or synthesis [10, 11, 28, 29]. Some authors claim that under normal circumstances a considerable portion of urinary peptide- hydroxyproline originates from the synthesis or destruction of bone collagen [10, 23, 29]. This view is supported by the observation that peptide-hydroxyproline excretion in increased in diseases involving the skeletal system [2, 4, 8, 10, 14, 19, 20, 21, 23, 27]. There are data to show that urinary peptide-hydroxyproline excretion may be increased after fractures [8, 16, 30].

Experimental studies of calcification have shown that chondroitin 4-sulphate promotes calcification in tissue cultures containing collagen fibres [12, 34].

From the above experiments the conclusion can be drawn that collagen fibres and some mucopolysaccharides might play a role in calcification [7, 35]. Some workers attribute a role to mucopolysaccharides in calcium transport [5, 7, 34].

The changes in glycosaminoglycan content of the compact bone, cartilage and epiphyseal cartilage have been dealt with in many papers [13, 15, 17, 25]. Determination of the glycosaminoglycan content in callus at different times after fractures has proved to be a good method for studying the changes during bone formation [1, 31, 32, 35].

Some authors have examined urinary mucopolysaccharide content in diseases of mucopolysaccharide storage [25, 26].

Chondroitine- sulphate excretion is considerably increased in conditions affecting the skeletal system.

The above-mentioned clinical and experimental observations have tempted us to examine the urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents during the early stage of bone repair in childhood.

Materials and methods

The subjects of the present study were sixteen children with fracture of the long bones (humerus, femur or tibia). They were divided into three groups. Group I consisted of six patients aged two and a half to four years; Group II of five, aged five to ten years; and Group III of five patients aged ten to fourteen years. (Further divisions were made according to the type of fracture and the lapse of time after the fracture.) The patients were kept on a collagen- free diet after the accident or surgery, and urine was collected for twenty-four hours. The determinations were performed at one to two, three to five, six to seven and eight to ten days of the healing period. In the present paper only such patients were considered who suffered from no pathological condition other than bone fracture.

In every case, reposition or surgery and plaster of Paris fixation were employed.

Urinary peptide- hydroxyproline content was estimated according to Kivirikko, Laitinen and Prockop [22]. When determining the level of glycosaminglycan the urine was diluted to 100 mg creatinine per 100 ml, if necessary, and the pH adjusted to 4.0. Cetylpyridinium hydrochloride was added until precipitation had occurred. Then 500 mg of Celite was added to the samples, which were incubated at 4°C for twenty-four hours. Fractionation was performed by the method of Tanaka and Gore [33].

In every fraction, the uronic acid content was determined with carbazol [3], and the galactose level in the fraction containing keratan sulphate with the orcin reaction [9].

For comparison, the urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents were determined in normal children [24].

A total of 42 examinations was performed in the sixteen patients. Peptide hydroxyproline was measured in terms of mg/day, and glycosaminoglycan in terms of uM uronic acid/day.

Results

A typical relationship was found to exist between age, type of fracture and the lapse of time since the fracture on the one hand, and urinary peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan on the other. Results are presented in Figures 1 and 2.

Group I

Peptide-hydroxyproline excretion was within the normal range in the first two days after the fracture. (There was only one exception, a patient with comminuted fracture who showed greatly elevated values.)

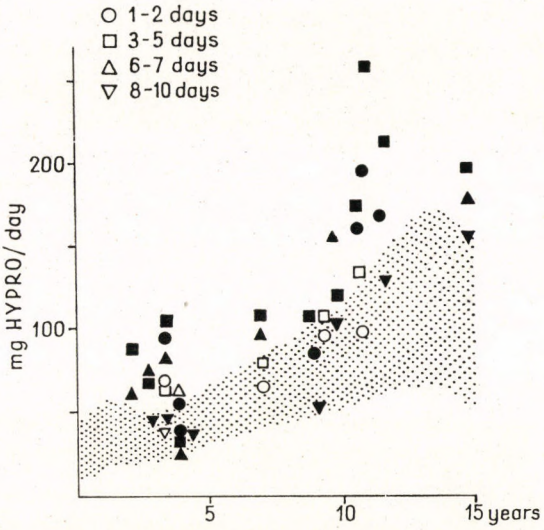


FIG. 1. Urinary excretion of peptide hydroxyproline. The dotted area contains values for normal excretion. (The full black forms represent dislocated and comminuted fractures; the empty forms, non-dislocated fractures)

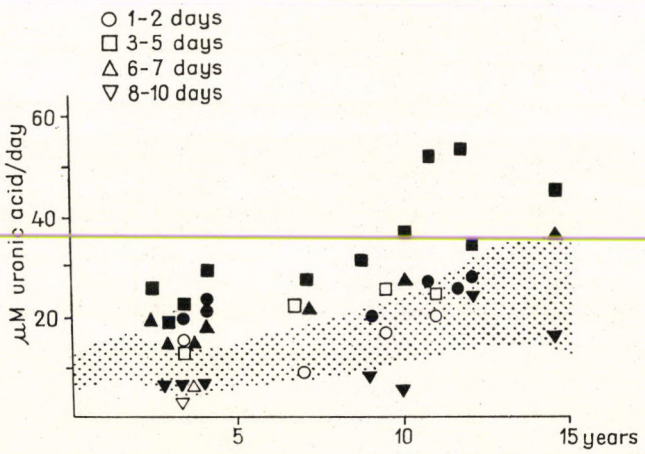


FIG. 2. Urinary excretion of glycosaminglycan. The dotted area contains values for normal excretion. (The full black forms represent dislocated and comminuted fractures; the empty forms, non-dislocated fractures)

At three to four days post fracture the excretion was highly elevated to 76.6% of the upper limit of the normal values.

At six to seven days there was an increase in peptide hydroxyproline excretion, averaging 34% and returning to normal at 8 to 10 days after the accident.

(One four-year-old child had no considerably elevated peptide-hydroxyproline excretion during the period of examination, although he had a spiral fracture of the dislocated femur.)

In comminuted fractures, the level of peptide hydroxyproline was exctremely high, except at eight to ten days, when it was normal. (During the first two days it was elevated by 90%, at three to five days by 120%, and at six to seven days by 44%.)

The quantitative changes in urinary glycosaminoglycan were studied during the same periods. There was a slight difference in quantitative distribution between urinary peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan in the first two days. Namely, while peptide-hydroxyproline excretion was within the normal range, except one serious comminuted fracture, glycosaminoglycan excretion was elevated in each patient. The average elevation was 52.3% at one to two days, 67.4% at three to five days, and 17% at six to seven days; at eight to ten days, excretion was near the normal lower limit.

No characteristic difference in glycosaminoglycan excretion was found between the cases with dislocated and comminuted fractures.

Excretion of the examined compounds in non-dislocated fractures did not increase considerably above the normal upper level in three to five days. Peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan were within normal range during the other periods of examination.

Group II

There was no comminuted fracture in this group, only one serious case of dislocated fracture. Peptide hydroxyproline excretion was normal at one to two days. In contrast to Group I, the increase was a little less at three to five days, and reached only 17.2%. There was no essential difference between the excretory values at three to five and six to seven days. They were near the normal level at eight to ten days.

Glycosaminoglycan excretion showed normal values, similar to those of peptide hydroxyproline, during the first two days; at three to five days it was elevated and averaged 43.9%. At six to seven days it was increased by 11%. At eight to ten days it rapidly fell below the normal limit.

Group III

In this group, the urinary peptide-hydroxyproline level was high in each period of examination. During the first two days it was elevated to 27.6%. At three to five days the excretion increased to a higher level, reaching 51% on the average; at six to seven days it was still around 30%, but at eight to ten days it returned to normal range. The urinary peptide-hydroxyproline content was just as high as in the patients with comminuted fracture in the first group (at one to two days, 40%; at three to five days, 96%; and at six to seven days, 36%).

Urinary glycosaminoglycan excretion in this age group showed a characteristic change during the early stage of fracture repair. Namely, while in this group peptide-hydroxyproline excretion was raised and glycosaminoglycan normal at one to two days post fracture, the reverse was true for Group I, in which glycosaminoglycan excretion was increased by an average of 50% at three to five days, and by 8% at six to seven days after the injury. Urinary glycosaminoglycan was near the normal lower limit at eight to ten days. The change in glycosaminoglycan excretion in patients with a comminuted fracture was the same as in those with a dislocated fracture.

(One twelve-year-old child with a humerus fracture, however, showed no rise in urinary glycosaminoglycan.)

The urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents did not change considerably in the non-dislocated fracture patients. Values for both compounds were near the normal upper level in each period of examination, except at three to five days when they rose a little above that level.

Conclusions

The urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents change characteristically during the early stage of fracture repair in children. This observation is in good agreement with data in literature [8, 11, 16, 31, 32, 35]. On the basis of our results we believe that the urinary peptide-hydoxyproline and glycosaminoglycan levels vary with the age of the patient, the type of fracture and the lapse of time since the fracture.

The peptide-hydroxyproline level was high in each patient in Group III, and in the comminuted fracture patients of Group I, but in the other patients of Group I and in the whole of Group II it was normal on the first two days. The elevation was rapid and marked at three to five days. At six days, excretion began to decrease gradually to reach normal values at ten days.

In all groups the changes in glycosaminoglycan excretion were similar to those in peptide-hydroxyproline excretion during the healing period. An elevation in glycosaminoglycan was noted only in Group I at one to two days after the fracture. Glycosaminoglycan excretion was elevated in each Group at three to five days. The value then fell rapidly to the lower normal value, or below it, at eight to ten days.

These data show that bone fracture causes a rapid increase in the levels of urinary peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan in children at one to five days after a fracture. The elevation begins to decrease at six days, and reaches normal values at ten days after the injury.

A characteristic relationship was noted between the urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents and the type of fracture.

The results were divided into three groups according to the type of fracture.

The urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan contents in the patients with a non-dislocated fracture were not considerably above the normal upper level even at three to five days after the injury.

The excretory rates of both compounds were significantly increased in the case of dislocated and comminuted fractures.

The examinations have shown that the urinary peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan levels are dependent on the extent of the fracture, i.e., on how much bone matrix has been damaged or how much new bone matrix was produced.

The views that attributed the elevation in urinary peptide- hydroxyproline and glycosaminoglycan excretion solely to the destruction of synthesis of bone tissue, have been supported by our observations. Namely, the excretion of these compounds was high in cases of comminuted fracture with little soft tissue damage, and low in fractures with large haematomas and extensive damage to the soft tissues but not much bone destruction.

Urinary peptide-hydroproline and glycosaminoglycan excretion varied with age. Excretion was high during the first four years of life and near puberty.

If a bone fracture occurs during the active period of growth, the excretion of peptide hydroxyproline and glycosaminoglycan will be greatly elevated. Characteristic differences in excretion were observed between the three age-groups. At three to five days after the fracture the urinary level of both compounds was high in Groups I and III, but less so in Group II.

On the basis of the present results it seems peptide-hydroxyproline and glycosaminoglycan excretion increases in the early stage of fracture repair in children. The elevation depends on the lapse of time since the fracture, the extent of the fracture, and the age of the patient.

References

1. Antonopoulos, C. A., Engfeldt, B., Gardell, S., Hjertquist, S-O., Solheim, K.: Biochem. biophys. Acta (Amst.) **101,** 150 (1965).
2. Benoit, F. L., Theil, G. B., Watten, R. H.: Metabolism **12,** 1072 (1963).
3. Bitter, T., Muir, H. M.: Ann. Biochem. **4,** 330 (1964).
4. Bonadonna, G., Merlino, M. J., Myers, W. P. L., Soneberg, M.: New Engl. J. Med. **275,** 298 (1966).
5. Bowness, J. M.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) **58,** 134 (1962).
6. Bowness, J. M., Lee, K. H.: Biochem. J. **103,** 382 (1967).
7. Burger, M., Sherman, B. S., Sobel, A. E.: J. Bone J. Surg. **44**—B, 675 (1962).
8. Carbbé, P., Isselbacher, K. J.: Gastroenterology **48,** 307 (1965).
9. Davidson, E. A.: Analysis of sugars found in mucopolysaccharides. In S. P. Colowick, N. O. Kaplan: Methods in enzymology, Vol. VIII Academic Press, New York (1966), P. 52.
10. Dull, T. A., Henneman, P. H.: New Engl. J. Med. **268,** 132 (1963).
11. Frischein, H. E., Shill, J. P.: Ann. Biochem. **14,** 296 (1965).
12. Gilbert, I. G. F., Myers, N. A.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) **42,** 469 (1960).

13. Glimcher, M. J.: Rev. mod. Phys. **31,** 359 (1959).
14. Goidanich, I. F., Lenzi, L., Silva, E.: Clin. chim. Acta **11,** 35 (1965).
15. Herring, G. M.: Calc. Tiss. Res. **4,** (Suppl.) 17 (1970).
16. Herzberg, M., Oberman, Z., Khermosh, O., Weissman, S. L.: Clin. Chem. **16,** 853 (1970).
17. Hjertquist, S-O., Vejlens, L.: Calc. Tiss. Res. **2,** 314 (1968).
18. Hurych, J., Chvapil, M.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) **107,** 91 (1965).
19. Jasin, H. E., Fink, C. W., Wise, W., Ziff, M.: J. clin. Invest. **41,** 1928 (1962).
20. Johnston. C. C., Deiss, W. P.: Metabolism **14,** 523 (1965).
21. Kivirikko, K. I., Laitinen, O.: Ann. Paediat. Fenn. **11,** 148 (1965).
22. Kivirikko, K. I., Laitinen, O., Prockop, D. J.: Ann. Biochem. **19,** 249 (1967).
23. Klein, L., Lafferty, F. W., Pearson, O. H., Curtiss, P. H.: Metabolism **13,** 272 (1964).
24. Klujber, L.: Unpublished data.
25. Meyer, K.: Amer. J. Med. **47,** 664 (1969).
26. Muir, H.: Amer. J. Med. **47,** 673 (1969).
27. Ney, R. L., Gill, J. R., Keiser, H. R., Bartter, F. C.: J. clin. Endocr. **26,** 815 (1966).
28. Prockop, D. J.: J. clin. Invest. **43,** 453 (1964).
29. Prockop, D. J., Kivirikko, K. I.: Ann. intern. Med. **66,** 1243 (1967).
30. Rubegni, M., Garosi, G. F., DelGiovane, L., Ravenni, G.: Atti Acad. Fisiocr. Siena Sez. med.-fis. **11,** 585 (1962).
31. Solheim, K.: Acta Univ. Lund **II,** 1 (1965).
32. Solheim, K.: J. Oslo City Hosp. **16,** 17 (1966).
33. Tanaka, Y., Gore, I.: J. Chromatogr. **23,** 254 (1966).
34. Urist, M. R., Speer, D. P., Ibsen, K. J., Strates, B. S.: Calc. Tiss. Res. **2,** 253 (1968).
35. Zenkevich, G. D., Kasavian, B. S.: Biochimia **27,** 279 (1962).

Über die Änderungen des sich mit dem Harn entleerenden Peptid-Hydroxyrolin und Glycosaminoglycans in der frühen Heilperiode der Knochenfrakturen im Kindesalter

Gy. Kustos, L. Klujber, I. Pilaszanovich, J. Schäfer und I. Koltai

In der frühen Heilperiode der Knochenfrakturen wurden bei Kindern die quantitativen Änderungen des mit dem Harn ausgeschiedenen Peptid-Hydroxyprolins und Glycosaminoglycans registriert. Bei 16 Patienten fanden 42 Untersuchungen statt.

Die Mengen der mit dem Harn ausgeschiedenen Peptid-Hydroxyprolin und Glycosaminoglycan — zeigten mit dem Alter des Patienten, der seit der Fraktur vergangenen Zeit und dem Typ der Fraktur eine Korrelation.

Die Patienten wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: Gruppe I = 6 Kinder im Alter zwischen 2,5 und 4 Jahren, Gruppe II = 5 Kinder im Alter zwischen 5 und 10 Jahren und Gruppe III = 5 Kinder im Alter zwischen 10 und 14 Jahren.

In Gruppen I und III war der Peptid-Hydroxyprolin- und Glycosaminoglycan-Gehalt erhöht, während sich in Gruppe II wesentlich niedrigere Werte verzeichnen ließen.

Die maximalen Entleerungswerte der beiden Komponenten waren in allen drei Altersgruppen am 3.—5., auf die Fraktur folgenden Tag vorzufinden, wonach sich die Werte bis zur Erreichung der Normalgrenze stufenweise verminderten.

Die Peptid-Hydroxyprolin-Ausscheidung zeigte bei Spaltbrüchen und danach bei mit Dislokation einhergehenden Frakturen die höchsten Werte, bei Frakturen ohne Dislokation war aber die Konzentration der Verbindung nicht wesentlich erhöht.

Die Glycosaminoglycan-Ausscheidung lag bei Frakturen ohne Dislokation in der Nähe der Norm, bei mit Dislokation einhergehenden und bei Spaltbrüchen waren dagegen ausdrücklich erhöhte Werte zu erhalten.

Изменения количества пептидного гидроксипролина и гликозамингликана, выделяющих с мочой, в ранней фазе заживления переломов костей в детском возраста

Д. КУСТОШ, Л. КЛУЙБЕР, И. ПИЛАСАНОВИЧ, Й. ШЕФЕР и И. КОЛТАИ

Авторы изучали в ранней фазе заживления переломов костей в детском возрасте изменения количества пептидного гидроксипролина и гликозамингликана (ГАГ), выделяемых с мочой. У 16 больных были проведены 42 определения.

Количество пептидного гидроксипролина и ГАГ, выделяемое с мочой, было связано с возрастом больных, со временем, прошедшем после перелома, и с типом перелома.

Авторы распределили больных на три возрастных группы: в группу I отнесли шесть детей в возрасте от 2,5 до 4 года, к группе II — пять детей в возрасте от 5 до 10 лет и к группе III — также пять детей в возрасте;от 10 до 14 лет.

В группах I и III содержание пептидного гидроксипролина и ГАГ было высоким. В группе II оно соказалось значительно меньшим.

Во всех трех возрастных группах выделение двух компонентов было наиболее высоким на 3—5 дни после перелома, и оно постепенно понизилось до достижения величины, наблюдаемой в норме.

Выделение пептидного гидроксипролина было наиболеее высоким прираздробленных переломах, однако оно являлось высоким также в случае смещенных переломов. В то же время в случае несмещенных переломов оно не показало существенного повышения.

При несмещенных переломах выделение ГАГ оказалось близким к нормальной величине, однако при смещенных и раздробленных переломах неблюдалось выраженное повышение. В случае двух последних типов переломов не была выявлена существенная разница в количестве выделенного ГАГ.

Dr. Gyula Kustos, H—7623 Pécs, József Attila u. 11. Gyermekklinika, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 127—145 (1973)

Über die neurogenen Tumoren des Mediastinums

Von

I. Besznyák und Gy. Kis-Várday

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

(Eingegangen am 17. März 1972)

Es werden anhand des im 250 operierte mediastinale Tumoren umfassenden Materials beobachteten 18 neurogenen Tumoren Pathologie, klinische Symptome, Diagnostik, Therapie und Prognostik dieser Neubildungen ausführlich erläutert.

Unter den Tumoren des Mediastinums stehen die neurogenen Tumoren in Hinblick auf ihre Häufigkeit nach den zystischen Tumoren an zweiter Stelle. Die sich auf ihr Vorkommen beziehenden Prozentzahlen schwanken im Material der verschiedenen Verfasser zwischen 10 und 53,5%. In unserem 250 operierte mediastinale Tumoren umfassenden Krankengut kamen 18 neurogene Tumoren vor, was einer 7,2%igen Häufigkeit entspricht. Aufgrund der bei diesem Krankengut ermittelten Erfahrungen schien es berechtigt, über unsere diesbezüglichen Beobachtungen zu berichten und die einschlägige Literatur zu überblicken.

Die Tumoren des Mediastinums gehen von dem sympathischen Grenzstrang und seinen kommunizierenden Zweigen, den interkostalen Nerven, dem N. vagus und N. phrenicus sowie von den mediastinalen Paraganglien aus. Sie sind zumeist im hinteren Mediastinum vorzufinden. In bezug auf ihre Häufigkeit läßt sich folgendes feststellen: in der 3121 chirurgisch entfernte mediastinale Tumoren überblickenden Arbeit von Bariéty und Coury [2] kamen neurogene Tumoren in 23% der Fälle vor. Key [16] äußerte die Meinung, daß lediglich 10% der mediastinalen Tumoren neurogenen Ursprungs sind, Wassner [46] rechnete mit einer 14%igen und Schilder mit einer 53,5%igen Häufigkeit. Im betreffenden Material ungarischer Verfasser belief sich die Häufigkeit der neurogenen Tumoren auf 4,9% [44], 7,1% [18] bzw. 18% [22].

Die neurogenen Tumoren des Mediastinums kommen bei beiden Geschlechtern in nahezu identischer Häufigkeit vor, die Zahl der von der Krankheit betroffenen Frauen liegt vielleicht etwas höher. Diese Neubildungen melden sich eher bei Jugendlichen, im Kindesalter stehen die malignen Formen im Vordergrund. Im allgemeinen handelt es sich um solitäre und nur selten um multiple Erscheinungsformen, manchmal gesellen sie sich zur Recklinghausenschen Neurofibromatose. Die Größe des Tumors ist unterschiedlich. Lasley [19] beobachtete eine 3050g wiegende Geschwulst, bei einem Patienten von Weiss und Koebele [47] erreichte das Gewicht der Neubildung

sogar 4030 g. Während BARIÉTY und COURY [2] unter 20 neurogenen mediastinalen Tumoren keine einzige maligne Form beobachteten, waren im Material von PEABODY und Mitarb. [30] 47% der neurogenen mediastinalen Tumoren bösartig.

Die mediastinalen neurogenen Tumoren können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

I. von dem sympathischen Grenzstrang ausgehende Tumoren;

II. von den Fasern und Scheiden der peripheren Nerven ausgehende Tumoren;

III. von den Paraganglien ausgehende Tumoren und Phäochromozytome.

ad I. Tumoren können zwar auf jedem Gebiet des sympathischen Grenzstranges vorkommen, am häufigsten lassen sie sich jedoch auf dem thorakalen Abschnitt, im hinteren Mediastinum vorfinden. Diese Neubildungen machen etwa 30% der neurogenen Tumoren des Mediastinums aus. In unserem Material beträgt diese Prozentzahl 33%. Histologisch unterscheidet man

1. benigne Ganglioneurome,
2. maligne Ganglioneuroblastome, und
3. Sympathikoblastome.

Die drei Tumorarten können voneinander meistens abgesondert werden, ineinander übergehende gemischte Formen kommen aber ebenfalls ziemlich häufig vor.

1. Ganglioneurom [Synonyme: Ganglion cell tumour; differentiated and undifferentiated Ganglioneuroma; Gangliocytoneuroma; Neuroma gangliocellulare (VIRCHOW)].

In unserem Material kamen 3 Ganglioneurome vor. Das erste Ganglioneurom wurde von LORETZ [21] 1870 beschrieben: Die bei der 35jährigen Patientin vorgefundene, aus dem thorakalen, sympathischen Grenzstrang ausgehende Neubildung enthielt differenzierte, unipolare Nervenzellen und marklose Nervenfasern. Etwa 80% der aus dem sympathischen Grenzstrang ausgehenden mediastinalen Tumoren sind Ganglioneurome. Manchmal erreichen sie eine beträchtliche Größe. Während SCHLUMBERGER [37] über ein 1200 g wiegendes mediastinales Ganglioneurom berichtete, beschrieben ACKERMANN und TAYLOR [1] eine 950 g schwere Neubildung diesen Typs.

Der im linken, hinteren, oberen Mediastinum der 45jährigen Patientin wachsende Tumor wurde bereits vor Jahren beobachtet. In die operative Lösung des keine Beschwerden verursachenden Tumors willigte Patientin nicht ein. Nach 6jähriger Beobachtungszeit traten neuralgische Schmerzen auf, worauf die »äußerst geduldige Patientin« schließlich auf unsere Klinik aufgenommen wurde. Es kam zur operativen Entfernung eines 260 g wiegenden Ganglioneuroms. Patientin heilte (Abb. 1).

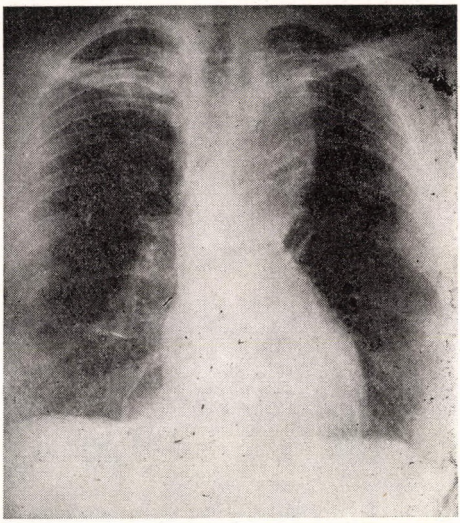


ABB. 1. Der im linken, hinteren, oberen Mediastinum der 45jährigen Patientin liegende, 260 g wiegende Tumor erwies sich histologisch als ein Ganglioneurom

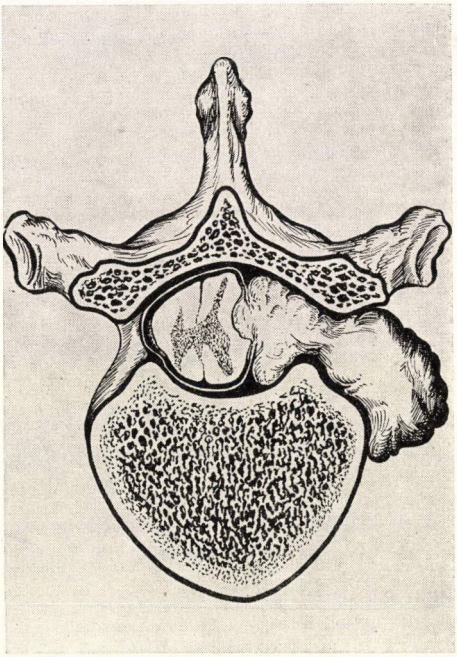


ABB. 2. Schematische Zeichnung eines durch das Foramen intervertebrale wachsenden sog. »dumbbell«-Tumors

Ganglioneurome kommen im allgemeinen bei Jugendlichen vor, und zwar in 60% der Fälle bei Patienten unter 20 Jahren. Mit der Ausnahme des oben beschriebenen Falles waren alle unsere Patienten jünger als 15 Jahre. Bei Frauen meldet sich die Veränderung etwas häufiger als bei Männern. In unserem Material stehen 2 Frauen, 1 Mann gegenüber. Die Neubildung ist zumeist intrakapsulär, mit glatter Oberfläche und kann von ihrer Umgebung leicht abgesondert werden. In einigen Fällen wächst der Tumor durch das Foramen intervertebrale und es bildet sich ein sog. Uhrglas- oder »dumb-

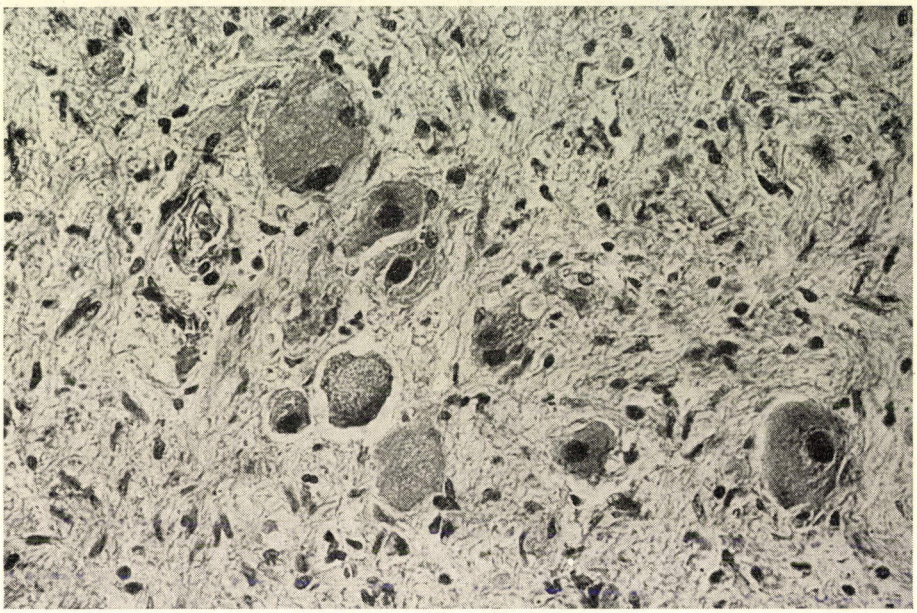


Abb. 3. Ganglionzellen im Ganglioneurom. Vergr.: 400×

bell«-Tumor (Abb. 2). Die Schnittfläche ist homogen, gräulich-weiß oder gräulich-gelb. Mikroskopisch erweist sich der Grad der Differenziertheit als unterschiedlich. In den gut differenzierten Tumoren sind aus Nervenzellen bestehende Konglomerate ersichtlich; diese ovoiden, pyramidförmigen und regelmäßigen Zellen, die über einen oder mehrere Fortsätze verfügen, haben einen Durchmesser von 15—100 μ (Abb. 3). Die Zellen sind im allgemeinen einkernig — der Kerndurchmesser beträgt 15—20 μ — es kommen aber auch mehrkernige Zellen vor. Mitotische Formen sind nicht zu sehen. Das homogene oder fein granulierte Zytoplasma der Zellen enthält manchmal Nisslsche Schollen, intrazelluläre Neurofibrillen und braunes Pigment. In sehr gut differenzierten Tumoren erinnern die Nervenzellen — die sich unter den Nervenfasern in unterschiedlichen Mengen befinden — an die normalen sympathischen Ganglionzellen. Im Vergleich zu den Ganglionzellen sind die

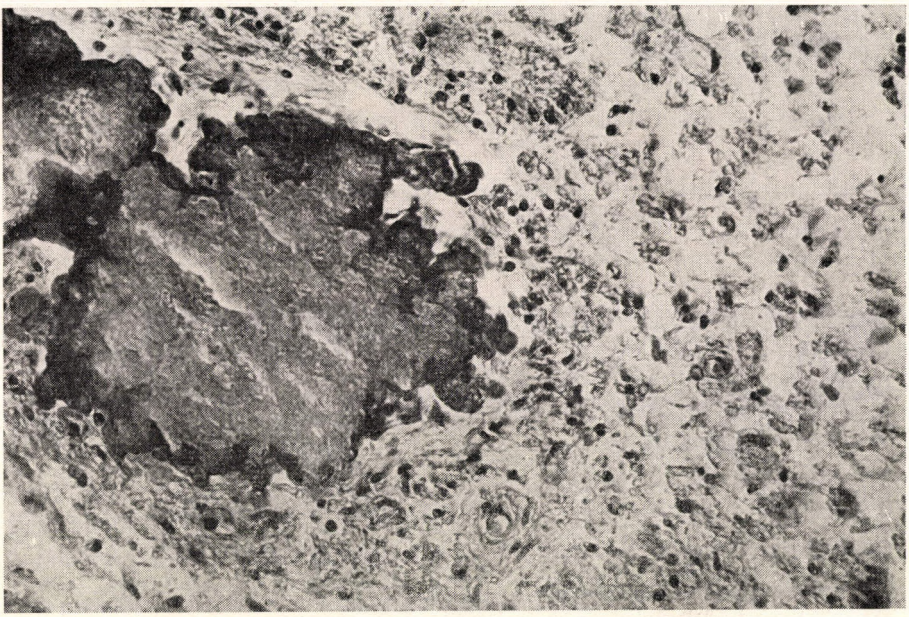


Abb. 4. Herdförmige Verkalkung im mediastinalen Ganglioneurom. Vergr.: 200×

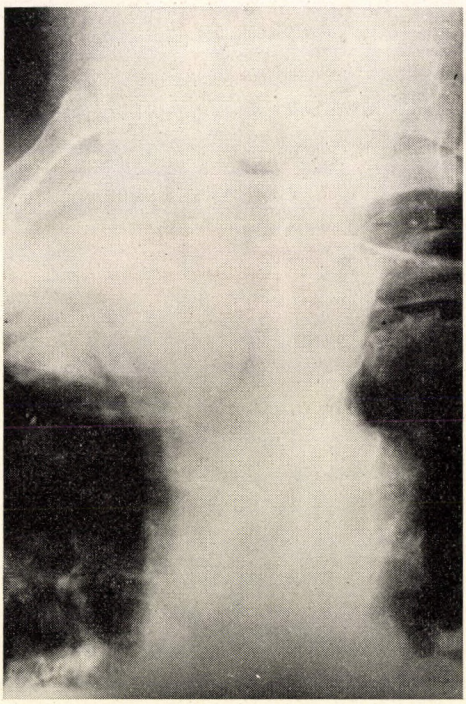


Abb. 5. Apfelgroßes Ganglioneuroblastom im rechten, oberen, hinteren Mediastinum

Nervenfasern in allgemeinen im Übergewicht. Das in unterschiedlichen Mengen beobachtbare bindegewebige Stroma ist manchmal hyalinisiert. Der Tumor ist gefäßreich, degenerative Erscheinungen bzw. Kalzifikation kommen nicht selten vor (Abb. 4), in einigen Fällen sind sogar zystisch degenerierte Gebiete zu beobachten.

2. Ganglioneuroblastom (Synonyme: malignant Ganglioneuroma).

In unserem Material kam 1 Ganglioneuroblastom vor. Etwa die Hälfte dieser Neubildungen ist bösartig und so war auch unser Fall. Die Ganglioneuro-

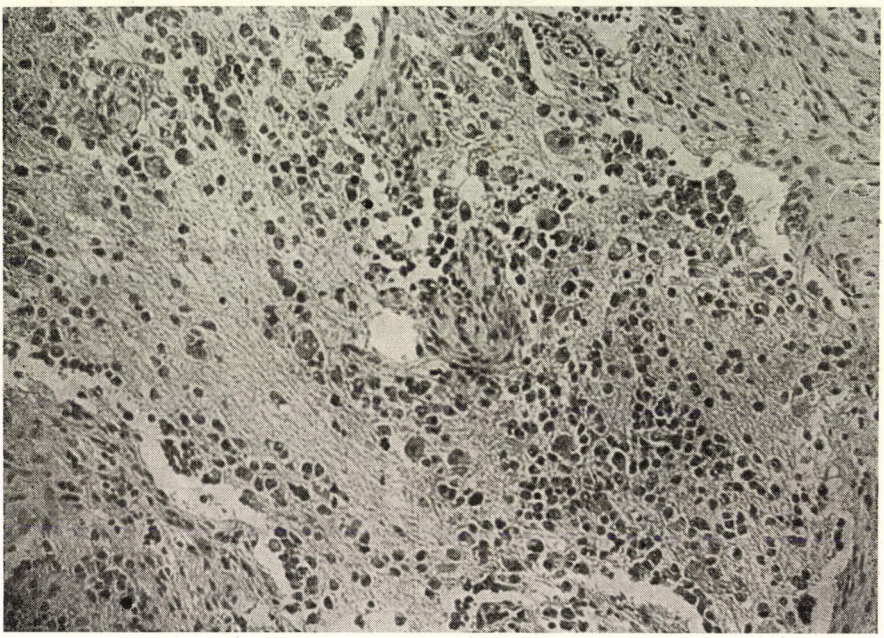


Abb. 6. Histologisches Bild eines Ganglioneuroblastoms. Vergr.: 80×

blastome melden sich fast ausschließlich im Kindesalter. Mit den umgebenden Organen hängen sie eng zusammen, manchmal infiltrieren bzw. destruieren sie dieselben. Auf der Schnittfläche erscheinen häufig Blutungen oder Nekrosen. Histologisch sind diese Tumoren undifferenziert (Abb. 5, 6). Stout [42] behauptet, daß ein Teil der Ganglioneuroblastome aus einem differenzierten Ganglioneurom besteht, andere sind dagegen Sympathikoblastome (das sind wahrscheinlich jene Fälle, die man als sich in ein benignes Ganglioneurom »umwandeltes« Sympathikoblastom in Evidenz hält). 65% dieser Tumoren metastatisieren. Vom Standpunkt der Prognose aus stehen die Ganglioneuroblastome zwischen den benignen Ganglioneuromen und den Sympathikoblastomen. Ackerman und Taylor [1] haben über 7 Fälle berichtet, unter denen 3 heilten.

3. Sympathikoblastom (Synonyme: Neuroblastom, Sympathoblastom, Sympathogoniom, Sympathoma embryonale).

Unter den mediastinalen Tumoren sympathischen Ursprungs beläuft sich die Prozentzahl dieser Tumorart auf etwa 20%. In unserem Material kam 1 Fall vor, der Patient war 48 Jahre alt. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle wird im Kindesalter diagnostiziert. WELLS beobachtete die Neubildung bei 2 Neugeborenen und SAILER [35] bei einer 65jährigen Frau. Der Tumor kann verschiedene Größen erreichen und metastatisiert schnell; die sich in den Knochen, in der Leber, in den Lymphknoten oder in den Lungen entwickelnden Metastasen führen zum Tode des Patienten. In einigen Fällen können sich aber die Metastasen zurückentwickeln [48] oder umwandeln. CUSHING und WOLBACH [11] berichteten über den Fall eines zweijährigen Kindes, in dem sich der Rückenmarkkompression verursachende mediastinale Tumor als ein Sympathikoblastom erwies. Da die Rückenmarkkompression nach 10 Jahren noch immer bestand, wurde der Tumor entfernt; die histologische Untersuchung zeigte ein gut differenziertes Ganglioneurom.

Der sich an der rechten Seite des hinteren oberen Mediastinums des 48jährigen Patienten wachsende Tumor hat sich pathohistologisch als ein Sympathikoblastom erwiesen. 1 Jahr nach der komplikationsfreien Operation meldete sich im rechten Schenkelknochen des Patienten eine Metastase. Mittels Radiotherapie konnte vollkommene Regression erzielt werden.

Mikroskopisch besteht der Tumor aus eng nebeneinander liegenden kleinen Rundzellen, die den Lymphozyten bzw. zuweilen dem rundzelligen Sarkom ähnlich sind. Die Größe dieser Zellen schwankt zwischen 8 und 12 μ, ihr Kern ist aber größer als der der Lymphozyten. Mitoseformen kommen häufig vor. Auf einigen Gebieten sind die Zellkerne unregelmäßig, 20—30 solche Zellen bilden eine 30—80 μ große, sog. Pseudorosette. Im Falle von Knochenmetastasen kann diese Erscheinung bei der Absonderung gegenüber dem EWINGschen Tumor eine differentialdiagnostische Bedeutung haben. ACKERMAN und TAYLOR [1] betrachteten die Rosettenbildung als ziemlich ungewöhnlich. Herdförmige Kalzifikation läßt sich häufig beobachten. In einigen Fällen ist die zwischen den Tumorzellen liegende, gliaartige, faserige, weder Kollagen-, noch Neuroglia-Färbung ergebende Substanz augenfällig. Im Fall von WAHL und CRAIG [45] befanden sich innerhalb ein und desselben Tumors deutlich absonderbare Teile: einige erweckten den Eindruck eines Ganglioneuroms, andere den eines Ganglioneuroblastoms, während einige Bereiche die Zeichen eines zystischen, kalzifizierten Ganglioneuroblastoms aufwiesen.

Alter des Patienten, Tumorlokalisation, kleine Zellen und herdförmige Kalzifikation sprechen für ein Neuroblastom. Nach der Ansicht von MURRAY

und STOUT [26] ist die Gewebekultur in diesen Fällen von diagnostischem Wert: auf dem Nährboden wachsen innerhalb von 24 Stunden Neurite.

Da die biologische Natur des Tumors mit den klinischen Untersuchungsverfahren, ohne histologische Untersuchung nicht genau festgestellt werden kann, ist therapeutisch die chirurgische Entfernung des Tumors die Methode der Wahl. Falls sich der Tumor histologisch für gutartig erwiesen hat und die Radikalentfernung gelang, kann der Patient heilen. Im Falle von Sympathikoblastomen, welche auf Strahlentherapie vorzüglich reagieren, ihre radikale chirurgische Entfernung jedoch fast nie gelingt, verspricht die Strahlentherapie die besten Ergebnisse [1].

ad II. Die von den Fasern und Scheiden der peripheren Nerven ausgehenden Tumoren können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

1. benignes Neurilemmom,
2. Neurofibrom und
3. malignes Neurilemmom.

1. Benignes Neurilemmom [Synonyme: Schwannom, peripheral Glioma, Neurilemmom, Neuroma fibrillare, falsches Neurom (VIRCHOW)].

In unserem Material befanden sich 8 Patienten (4 Frauen und 4 Männer) die an dieser, am häufigsten vorkommenden mediastinalen neurogenen Tumorart litten (Abb. 7). Die Ausgangsstelle des Tumors ist die SCHWANNsche Scheide der Nerven. Diese Neubildungen sind im allgemeinen symptomfrei und können eine beträchtliche Größe erreichen; sie sind in eine Kapsel

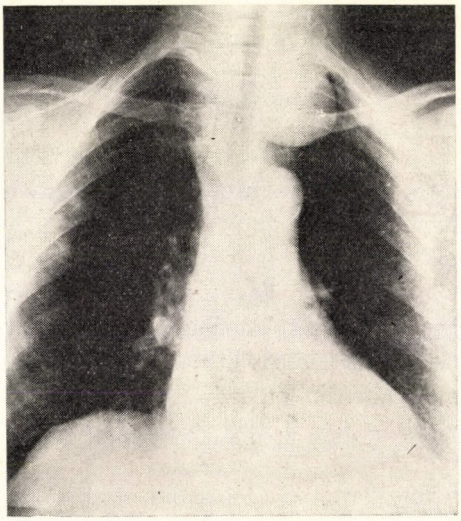


ABB. 7. Im linken oberen hinteren Mediastinum sitzendes benignes Neurilemmom

eingeschlossen und zeigen eine ovoide oder Kugelform. Die sich beim Austritt der spinalen Nerven aus dem Rückenmark entwickelnden Tumoren können durch das Foramen vertebrale wachsen und einen sog. Uhrglas-Tumor zustandebringen.

Das 190 g schwere benigne Neurilemmom der 64jährigen Patientin stülpte sich durch das linke Th. 3. Foramen intervertebrale und bildete einen sog. Uhrglas-Tumor. Nach erfolgreicher operativer Entfernung war Patientin, von der vorübergehenden Paresthesie abgesehen, beschwerdefrei.

Auf der im allgemeinen gräulich-rötlichgelben Schnittfläche befinden sich unterschiedliche Mengen kleinerer-größerer zystöser Höhlen. Histologisch lassen sich zwei Typen unterscheiden. Beim sog. ANTONIschen Typ-A bringen die parallel angeordneten Kerne der SCHWANNschen Zellen ein palisadenartiges Gebilde zustande (Abb. 8). Hie und da können auch Hyalinisation und Nekrose beobachtet werden, in einigen Fällen bilden die Zellkerne wirbelartige Gebilde (Verocay bodies) (Abb. 9). Beim ANTONIschen Tumor Typ-B bilden die eher sternförmigen SCHWANNschen Zellen ein lockeres Netz. Bei dieser Form sind myxomatöse Umwandlung, Zystenbildung (Abb. 10), Erweichung, die Erscheinung von fettgefüllten Phagozyten und die Entwicklung eines xanthomartigen Bildes häufiger vorzufinden. Im Tumor verlaufen nicht selten auch dickwandige Gefäße. Die Veränderung ist gutartig, Metastasebildung wurde nicht beobachtet, lediglich lokale Rezidive meldeten sich manchmal.

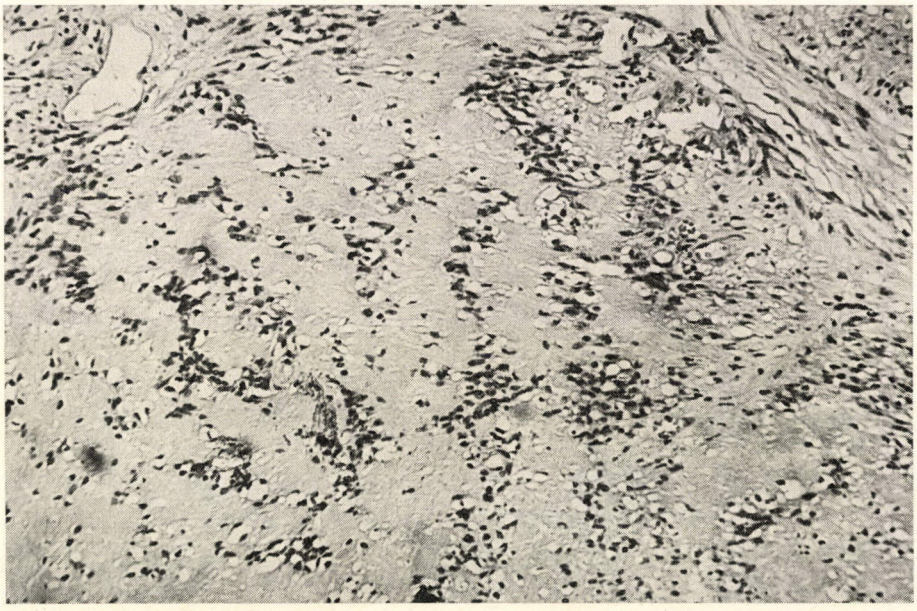


ABB. 8. ANTONIsches Schwannom, Typ A. Die Zellen brachten ein palissadenartiges Gebilde zustande. Vergr.: 120×

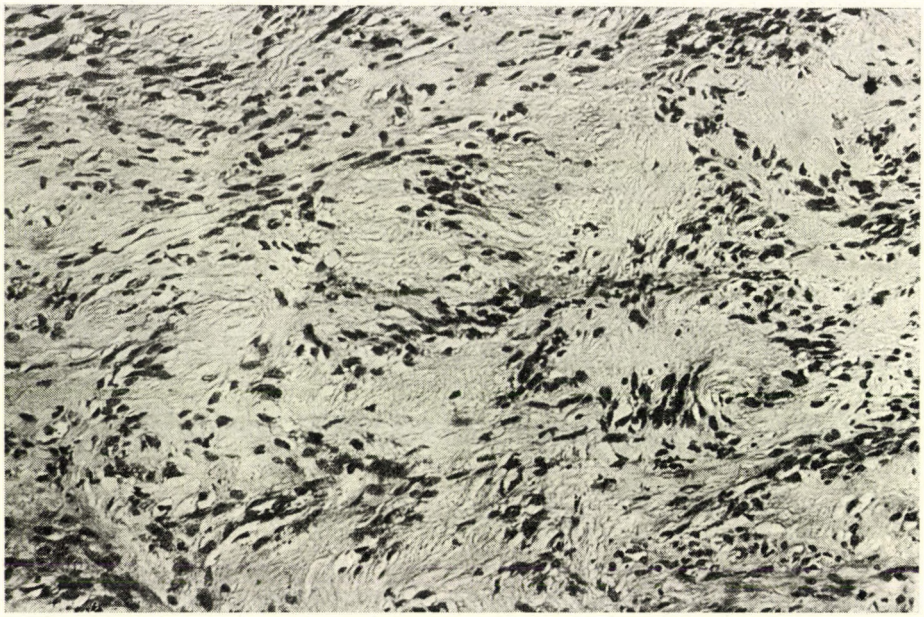


ABB. 9. Wirbelartiges Gebilde von »Verocay bodies« bei einem Schwannom. Vergr.: 200×



ABB. 10. Lockere Struktur mit Zystenbildung bei benignem Neurilemmom. Vergr.: 120×

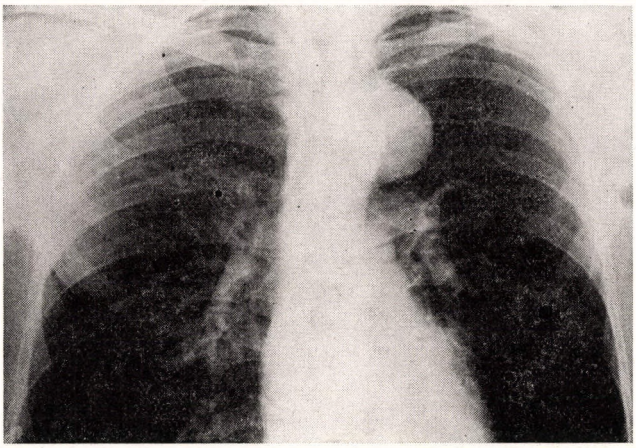


ABB. 11. Mediastinales Neurofibrom im linken, oberen, hinteren Mediastinum

2. Neurofibrom (Synonyme: Fibroma molluscum, solitary Neurofibroma, multiple Neurofibromatose, von RECKLINGHAUSEN's disease).

In unserem Material kamen 2 Fälle von Neurofibrom (1 Mann und 1 Frau) vor [Abb.11]. Die Bezeichnung Neurofibrom ist eine der häufigsten Fehldiagnosen im Bereich der neurogenen mediastinalen Tumoren. Eine bedeutende Prozentzahl der benignen Neurilemmome wird als Neurofibrom verzeichnet. Im Falle eines Neurofibroms wuchern — im Gegensatz zum Neurilemmom — sämtliche Bestandteile des Nervenstammes (Nervenhüllenzellen, Achsenfaden, Endo- und Perineurium), wenn auch manchmal in unterschiedlichem Ausmaß (Abb. 12). Neurofibrome kommen wesentlich seltener vor als Neurilemmome, sie haben im allgemeinen keine Kapsel, sind ovoid oder spindelförmig, die Schnittfläche ist gräulich-rosa und homogen. Zuweilen gesellen sie sich zu einer RECKLINGHAUSENschen Neurofibromatose, meistens erscheinen sie aber als Solitärtumoren.

Aus dem linken hinteren Mediastinum des 32jährigen Patienten wurde ein grünnußgroßer Tumor enfernt, der sich histologisch als ein Neurofibrom erwies. Gleichzeitig wurde aus dem linken 5. interkostalen Nerv ein 9×12 cm großes Neurofibrom exstirpiert (Abb. 13). Die auf der Haut des Patienten beobachtbaren zahlreichen, bohnen- bzw. linsengroßen, schmerzlosen, dichten, aus fremden Gewebe bestehenden Gebilde entsprachen ebenfalls Neurofibromen.

CAREY und Mitarb. [9] berichteten über ein aus 140 neurogenen mediastinalen Tumoren bestehendes Material: In 4% dieser Fälle lag eine RECKLINGHAUSENsche Krankheit vor. Im Gegensatz zu anderen neurogenen Mediastinaltumoren verfügen die sich zur RECKLINGHAUSENschen Krankheit gesellenden mediastinalen Neurofibrome interessanterweise im allgemeinen über keine Kapsel. Sie sind in der Mehrzahl der Fälle gutartig, wenn sich aber gleichzeitig auch eine RECKLINGHAUSENsche Krankheit entwickelt, kann der Tumor zur Malignisation neigen. Laut HOSOI [15] vollzieht sich in etwa 13% der

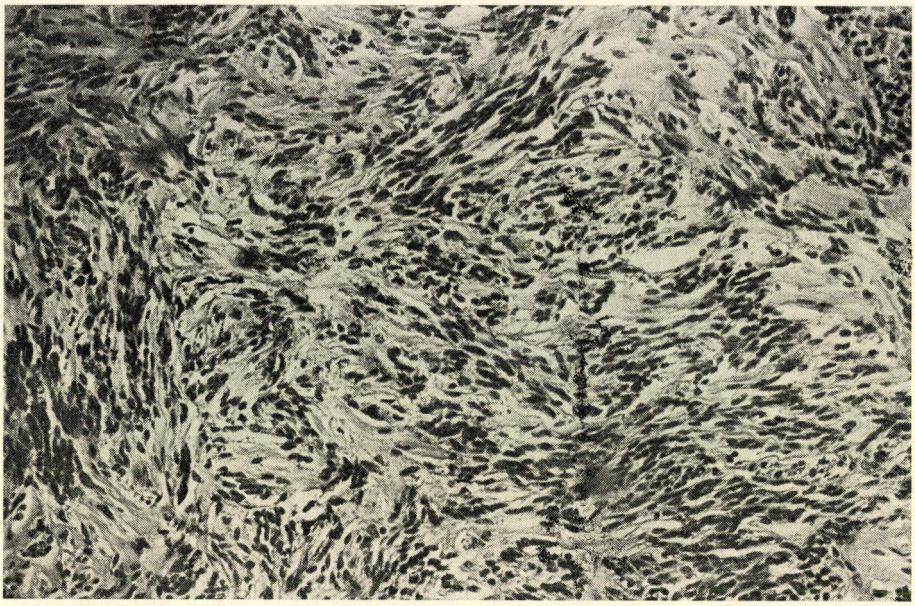


Abb. 12. Mikroskopisches Bild eines zellreichen Neurofibroms. Vergr.: 240×

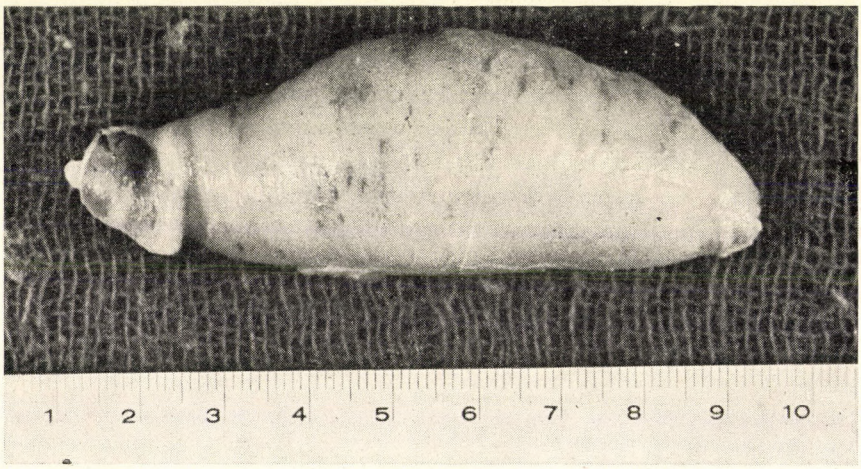


Abb. 13. Aus dem linken 5. Interkostalnerv eines 32jährigen Patienten entferntes, 9×12 cm großes Neurofibrom. Im linken hinteren Mediastinum befand sich ein grünnußgroßes Neurofibrom

sich zur Neurofibromatose gesellenden mediastinalen neurogenen Tumoren eine maligne Umwandlung. Stout [42] hielt diese Prozentzahl für hoch, die Malignisationstendenz dieser Fälle stellte er jedoch nicht in Abrede.

3. Malignes Neurilemmom: (Synonyme: Schwannoma malignum, Neurilemmosarkom, Neurofibrosarkom, Sarkom der peripheren Nerven, Fibrosarkom der Nervenscheiden).

Das maligne Neurilemmom ist eine äußerst seltene mediastinale Tumorart; in unserem Material kam insgesamt 1 Fall vor. Die Neubildung ist entweder aus palissadenartig angeordneten oder aus spheroidalen Zellen aufgebaut (Abb. 14). Einige Gebiete des Tumors erinnern an ein Sympathikoblastom. Im malignen Neurilemmom sind Nekrosen oder Blutungen nur selten zu beobachten. Unter den 4 Patienten von ACKERMAN und TAYLOR [1] war 4 1/2 Jahre nach der operativen Entfernung nur 1 Patient am Leben.

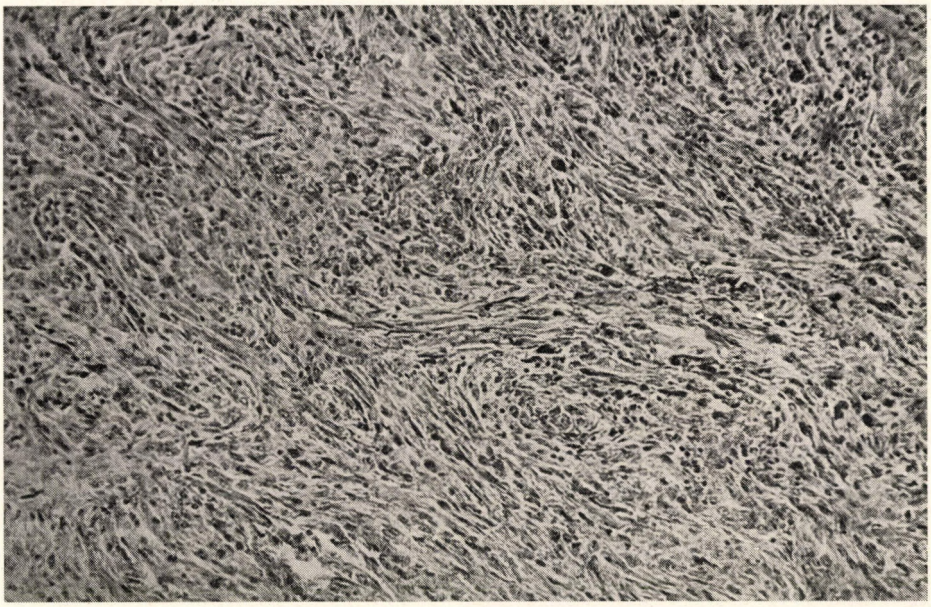


ABB. 14. Histologisches Bild eines malignen Neurilemmoms. Vergr.: 80×

ACKERMAN und TAYLOR [1] unterscheiden auch ein »ancient Neurilemmoma«. In diesen Tumoren sind nebst spärlicherer Vaskularisation ausgedehnte hyalinisierte Gebiete zu beobachten. Einige Gebiete sind der ANTONI-Typ A Geschwulst, andere dem Typ B ähnlich. Eine Gruppe der Verfasser vertritt die Ansicht, daß es sich um eine Übergangsform zwischen Neurilemmom und Neurofibrom handelt.

Aufgrund ihrer Lokalisation bilden die Tumoren des intrathorakalen Abschnitts des N. vagus eine separate erwähnenswerte Gruppe; diese Neubildungen sind vielleicht die seltensten unter den mediastinalen neurogenen Tumoren. In unserem Material kam ein einziger Fall vor [4].

Aus dem intrathorakalen Abschnitt des linken N. vagus eines 43jährigen Patienten wurde ein 8×5×4 cm großes Neurinom entfernt. 6 Jahre nach der Operation ist Patient, von der auf die Parese des linken N. recurrens zurückführbaren kleingradigen Heiserkeit abgesehen, beschwerdefrei.

Obschon auch die aus dem extrathorakalen Abschnitt des N. vagus ausgehenden Tumoren unter die seltenen Erscheinungen gehören, gelten die auf dem intrathorakalen Abschnitt vorkommenden Geschwülste als literarische Seltenheiten. In der einschlägigen Literatur waren 26 sich mit einem intrathorakalen Vagus-Tumor befassenden Mitteilungen bzw. Hinweise vorzufinden [4].

Mediastinale Vagus-Tumoren kommen bei Männern etwas häufiger vor als bei Frauen; was das Alter der veröffentlichten Fälle anbelangt, war der jüngste Patient 6 Jahre alt und der Älteste 67jährig. Durch diese Tumortypen werden im allgemeinen keine Beschwerden verursacht, manchmal melden sich jedoch Heiserkeit oder Atemstörungen. In einem Teil der Fälle (in 6 von 26 Fällen) gesellte sich zum Vagus-Tumor eine Neurofibromatose. Die Geschwulst sondert sich von ihrer Umgebung scharf ab, ihre Konsistenz ist mittelmäßig dicht, die Schnittfläche zeigt eine gelblich-graue Farbe. Pathohistologisch weisen diese Tumoren die Charakteristika des Schwannoms oder des Neurofibroms auf. Die präoperative Diagnostizierung ist praktisch unmöglich, die Therapie der Wahl ist selbstverständlich die Operation. Die Tumorentfernung hat im allgemeinen Beschwerdefreiheit zur Folge, Rezidive sind selten, die Prognose ist gut.

ad III. Von den Paraganglien ausgehende Tumoren und Phäochromozytome:

Paragangliome: Die von dem Aortenkörper ausgehenden mediastinalen Paragangliome wurden zuerst von Biedl und Wiesel [5] beschrieben. Was ihre Lokalisation anbelangt, finden sie sich am häufigsten 1. über dem Ductus arteriosus Botalli, 2. in der Nähe des Ursprungs der linken A. coronaria, auf der rechten Seite und auf der vorderen Oberfläche der A. pulmonalis, 3. in der Nähe des Ursprungs der A. anonyma, im allgemeinen auf der lateralen Seite, 4. auf dem anterolateralem Abschnitt des Aortenbogens (Abb. 15). Während die ersten beiden Paragangliome wahrscheinlich den von Palme unter der Bezeichnung Paraganglion supracardiale sup. und inf. beschriebenen Gebilden entsprechen, scheinen die letzterwähnten zwei eher mit dem N. vagus zusammenzuhängen.

Die intrathorakalen Chemodektome sind äußerst selten; in der Literatur wurden bis 1970 45 Fälle publiziert. In unserem Material kam kein einziger Fall vor. In ungarischer Relation haben Nagy und Hollósi mediastinale Paragangliom-Fälle veröffentlicht. Der jüngste Patient war 7jährig und der Älteste 79 Jahre alt. Das Verhältnis der Männer und Frauen betrug 2 : 2,5. Der Tumor entwickelt sich am häufigsten im vorderen oberen Mediastinum, in einigen Fällen befindet er sich jedoch paravertebral der A. descendens entlang, auf dem Perikard oder im vorderen, unteren Mediastinum. Aufgrund des Gesagten muß angenommen werden, daß sich in der Brusthöhle nicht nur auf den Paraganglien des Aortenbogens, sondern auch anderswo aberrante,

nicht konstante Chemorezeptoren befinden, aus denen Tumoren ausgehen können.

Die mediastinalen Paragangliome sind von unterschiedlicher Größe, in einem in der Literatur beschriebenen Fall erreichte der Durchmesser des Gebildes 10 cm [39]. Die Neubildungen sind im allgemeinen in eine Kapsel eingeschlossen, manchmal können sie aus ihrer Umgebung ziemlich schwierig entfernt werden, ihre Schnittfläche ist homogen, grau-rosa oder rötlichbraun. Herdförmige Blutungen sind keine Seltenheit.

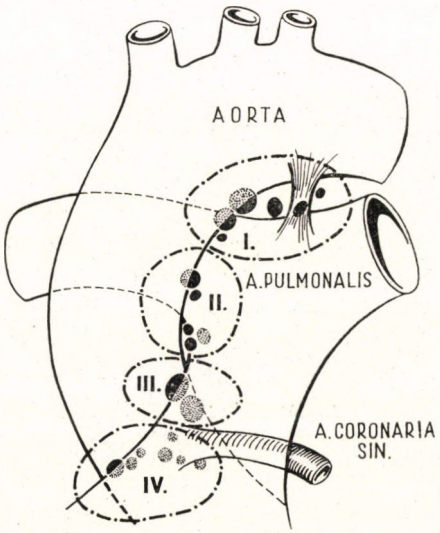


Abb. 15. Schematische Zeichnung der häufigsten Lokalisation der mediastinalen Paragangliome

Mikroskopisch besteht der Tumor aus hinsichtlich Form und Größe ziemlich ähnlichen epitheloiden Zellnesten, die ein reich vaskularisiertes Stroma umgibt. Das Bild erinnert manchmal an ein Phäochromozytom. Mitotische Formen lassen sich häufig beobachten. Die Geschwulst ist im allgemeinen gutartig, es sind aber auch mit Metastasebildung einhergehende maligne Varianten bekannt [12, 23, 25, 41]. Die Metastasen melden sich in erster Linie in den regionalen Lymphknoten, den Lungen und in der Leber. In einigen Fällen wurde gleichzeitig mit dem mediastinalen Chemodektom auch in anderen nonchromaffinen Paraganglien Tumorbildung beobachtet [14, 20, 31], welcher Umstand für einen multizentrischen Ursprung spricht. Diese Tumoren erfordern eine chirurgische Therapie, ihre Strahlenempfindlichkeit ist gering, in Fällen in denen keine Möglichkeit der Radikalentfernung besteht, ist aber auch die Radiotherapie indiziert.

Phäochromozytome: KOHN [17] beschrieb 1903 das sog. Chromaffinsystem, dessen Zellgruppen dem autonomen Nervensystem entlang liegen. Die mediastinalen Phäochromozytome gelten als Seltenheiten; im Schrifttum werden 22 dieser Fälle erwähnt [34], in unserem Material kam keine solche Geschwulst vor. Die Anzahl der von dieser Krankheit betroffenen Männer und Frauen ist nahezu identisch, die rechtsseitige Lokalisation ist häufiger. Der jüngste beobachtete Patient war 3jährig, der Älteste 64 Jahre alt. Die Tumoren sind nur ausnahmsweise bösartig [3, 6]. In seltenen Fällen kommen intra- und extrathorakale Phäochromozytome gemeinsam vor [10].

Die Tumoren sind umschrieben, von einer Kapsel umschlossen reich vaskularisiert und von weicher Konsistenz. Die Schnittfläche hat eine gelblichweiße oder manchmal rötlich-braune Farbe. Auf der Schnittfläche der größeren Tumoren können Zystenbildung, Blutungen und nekrotische Gebiete beobachtet werden. Legt man den Tumor in eine Dichromatlösung, nimmt er eine eigenartige dunkelbraune Farbe auf.

Mikroskopisch ist der Tumor aus an die unterschiedlich differenzierten Zellen des Nebennierenmarks erinnernden Zellen aufgebaut. Diese sind große, unregelmäßige, polyedrische Zellen mit feingranuliertem, basophilem oder eosinophilem Zytoplasma. Die Zellkerne sind im allgemeinen rund oder oval mit ausgeprägtem Nukleolus. Manchmal erwecken einige Zellen den Eindruck der Ganglionzellen. Die Diagnostizierung des mediastinalen Phäochromozytoms ist in typischen Fällen einfach. Das gemeinsame Bestehen eines charakteristisch lokalisierten (hinterer mediastinaler Sulcus costovertebralis) mediastinalen Schattens und Hyperadrenalismus wirft den Verdacht eines mediastinalen Phäochromozytoms auf. Etwa die Hälfte der Patienten klagt über Palpitation und 50% über Blutdruckerhöhung. CAHILL [8] hat die Phäochromozytome anhand der Symptome in drei — symptomfreie, paroxysmalhypertensive und mit ständiger Hypertonie einhergehende — Gruppen eingeteilt. In der Diagnostik des Tumors können die provokativen Teste (Histamin, Benzodioxan, Ethamon, Mecholyl) sowie die Prüfung der durch verschiedene Substanzen (z. B. Phentolamin) ausgelösten Reaktionen von Bedeutung sein. Das zuverläßlichste diagnostische Verfahren ist aber doch die Bestimmung des Katecholaminspiegels im Serum und Harn. Die Therapie der Wahl ist die Operation.

Obwohl die mediastinale Meningozele nicht tumoröser Natur ist, muß sie wegen ihres neurogenen Ursprungs und ihrer tumorartigen Erscheinungsform an dieser Stelle erwähnt werden.

Die Meningozele ist eine sackartige Ausbuchtung der Arachnoidea und der Dura auf dem erweiterten Foramen intervertebrale. Die Meningozele tritt aus dem Wirbelkanal aus, schiebt die parietale und mediastinale Pleura vor sich und bildet eine Wölbung in der Brusthöhle. Sakrale und lumbale Lokalisationen sind ziemlich häufig, mediastinale Meningozelen kommen wesentlich

seltener vor. Bis 1969 wurden etwa 60 Fälle veröffentlicht. In unserem Material war 1 Fall zu beobachten. In der ungarischen Literatur kommen außerdem noch 2 Fälle vor [13, 28, 33, 40].

Die im linken-hinteren Mediastinum befindliche tumorverdächtige Veränderung unserer 49jährigen Patientin wuchs im Laufe der 3jährigen Beobachtungszeit stufenweise an. Patientin war beschwerdefrei. Bei der Operation wurde von der linken Seite des 2.—3. Dorsalwirbels ein grünnußgroßes, intrakapsulares Gebilde entfernt. Pathohistologischer Befund: Außer der Dura und Pia auch ein Neurinom enthaltende Meningozele. 3 Jahre nach der Operation ist Patientin symptom- und beschwerdefrei.

Pohl [32] war der erste der in seiner 1933 erschienen Mitteilung über die mediastinale Meningozele berichtete. Der Umstand, daß die Veränderung in etwa 75% der Fälle auf der rechten Seite vorkommt, findet seine Erklärung annehmbar darin, daß auf der linken Seite die unmittelbar neben der Wirbelsäule verlaufende Aorta thoracalis gegenüber der Vorwölbung der Dura einen Widerstand entfaltet. Die Mehrzahl der Fälle meldet sich bei den zur Altersgruppe 30—50 gehörenden Patienten. Die Geschlechtsverteilung ist nahezu identisch. In etwa 3/4 der Fälle gesellt sich Neurofibromatose zur Meningozele. Nanson [29] vertrat die Ansicht, daß in der Entstehung der Meningozele dem intraduralen Neurofibrom eine kausale Rolle beizumessen ist.

Klinische Symptome (thorakale Schmerzen, Husten, neurologische Symptome) melden sich nur in einem Teil der mediastinalen Meningozele-Fälle. Meningozelen von großem Ausmaß verursachen unter Umständen auch Kompressionssymptome. Die zuverläßlichste diagnostische Methode ist die Myelographie. Bei Meningozele entwickelt sich häufig auch eine Wirbeldestruktion. Differentialdiagnostisch kommen Aortenaneurysma, andere im hinteren Mediastinum sitzende Tumoren, mediastinales Struma und Echinokokkus in Frage.

Was die Therapie anbelangt, ist in den röntgenologisch nicht mit Sicherheit verifizierbaren Fällen der operative Eingriff indiziert. Einige Verfasser [24, 50] indizieren die Operation sogar im Besitz der sicheren Diagnose nur in dem Fall, wenn die Meningozele klinische — vor allem neurologische — Symptome verursacht. Wilson und Ernst [49] berichteten über einen Fall, in dem die intrathorakale Meningozele zur Arrosion der Gefäßwände und dadurch zur Verblutung des Patienten führte. Die beiden schwersten Komplikationen der Operation sind eitrige Meningitis und Liquorfistel [7, 38]. Aufgrund unserer Erfahrungen halten wir die operative Lösung der intrathorakalen Meningozele für indiziert.

Literatur

1. Ackerman, L. V., Taylor, F. H.: Cancer **4,** 669 (1951).
2. Bariéty, M., Coury, Ch.: Le médiastin et sa pathologie. Masson et Cie., Paris 1958.
3. Bauer, K. H., Stoffregen, J.: Geschwülste des Mediastinums. In: Handbuch der Thoraxchirurgie. Bd. III. Herausgeber: E. Derra. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1958.
4. Besznyák, I., Padányi, A., Pintér, E.: Thoraxchirurgie **16,** 210 (1968).
5. Biedl, A., Wiesel, J.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **91,** 434 (1902).
6. Björk, V. O., Linderholm, H., Lublin, H., Pernow, B., Törnberg, B.: Acta chir. scand. **116,** 411 (1958/59).
7. Bogedain, W., Carpathios, J., Lawand, F.: Amer. Rev. resp. Dis. **87,** 757 (1963).
8. Cahill, G. F.: Bull. N. Y. Acad. Med. **29,** 749 (1953).
9. Carey, L. S., Ellis, F. H. Jr., Good, C. A., Woolner, L. B.: Amer. J. Roentgenol. **84,** 189 (1960).
10. Cone, T. E. Jr., Allen, M. S., Pearson, H. A.: Pediatrics **19,** 44 (1957).
11. Cushing, H., Wolbach, S. B.: Amer. J. Path. **3,** 203 (1927).
12. Gillis, D. A., Reynolds, D. P., Merritt, J. W.: Brit. J. Surg. **43,** 585 (1956).
13. Graber, H.: Orv. Hetil. **110,** 510 (1969).
14. Haber, S.: Amer. J. Roentgenol. **92,** 1029 (1964).
15. Hosoi, K.: Arch. Surg. **22,** 258 (1931).
16. Key, J. A.: Surg. Clin. N. Amer. **34,** 959 (1954).
17. Kohn, A.: Arch. mikrosk. Anat. **62,** 263 (1903).
18. Kovács, M., Keszler, P., Pintér, E.: Orv. Hetil. **113,** 423 (1972).
19. Lasley, C. H.: Dis. Chest **31,** 709 (1957).
20. Lattes, R.: Cancer **3,** 667 (1950).
21. Loretz, W.: Virchows Arch. path. Anat. **49,** 435 (1870).
22. Lukács, Gy., Körösi, A., Ungár, I.: Tuberkulózis **23,** 268 (1970).
23. Mendelow, H., Slobodkin, M.: Cancer **10,** 1008 (1957).
24. Mendelsohn, H. J., Kay, E. B.: J. thorac. Surg. **18,** 124 (1949).
25. Monro, R. S.: Brit. J Surg. **38,** 105 (1950).
26. Murray, M. R., Stout, A. P.: Amer. J. Path. **23,** 429 (1947).
27. Nagy, Gy., Hollósi, K.: Zbl. allg. Path. **105,** 463 (1964).
28. Nádasi, A., Szécsény, A.: Thoraxchirurgie **11,** 612 (1963—64).
29. Nanson, E. M.: J. thorac. Surg. **33,** 650 (1957).
30. Peabody, J. W., Strug, L. H., Rives, J. D.: Arch. intern. Med. **93,** 875 (1954).
31. Perasalo, O., Dammert, K., Sirola, K.: J. thorac. Surg. **37,** 570 (1959).
32. Pohl, R.: Röntgenpraxis **5,** 747 (1933).
33. Róna, E.: Orv. Hetil. **109,** 1933 (1968).
34. Sadony, V., Höhmann, H.: Zbl. Chir. **93,** 1308 (1968).
35. Sailer, S.: Amer. J. Path. **19,** 101 (1943).
36. Schilder: zit. Bariéty, M., Coury, Ch.: Le médiastin et sa pathologie. Masson et Cie, Paris 1958.
37. Schlumberger, H. G.: Tumors of the mediastinum. Atlas of Tumor Pathology, Section V. Fascicle 18. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D. C. 1951.
38. Sears, A. D., Clayton, R. S., Siebel, E.: J. thorac. Surg. **26,** 101 (1953).
39. Shaw, K. M., Kennedy, J. D.: Thorax **11** 57, (1956).
40. Somogyi, Zs.: Magy. Radiol. **17,** 27 (1965).
41. Sperling, E., Wendt, F.: Thoraxchirurgie **12,** 313 (1964—65).
42. Stout, A. P.: Tumor of peripheral nervous system. Atlas of Tumor Pathology. Section II. Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C. 1949.
43. Szende, B., Besznyák, I.: Z. Erkrank. Atmungsorg. **132,** 213 (1970).
44. Szücs, S.: A mediastinum betegségei. Medicina, Budapest 1971.
45. Wahl, H. R., Craig, P. E.: Amer. J. Path. **14,** 797 (1938).
46. Wassner, U. J.: Mediastinalgeschwülste. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart—New York 1970.
47. Weiss, A. G., Koebele, F.: Poumon et Cœur **11,** 109 (1955).
48. Wells, H. G.: Arch. Path. **30,** 535 (1940).
49. Wilson, H. E., Ernst, R. W.: J. thorac. Surg. **37,** 387 (1959).
50. Yadeau, R., Clagett, O. T., Divertie, M. B.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **49,** 202 (1965).

Neurogenic mediastinal tumours

I. Besznyák and G. Kis-Várday

Among 250 operated cases of mediastinal tumour 18 were of neurogenic origin. The pathologic, clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of these tumours are dealt with in detail.

О нейрогенных опухолях средостения

И. БЕСНЬЯК и Д. КИШ-ВАРДАИ

В больничном материале, охватывающем 250 случаев операций медиастинальной опухоли, авторы выявили в 18 сулчаях нейрогенные опухоли. В подытоживающей клинической работе дается подробное описание патологии, клинических симптомов, диагностики, терапии и прогноза этих опухолей.

Dr. István Besznyák
Dr. Gyula Kis-Várday
H — 1122 Budapest Városmajor u. 68. IV. Sebészeti Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 147—152 (1973)

Harnweginfektion und pathologische Veränderungen des Harntransportsystems während der Schwangerschaft

Von

I. Szemesi und E. Hajós

II. Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. I. Zoltán) und Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics) der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen am 23. März 1972)

Es wurde die Rolle der pathologischen Veränderungen des Harntransportsystems in der Entstehung der Harnweginfektion und der Gefährdung der Niere im Laufe der Schwangerschaft untersucht. Bei 90 Schwangeren, bei denen sich die akute Pyelonephritis während der Schwangerschaft manifestierte oder die Pyurie bzw. die signifikante Bakteriurie durch gezielte Behandlung nicht zu beeinflussen war oder bei denen sich eine progredierende Präeklampsie entwickelte, wurden während der Gravidität und nach der Entbindung nephrologische Untersuchungen vorgenommen.

Die Ergebnisse sprachen dafür, daß in der Schwangerschaft die pathologischen Veränderungen des Harntransportsystems durch die damit verbundene — vorübergehende oder bereits irreversible — Funktionsstörung die Entwicklung der Harnweginfektion fördern. In diesen Fällen bedeutet somit die Gravidität in Hinblick auf die Niere eine potentielle Gefahr.

Unsere Untersuchungen bezogen sich auf die Klärung der Rolle der pathologischen Veränderungen des Harntransportsystems in der Entstehung der Harnweginfektion während der Schwangerschaft, mit besonderer Rücksicht auf die Gefährdung der Niere.

Material

Aus dem Krankengut der schwangerschaftspathologischen Abteilung der Frauenklinik wurden jene Fälle ausgewählt, in denen die asymptomatische Bakteriurie oder die manifeste Pyurie durch gezielte Behandlung nicht zu beeinflussen war. Die zweite Gruppe des Materials bildeten Patientinnen, bei denen sich während der Schwangerschaft akute Pyelonephritis (Pyelitis gravidarum) entwickelt hat. In die dritte Gruppe wurden die im Laufe der Schwangerschaft progredierenden Präeklampsie-Fälle eingereiht.

Bei diesen Patientinnen wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. internistische Routineuntersuchungen;
2. Untersuchung des Mittelstrahlharns; Bakterienzüchtung und Bestimmung der Antibiotikum-Empfindlichkeit des Krankheitserregers;
3. Nierenfunktionsuntersuchungen;
4. Augenhintergrunduntersuchung;
5. postpartale Urographie.

Die Anzahl der Fälle betrug 90. In den, in die drei Gruppen eingereihten Fällen waren die folgenden Angaben ermittelt.

Gruppe 1. Trotz der gezielten antibiotischen Behandlung resistente asymptomatische Bakteriurie und Pyurie.

Anzahl der Fälle: 19, Verteilung: asymptomatische Bakteriurie = 11 Fälle, manifeste Pyurie = 8 Fälle. In 6 dieser Fälle lagen morphologische Veränderungen des Harntransportsystems vor, die gewisse Hindernisse des Harntransports und damit eindeutig eine Harnstauung (Abklemmung an der pyeloureteralen Grenze, Pyelektasie, Hydroureter) bedeuteten. In jedem der 6 Fälle ließ sich Pyurie feststellen, in 5 Fällen entwickelte sich Präeklampsie im Laufe der Schwangerschaft.

Gruppe 2. Während der Schwangerschaft entstandene akute Pyelonephritis.

In 9 Fällen waren pathologische Veränderungen des Transportsystems zu beobachten: Abklemmung an der pyeloureteralen Grenze, Hydroureter, Pyelektasie, für chronische Pyelonephritis charakteristische erweiterte oder keulenförmige Kelche oder Parenchymschrumpfung.

In 2 dieser Fälle entwickelte sich nach Abklingen der akuten Symptome eine schwere Präeklampsie, die einer sich zur Nierenschädigung gesellenden Krankheitsform entsprach. In der Entwicklung der Nierenschädigung und der schweren Präeklampsie spielte somit die auf der Funktionsstörung des Harntransportsystems beruhende Harnweginfektion eine wichtige Rolle.

Gruppe 3. In diese Gruppe wurden jene präeklamptischen Fälle eingereiht, in denen aufgrund der schweren Symptome auch eine Nierenschädigung anzunehmen war.

Anzahl der Fälle: 50. In 14 Fällen waren pathologisch-morphologische Veränderungen des Harntransportsystems und die Störung des Harntransports vorzufinden. In 5 Fällen ging der Präeklampsie eine sich in der Schwangerschaft manifestierende akute Pyelonephritis voran. In 10 der 14 Fälle, in denen eine pathologische Veränderung vorlag, war Pyurie vorzufinden, während in 4 Fällen im Harnsediment je Gesichtsfeld auch einige Erythrozyten in Erscheinung traten.

Des weiteren wollen wir mit Hilfe einiger Röntgenbilder die pathologischen morphologischen Veränderungen des Transportsystems demonstrieren.



Abb. 1. Die präsakralen Abschnitte beider Ureter stehen unter Kompression. Mäßige Stauung in den Nierenkohlsystemen. Die durch die schwangere Gebärmutter verursachte Kompression wird nach der Entbindung durch die sich im Involutionsstadium befindliche rechtsdeviierte Gebärmutter aufrecht gehalten

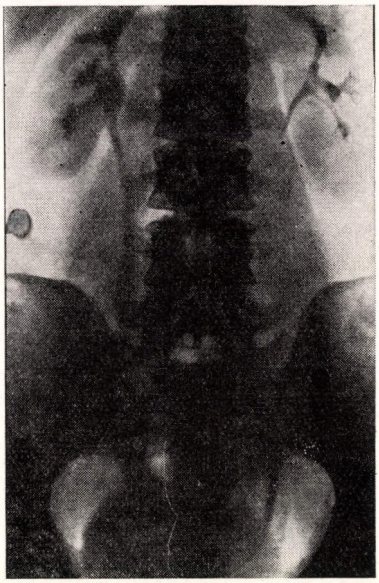


ABB. 2. Die rechtsseitigen Nierenkelche sind besonders im oberen Pol keulenförmig, die homolaterale Niere ist geschrumpft; Hydroureter, chronische Pyelonephritis



ABB. 3. Rechts Abklemmung der pyeloureteralen Grenze (Gefäßkreuzung). Die rechte Niere ist etwas erweitert. Beim Stehen steigert sich die Abklemmung der pyeloureteralen Grenze und das Hindernis der Entleerung



Abb. 4. Rechts Abklemmung der pyeloureteralen Grenze. Beim Stehen kommt es anstatt der Entleerung zur Erweiterung des rechtsseitigen Nierenhohlsystems. Der Harntransport ist erschwert; Hydroureter

Besprechung

Aufgrund unserer Untersuchungen vertreten wir die Ansicht, daß die morphologischen Veränderungen des Harntransportsystems allein noch nicht soviel bedeuten, daß sich in der Niere pathologische Prozesse abspielen. Demnach erhebt sich die Frage, bis zu welchem Grade diese morphologischen Veränderungen als vorübergehende Folgen der Schwangerschaft betrachtet werden können und wo die Grenze der Veränderungen liegt, welche gemeinsam mit der Schwangerschaft die gesteigerte Gefährdung der Niere oder die bereits zustandegekommene Schädigung bedeuten. Die Antwort ist schwierig, bekanntlich erhöht sich aber im Laufe der Schwangerschaft der die Glattmuskelfunktion betreffenden Wirkung der Gravidität zufolge, die Bedeutung der Harntransportstörung. Dazu gesellt sich die durch die gravide Gebärmutter bereits in der ersten Hälfte der Schwangerschaft im Nierenhohlsystem zustandegebrachte mechanische Stauung. Die auf Wirkung dieser beiden Faktoren entstandene Erweiterung ist in der Mehrzahl der Fälle symptomfrei, insofern sich jedoch im Nierenhohlsystem oder im Ureter ein angeborenes, in sich selbst unbedeutendes, kleineres Abflußhindernis (Gefäßkreuzung,

Knickung) befindet, kann aber die Kompensation insuffizient werden und die Stauung ein pathologisches Ausmaß erreichen. Dadurch birgt die Funktionsstörung die Möglichkeit der Vermehrung der Krankheitserreger und die Gefahr der Aszension in sich. Die reversiblen oder bereits irreversiblen pathologischen Veränderungen des Harntransportsystems und die damit verbundene Funktionsstörung können somit jene Grundlage bilden, auf der sich unter Umständen eine Infektion entwickelt, was die gesteigerte Gefährdung der Niere zur Folge hat.

Diese Korrelationen verdienen, als wichtige Angaben qualifiziert zu werden. Unseres Erachtens fördert die Schwangerschaft durch die im Harntransportsystem herbeigeführten provisorischen Störungen die Entwicklung einer Harnweginfektion und vermag demzufolge in Hinblick auf die Niere eine potentielle Gefahr zu bedeuten.

Aufgrund unserer Untersuchungen halten wir im Rahmen der Schwangerschaftsfürsorge die Verwirklichung folgender Aufgaben für erforderlich:

1. rechtzeitige Diagnostizierung womöglichst jeder Harnweginfektion bei Schwangeren;

2. gezielte antibiotische Behandlung bei jeder, an Bakteriurie leidenden Schwangeren; nach der Behandlung 2mal bakteriologische Kontrolluntersuchung des Harns;

3. bei akuter Pyelonephritis, hartnäckig zurückkehrender Bakteriurie bzw. Pyurie sowie im Falle einer schweren Präeklampsie ist im Laufe der Schwangerschaft die Durchführung einer nephrologischen Untersuchung indiziert. Postpartal muß die nephrologische Untersuchung wiederholt werden und falls die Möglichkeit einer Nierenschädigung (Hypertonie, Pyurie, Albuminurie, pathologischer Sedimentbefund) besteht, empfiehlt sich die nephrologische Betreuung der Patientin.

Infection of the urinary tract and pathologic alterations of the urinary transport system during pregnancy

I. Szemesi and E. Hajós

The pathogenic role of morphological alterations of the urinary transport system has been studied in connection with urinary tract infections and the imperilment of the kidneys during pregnancy. Ninety patients were examined during gestation and after delivery. They had in the course of pregnancy developed acute pyelonephritis, or, suffering from pyuria or significant bacteriuria, had failed to respond to specific treatment. The examinations included also women who showed symptoms of worsening preeclampsia.

It was found that pathologic changes of the urinary transport apparatus during pregnancy facilitated urinary tract infections by way of the concomitant transitory or irreversible dysfunction. It follows that, in cases of this nature, pregnancy is a potential danger to the kidney.

Заражение мочевых путей во время беременности и патологические изменения транспортной системы мочи

И. СЕМЕШИ и Э. ХАЙОШ

Авторами была изучена роль патологических морфологических изменений транспортной системы мочи в возникновении инфекции мочевых путей во время беременности и в деле опасности поражения почек. У 90 больных было проведено нефрологическое исследование во время беременности и после родов, у которых в течение беременности наблюдались симптомы острого пиелонефрита, или у которых пиурия или достоверная бактериурия не поддавались воздействию прицельной терапии, и также у таких беременных, у которых развилась ухудшающаяся преэклямпсия.

На основе полученных данных авторы устанавливают, что во время беременности патологические морфологические изменения транспортной системы мочи, в результате нарушения функции — будь оно пересодящего или необратимого характера — способствуют развитию инфекции мочевых путей. Следовательно, у таких больных беременность может означать потенциальную опасность для почек.

Dr. Imre Szemesi H — 1082 Budapest, Üllői út 78/a, II. Női Klinika

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 153–164 (1973)

Reactivity of the Uterine Arteries in the Rat during Oestrus and Pregnancy

J. Csépli and A. Erdélyi

Second Department of Gynaecology (Director: Prof. I. Zoltán), Semmelweis University Medical School, Budapest; National Institute of Labour Hygiene (Director: M. Timár), Budapest)

(Received March 28, 1972)

Sensitivity to noradrenaline and oxytocin of the minor arteries in the omentum of the rat uterus has been studied in the different phases of the oestrous cycle and during pregnancy. The calibre of the examined vessels varied from 30 to 100 μm, and the examinations were made by means of intravital microscopy.

Sensitivity to both noradrenaline and oxytocin was found to increase with advancing pregnancy, and to reach at its termination an especially high degree in respect of noradrenaline. Sensitivity to noradrenaline underwent no significant change in non-pregnant animals, while that to oxytocin seemed to vary according to the phase of the oestrous cycle. The observed changes seemed to follow those occurring in the production of sex hormones, and oestrogen was found to play a particularly important role in the sensitization of uterine vessels.

It is not known whether the observed phenomena occur in human subjects. If so, they might prove to be of a pathophysiological significance.

Introduction

The present experiments were aimed at studying the reaction to noradrenaline and oxytocin of the small arteries of the rat uterus at different stages of the oestrous cycle and during pregnancy. The examinations were made by intravital microscopy [6, 9, 10]. The examined vessels of the uterine omentum ranged from 30 to 100 μm in calibre.

Sensitivity to noradrenaline of the examined vascular bed showed no significant changes during the oestrous cycle but became more and more pronounced with advancing pregnancy to become extreme at its termination.

Sensitivity to oxytocin varied in dependence on the different phases of the oestrous cycle: it was more marked during preoestrus-oestrus than in the other phases, but increased with the advance of pregnancy and reached its peak likewise at term.

Material and method

Twenty-nine non-pregnant, 30 pregnant and 30 castrated Sprague-Dawley male rats were used.

Of the non-pregnant animals, 14 were in preoestrus-oestrus, 6 in metoestrus and 9 in the phase of dioestrus. They were examined on the 7th, 14th and the 20th day of gestation.

Thirty animals were castrated from the usual dorsolateral approach and used five weeks later. Nine of them constituted the group of untreated controls, while 7 received combined oestrogen-progesterone treatment prior to being examined (2 μg

17-ethinyl-oestradiol and 100 μg progesterone every other day in four instances). Five animals received only progesterone and nine only oestrogen at the same points of time and in the same doses.

A micrometer scale was placed perpendicularly to the vessel and the latter was photographed together with the scale, so the diameter could be read from the photograph. The margin of error with this procedure was ±5 μm. The animals were anaesthetized with intramuscular urethane in doses of 1500 mg/kg.

Noradrenaline and synthetic oxytocin (Richter Ltd., Budapest) were administered locally in volumes of 0.1 ml.

Of serial dilutions of the given drug the first concentration eliciting an appreciable vascular reaction was accepted as the threshold dose, and the reaction as the threshold response.

As in preliminary experiments oxytocin was found to potentiate the effect of noradrenaline, it seemed expedient to determine in addition to the threshold value its change after a previous course of oxytocin. The diameter of the vessel was moreover measured at the beginning and at the termination of the experiment.

Vascular responses were evaluated statistically by Student's one-sample *t* test, while significance in respect of several samples was determined by one-way variance analysis. The *F* test was employed for comparisons. The limit of significance was 0.05 in all tests.

Results

I. Pregnant and non-pregnant rats
Threshold sensitivity to noradrenaline and oxytocin

Results are shown in Fig. 1. The threshold dose of noradrenaline for the examined vascular bed of non-pregnant animals amounted to 0.1 μg/0.1 ml and seemed to be independent of the oestrous cycle. A considerable increase of sensitivity was observed with advancing pregnancy. The threshold dose inducing vasoconstriction was 0.027 μg/0.1 ml on the 7th day of gestation, 0.015 on the 14th day, and 0.0075 on the 20th day.

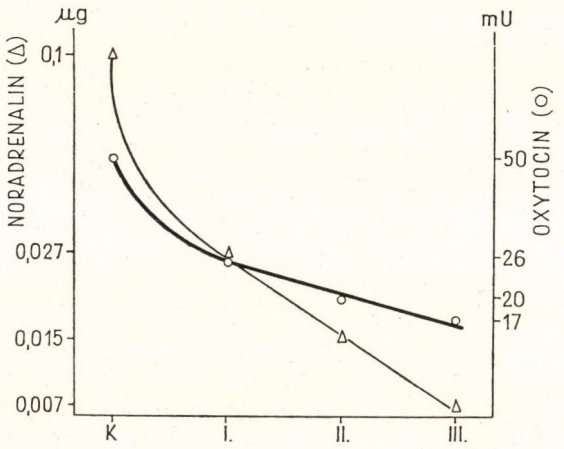
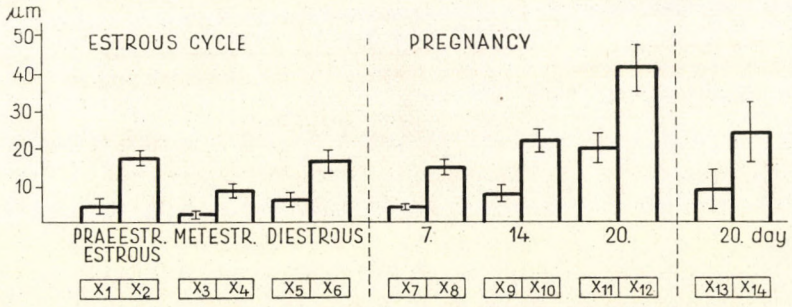


FIG. 1. Threshold doses of noradrenaline and oxytocin on local administration

The dose of oxytocin necessary to elicit the minimum appreciable reaction in non-pregnant animals amounted to 50 mμ/0.1 ml. The effect depended on the phase of the oestrous cycle. The said dose induced a significant reaction only in preoestrus-oestrus, and much more was required for this in metoestrus and dioestrus. In pregnancy, the threshold value amounted to 26 mμ/0.1 ml on the 7th, 20 on the 14th and 14 mμ/0.1 ml on the 20th day of gestation. With a few exceptions, the reaction consisted in vasoconstriction.

Threshold response to noradrenaline

Statistical analysis has shown that the response to the threshold dose of noradrenaline varies according to the phase of the reproductive cycle. Data in this respect are indicated on the first columns of the twin diagrams in Fig. 2. The one-sample t test showed the threshold responses to be invariably significant. For reasons to be explained below an experiment was made on the 20th day of pregnancy in which the animals received a subthreshold dose of noradrenaline as shown in the last pair of diagrams in Fig. 2. The said differences between the responses were well perceptible. Analysis of variance showed the differences to be highly significant ($p < 0.005$), especially attributable to sample X_{11} which represents the 20th day of pregnancy when the threshold response to noradrenaline was stronger than on any other day.



SAMPLE	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	X_{11}	X_{12}	X_{13}	X_{14}
$\bar{x}$	4,51	10,71	2,76	8,66	6,08	16,31	4,09	14,72	7,49	21,33	19,34	40,37	8,30	23,96
$S_{\bar{x}}$	± 1,71	± 2,04	± 0,65	± 2,94	± 2,02	± 3,78	± 0,95	± 2,15	± 2,33	± 3,14	± 4,09	± 6,89	± 5,40	± 8,89
n	14	14	6	6	9	9	8	8	8	8	8	8	6	6
t-probe	<0,05	<0,001	<0,01	<0,05	<0,02	<0,01	<0,01	<0,001	<0,02	<0,001	<0,01	<0,001	>0,1	<0,05

FIG. 2. Reaction to threshold doses of noradrenaline. The second columns show reactions potentiated by oxytocin

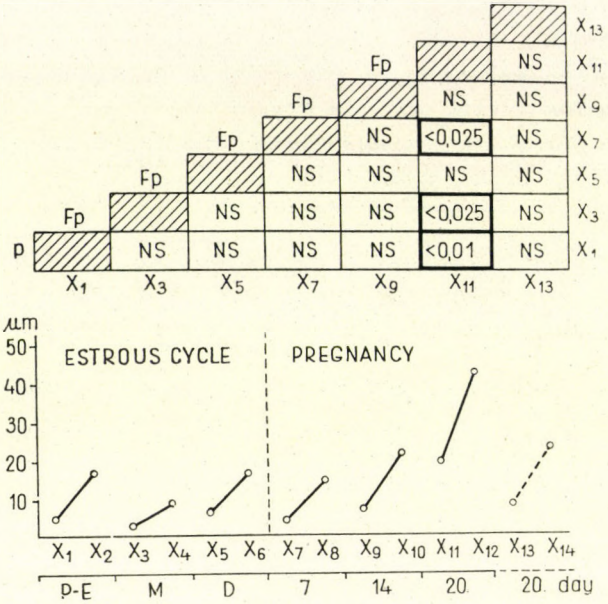


FIG. 3. Statistical analysis concerning reactions to noradrenaline. Variance analysis followed by comparisons with the F test

Threshold response to oxytocin

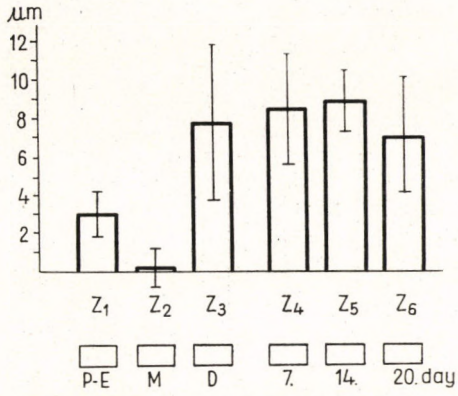
Results are shown in Fig. 4. The threshold dose elicited a significant reaction only during preoestrus-oestrus. Sensitivity during pregnancy was increased also in this case.

Potentiated response to noradrenaline

Potentiated responses are indicated by the second columns of the paired diagrams in Fig. 2. The responses were more pronounced than the original one. Mathematical analysis proved that the potentiated response was strongest on the 20th day (sample X_{12}); its significance by variance analysis was $p < 0.005$. A statistically significant potentiated reaction was obtained to the originally sub-threshold dose of noradrenaline.

Increase of vascular tone in the course of the experiment

This phenomenon was examined by comparing the control diameter of the vessel at the beginning and the end of the experiments. The vessels became somewhat constricted in the course of the experiment. There was no constriction if physiological saline or noradrenaline alone was used, so the oxytocin



SAMPLE	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	Z_6
$\bar{x}$	3,09	0,19	7,73	8,49	8,89	6,98
$S_{\bar{x}}$	+− 1,28	+− 1,64	+− 4,15	+− 2,93	+− 1,66	+− 3,20
n	11	4	6	8	8	14
t-probe	<0,05	>0,2	>0,1	<0,05	<0,001	<0,05

FIG. 4. Reaction to threshold doses of oxytocin

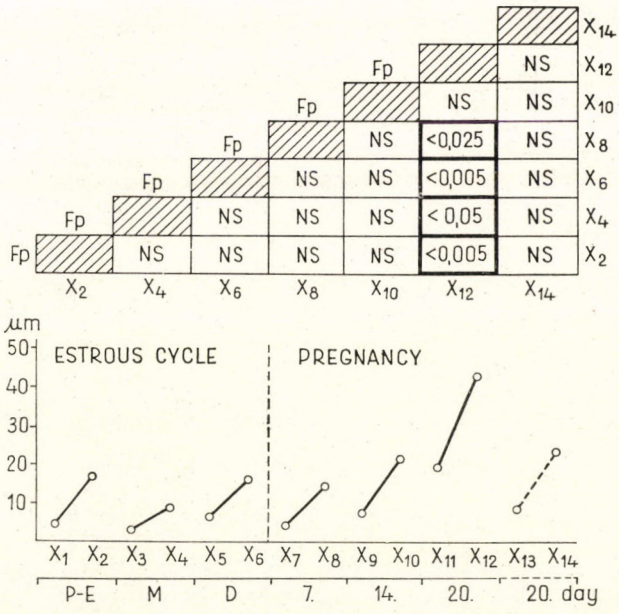
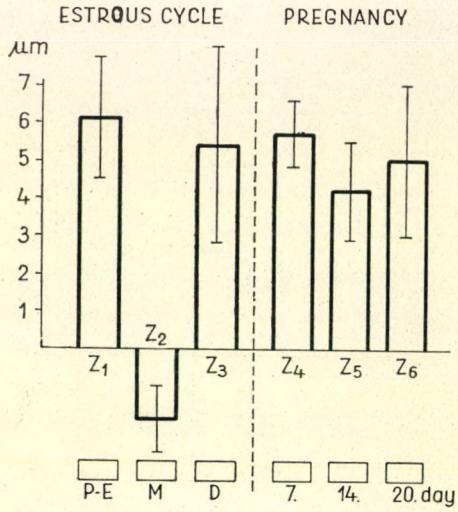
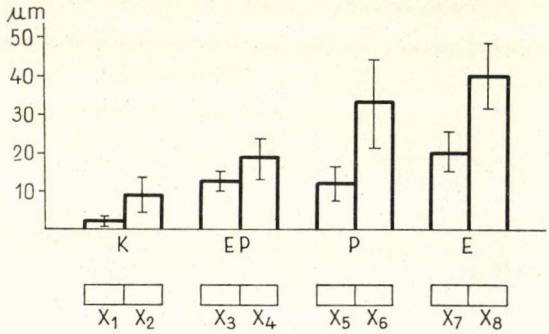


FIG. 5. Statistical analysis concerning reactions to noradrenaline after potentiation by oxytocin. Variance analysis followed by comparisons with the F test



SAMPLE	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	Z_6
$\bar{x}$	6,10	-1,9	5,40	5,79	4,24	5,09
$S_{\bar{x}}$	+− 1,60	+− 0,90	+− 2,60	+− 0,94	+− 1,31	+− 2,00
n	14	6	9	7	8	8
t-probe	<0,01	>0,1	>0,1	<0,001	<0,02	<0,05

FIG. 6. Effect of oxytocin on vascular tone



SAMPLE	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8
$\bar{x}$	2,33	9,03	12,98	16,84	12,01	33,18	19,83	40,02
$S_{\bar{x}}$	+− 1,70	+− 4,80	+− 2,70	+− 5,89	+− 4,47	+− 11,30	+− 5,27	+− 8,23
n	9	9	7	7	5	5	9	9
t-probe	0,20	0,05	<0,01	<0,02	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01

FIG. 7. Effect of noradrenaline in castrated animals. Vascular responses, as potentiated by oxytocin, are shown in the second columns. Hormonally untreated animals received subthreshold doses of noradrenaline and oxytocin. K = pretreatment with oestrogen and progesterone; P = pretreatment with progesterone; E = pretreatment with oestrogen

must have been responsible for it. This was supported by the observation that the potency to increase the vascular tone appeared only if the original response to oxytocin was also significant, i.e., in the phase of preoestrus-oestrus and in pregnancy (Fig. 6).

II. Castrated rats

Effect of ovarian hormone pretreatment on the response to sub-threshold doses of noradrenaline

Results in this respect are illustrated in Fig. 7. Original responses are indicated on the first columns of the paired diagrams. It can be seen with the naked eye (and has been verified by the one-sample t test) that without pretreatment sub-threshold doses did not elicit a significant response. The same was the case in animals pretreated with progesterone, whereas combined pretreatment with oestrogen and progesterone or oestrogen alone induced significant reactions.

Potentiated reaction to noradrenaline

Responses to noradrenaline, potentiated by oxytocin, are represented on the second columns of the twin diagrams in Fig. 7. These responses were obtained in castrated animals after oestrogen pretreatment. Potentiated responses were statistically significant after all pretreatment combinations. Variance analysis and paired comparisons were carried out in order to establish whether the various pretreatments gave significantly different results: they are shown in Fig. 8 which makes it highly probable that the vascular response

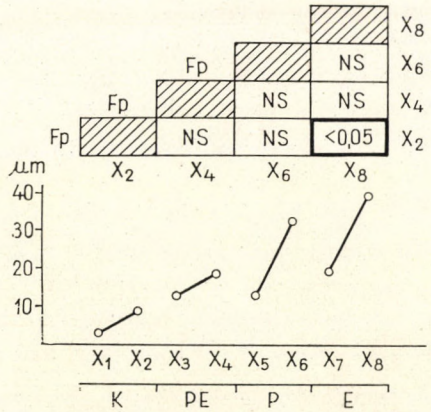


FIG. 8. Statistical analysis concerning the reaction to noradrenaline of castrated animals. Variance analysis followed by comparisons with the F test. K = castrated controls; EP = pretreatment with oestrogen and progesterone; P = pretreatment with progesterone; E = pretreatment with oestrogen

potentiated by oxytocin is most enhanced after pretreatment with oestrogen. Progesterone, if employed alone, had a similar — though less pronounced — effect, whereas oestrogen and progesterone, applied in combination mutually diminished each other's effect.

The fact that the employed doses of oxytocin failed to produce significant vascular reactions even after pretreatment shows that in cases of potentiation significant vascular reactions were induced by the combined effect of sub-threshold doses of noradrenaline and oxytocin, of course, through an interaction with sex hormones.

Discussion

There is ample evidence to show that (at least as far as the uterus is concerned) adrenergic vascular innervation undergoes notable changes during pregnancy. Several authors [25, 26] observed changes in the noradrenaline content of the rat uterus in the course of the oestrous cycle. In pregnancy, a transitory increase in the concentration of noradrenaline was followed by reduction. In the uterus of pregnant and non-pregnant women, GAFFNEY et al. [11] found the catecholamine level especially low in cases of pregnancy. OWMAN et al. [22] made the same observation. The phenomenon has been verified in pregnant rabbits [24] and in humans [26] alike. Considering that the greatest part of uterine catecholamines is supplied by the neuronal noradrenaline of the vascular nerves, catecholamine depletion during pregnancy is bound to affect the adrenergic reaction of the uterine vessels in the first place: it manifests itself chiefly in a decline of sympathetic adrenergic predominance as shown by the findings of DEBRECZENI and TAKÁCS [7, 8]. Changes in sympathetic activity are attributed by the majority of investigators to the indirect action of sex hormones.

Another indirect effect is mediated by the sympathetic nervous system. It has been observed in other vascular beds that, if sympathetic activity is unimpaired, it masks the weak vasoconstrictor effect of oxytocin so that its physiological doses usually induce vasodilatation. When, however, surgical or chemical denervation abolishes the masking action of the sympathetic system, the original vasoconstrictor effect is restored [14, 15, 16, 17, 18]. In pregnancy, the sex hormones create conditions similar to denervation so that oxytocin is no longer prevented from inducing vasoconstriction — in the uterus at least.

It is well-known that vasopressin potentiates the pressor effect of catecholamines [3]. A similar effect of oxytocin has been described by ALTURA and HERSHEY [2] who, when experimenting with a smooth-muscle preparation in vitro, found that oxytocin potentiated the effect of catecholamine. It is conceivable that oxytocin behaves similarly in vivo, possibly just in the uterine vessels. This is quite probable because, as regards the myometrium,

an interaction is known to exist between the hormones of the posterior pituitary and the sex hormones [5, 20].

The direct vasodilator effect of sex hormones on the uterine vessels becomes predominant in pregnancy, whereas reports are contradictory in respect of neural vasodilatation [4, 12, 13, 27]. Provided it exists, it is operative only during pregnancy and is not significant statistically.

The vascular reaction to noradrenaline in the uterus of non-pregnant rats is in every respect similar to that occurring in other vascular areas, e.g., in the mesoappendix [1, 2, 30].

Sensitivity to noradrenaline becomes gradually higher in the course of pregnancy to reach an extremely high degree at term, a phenomenon due to two factors. The first is an enhancement of the original sensitivity to the drug; the second, the potentiating effect of oxytocin.

Literary data for the interpretation of these phenomena are few and the pertinent theories mostly speculative.

Increased sensitivity to noradrenaline during pregnancy may be explained by the receptor theory. It has been noted in the foregoing that, with advancing pregnancy, the uterus is gradually depleted of the major part of its noradrenaline contents. It is conceivable that a change in the noradrenaline-storing mechanism of the adrenergic nerve-endings plays a decisive role in this connection; if so, their ability to take up mediator substances becomes ineffective. Since for some reason the mechanisms of uptake and storage become less active during pregnancy, administration of exogenous noradrenaline leads to its high concentration around the receptors and, as a result, to strong vascular reactions. Apart from the "uptake theory" the phenomenon in question might be explained by changes in the activity of monamine oxidase and catechol O-methyltransferase enzymes promoting the inactivation of the mediator substance [19, 23, 28]. Anatomically, the adrenergic nerve endings undergo a radical change during pregnancy, another process apt to increase the sensitivity to noradrenaline. We are ignorant of the changes in the distance between nerve-ending and smooth-muscle cell, neither do we know how the biochemical properties of the ground substance are affected there; possible modifications in the stereospecificity of the adrenergic receptors also await elucidation.

The evidence of the threshold doses has shown that the uterine vessels become increasingly sensitive to oxytocin in the course of pregnancy. A certain difference is observable even without pregnancy: the threshold of sensitivity is lower in preoestrus-oestrus than in any other phase of the cycle. This, too, points to the probability that sex hormones play a certain role in the variations of sensitivity. The findings of LLOYD and PICKFORD [17, 18] seem to explain the mechanism of the reactions elicited by oxytocin. That the reaction to noradrenaline is intensively potentiated by oxytocin at the termination

of pregnancy appears to be logical if it is remember that the sensitivity to both substances reaches a peak likewise at term. The factor underlying the potentiation is presumably the same as in the case of vasopressin. ORLOFF and HANDLER [21] demonstrated that vasopressin enhanced the permeability of frog-bladder preparations and attributed the phenomenon to cyclic AMP. Its mode of action is obscure; all we know is that, among others, the compound activates phosphorylation. A similar mechanism is presumably at play in connection with vascular smooth muscles.

The vascular tone is increased at the time of reaction to oxytocin, provided the effect of the drug is one of vasoconstriction. The persistence and the fairly uniform nature of the phenomenon justify the supposition that one is dealing with an elevation of the basal tone of the vascular bed. It would appear further that progesterone, in itself, depresses the tone.

It seems obvious that the hormonal changes accompanying pregnancy are in the background of the phenomena discussed in the foregoing. The state of non-pregnancy is characterized by the preovulatory hyperhormonal phase so that the hormonal background of vascular responses during preoestrus-oestrus seems to be evident. Hormonal secretion during pregnancy may also be viewed in the same light. It is clear that significant hormonal changes occur at the end of pregnancy, i.e., at a time which has a particular significance for the effect of both noradrenaline and oxytocin. Progesterone, produced by the ovary under the effect of placental gonadotrophin, has practically disappeared by that time so that the so-called progesterone block is no longer present. At the same time, oestrogen production is augmented by the increasing secretion of FSH, and reaches a high degree as from the 20th day. This theory would explain the nature of vascular responses observable at the termination of pregnancy.

The existence of a correlation between the changes in vascular reactions on the one side and sex hormones on the other is clearly evidenced by the experiments on castrated animals. They have shown that oestrogens play a decisive role in the sensitization of uterine vessels to noradrenaline and oxytocin. It has further been found that, if oestrogen is present, the combination of sub-threshold doses of noradrenaline and oxytocin may induce vasoconstriction.

In sum, it is safe to state that the uterine circulation of the rat is regulated by sex hormones to a moderate degree during the oestrous cycle and to a high degree during pregnancy.

The optimum interproportion of hormones enables the uterine vessels both anatomically and functionally to cope with the increased blood flow. Sympathetic activity (at least that in the uterus) is diminished under hormonal influence, while a direct hormonal effect on the vessel wall gives rise to pronounced vasodilatation.

Affected by the radical hormonal changes, the small uterine vessels of the rat become increasingly sensitive to the examined drugs at the termination of pregnancy. Demonstration of this phenomenon in human subjects might prove to be of a pathophysiological significance.

References

1. Altura, B. M.: Amer. J. Physiol. **212,** 1447 (1967).
2. Altura, B. M., Hershey, S. G.: Angiology **18,** 428 (1966).
3. Bartelstone, H. J., Nasmyth, P. A.: Amer. J. Physiol. **208,** 754 (1965).
4. Bell, C.: Circulat. Res. **23,** 279 (1968).
5. Csapo, A.: In: Oxytocin. Eds. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller. Pergamon Press, Oxford (1961). P. 100.
6. Csépli, J., Erdélyi, A.: Magy. Nőorv. Lap. **33,** 150 (1970).
7. Debreczeni, L., Takács, L.: Personal communication. Budapest, 1969.
8. Debreczeni, L., Takács, L.: Abstract of papers. p. 375 (1970).
9. Erdélyi, A., Csépli, J.: Kísérl. Orvostud. **21,** 667 (1969).
10. Erdélyi, A., Csépli, J.: Kísérl. Orvostud. **22,** 282 (1970).
11. Gaffney, T. E., Burket, R. L., Woronkow, S.: Obstet. and Gynec. **21,** 295 (1963).
12. Greiss, F. C., Gobble, F. L. Jr., Anderson, S. G., McGuirt, W. F.: Amer. J. Obstet. Gynec. **99,** 1067 (1967a).
13. Greiss, F. C., Gobble, F. L. Jr., Anderson, S. G., McGuirt, W. F.: Amer. J. Obstet. Gynec. **99,** 1073 (1967b).
14. Haigh, A. L., Kitchin, A. H., Pickford, M.: J. Physiol. (Lond.) **169,** 161 (1963).
15. Lloyd, S.: J. Physiol. (Lond.) **148,** 625 (1959a).
16. Lloyd, S.: J. Physiol. (Lond.) **149,** 586 (1959b)
17. Lloyd, S., Pickford, M.: J. Physiol. (Lond.) **155,** 161 (1961).
18. Lloyd, S., Pickford, M.: J. Physiol. (Lond.) **163,** 362 (1962).
19. Manara, L.: J. nucl. biol. Med. **12,** 35 (1968).
20. Marshall, J. M.: Amer. J. Physiol. **197,** 936 (1959).
21. Orloff, J., Handler, J. S.: In: Proc. Second Int. Pharmacological Meetings. **10,** 133 (1964).
22. Owman, Ch., Rosengren, E., Sjöberg, N. O.: Obstet. and Gynec. **30,** 763 (1967).
23. Paton, D. M.: Europ. J. Pharmacol. **3,** 310 (1968).
24. Rosengren, E., Sjöberg, N. O.: Acta physiol. scand. **72,** 412 (1968).
25. Rudzik, A., Miller, J. W.: Pharmacology **138,** 88 (1962).
26. Sjöberg, N. O.: Congressus Danubiensis Primus. Bratislava 1970.
27. Tóth, Á., McEwen, R., Shabanah, E. H.: Fertil. Steril. **15,** 263 (1964).
28. Whitby, L. G., Axelrod, J., Weil-Malherbe, H.: J. pharmacol. ther. **132,** 193 (1961).
29. Wurtman, R. J., Axelrod, J., Kopin, I. J.: Endocrinology **73,** 501 (1963).
30. Zweifach, B. W.: Anat. Rec. **120,** 277 (1954).

Reaktivität der uterinalen Kleinarterien bei Ratten

Intravital-mikroskopische Untersuchungen während Östrus und Gravidität

J. Csépli und A. Erdélyi

Die Empfindlichkeit der Kleinarterien (Durchmesser zwischen 30 und 100 μm) des Rattenuterus-Omentums gegenüber Noradrenalin und Oxytocin wurde in den verschiedenen Phasen des Vaginalzyklus und während der Gravidität untersucht.

Mit fortschreitender Gravidität stieg die Empfindlichkeit sowohl gegenüber Noradrenalin, als auch gegenüber Oxytocin an, um bis zum Ende der Gravidität

besonders gegenüber Noradrenalin ein extremes Ausmaß zu erreichen. Im nichtträchtigen Zustand zeigte die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin keine signifikante Änderung, während sich die Oxytocinwirkung als zyklusabhängig erwies.

Die Änderungen verliefen parallel mit den in der Produktion der Sexualhormone eingetroffenen Änderungen, und es ließ sich feststellen, daß in der Sensitivität der Uterinalgefäße in erster Linie dem Östrogen eine wesentliche Rolle zukommt.

Falls die beschriebenen Erscheinungen auch beim Menschen vorkommen würden, wäre ihnen eine wichtige pathophysiologische Bedeutung beizumessen.

Реактивная способность сосудистого ложа артериол матки у крыс

Интравитальное микроскопическое исслелование во время полового цикла и беременности

Й. ЧЕПЛИ и А. ЭРДЕЙИ

Авторы изучали в матке крых чувствительность артериол диаметром от 30 до 100 μм в отношении норадреналина и окситоцина в различных фазах полового цикла и во время беременности. Исследования проводились при помощи интравитального микроскопа.

Было установлено, что по мере продвижения беременности повышается чувствительность животных как в отношении норадреналина, так и в отношении окситоцина, и что в частности чувствительность к норадреналину достигает очень значительной величины к концу беременности. У небеременных животных чувствительность к норадреналину не показывает достоверного изменения, тогда как действие окситоцина зависыт от цикла. Изменения находятся в связи с изменениями образования половых гормонов, особенно эстроген имеет очень большое значение в чувствительности кровеносных сосудов матки.

Поскольку вышеописанные явления встречаются также у человека, то они имеют очень большое патофизиологическое значение.

Dr. József Csépli
Dr. András Erdélyi
H — 1082 Budapest, Üllői út 78/a, II. sz. Nőgyógyászati klinika, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 165—169 (1973)

Use of Diazepam for the induction of Anaesthesia; its Significance for Aged Surgical Patients

By

MAGDOLNA ANTAL,* Z. GERGELY and Z. BÁRDOSI

Third Department of Surgery (Director: Prof. J. STEFANICS), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received April 11, 1972)

Diazepam alone or in combination with barbiturates has been used for inducing anaesthesia in 170 cases. Although the material comprised mostly aged poor-risk patients, no complications attributable to the drug were observed. Diazepam combined well with all usual anaesthetics and muscular relaxants. It was particularly useful for individuals of advanced age and quite especially for patients with heart disease.

Members of the benzodiazepine group are at present the most potent and most popular minor tranquillizers. The use of diazepam in anaesthesiology is of comparatively recent date. Recommended first for premedication, the drug subsequently gave promising results in the induction and even the maintenance of anaesthesia [2, 3, 6, 8, 9, 11, 12, 14].

Diazepam was initially employed for short-term anaesthesia in connection with endoscopy and minor surgery [1, 7, 13], either alone or in combination with intravenous anaesthetics whose action was found to be prolonged by diazepam [6, 7].

The drug is particularly useful when barbiturates are contraindicated, e.g., in cases of respiratory distress, hepatic or renal dysfunction, and in poor-risk patients.

If the liver or the kidney is damaged, barbiturates are disintegrated slowly and the anaesthesia is accordingly deep and prolonged, a phenomenon that does not occur with diazepam. A further advantage of inducing anaesthesia with diazepam is that a considerably smaller amount of suxamethonium is required for intubation which may be due to the central muscle relaxing effect of the compound at issue. Observations regarding the effect of diazepam on cardiac rhythm are contradictory. In cases of cardioversion under diazepam anaesthesia, BARRETT and HEY [1] registered grave disturbances of rhythmicity such as ventricular fibrillation and tachycardia, whereas VAN

* Present adress: National Institute of Traumatology (Director: Prof. Gy. Szántó), Budapest

Loon [10] reported on the favourable effect of diazepam in cases of ventricular arrhythmia.

Studying the interaction between diazepam and lidocaine in animal experiments, Dunbar found that the antiarrythmic potency of lidocaine was notably higher if administered after an adequate dose of diazepam (0.5 mg/kg).

Opinions are likewise divided as regards the respiratory effect of the drug. While Cohen et al. [4] observed no significant respiratory depression, Catchlove and Kafer [3] found that, by changing the nature of pulmonary gas exchange, diazepam raises the ratio of dead space and respiratory volume and frequently increases the arterial pCO_2 thus reducing the effect of CO_2 as a respiratory stimulant.

Knapp and Dubow [8] studied the effect of diazepam in grave cases of heart disease and tuberculosis and found that the incidence of decrease in cardiac output and mean arterial tension was lower than after the administration of barbiturates, so that diazepam is the most suitable drug with which to introduce anaesthesia in poor-risk patients with heart or lung disease.

Until March, 1972, diazepam has been applied by us in 170 cases in the following combinations.

1. Together with a mixture of N_2O-O_2, for the induction and maintenance of anaesthesia.

2. Together with a mixture of N_2O-O_2, for the induction of anaesthesia maintained by halothane or methoxyflurane.

3. Combined with barbiturate, for the induction of anaesthesia maintained by halothane or methoxyflurane, with a mixture of N_2O-O_2.

4. Neuroleptanaesthesia combined with diazepam.

According to the classification in Table I, 38% of the patients belonged to groups III and IV. Used initially in an indiscriminate manner, diazepam was later and is still employed selectively for the anaesthesia of patients of advanced age or in a poor general condition.

Table I

Distribution of material according to risk

Group of risk	Number of cases	Per cent	Diazepam	Diazepam + halothane or methoxyflurane	Diazepam + barbiturate + halothane or methoxyflurane	Diazepam + NLA-II
I	28	16.5	—	7	12	9
II	77	45.3	—	39	25	13
III	36	21.2	2	25	5	4
IV	29	17.0	1	24	2	2
Total	170	100.0	3	95	44	28

TABLE II

Distribution of material according to the nature of operation

Nature of operation	No. of cases	Diazepam				No. of cases	Barbiturate			
		1	2	3	4		1	2	3	4
Explorative laparotomy (tumour)	7	—	—	—	—	2	—	1	—	—
Cholelithiasis	11	1	—	—	—	11	1	—	—	—
Gastric ulcer or tumour	5	—	—	—	1	5	—	—	—	1
Intestinal obstruction	4	—	—	—	—	3	1	1	—	1
Tumour of colon	6	—	—	1	—	3	—	—	—	—
Other abdominal condition	10	—	—	—	—	19	—	2	—	—
Aneurysm of aorta	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Amputation of leg (gangrene)	6	—	1	—	—	4	—	2	—	—
Other extraabdominal condition	4	—	—	—	—	9	—	1	—	—
Total	54	1	1	1	2	53	2	7	—	2

1 = arrhythmia; 2 = hypotension; 3 = diverse; 4 = death

Patients over 60 years of age accounted for 32% of the material. Distribution of these 54 patients according to diagnosis and the nature of surgical intervention is shown in Table II.

Changes in the circulation of these 54 subjects were compared with those registered in patients over 60 years of age in whom anaesthesia had been induced with barbiturates.

By way of preoperative medication the patients were given haloperidol (5—10 mg), dehydrobenzperidol (5—10 mg) or diazepam (10—20 mg) with atropine. In some exceptionally urgent cases, atropine was injected intravenously. The average introductory dose of diazepam amounted to 0.3 mg/kg administered at a slow rate through the inserted infusion cannula. The patients fell asleep after a minute. A diminished dose of suxamethonium, in some cases pancuronium bromide, was used for intubation. In 44 patients, non-depolarizing relaxants (pancuronium, gallamine) and artificial respiration were applied.

A slight elevation of blood pressure and a moderate increase in the pulse rate were observed during preliminary anaesthesia and intubation which returned to normal after 5 to 10 min.

It was in two of the 54 cases that complications supervened in the course of introductory anaesthesia: in one case a tachycardia up to 240 beats per min. which was relieved by oxprenolol and in the other case a fall of blood pressure from 160 to 90 mmHg which was restored to normal by the administration of fluid and cardiacs.

In no case did patients with already existing arrhythmia display signs of increased rhythmic disturbance, and in one of the cases diazepam markedly reduced the frequency of extrasystole.

Two patients were lost, both on account of grave heart disease combined with haemorrhagic shock (massive gastric haemorrhage for several days and rupture of an abdominal aortic aneurysm, respectively). In a third case, reversible thyrotoxicosis supervened in connection with hemicolectomy.

After the application of barbiturates, arrhythmia was observed in two, hypotension in seven cases.

The incidence of complications occurring with the induction of anaesthesia amounted to 4% with diazepam and to 17% with barbiturates. Hypotensive complications were considerably less frequent with diazepam. This is especially satisfactory because latent hypovolaemia is frequent among aged persons which has to be taken into account at acute interventions in connection with diseases accompanied by great losses of fluid; hypotension, frequently occurring during anaesthesia in such cases, may lead to irreversible damage.

Both fatal complications were obviously due to irreversible conditions of long standing. They occurred after several hours of anaesthesia and surgical management. This applies also to the fatalities among the members of the barbiturate group (extensive intestinal necrosis caused by mesenteric occlusion; toxic shock).

In no case was some late damage observed after diazepam anaesthesia. The drug did not seem to interfere with carbohydrate metabolism, especially if combined with methoxyflurane, neither did it significantly modify intraocular tension despite the almost inevitable transitory elevation of blood pressure.

The principal object of the present examinations was to find an anaesthetic agent more secure than the barbiturates for the usually hypovolaemic aged, often poor-risk, patients with labile vascular regulation. Results in this respect appeared to be promising: in no case did diazepam aggravate existing alterations. The occasional disturbance of heart rhythm was presumably due to acute hypoxia and not a side effect of the drug which is borne out by the fact that in a patient the arrhythmia was relieved after the administration of diazepam. Its atropine-like properties mitigate the effect of vagal reflexes elicited by intubation. Even the selection of the drug which is to maintain anaesthesia is facilitated if diazepam is used for induction. A further advantage of the preparation is that a smaller amount of suxamethonium suffices for intubation (about half of the otherwise usual dose, i.e., 0.5 to 1.0 mg per kg). Neither were other non-depolarizing relaxants followed by undesirable synergism.

In sum, diazepam has been found in harmony with the observations of other workers suitable for inducing anaesthesia in aged patients.

References

1. Barrett, J. S., Hey, E. B.: J. Amer. med. Ass. **214,** 1323 (1970).
2. Catchlove, R. F. H., Kafer, E. R.: Anesthesiology **34,** 9 (1971).
3. Catchlove, R. F. H., Kafer, E. R.: Anesthesiology **34,** 14 (1971).
4. Cohen, R., Finn, H., Steen, S. N.: Anesth. Analg. **48,** 353 (1969).
5. Dunbar, R. W.: Anesth. Analg. **50,** 685 (1971).
6. Harkányi, I., Zubek, L.: Magy. Nőorv. Lap **34,** 34 (1971).
7. Horváth, I.: Gyógyszereink **21,** 385 (1971).
8. Knapp, R. B., Dubow, H.: Anesth. Analg. **49,** 722 (1970).
9. Laepple, O., Rothlin, M.: Anaesthesist **19,** 23 (1970).
10. van Loon, G. R.: Canad. med. Ass. J. **98,** 785 (1968).
11. McClish, A., Malaplate, M., Alsac, Ch.: Laval Méd. **42,** 124 (1971).
12. Olthoff, D.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **26,** 958 (1971).
13. Takita, H., Mosterts, J. W., Moore, R. H.: N. Y. St. J. Med. **71,** 848 (1971).
14. Wedekind, L. V., Winkler, H.: Anaesthesist **21,** 4 (1972).

Über die Anwendung von Diazepam zur Einleitung der Narkose, mit besonderer Rücksicht auf die Anästhesie bejahrter chirurgischer Patienten

Magdolna Antal, Z. Gergely und Z. Bárdosi

Aufgrund vorteilhafter Literaturangaben wurde Diazepam teils allein, teils in Kombination mit Barbituraten, zur Einleitung der Narkose in 170 Fällen angewandt. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um bejahrte und in gesteigertem Maße gefährdete Patienten, irgendwelche Komplikationen die zu Lasten des Diazepams zu schreiben gewesen wären, konnten indessen nicht beobachtet werden. Das Mittel kann mit sämtlichen gebräuchlichen Narkotika und Muskelrelaxantien kombiniert werden. Anhand der erzielten Ergebnisse wird die Anwendung des Präparats, vor allem bei bejahrten und von kardialem Standpunkt aus gefährdeten Patienten empfohlen.

Использование Диазепама для введения наркоза, с особым учетом анестезии хирургических больных пожилого возраста

М. АНТАЛ, З. ГЕРГЕЙ и З. БАРДОШИ

На основе положительных литературных данных авторы применяли у 170 больных для введения наркоза диазепам (Седуксен), отчасти изолировано, отчасти в комбинации с барбитуратами. Большая часть пациентов принадлежала к группе больных пожилого возраста, и притом они были подвергнуты повышенной опасности. Вопреки этому авторы не наблюдали осложения, которого можно было бы привести в связь с дачей диазепама. Препарат можно комбинировать со всеми общепринятыми наркотическими средствами и миорелаксантами. На основе полученных результатов авторы рекомендуют применять препарат прежде всего у больных пожилого возраста и главным образом у больных, подвергнутых повышенной опасности со стороны сердца.

Dr. Magdolna Antal } H — 1081 Budapest, Mező Imre ut 17. Országos Traumatológiai Intézet, Hungary

Dr. Zoltán Gergely
Dr. Zoltán Bárdosi } H — 1096 Budapest Nagyvárad tér 1. III. sz. Sebészeti klinika, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 171—185 (1973)

Histologische und enzymhistochemische Untersuchung der Callusbildung nach langdauernder Calcitoninverabreichung an Ratten

Von

E. TARSOLY und O. BUCHER*

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

(Eingegangen am 17. April 1972)

Bei jungen männlichen Ratten tritt unter langdauernder Calcitoninverabreichung eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung ein, die sich in der rascheren Zelldifferenzierung, Knorpelbildung und -reifung sowie Knochenbildung äußert. Bei den mit Calcitonin behandelten Tieren ist in den Bindegewebs- und Knorpelzellen des Callus die Aktivität der Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase stark, die der Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase in geringerem Maße erhöht. Veränderungen im Mucopolysaccharidgehalt im Knorpelgewebe des Callus zeigen sich im früheren Auftreten einer positiven PAS-Reaktion, welche die Alcianblau-Färbung ablöst. Sechs Wochen nach der Fraktur nehmen die Unterschiede in der Callusbildung bei Calcitonin- und Kontrolltieren allmählich ab. Im Callus der mit Calcitonin behandelten Ratten erscheinen die eine positive Succinat-Dehydrogenase-Reaktion aufweisenden Chondroclasten und Osteoclasten in größerer Zahl als bei den Kontrollen, was — in Verbindung mit den enzymhistochemischen Befunden — an eine durch die langdauernde Calcitonin-Applikation bedingte Stimulierung der Glandulae parathyroideae denken läßt. Trotz der stärkeren Knochenbildung war im Callus der Calcitonintiere immer eine nur sehr schwache Aktivität der alkalischen Phosphatase nachweisbar.

Bei den Untersuchungen der Knochenregeneration hat man immer mehr Faktoren, die sie beeinflussen, aufdecken können. Zu den wichtigsten zählen zweifellos mechanische Einwirkungen [14, 45, 50, 51, 53, 73, 74, 82, 90], daneben aber auch Vitamine, Enzyme, Mineralsalze, Spurenelemente und natürlich Hormone [15, 48, 49, 52, 62, 84]. Die Zahl dieser Hormone hat sich nun um eins erhöht durch das Calcitonin. Dieses wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet [17, 28, 41, 42, 70]. Kürzlich ist jedoch auch in Thymus und Parathyroidea ein Vorkommen von Calcitonin beschrieben worden [32]. Seit der Isolierung und Synthetisierung des Calcitonins ist die Möglichkeit gegeben, weitergehendere Experimente durchzuführen als früher, in denen man sich zumeist auf die Untersuchung des Serum-Ca-Spiegels beschränkt hatte. Heute herrscht, von wenigen Ausnahmen [20, 78] abgesehen, die Meinung, daß Calcitonin primär am Knochensystem angreift. Hingegen sind die Untersuchungsergebnisse, die sich auf die genaue Wirkungsweise des Calci-

* Herrn Dr. S. P. Mateescu danken wir für seine technische Mitarbeit.

tonins beziehen, sehr unterschiedlich, ja einander widersprechend. Einige Forschergruppen nahmen an, daß Calcitonin die Bildung und Tätigkeit der Osteoclasten unterdrückt sowie ihren Untergang fördert, wodurch die Knochenresorption verhindert wird und eine Abnahme des Serum-Ca-Spiegels erfolgt [1, 8, 29, 33, 34, 37, 42, 43, 47, 54, 55, 57, 59, 80, 91]. Andere Autoren zeigten, daß der hemmende Einfluß des Calcitonins auf die Knochenresorption von deren Grad und von der Osteoclastenzahl abhängig ist [11, 13, 61]. Die Calcitoninwirkung ist ausgeprägter, wenn durch vorherige Verabreichung von Parathormon, Vitamin A oder Prednisolon in Verbindung mit Ca-armer Diät die Resorption angeregt worden war [27, 30, 38, 64, 77]. Eine Verminderung der Osteoclastenzahl tritt nur nach einer vorausgegangenen Erhöhung ein [13].

Bélanger und Rasmussen [10], Delling und Glueckselig [22], Baud und Mitarb. [6, 7] sowie Rasmussen und Tenenhouse [76] fanden im Gegensatz zu den oben zitierten Befunden, daß Calcitonin über die Hemmung der »Osteocyten-Osteolyse« eingreift, was jedoch von Hioco und Mitarb. [40], Reynolds und Dingle [77] wiederum bezweifelt wurde.

Zichner [92] und Frost [31] beobachteten unter Calcitoninzufuhr die Ausbildung einer Mikropetrose — Marks [56] schrieb diese einem von den C-Zellen gebildeten, die Osteoblasten stimulierenden Faktor zu —, in deren Folge die Osteoblasten einen Funktionswandel erfahren, wobei sich ihre Ultrastruktur der der Osteoclasten angleicht und es schließlich zu einer periosteocytären Osteoclasie kommt. Sie betrachteten diese Veränderung nicht als Folge eines durch die Calcitoningabe bedingten sekundären Hyperparathyroidismus [19, 24, 39, 65, 72]. Dambacher und Haas [21] stellten bei einer Calcitonin-Überproduktion wohl einen erhöhten Serum-Ca-Spiegel, jedoch keine Osteopetrose fest. Nach Bijvoet und Mitarb. [12] soll eine Calcitonin-Überproduktion keine Osteopetrose, sondern eine Osteoporose hervorrufen.

Obwohl Calcitonin bei der Aufrechterhaltung der Ca-Homöostase eine dem Parathormon antagonistische Wirkung besitzt, hemmt es weder die Aktivität der Parathyroideae noch die Wirkung des Parathormons auf die Knochenenzyme [2, 3, 33, 37, 41, 47, 58, 68]. Es greift auch nicht allgemein in den Ca-Haushalt ein, sondern es verhält sich nur zu ganz speziellen Wirkungen des Parathormons antagonistisch. Die bei Calcitonin-Applikation auftretende Hypocalcämie ist immer von einer Hypophosphatämie begleitet; das Hormon blockiert also neben der Ca- ebenfalls die Phosphat-Freisetzung aus dem Knochen [35]. Mit der durch Calcitonin hervorgerufenen Hemmung der Osteolyse geht auch ein verminderter Abbau von Knochenmatrix einher, wie aus der geringeren Hydroxyprolinausscheidung im Urin [1, 11, 26, 27, 35, 44, 46, 80, 89], die von Orimo und Mitarb. [68] allerdings nicht bestätigt wurde, hervorgehen könnte. Auch nach Haas und Mitarb. [36] sowie Bordier und

Mitarb. [13] verändert sich die Hydroxyprolinausscheidung unter Calcitonin nicht signifikant; sie vermindert sich nur dann, wenn sie vorher erhöht war. Die durch Immobilisation bedingte Knochenatrophie läßt sich ebenfalls nicht durch Calcitonin verhindern [19, 93]. Beide Hormone, Calcitonin und Parathormon, üben einen Einfluß auf den Knochen aus, greifen jedoch an verschiedenen Punkten an [30]. Ihre gegensätzliche Wirkung soll nach FOSTER [27] über denselben biologischen Weg zustande kommen.

Aus den vielen voneinander abweichenden Versuchsergebnissen, die wir absichtlich etwas ausführlicher dargestellt haben, erkennt man, daß eine eindeutige Antwort auf zahlreichen Fragen noch nicht gegeben werden kann. Auch die Veröffentlichungen, die sich mit der Knochenbruchheilung unter Calcitonin-Zufuhr beschäftigen, enthalten widersprechende Ergebnisse. Diese können teilweise durch ungleiche Versuchsbedingungen verursacht sein: verschiedene Tierarten, Alter und Geschlecht der Versuchstiere, diverse Calcitoninpräparate und Unterschiede in ihrer Applikationsart und -dauer, weitere experimentelle Eingriffe (Entfernung der Nebenschilddrüsen).

In unserer Untersuchung haben wir die Knochenbruchheilung bei nicht parathyroidektomierten Ratten nach langdauernder Calcitoninzufuhr untersucht. Bei der Auswahl der Tiere haben wir berücksichtigt, daß junge männliche Ratten stärker auf Calcitonin reagieren als ältere und/oder weibliche Tiere [18, 60, 66, 71, 83].

Material und Methoden

Für unsere Experimente benutzten wir 40 einen Monat alte männliche Wistar-Ratten (von 40—50 g Körpergewicht). 20 Tieren wurden täglich bis zum Ende des Versuchs 100 MRCmU Calcitonin* (extrahiert aus Schweineschilddrüsen) — in 0,2 ml Acetatpuffer gelöst — subcutan gespritzt. 20 Kontrolltiere wurden in gleicher Weise nur mit Acetatpuffer behandelt. Nach einmonatiger Versuchsdauer wurde in i. p. Pentobarbital-Narkose der rechte Femur aller 40 Tiere gebrochen: darauf wurden die Bruchenden durch Knochenmarknagelung wieder vereinigt und fixiert (Abb. 2a, b). Die Tiere wurden 1, 2, 4 und 6 Wochen nach der Operation getötet, und der Callus des gebrochenen Femurs wurde histologisch und enzymhistochemisch untersucht.

Für die *enzymhistochemischen Methoden* wurden die unfixierten Knochen 4—5 Tage lang in einer 10%igen EDTA-Lösung (pH = 7) bei +4 bis +10°C entkalkt [5]. Anschließend wurden an 14 μm dicken Kryostatschnitten die folgenden Enzymaktivitäten untersucht: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Lactat-Dehydrogenase, Isocitrat-Dehydrogenase und Malat-Dehydrogenase (alle nach PEARSE [69]), ferner Succinat-Dehydrogenase (nach NACHLAS et al. [63]), Cytochrom-Oxydase (nach BURSTONE [16]) sowie alkalische Phsophatase (nach ARNOLD [4]). Die zu den erwähnten Enzymuntersuchungen benutzten Substanzen sind: Glucose-6-Phosphat-Dinatriumsalz (Fluka), Natrium-DL-Lactat (Fluka), Isocitronensäure-Trinatriumsalz (Fluka), Sodium-Hydrogen-Malat (British Drug Houses), Bernsteinsäure-Dinatriumsalz-Hexahydrat (Fluka), Nitrotetrazolblau BTN (Chroma), DPN (Fluka), TPN-H_2-Na (Fluka), 4-Amino-Diphenylamin (Fluka), 1'-Hydroxy-2'-Acetonaphthon (Eastman), 1-Naphthylphosphat-Mono-Natriumsalz (Fluka), Echtrotsalz TR (Chroma).

Zur *histologischen Untersuchung* wurde das Material in Susa fixiert, entkalkt und dann in Paraffin eingebettet. An 8—10 μm dicken Schnitten wurden Alciangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen sowie die Alcianblau-PAS-Reaktion durchgeführt.

* Das Präparat wurde uns in dankenswerter Weise von der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse

a) *Alciangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen sowie Röntgenuntersuchung*

Eine Woche nach der Fraktur des Femurs sind die Bruchenden von einem Bluterguß und Granulationsgewebe umgeben. Bei den mit Calcitonin behandelten Ratten findet man bereits eine kräftige Knochenbildung, die einen erheblichen Teil des vorhandenen Callus ausmacht. In unmittelbarer Nähe der Bruchlinie liegt Knorpelgewebe (Abb. 1a). Die Kontrollratten weisen in etwas größerer Entfernung von der Bruchlinie eine schwächere Knorpelbildung auf. Der Callus besteht hier noch hauptsächlich aus Granulationsgewebe (Abb. 1b).

Nach *zwei Wochen* hat sich in beiden Tiergruppen ein Callus aus Knorpel- und Knochengewebe entwickelt. Bei den Calcitonintieren sieht man nur noch in der Bruchlinie und ihrer Umgebung eine schmale Knorpelzone, während der Callus der Kontrolltiere noch zum größten Teil aus kollagenfaserigem Knorpel gebildet wird.

Vier Wochen nach der Operation ist zwischen den mit Calcitonin behandelten Tieren und den Kontrollratten immer noch ein wesentlicher qualitativer Unterschied in der Zusammensetzung des Callus vorhanden. Bei den erstgenannten sind die Bruchenden durch einen beinahe vollständig aus Knochen bestehenden Callus verbunden. Nur in der Bruchlinie erkennt man noch einen feinen Faserknorpelstreifen, was auch auf den Röntgenbildern zum Ausdruck kommt. Der relativ dichte Schatten läßt auf die Verkalkung des Callus schließen (Abb. 2a). Bei den Kontrolltieren liegt zwischen den Bruchenden eine breitere Faserknorpelschicht; auch die Strahlendurchlässigkeit des Callus ist größer (Abb. 2b). Die Größendifferenz zwischen den Knochen der Calcitonin- und Kontrollratten (Abb. 2a, b) ist eine Folge des unterschiedlichen Wachstums der beiden Tiergruppen [89].

Sechs Wochen nach der Fraktur (nach zehnwöchiger Hormonzufuhr) besteht zwischen den Bruchenden der Calcitonintiere eine feste knöcherne Verbindung. Die sich neu entwickelnde Corticalis im Callus ist schon erkennbar. Die frühere Bruchlinie wird nur noch von vereinzelt in die Knochenbalken eingeschlossenen Knorpelresten angedeutet (Abb. 3a). Die Calli der Kontroll- und der Calcitonintiere zeigen jetzt keinen großen Unterschied mehr. In Höhe der ehemaligen Bruchlinie sieht man bei den Kontrollratten nur noch einen sehr schmalen Faserknorpelstreifen (Abb. 3b).

b) *Alcianblau-PAS-Reaktion*

Eine Woche nach der Fraktur kann man bei den Ratten, denen Calcitonin gespritzt worden war, infolge der fortgeschritteneren Knorpelbildung



Abb. 1a. Eine Woche nach der Fraktur besteht der Callus der mit Calcitonin behandelten Tiere aus Granulationsgewebe und Knorpelgewebe sowie zum Teil schon aus periostal gebildeten Osteophyten. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung

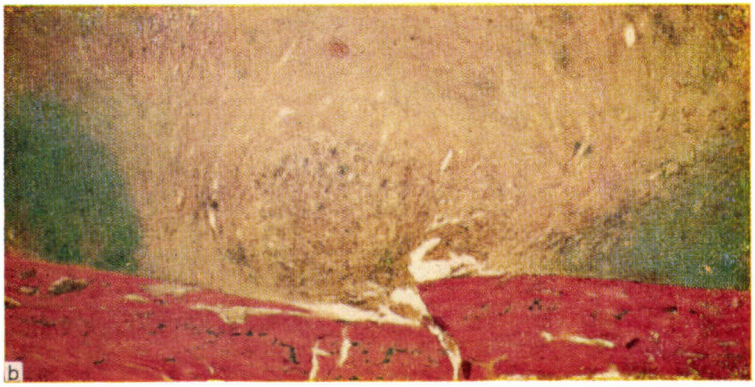


Abb. 1b. Der eine Woche alte Callus der Kontrolltiere wird aus Granulationsgewebe und nur entfernt von der Bruchlinie vorkommendem Knorpelgewebe gebildet. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung

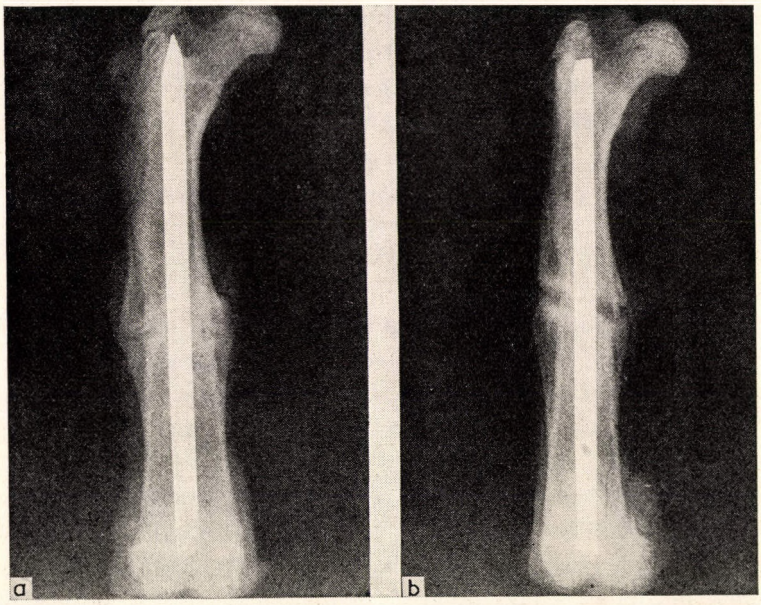


ABB. 2a. Auf dem Röntgenbild der vier Wochen alten Fraktur der Calcitonintiere erkennt man einen die Bruchlinien verbindenden knöchernen Callus
ABB. 2b. Auf dem Röntgenbild der entsprechenden Kontrolltiere sieht man zwischen den Bruchenden noch einen breiten Streifen, der Knorpelgewebe entspricht

im Callus in einem größeren Gebiet eine gute Alcianblau-Färbung sehen als bei den Kontrolltieren.

Zwei Wochen nach der Fraktur besteht bei den Calcitonin-Ratten noch ein Teil des Callus aus sich mit Alcianblau färbendem Knorpelgewebe, während sonst schon eine positive PAS-Reaktion auftritt (Abb. 4a). Im Callus der Kontrolltiere kann man die Alcianblaufärbung immer noch in einem größeren Gebiet sehen (Abb. 4b). In der weiteren Entwicklung des Callus wird in der Faserknorpelschicht die Alcianblau-Färbung allmählich schwächer bei gleichzeitiger Verstärkung der PAS-Reaktion.

Nach *sechs Wochen* ist im Callus der mit Calcitonin behandelten Tiere kein mit Alcianblau gefärbtes Gewebe mehr erkennbar, und nur noch kleine Knorpel- oder/und Osteoidreste geben eine lebhafte PAS-Reaktion (Abb. 3c). Bei den Kontrolltieren ist dagegen neben der PAS-Reaktion noch ein schmaler, aber deutlicher mit Alcianblau gefärbter Streifen in der Bruchlinie sichtbar (Abb. 3d).

c) *Enzymhistochemische Untersuchungen*

Die undifferenzierten Bindegewebszellen des Granulationsgewebes im *eine Woche* alten Callus zeigen eine starke *Lactat- und Malat-Dehydrogenase-*

Aktivität sowie eine etwas schwächere *Glucose-6-Phosphat- und Isocitrat Dehydrogenase*-Aktivität. Alle diese enzymhistochemischen Reaktionen fallen bei den Calcitonintieren stärker aus als bei den Kontrollen. Wegen der fortgeschritteneren Differenzierung der Zellen infolge der rascheren Knorpel- und Knochenbildung unter Calcitoninzufuhr fallen die Enzymreaktionen auch in den Knorpelzellen anders aus: die Malat- und Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität ist in den jungen Knorpelzellen geringer, während die Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität höher geworden ist.

Zwei Wochen nach der Fraktur herrscht, wie wir bereits festgestellt haben, im Callus sowohl der Calcitonin- als auch der Kontrolltiere die chondrale Knochenbildung vor. Der Unterschied im Ausfall der Enzymreaktionen im Callus der beiden Tiergruppen ist inzwischen deutlicher geworden. Die Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität der im Callus vorhandenen Knorpelzellen hat sich weiter verstärkt, die Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase-Aktivität noch mehr vermindert. Zwischen den in der Nähe der Ossifikationslinie liegenden großblasigen Knorpelzellen finden sich jetzt schon Zellen mit einer kaum noch erkennbaren Aktivität der besprochenen Enzyme (Abb. 5a, c). Im Callus der entsprechenden Kontrolltiere ist die Reaktion dieser Enzymen schwächer; zudem fehlt die breite Schicht der großblasigen Knorpelzellen (Abb. 5b, d).

Nach *vier Wochen* überwiegt im Callus der Calcitonintiere das Knochengewebe, und es sind somit wesentlich weniger Knorpelzellen mit einer lebhaften Enzymaktivität vorhanden. Bei den Kontrolltieren erscheinen in der Ossifikationszone jetzt auch die großblasigen Knorpelzellen; alle untersuchten Enzymreaktionen fallen nach wie vor weniger stark aus als bei den mit Calcitonin behandelten Ratten.

Sechs Wochen nach der Fraktur findet man im Callus der Calcitonintiere nur noch in Spuren Knorpelgewebe, und die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-, Lactat-, Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase ist in den degenerierten Knorpelzellen fast ganz verschwunden. Auch in den wenigen im Callus der Kontrolltiere noch vorliegenden Knorpelzellen ist die Aktivität der genannten Enzyme abgesunken.

Im eine Woche alten Callus der Calcitonintiere besteht in den infolge der schnelleren Knochenbildung in größerer Zahl vorhandenen Osteoblasten und Osteocyten eine lebhafte *Cytochrom-Oxydase*-Reaktion. Diese ist — ohne erkennbare Aktivitätunterschiede — bis zum Versuchsende immer in einem größeren Gebiet als bei den Kontrolltieren sichtbar.

Die Chondroclasten und Osteoclasten mit ihrer starken *Succinat-Dehydrogenase*-Aktivität sind schon im eine Woche alten Callus der Calcitonintiere vermehrt (Abb. 6a). Ihre Zahl nimmt im Laufe der Untersuchung noch zu und übertrifft immer die der Kontrolltiere.

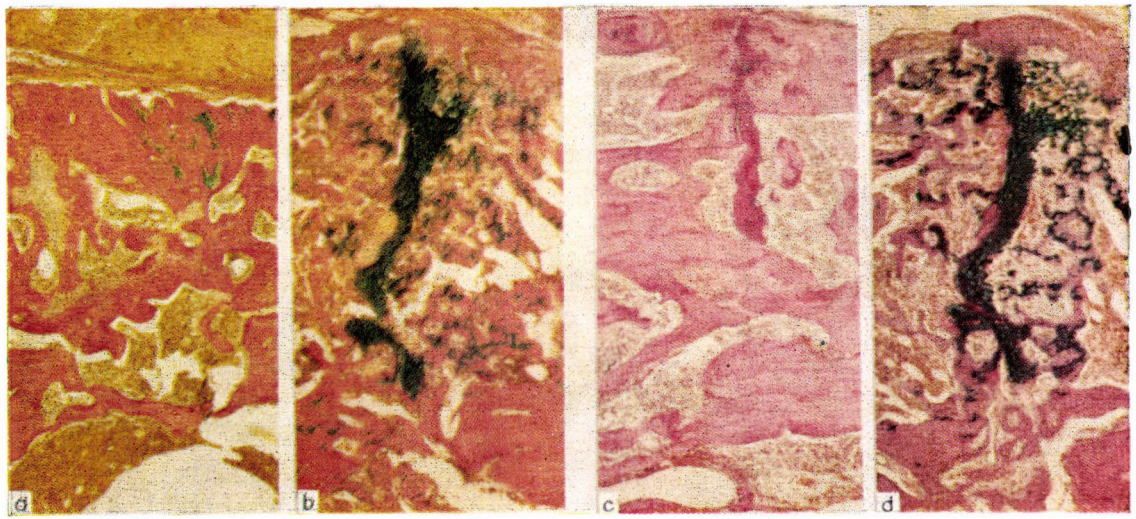


Abb. 3a. Sechs Wochen nach der Fraktur sind die Bruchenden bei den Calcitonintieren bereits durch eine Knochenbrücke vereinigt. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung

Abb. 3b. Der gleich alte Callus der Kontrolltiere besteht wohl überwiegend aus Knochengewebe, doch befindet sich in der Bruchlinie noch ein schmaler Knorpelstreifen. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung

Abb. 3c. Im sechs Wochen alten Callus der Calcitonintiere gibt es kein Knorpelgewebe mehr, das sich mit Alcianblau färbt

Abb. 3d. Im gleich alten Callus der Kontrolltiere ist noch ein schmaler Streifen von mit Alcianblau färbbarem Knorpelgewebe vorhanden



Abb. 4a. Zwei Wochen nach der Fraktur färbt sich im Callus der mit Calcitonin behandelten Ratten weniger Knorpelgewebe mit Alcianblau als im Callus der Kontrolltiere

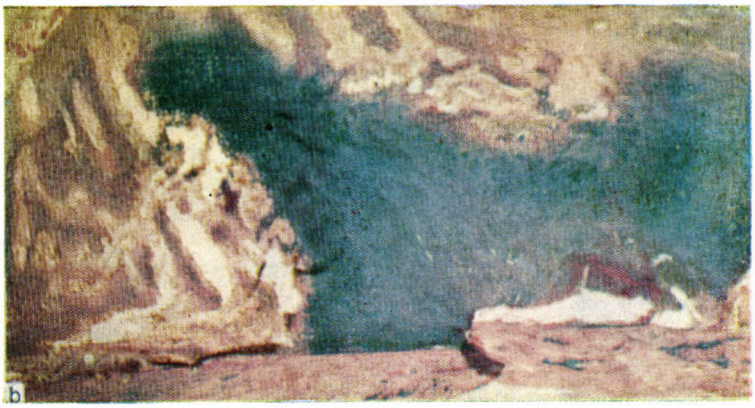


Abb. 4b. Der zwei Wochen alte Callus der Kontrolltiere wird noch zum größten Teil von sich gut mit Alcianblau färbendem Knorpelgewebe gebildet

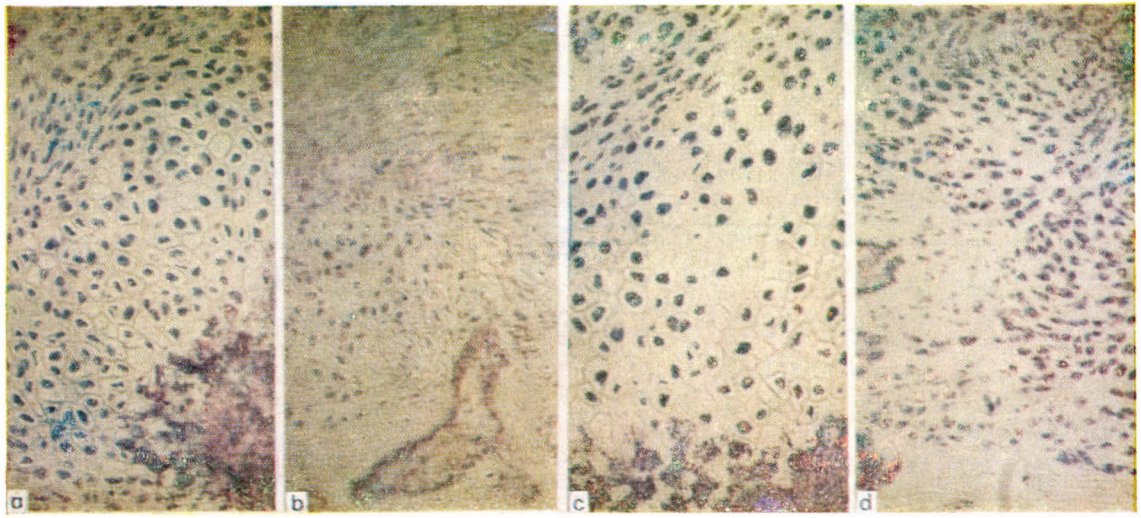


Abb. 5a. Die Zellen des zwei Wochen alten Callus der Calcitonintiere zeigen eine starke Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion. In der Nähe der Ossifikationszone liegen auch großblasige Knorpelzellen mit geringerer Enzymaktivität

Abb. 5b. Im zwei Wochen alten Callus der Kontrolltiere haben die Zellen eine nur schwache Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität. Großblasige Knorpelzellen fehlen

Abb. 5c. In den Calluszellen der Calcitonintiere liegt zwei Wochen nach der Fraktur eine starke Lactat-Dehydrogenase-Aktivität vor

Abb. 5d. In den Calluszellen der entsprechenden Kontrolltiere besteht nur eine mäßige Lactat-Dehydrogenase-Aktivität

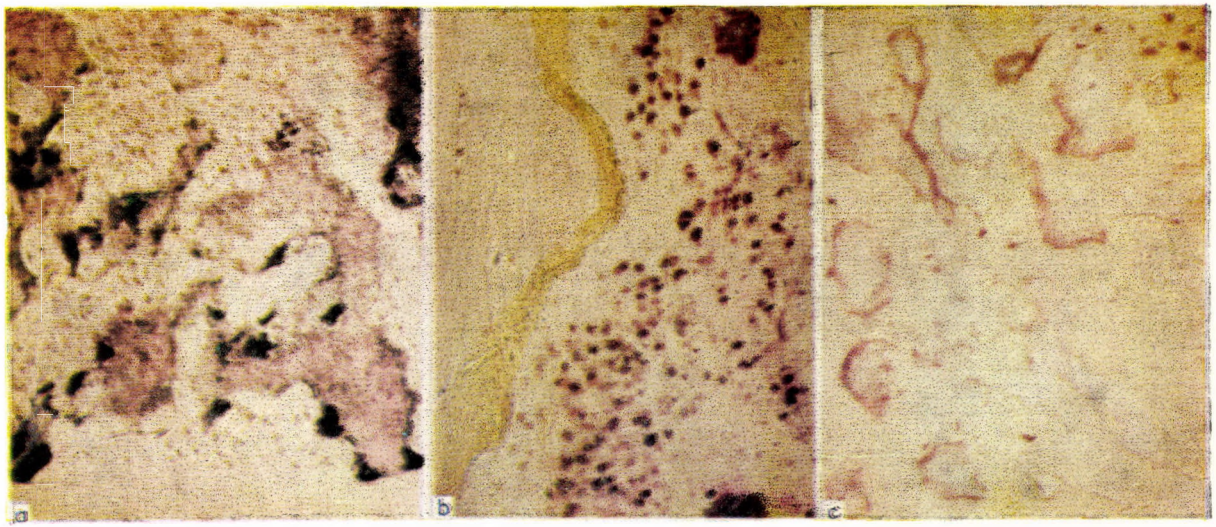


Abb. 6a. Auf den Knochenbälkchen im eine Woche alten Callus der Calcitonintiere liegen zahlreiche Osteoclasten mit positiver Succinat-Dehydrogenase-Reaktion

Abb. 6b. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase ist im vier Wochen alten Callus der mit Calcitonin behandelten Tiere sehr schwach

Abb. 6c. Der vier Wochen alte Callus der Kontrolltiere weist eine starke Reaktion der alkalischen Phosphatase auf

Im Ausfall der Reaktion der *alkalischen Phosphatase* im Callus der mit Calcitonin behandelten Ratten zeigt sich ein sehr wesentlicher Unterschied zu den unbehandelten Tieren. In den sich rasch entwickelnden Calluszellen der erstgenannten ist von der ersten Woche an nur eine ganz geringe Aktivität erkennbar, die sich während der ganzen Versuchsdauer nicht ändert (Abb. 6b). Hingegen bleibt sie bei den Kontrolltieren sowohl in den großblasigen Knorpelzellen als auch den Osteoblasten ständig hoch (Abb. 6c).

Besprechung

Unsere Versuchsergebnisse stimmen mit denen verschiedener Autoren darin überein, daß durch die Calcitoninapplikation die Ausbildung eines knöchernen Callus beschleunigt wird [22, 23, 78, 79]. DELLING und Mitarb. [22, 23] sahen den deutlichsten Unterschied im Callus von behandelten und nicht behandelten Tieren in der dritten Woche nach der Fraktur; bis zur sechsten Woche hatte sich dieser Unterschied wesentlich vermindert. Nach Exstirpation des Ultimobranchialorganes beim Frosch konnte ROBERTSON [79] in den ersten vier Wochen im Vergleich mit den Kontrolltieren keine Änderung der Knochenbruchheilung feststellen; nach acht Wochen indessen hatte sich bei diesen ein stärkerer Callus gebildet als bei den Tieren ohne Ultimobranchialkörper, bei denen auch die Verkalkung des Callus deutlich verzögert war. EWALD und TACHDJIAN [25] hingegen beobachteten bei allerdings nur sieben Tage dauernder Calcitonin-Verabreichung und fehlender Fixierung der Knochenbruchfragmente keine histologische Abweichung in der Entwicklung des Callus von der der Kontrolltiere. Sie fanden unter Calcitonin-Behandlung jedoch den Ca-Gehalt der gebrochenen Knochen erhöht. Wegen der mangelnden Knochenfixierung sind aber ihre Ergebnisse nicht mit unseren Befunden vergleichbar.

Wir finden schon eine Woche nach dem Knochenbruch unter Calcitonin-Zufuhr eine raschere Entwicklung des Callus als bei den Kontrolltieren; dies ist bis zur vierten Woche auch auf Röntgenaufnahmen deutlich erkennbar. Nach der sechsten Woche ist der Unterschied im wesentlichen ausgeglichen, da dann die Kontrolltiere ebenfalls einen knöchernen Callus ausgebildet haben.

Die unterschiedliche Callusentwicklung kommt durch die unter Calcitonin-Gabe gesteigerte Knorpelbildung, -reifung und Knochenbildung sowie den schnelleren Knorpelabbau zustande. Die beschleunigte Knorpelreifung und Kollagenbildung resp. die vermehrte Bindung saurer Mucopolysaccharide an Knochensalze wird durch das frühere Verschwinden der Alcianblau-Färbung bei gleichzeitigem Auftreten einer positiven PAS-Reaktion bewiesen. Die schnellere Callus-Entwicklung könnte mit der stärkeren Aktivität der Oxydo-

Reduktasen der Calluszellen in Zusammenhang stehen. Dieses scheint allerdings im Widerspruch zu den Befunden von Nisbet und Nordin [64] sowie von Bell [9] zu stehen, die unter Calcitoninwirkung eine Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels vor der Bildung der Zitronensäure fanden. In unserer Untersuchung ist die Reaktion der Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase jeweils stärker als die der Malat- und Isocitrat-Dehydrogenase; alle aber sind bei den Kontrolltieren schwächer als bei den mit Calcitonin behandelten Tieren.

Bei parathyroidektomierten Tieren beobachteten Baylink und Mitarb. [8] nach Calcitoninverabreichung eine geringere Aktivität sowohl der Osteoclasten als auch der Osteoblasten. Bei unseren mit Calcitonin behandelten Tieren, deren Nebenschilddrüse nicht entfernt worden war, besteht eine erhöhte Tätigkeit sowohl der Osteoblasten als auch der Chondroclasten und Osteoclasten. Daraus und aus der stimulierten Knorpelbildung und -proliferation ergibt sich eine schnellere Callusentwicklung. Calcitonin fördert also die Differenzierung junger Bindegewebszellen in Knorpelzellen, Osteoblasten sowie Chondroclasten und Osteoclasten; dieser Befund steht aber teilweise im Gegensatz zu Ergebnissen von Thompson und Urist [89] sowie von Harris und Heaney [37].

Die deutlich schwächere Reaktion der alkalischen Phosphatase im Callus der mit Calcitonin behandelten Ratten wirft die Frage auf, ob der alkalischen Phosphatase wirklich eine so wesentliche Rolle bei der Callusbildung und — aufgrund unserer weiteren Untersuchungen [83, 86, 87] — bei der Knochenbildung zukommt, wie viele Autoren annehmen [74, 75, 81, 88]. Nach Orimo und Mitarb. [67] soll Calcitonin die Knochenbildung über die Aktivierung der alkalischen Pyrophosphatase beeinflussen, wodurch der anorganische Phosphatgehalt im Callus abnimmt und die Verkalkung des Knochens bewirkt wird.

Bei der Beurteilung unserer Versuchsergebnisse müssen wir die Möglichkeit einer durch die langdauernde Calcitoninzufuhr bedingten Stimulierung der Glandulae parathyroideae in Betracht ziehen und bedenken, daß die enzymhistochemischen und morphologischen Veränderungen nicht allein durch Calcitonin, sondern auch durch Parathormon mitverursacht sein könnten.

Literatur

1. Aer, J.: Endocrinology **83,** 379 (1968).
2. Aliapoulios, M. A., Berstein, D. S., Balodimos, M. C.: Arch. intern. Med. **123,** 88 (1969).
3. Aliapoulios, M. A., Savery, A., Munson, P. L.: Fed. Proc. **24,** 322 (1965).
4. Arnold, M.: Histochemie. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1968.
5. Balogh, K. Jr.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 232 (1962).

6. Baud, C. A.: Schweiz. med. Wschr. **98,** 717 (1968).
7. Baud, C. A., Siebenthal, J., Langer, B., Tupling, M. R., Mach, R. S.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
8. Baylink, D., Morey, E., Rich, C.: Endocrinology **84,** 261 (1969).
9. Bell, N. H.: Ann. Rev. Med. **18,** 299 (1967).
10. Bélanger, L. F., Rasmussen, H.: In: Talmage, R. V., Bélanger, L. F.: Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin (Calcitonin). Excerpta med. Found. Amsterdam 1968.
11. Bijvoet, O. L. M., V. d. Sluys Veer, J., Jansen, A. P.: Lancet **1,** 876 (1968).
12. Bijvoet, O. L. M., V. d. Sluys Veer, J., Wildiers, J., Smeenk, D.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
13. Bordier, P., Hioco, D., Tun-Chot, S.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
14. Bucher, O.: Acta anat. (Basel) **14,** 98 (1952).
15 Bucher, O., Weil, J. Th.: Experientia (Basel) **7,** 38 (1951).
16. Burstone, M. S.: J. Histochem. Cytochem. **8,** 63 (1960).
17. Bussolati, G., Pearse, A. G. E.: J. Endocr. **37,** 205 (1967).
18. Care, A. D., Duncan, T.: J. Endocr. **37,** 107 (1967).
19. Chiroff, R. T., Jowsey, J.: J. Bone Jt Surg. **52**—A, 1138 (1970).
20. Copp, D. H.: Bone biodynamics. Little, Brown and Co., Boston 1964.
21. Dambacher, M. A., Haas, H. G.: Med. Klin. **64,** 496 (1969).
22. Delling, G., Glueckselig, W.: Israel J. med. Sci. **7,** 367 (1971).
23. Delling, G., Schaffer, A., Ziegler, R.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
24. Evanson, J. M., Garner, A., Holmes, A. M., Lumb, G. A., Stanburg, S. W.: Clin. Sci. **32,** 271 (1967).
25. Ewald, F., Tachdjian, M. O.: Surg. Gynec. Obstet. **125,** 1075 (1967).
26. Flanagan, B., Nichlos, G. Jr.: J. clin. Invest. **48,** 595 (1969).
27. Foster, G. V.: New Engl. J. Med. **279,** 349 (1968).
28. Foster, G. V., Baghdiantz, A., Kumar, M. A., Slack, E., Soliman, M. A., MacIntyre, I.: Nature (Lond.) **202,** 1303 (1964).
29. Foster, G. V., Doyle, F. H., Bordier, Ph., Matrajt, H.: Lancet **2,** 1428 (1966).
30. Friedman, J., Raisz, L. G.: Science **150,** 1465 (1965).
31. Frost, H. M.: Bone remodelling dynamics. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1963.
32. Galante, L., Gudmundsson, T. V., Metthews, E. T., Tse, A., Williams, E. D., Woodhouse, N. J. Y., MacIntyre, I.: Lancet **2,** 537 (1968).
33. Gudmundsson, T. V., MacIntyre, I., Soliman, H. A.: Proc. roy. Soc. B. **164,** 460 (1966).
34. Gudmundsson, T. V., Woodhouse, N. J. Y.: Hormones **2,** 26 (1971).
35. Haas, H. G., Dambacher, M. A.: Helv. med. Acta **34,** 327 (1968).
36. Haas, H. G., Dambacher, M. A., Schenk, R. K., Oláh, A. J.: Calc. Tiss. Res. **2,** (Suppl.) 21 (1968).
37. Harris, W. H., Heaney, R. P.: New Engl. J. Med. **280,** 253 (1969).
38. Heersche, J. N. M.: Gen. comp. Endocr. **13,** 509 (1969).
39. Hindberg, I., Sørensen, O. H.: Acta Endocr. (Kbh.) **66,** 137 (1971).
40. Hioco, D., Bordier, Ph., Miravet, L., Denys, H., Tun-Chot, S.: Ann. Endocr. **31,** 707 (1970).
41. Hirsch, P. F., Gauthier, G. F., Munson, P. L.: Endocrinology **73,** 244 (1963).
42. Hirsch, P. F., Voelkel, E. F., Munson, P. L.: Science **146,** 412 (1964).
43. Johnston, C. C. Jr., Deiss, W. P. Jr.: Endocrinology **78,** 1139 (1966).
44. Kalu, D. N., Cofrey, J., Foster, G. V.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
45. Karlinger, T. Sas, J.: Bruns' Beitr. klin. Chir. **202,** 265 (1961).
46. Klein, D. C., Talmage, R. V.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **127,** 95 (1968).
47. Kohler, H.: Schweiz. Med. Wschr. **98,** 278 (1968).
48. Koskinen, E. V. S.: Symp. biol. hung. **7,** 315 (1967).
49. Kovács, M., Harsányi, L.: Acta histochem. (Jena) Suppl. **9,** 419 (1968).

50. Krompecher, St.: Die Knochenbildung. Fischer, Jena 1937.
51. Krompecher, St.: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. **281,** 472 (1956).
52. Krompecher, St.: Die Grundlagen der Eierschalentherapie. Fischer, Jena 1958.
53. Luedtke, W. E., Angevine, D. M.: Arch. Path. **49,** 474 (1950).
54. MacIntyre, I., Parsons, J. A.: J. Physiol. (Lond.) **183,** 31 (1966).
55. MacIntyre, I., Parsons, J. A., Robinson, C. J.: J. Physiol. (Lond.) **191,** 393 (1967).
56. Marks, S. C. Jr.: J. Bone Jt Surg. **51-A,** 875 (1969).
57. Matrajt, H., Bordier, Ph., Tun-Chot, S., Hioco, D., Foster, G. V., Doyle, F. H.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
58. Milhaud, G., Moukhtar. M. S., Cherian, G., Perault-Staub, A. M.: C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D. **262,** 511 (1966).
59. Milhaud, G., Perault, A. M., Moukhtar, M. S.: C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D **261,** 813 (1965).
60. Milhaud, G., Perault-Staub, A. M., Moukhtar, M. S.: C. R. Acad. Sci. Paris Ser. D **264,** 110 (1967).
61. Mittleman, R., Chausmer, A., Bellavia, J., Wallach, S.: Endocrinology **81,** 599 (1967).
62. Módis, L., Gotzos, V., Spreca, A., Conti, G., Musy, J. P., Gotzos-Capelli, B.: Bull. Ass. Anat. **148,** 455 (1970).
63. Nachlas, M. M., Tsou, K. C., De Souza, E., Cheng, C. S., Seligman, A. M.: J. Histochem. Cytochem. **5,** 420 (1957).
64. Nisbet, J., Nordin, B. E. C.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
65. Oláh, A. J., Dambacher, M. A., Haas, H. G.: Calc. Tiss. Res. **4,** (Suppl.) 154 (1970).
66. Orimo, H.: Fed. Proc. **26,** 368 (1967).
67. Orimo, H., Ohata, M., Fujita, T.: Experientia (Basel) **26,** 1378 (1970).
68. Orimo, H., Ohata, M., Fujita, T.: Endocr. Jap. **17,** 411 (1970).
69. Pearse, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. 2nd ed. J. and A. Churchill, London 1960.
70. Pearse, A. G. E.: Proc. roy. Soc. B. **164,** 478 (1966).
71. Phillippo, M., Hinde, F.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
72. Porte, J., Brard, E., Roche, M., Santini, R.: C. R. Soc. Biol. **165,** 100 (1971).
73. Pritchard, J. J.: J. Anat. **80,** 55 (1946).
74. Pritchard, J. J.: J. Anat. **86,** 259 (1952).
75. Raekallio, J.: Progr. Histochem. Cytochem. **1,** 51 (1970).
76. Rasmussen, H., Tenenhouse, A.: Amer. J. Med. **43,** 711 (1967).
77. Reynolds, J. J., Dingle, J. T.: Calc. Tiss. Res. **4,** 339 (1970).
78. Robertson, D. R.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second Inter national Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
79. Robertson, D. R.: J. exp. Zool. **172,** 425 (1969).
80. Robinson, C. J., Martin, T. J., Matthews, E. W., MacIntyre, I.: J. Endocr. **39,** 71 (1967).
81. Robinson, R.: Biochem. J. **17,** 286 (1923).
82. Schenk, R. K., Müller, J., Zinkernagel, R., Willenegger, H.: Calc. Tiss. Res. **4,** (Suppl.) 110 (1970).
83. Sørensen, O. H., Hellesen, C., Hindberg, I.: Acta Endocr. (Kbh.) **65,** 316 (1970).
84. Tarsoly, E.: A csontregeneratio és az osteo-haemopoeticus egység vizsgálata. Thesis, Debrecen 1968.
85. Tarsoly, E., Bucher, O., Kaissling, B.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **20,** 217 (1972).
86. Tarsoly, E., Bucher, O.: Acta histochem. (Jena) **45,** 10 (1973).
87. Tarsoly, E., Bucher, O.: Acta chir. Acad. Sci. hung. (Im Druck).
88. Teller, C., Merker, H. J., Günther, Th.: Histochemie **27,** 193 (1971).
89. Thompson, J., Urist, M. R.: Clin. Orthop. **71,** 253 (1970).
90. Urist, M. R., McLean, F. C.: J. Bone Jt Surg. **23,** 1 (1941).
91. Wallach, S., Chausmer, A., Mittleman, R., Dimich, A.: Endocrinology **80,** 61 (1967).
92. Zichner, L.: Klin. Wschr. **48,** 1444 (1970).
93. Ziegler, R., Delling, G.: Acta Endocr. (Kbh.) **138,** (Suppl.) 183 (1969).

Effect of prolonged calcitonin treatment on callus formation in the rat

E. Tarsoly and O. Bucher

Chronic administration of calcitonin accelerated the healing of fractures in young male rats. The effect manifested itself with enhanced cell differentiation, accelerated formation and ripening of cartilage and increased ossification. Calcitonin promoted the activity of glucose 6-phosphate, further lactic, isocitric and malic dehydrogenase in the cells constituting the callus. Changes occurring in the mucopolysaccharides of the cartilaginous tissue were indicated by the original alcian-blue staining of the callus giving a positive PAS reaction earlier than usual. Differences in callus formation between treated and control animals had considerably decreased by the sixth week after the fracture. The number of chondroclasts and osteoclasts with succinic dehydrogenase activity in the callus of calcitonin-treated animals exceeded that found in the callus of the controls, a phenomenon justifying the conclusion that permanent administration of calcitonin increases the production of parathyroid hormone. Despite the enhanced ossification, alkaline phosphatase activity was weak in the callus of animals treated with calcitonin.

Действие длительной дачи кальцитонина на образование костной мозоли у крыс

Э. ТАРШОЙ и О. БУХЕР

Под влиянием длительной дачи кальцитонина у молодых крыс-самцов наблюдалось ускорение заживления переломов кости. Это проявлялось в ускорении дифференциации клеток, образования и созревания хрящей и окостенения. Под влиянием дачи кальцитонина в клетах, повышалась активность глукоза-6-фосфат-, лактат-, изоцитрат- и малат-дегидрогеназы. На изменения содержания мукополисахаридов хрящевой ткани указало в мозоли более раннее появление реакции Шиффа с перйодной кислотой на месте реакции с алциановой синькой. К шестой неделе разница в образовании костной мозоли, проявляющаяся между животными, получавшими кальцитонин и контрольными животными, значительно уменьшилась. В костной мозоли животных, получавших кальцитонин, появилось большее количество хондрокластов и остеокластов, чем в костей мозоли контрольных животных, и они показали сильную актиность сукцинат-дегидрогеназы. Это позволяет сделать вывод о том, что под влиянием длительной дачи кальцитонина повышается синтез паратгормона. В костной мозоли животных, получавших кальцитонин, вопроки повышенному костеобразованию была выявлена только незначительная активность шелочной фосфатазы.

Dr. Emil Tarsoly, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, H—4012 Debrecen, Ungarn

Prof. Dr. Otto Bucher, Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Lausanne, Rue du Bugnon 9, 1011 Lausanne, Suisse

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (2), pp. 183—193 (1973)

Erfahrungen bei der chirurgischen Behandlung der Cushingschen Krankheit und des Connschen Syndroms

Von

E. Rosdy, A. Babics und Gy. Papp

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

(Eingegangen am 12. Mai 1972)

Es werden die chirurgisch-anatomischen sowie pathologischen Beziehungen der Cushingschen Krankheit und des Conn-Syndroms kurz überblickt, sodann die zur Lokalisierung der Veränderung gebräuchlichen Verfahren bzw. chirurgischen Methoden erläutert. An der Klinik wurden im Laufe von 20 Jahren wegen dieser Krankheiten 41 Patienten operiert.

In 80,5% der Fälle gelang die Lokalisierung der operierten Seite mittels retroperitonealer Sauerstoffinsufflation bzw. mit Tomographie kombinierter intravenöser Pyelographie. Die höher angelegte schräge lumboinguinale Inzision hat sich als eine geeignete Eindringung erwiesen. Vom Standpunkt des Operationserfolges aus, sind entsprechende operative Vor- und Nachbehandlung von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei den Erkrankungen der Nebennierenrinde verspricht nebst der medikamentösen Behandlung in manchen Fällen nur der chirurgische Eingriff einen Erfolg.

Diagnostizierung bzw. Indizierung der Operation sind anhand von klinischen Symptomen und Laboratoriumsbefunden in erster Linie die Aufgabe des Endokrinologen. Ähnlicherweise liefert die internistische Untersuchung auch zur Entscheidung der Frage einen Stützpunkt, ob im Hintergrund des Krankheitsbildes ein Tumor oder beiderseitige Hyperplasie steht.

Falls sich die Operation indessen als erforderlich erweist, hat der Chirurg in Zusammenarbeit mit dem Radiologen die Lokalisation der Veränderung, d. h., die freizulegende Seite zu bestimmen und die morphologischen Verhältnisse der Nebennieren zu klären.

Anatomie. Die dem oberen Nierenpol kappenartig anliegenden Nebennieren befinden sich in einer fettigen Kapsel. Die einer phrygischen Mütze ähnliche, dreieckige rechte Nebenniere hat eine Länge von 5 cm, eine Breite von 3 cm und ist 1 cm dick; sie berührt die Leber und die V. cava inf. Die linke Nebenniere ist elongierter und zeigt annähernd die Form eines Halbmondes; sie ist mit dem Magen, dem Pankreas und der Milz benachbart. Die Oberfläche der Nebennieren ist unregelmäßig und lappig, ihre Farbe ist hellgelb.

Die drei wichtigeren Arterien, die die Nebennieren mit Blut versorgen, sind die A. phrenica inf., die aus der A. renalis stammenden Rami supra-

renales sowie die in der Mitte verlaufende A. suprarenalis. Der Durchmesser dieser Arterien beträgt 1–1,5 mm. Was die Blutversorgung anbelangt, sind aber individuelle Variationen vorzufinden, nach einigen Verfassern kann ein als normal beschriebenes Gefäßnetz nur in 16% der Fälle beobachtet werden. Unter den Variationen sind verschiedene Typen bekannt [3, 15, 23].

Das Venensystem der Nebennieren ist im allgemeinen regelmäßiger als das arterielle [20, 27, 28].

Die rechtsseitige mittlere Vene ist dick und mündet nach kurzem Verlauf in die V. cava inf. Die operative Versorgung dieser Vene bedeutet eines der schwersten Probleme [4, 8, 17, 21].

Pathologie. Bei CUSHINGscher Krankheit ist in etwa 30% der Fälle ein von der ACTH-Regulation unabhängiges Adenom vorzufinden; die Prozentzahl der Fälle mit gutartigem Tumor beläuft sich auf etwa 15%, während die der Fälle mit bösartigem Tumor noch weniger ausmacht. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine bilaterale kortikale Hyperplasie vor, in 10% der Fälle kann in den Nebennieren keine histologische Veränderung nachgewiesen werden. Die Größe der hyperplastischen Nebennieren ist variabel, es können auch 200 g wiegende vorkommen. Nicht endokrinbedingte, aber ACTH produzierende, CUSHINGsche Krankheit verursachende Karzinome sind ebenfalls beschrieben worden [1, 6, 24].

Die Ursache des CONNschen Syndroms ist in 89–90% der Fälle ein solitäres, benignes Adenom, welches in Form eines kleinen (der Durchmesser ist im allgemeinen kürzer als 3 cm), gelben, mit Kapsel versorgten Knotens in Erscheinung tritt. Was die Lokalisation anbelangt, meldet sich das Adenom am häufigsten links und nur in etwa 10% der Fälle multipel. Gleichzeitig mit dem Adenom kann auch kortikale Hyperplasie bestehen. Laut der Literaturangaben beläuft sich die Häufigkeit der Fälle, in denen sich zum Syndrom auch ein Karzinom gesellt, auf 2%. Die Zahl der an einer dieser Krankheiten leidenden Frauen liegt dreimal höher als die der Männer [1, 5, 12, 14]. Vom Standpunkt der chirurgischen Behandlung aus ist die Klärung der Frage, ob es sich im gegebenen Fall um einen einseitigen Tumor oder um eine beiderseitige Hyperplasie handelt, von entscheidender praktischer Bedeutung.

In gewissen Fällen gelingt die Lokalisierung der Veränderung mittels in Kombination mit intravenöser Pyelographie durchgeführten Schichtaufnahmen [5, 12]. Insofern dieses Verfahren zu keinem Erfolg führt, greift man zur retroperitonealen Sauerstoffinsufflation, eventuell mit Tomographie kombiniert; laut der Literaturangaben liefert diese Methode durchschnittlich in 62% der Fälle einen zuverläßlichen Anhaltspunkt. Weitere Untersuchungen sind nur dann indiziert, wenn sich mit den angeführten Verfahren kein Erfolg erreichen läßt [10, 15, 18, 25].

Die selektive Angiographie oder die mit ^{131}J vorgenommene Angiographie kann ebenfalls Stützpunkte bieten [22, 23]. Andere Verfasser empfehlen die Phlebographie, zumal durch diese Untersuchung kein hypertensiver Anfall ausgelöst wird [28]. Im Einklang mit anderen Verfassern sei aber auch unsererseits auf die Komplikationen dieser Untersuchungsverfahren hingewiesen [2, 9].

Selbst im Besitz der Laboratoriums- und Röntgenbefunde kann es nicht immer mit Sicherheit entschieden werden, ob es sich um ein einfaches Adenom oder um eine Hyperplasie bzw. um einen rechts- oder linksseitigen Prozeß handelt, d.h., daß die freizulegende Seite in manchen Fällen mit nur annähernder Wahrscheinlichkeit festzustellen ist. In manchen Fällen findet man die große oder, was Farbe und Form anbelangt, abnormale Nebenniere nur im Laufe der operativen Freilegung.

Die zur chirurgischen Lösung dienenden Eindringungsweisen sind wie folgt: 1. transthorakal, durch Öffnung der Pleura und des Zwerchfells, 2. aus lateraler Inzision, ausschließlich mit Öffnung des Diaphragmas (die Pleura wird nicht geöffnet), 3. transabdominal, aus vorderer Inzision und schließlich 4. aus schräger lumbaler Inzision, ohne Öffnung des Diaphragmas [4, 8, 16, 19, 26].

Eine jede Eindringungsweise hat mehrere oder wenigere Vor- und auch Nachteile. Theoretisch können — welche Methode auch zur Anwendung kommt — die V. cava, die Milz- und Nierengefäße oder die Milz selbst sowie den Pankreasschwanz und bei thorakalen Eindringungen die Pleura betreffende Nebenschädigungen vorkommen.

Wir betrachten die auch bei unseren Nierenoperationen gebräuchliche, in diesen Fällen etwas höher angelegte schräge lumboinguinale Inzision als die zweckmäßigste. Nach der subperiostealen Resektion des distalen Abschnitts der XII. bzw. im gegebenen Fall der XI. Rippe gelangt man subdiaphragmatisch leicht zum oberen Nierenpol. Zunächst wird die Niere nach unten geschoben, wonach man die Nebenniere in der Fettkapsel mittels vorsichtiger Präparierung erblickt. Der Vorteil dieser Eindringungsweise liegt unseres Erachtens darin, daß sich die Eröffnung von Brustkorb und Bauchhöhle erübrigt, die Funktion der wenigsten Organe gestört wird und die minimalsten Schädigungen verursacht werden, welchen Umständen angesichts der nicht selten beobachteten schlechteren Wundheilung und des verminderten Widerstands gegenüber Infektionen, eine nicht geringe Bedeutung zukommt.

Die Operation kann beiderseitig, auch einseitig durchgeführt werden. An der rechten Seite ist eine größere Freilegung erforderlich, da die Nebenniere nur schwer zugänglich ist; die Freilegung der linken Seite ist kleiner und auch mit geringerem Risiko verbunden, da der Hauptvenenstamm auf dieser Seite in die V. renalis mündet, so daß kein allzu enger Kontakt mit der V. cava zu befürchten ist.

Die Entfernung des Adenoms verursacht im allgemeinen keine Schwierigkeiten, vorausgesetzt, daß das Gebilde nicht allzu groß ist. Die sicher benignen Tumoren sind abgegrenzt und lassen sich von der Nebennierensubstanz gut absondern. In diesen Fällen genügt die Entfernung der Geschwulst, die intakte Nebenniere kann zurückgelassen werden.

Eine unentschiedene Frage ist dagegen, ob im Falle einer Rindenhyperplasie die totale oder die partielle Entfernung richtig ist.

Die totale Entfernung ist bei seit langer Zeit bestehenden, ausgeprägten, Geduld beanspruchenden Krankheitsbildern indiziert, während sich bei jungen Patienten, bei denen die Symptome milder sind und seit kürzerer Zeit bestehen, die Durchführung einer subtotalen Resektion empfiehlt.

Die Totalentfernung ist technisch einfacher und auch die Ergebnisse sind zuverläßlicher, nachteilig wirkt sich jedoch aus, daß der Patient, insofern die Operation beiderseitig war, theoretisch lebenslänglich auf Substitution angewiesen ist (außer, wenn extraadrenale Nebenniereninseln vorhanden sind).

Bei der subtotalen Resektion muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß ein entsprechend großes Gewebestückchen entfernt werde und daß die Blutversorgung des zurückgelassenen Teiles — um eine Atrophisierung zu vermeiden — entsprechend sei. Im allgemeinen wird das untere Viertel der linken Nebenniere zurückgelassen, welches durch die Nierengefäße mit Blut versorgt wird. Zur Vernähung des resezierten Organs kommt Katgut . . . . zur Anwendung. Falls die Blutversorgung des zurückgelassenen, wenn auch noch so kleinen Nebennierengewebes gut ist, kann es sich infolge übermäßiger ACTH-Produktion regenerieren und hyperplastisch werden. Einen Beweis hierfür liefern die in der Literatur erläuterten, nach subtotaler Resektion aufgetretenen Rezidive, deren Häufigkeit zwischen 20—40% schwankt. Angesichts dessen, daß die Reoperation schließlich zur Totalentfernung der Nebenniere führt, ist es verständlich, daß manche Chirurgen die Durchführung der subtotalen Resektion ablehnen.

Viele Verfasser behaupten und stützen sich dabei auf anschauliche Beispiele, daß aus der Größe der Nebenniere keine Folgerungen betreffs der Funktion gezogen werden können. Durch die Hyperfunktion von annähernd normalgroßen Nebennieren können ebenfalls schwere Symptome verursacht werden. Gerade deshalb darf man sich im Falle eines internistisch verifizierten Krankheitsbildes nicht weigern, Nebennieren von Normalgröße zu resezieren [4].

Die Entdeckung der manchmal ganz kleinen Connschen Adenome ist bei der Freilegung nicht einmal mittels Palpation einfach. Im Falle einer sicheren präoperativen Diagnose wird von mehreren Verfassern — im Interesse der entsprechenden Durchuntersuchung des Organs — die detaillierte Resektion der Nebennieren empfohlen. Beiderseitige knotige Adenome sind absolute Indikation für die bilaterale Adrenalektomie.

Der Operationserfolg hängt in bedeutendem Maße von der entsprechenden Vor- und Nachbehandlung ab, worin die enge Zusammenarbeit von Chirurgen, Internisten und Anästhesiologen die wichtigste Rolle spielt.

Die präoperativen Elektrolytverschiebungen müssen unbedingt normalisiert werden: Zwecks Hemmung des Eiweißkatabolismus werden anabolische Testosteronderivate bzw. im Falle eines CONNschen Syndroms Aldosteron-Antagonisten verabfolgt.

Vor, während und nach dem Eingriff empfiehlt sich die Verabreichung von Cortisonderivaten.

Obwohl die Dosierung der Substitutionsmedikamente individuell ist, dürfte folgendes Schema als maßgebend betrachtet werden: Am präoperativen Tag 100 mg Cortisonacetat i. m., am Operationstag wird diese Medikation wiederholt, außerdem erhalten die Patienten 2—3 Stunden vor der Operation sowie möglichst auch intra- und postoperativ Hydrocortison-Na-succinat (100 mg). Postoperativ wird abermals Cortisonacetat verabreicht, und zwar am ersten Tag 100 mg, vom 2. Tag an kleinere Dosen; nach einigen Tagen kann das Medikament bereits auch per os dargereicht werden (2mal täglich 1 Woche hindurch) [11, 29, 30].

Unter den postoperativen Komplikationen ist die ADDISONsche Krise erwähnenswert, die allerdings im Falle einer entsprechenden Medikation nur selten vorkommt. Zuweilen tritt infolge der durch den Mangel der Vasopressoren herbeigeführten extremen Hypotonie auch ein Schock auf; in einigen dieser Fälle erweist sich nebst Cortisonzufuhr auch Noradrenalinverabreichung als erforderlich.

Die postoperativen chirurgischen Komplikationen sind die Folgen des erhöhten Hormonspiegels. Obwohl eine Wundinfektion nicht in sämtlichen Fällen entsteht, muß man fast immer mit einer verzögerten Wundheilung rechnen. Weitere Probleme können die postoperative Thromboembolie, die aus dem Magen- und Duodenalgeschwür stammenden Blutungen sowie die sich aus der Verletzung des Pankreasschwanzes ergebende Gewebeautolyse bedeuten.

Des weiteren wollen wir unsere anläßlich der chirurgischen Behandlung von 36 Patienten ermittelten Erfahrungen erläutern: diese Patienten wurden im Verlauf von 20 Jahren (zwischen 1. 1. 1952 und 31. 12. 1972) an unserer Klinik operiert. Wegen CUSHINGscher Krankheit bzw. CONNschen Syndroms fanden insgesamt 41 Operationen (33 wegen CUSHINGscher Krankheit und 3 wegen CONNschen Syndroms) statt.

a) Die der operierten Seite entsprechende Verteilung war in unserem Material wie folgt:

rechtsseitige Operation	bei	13 Patienten	(36,1%)
linksseitige Operation	bei	18 Patienten	(50,6%)
zweiseitige Operation	bei	5 Patienten	(13,9%)

(sämtliche der zur letzterwähnten Gruppe gehörenden Patienten litten an CUSHINGscher Krankheit) (Abb. 1).

Die zweite Operation fand durchschnittlich 2,9 Jahre nach dem ersten Eingriff statt.

b) Unser jüngster Patient war 13jährig, der Älteste 59 Jahre alt. Das Krankengut bestand aus 28 Frauen und 8 Männern. Die dem Alter entsprechende Verteilung veranschaulicht Abbildung 2 (Abb. 2).

c) Diagnostische Ergebnisse: Die freizulegende Seite konnte in 19 Fällen (46,3%) mittels retroperitonealer Sauerstoff-Insufflation, in 8 Fällen (19%) durch Kombinierung der Methode mit Tomographie, in 5 Fällen mit

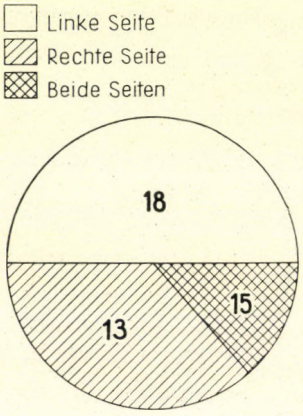


ABB. 1. Verteilung der Operationen nach der Körperseite

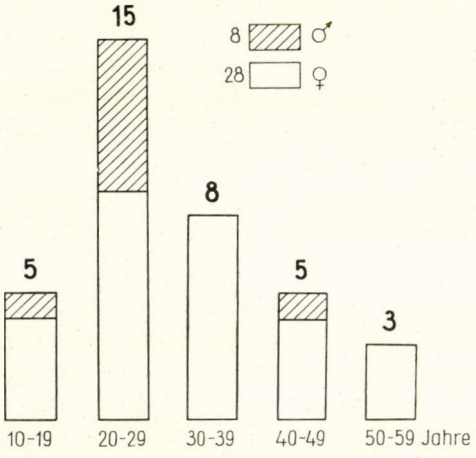


ABB. 2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Hilfe der intravenösen Pyelographie und schließlich in 4 Fällen mit Angiographie festgestellt werden. Insgesamt gelang somit die Lokalisierung der zu operierenden Seite in 33 Fällen, während die Untersuchungen in 8 Fällen (19,5) kein Ergebnis lieferten (Abb. 3.)

d) Der den einzelnen Krankheiten entsprechende pathologische Befund war wie folgt:

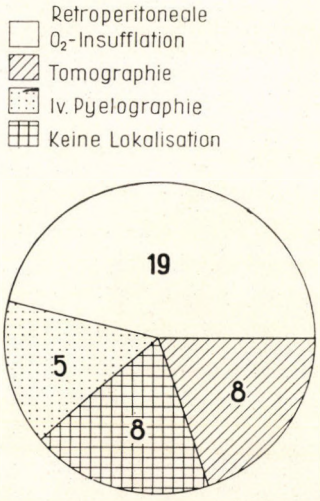


Abb. 3. Erfolg der zur Lokalisierung angewandten Untersuchungsverfahren

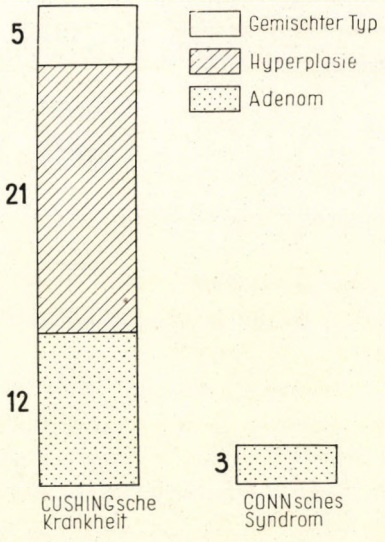


Abb. 4. Pathohistologische Diagnose der einzelnen Krankheiten

CUSHINGsche *Krankheit:*

Adenom	12 Fälle	(32%)
Hyperplasie	21 Fälle	(68%)
adenomatöse Hyperplasie	5 Fälle	
Insgesamt	38 Fälle	

CONNsches *Syndrom:*

Adenom	3 Fälle

Betreffs der Häufigkeit der einzelnen Veränderungen stimmten unsere Beobachtungen mit den Literaturangaben überein. Die Lokalisation des CONNschen Adenoms war auch in unserem Material (3 Fälle) stets linksseitig. Unter den zweiseitig operierten Fällen lag ein bilaterales Adenom nur in 1 Fall vor (CUSHINGsche Krankheit). In 2 Fällen handelte es sich um beiderseitige Hyperplasie und in 2 weiteren Fällen war der histologische Befund der beiden Seiten unterschiedlich: Auf der einen Seite ließ sich ein Adenom und auf der anderen eine Hyperplasie vorfinden.

e) *Histologischer Befund:*

CUSHINGsche *Krankheit:*

auf der rechten Seite Hyperplasie 9 Fälle, Adenom 5 Fälle
auf der linken Seite Hyperplasie 12 Fälle, Adenom 7 Fälle
gemischte Prozesse 5 Fälle

CONNsches *Adenom:*

3 Fälle mit linksseitiger Lokalisation.

f) *Operative Lösung.* Totalresektion 30 Fälle (73,2%); in 12 Fällen wegen eines Adenoms, in 15 wegen Hyperplasie; in 3 Fällen war der histologische Befund nicht eindeutig (gemischter Typ).

Subtotale Resektion 11 Fälle (26,8%); in 4 Fällen wegen eines Adenoms und in 5 wegen Hyperplasie. In den ersterwähnten 4 Fällen wurde nur der adenomatöse Teil entfernt. 7 subtotale Resektionen wurden anläßlich des zweiten Eingriffs der beiderseitig Operierten durchgeführt, 5 Eingriffe fanden anläßlich der ersten Operation der an diffuser Hyperplasie leidenden Patienten statt und 4 weitere bei adenomatösen Kranken (Abb. 5).

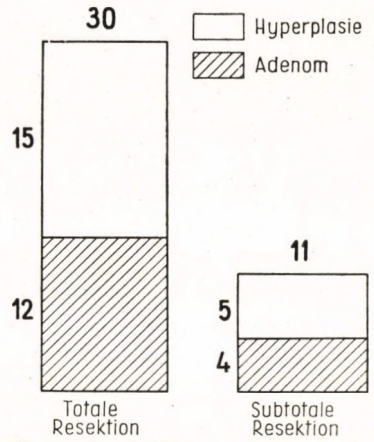


ABB. 5. Verteilung der totalen und subtotalen Resektionen

Die Bewertung der totalen bzw. subtotalen Lösung ergab keine eindeutigen Ergebnisse. Die Anzahl der Fälle, in denen sich nach der homolateralen totalen oder subtotalen Entfernung eine kontralaterale Operation als erforderlich erwies, war nämlich nahezu identisch.

Unseres Erachtens sind jedoch die Ergebnisse der totalen Entfernung zuverläßlicher als die der subtotalen. Eine technische Methode, welche die Lebensfähigkeit des zurückgelassenen Gewebestückchens sichern und gleichzeitig die Hypertrophisierung desselben ausschließen würde, gibt es nämlich nicht. Die Bewertung der beiden Operationsverfahren ist auch deshalb schwierig, weil die postoperative Gestaltung des Krankheitsbildes nicht nur von den Verhältnissen des operierten Organs abhängig ist.

g) *Postoperative Komplikationen*

Verzögerte Wundheilung	9 Fälle
Thrombose	2 ”
Pneumothorax	3 ”

In der postoperativen Phase kamen weder eine ADDINSONsche Krise, noch Schockzustände vor.

Unsere Erfahrungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Die wichtigeren Charakteristika der beiden Krankheiten — Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Proportion von Adenom und Hyperplasie — stimmten in unserem Krankengut mit den Literaturangaben überein.

2. Die retroperitoneale Sauerstoff-Insufflation bzw. die damit kombinierte Tomographie und die intravenöse Pyelographie verhalfen in 80,5%

der Fälle — welche Prozentzahl höher als die in der Literatur erläuterte Proportion liegt — zur eindeutigen Lokalisierung der Veränderung.

3. Die von uns angewandte operative Eindringungsweise — die höher angelegte lumboinguinale Inzision und die subdiaphragmatische Annäherungsmethode — hat sich als entsprechend erwiesen. Die Häufigkeit der mit dieser Eindringungsweise verbundenen Komplikationen darf als verschwindend gering genannt werden.

4. Aus dem Charakter der Krankheit ergibt sich, daß die Bewertung der operationstechnischen Lösungen vom Standpunkt der Heilung aus, unsicher bzw. unmöglich ist. Die Bedeutung der Operation unter den komplextherapeutischen Verfahren kann nur anhand der langhaltenden internistischen Kontrolle festgestellt werden, weshalb die genaue Beurteilung dieses Faktors außer unserer Möglichkeiten stand.

Vom Gesichtspunkt des Operationserfolges aus, sind Auswahl des günstigen Zeitpunkts, entsprechende operative Vor- und Nachbehandlung bzw. sorgfältige postoperative Kontrolle von ausschlaggebender Bedeutung; diese Anforderung kann indessen nur durch die enge Zusammenarbeit der Vertreter der verschiedenen ärztlichen Fächer erfüllt werden.

Literatur

1. Ackerman, L. V., Butcher, H. R.: Surgical Pathology. C. V. Mosby Company. St. Louis, 1959.
2. Bayliss, R. I. S., Edwards, C. M., Staver, F.: Brit. J. Radiol. **43,** 531 (1970).
3. Busch, W.: Virchows Arch. path. Anat. **324,** 688 (1954).
4. Cesnik, H.: Zbl. Chir. **94,** 1670 (1969).
5. Conn, J. W.: J. Amer. med. Ass. **190,** 222 (1964).
6. Forsham, P.: The adrenal cortex. In: Textbook of Endocrinology, ed.: Williams, R. H. Saunders & Co. Philadelphia, 1968.
7. Frahm, H., Schilling, U. K.: Anaesthesist **3,** 91 (1966).
8. Gemsenjäger, E.: Helv. chir. Acta **34,** 424 (1967).
9. Gemsenjäger, E., Frahm, H.: Chirurg **40,** 308 (1969).
10. Grenzmann, M., Thurn, P.: Fortschr. Röntgenstr. **111,** 353 (1969).
11. Hartenbach, W.: Chirurg. **33,** 253 (1962).
12. Julesz, M., Kovács, K.: Endokrin betegségek gyógyítása és elméleti alapjai. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1966.
13. Kiss, F.: Rendszeres Bonctan. Medicina, Budapest, 1958.
14. Koczorek, K. R.: Internist. **5,** 32 (1965).
15. Kokas, F., Zsebők, Z.: Fortschr. Röntgenstr. **74,** 218 (1951).
16. Konnak, J. W., Cerny, J. C.: J. Urol. **102,** 653 (1969).
17. Kümmerle, F., Hofmann, S.: Chirurg. **40,** 299 (1969).
18. Magasi, P., Frang, D., Babics, A.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **5,** 359 (1964).
19. Mannik, H. Jr., Karl, R., Glenn, F.: Amer. J. Surg. **99,** 449 (1960).
20. Merklin, R. J., Eger, S. A.: J. int. Coll. Surg. **35,** 572 (1961).
21. Potasse, E. F., Higgins, C. C.: J. Urol. **70,** 129 (1953).
22. Reschke, M.: Fortschr. Röntgenstr. **107,** 31 (1967).
23. Reschke, M.: Fortschr. Röntgenstr. **109,** 721 (1968).
24. Robbins, S. L., Angell, M.: Basic Pathology. W. B. Saunders & Co. Philadelphia—London—Toronto 1971.
25. Rubányi, P., Keltai, P.: Zbl. Chir. **89,** 1768 (1964).
26. Sigel, A., Held, L.: Urologe **2,** 145 (1963).

27. Szentágothai, J.: Functionalis Anatómia. Medicina, Budapest 1971.
28. Voegeli, E.: Schweiz. med. Wschr. **100,** 1517 (1970).
29. Wylie, W. D., Churchill-Davidson, H. C.: A practice of anaesthesia. Lloyd-Luke Ltd., London 1966.
30. Zuckerschwerdt, L. M. G., Giebel, H., Oetjen, H., Tamm, J.: Schweiz. med. Wschr. **92,** 667 (1962).

Surgical treatment of Cushing's disease and Conn's syndrome

E. Rosdy, A. Babics and G. Papp

A concise survey is presented regarding the surgical anatomy of the suprarenal gland and the anatomical aspects of Cushing's disease and Conn's syndrome. Procedures employed for the localization of the alterations as also the various methods of surgical management are discussed in detail. Experience gained over 20 years in connection with 41 operations performed on account of the two diseases at issue are described.

It was in 80.5% of the cases that the side on which the operation had to be performed could be ascertained by retroperitoneal oxygen insufflation or intravenous pyelography combined with tomography. A high oblique lumboinguinal incision proved to be the best way of approach. Success of the surgical intervention depends greatly on adequate preoperative and postoperative treatment.

Опыт хирургического лечения болезни Кушинга и синдрома Конна

Э. РОШДИ, А. БАБИЧ и Д. ПАПП

Авторами дается краткий обзор хирургической анатомии надпочечников, а также патоанатомических отношений при болезни Кушинга и синдроме Конна. Обсуждаются методы, применяемые для локализации изменения, а также отдельные приемы хирургического вмешательства. Авторы сообщают о наблюдениях, сделанных и ми в течение 20 лет в Будапештской урологической клинике в связи с проведением 41 операции по поводу указанных заболеваний.

При помощи внутривенной пиэлографии, комбинированной ретроперитонеальным вдувением кислорода или томографией, в 30,5% случаев удалось локализировать оперируемую сторону. Более высоко расположенный косой поясничнопаховый разрез оказался пригодным операционным доступом. Для успешного хирургического лечения большое значение имеет адекватное до- и послеоперационное лечение.

Dr. Ernő Rosdy
Dr. Antal Babics
Dr. György Papp

H — 1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika, Ungarn

Recensiones

F. RÉNYI-VÁMOS and A. BABICS

Anuria

Therapeutic Experiences

Publishing House of the Academy, Budapest, joint edition with Pitman Medical, London 1972. 199 pages with 58 illustrations

The book is prefaced by *Nils Alwall*. The experience of the authors in the treatment of anuria and acute uraemia has been joined in the course of some 15 years, and the monograph under review sums up the observations made by the authors and the medical staff of the Budapest artificial kidney unit. According to their fundamental concept that anuria is a syndrome, the authors discuss from a pathophysiological and an anatomical angle all factors which may induce anuria. The book, arranged according to the principles of pathophysiology, contains six well-proportioned chapters.

A concise discussion regarding disturbances of salt and water balance is followed by a description of the histopathology and pathogenesis of the anuric syndrome. Clinical manifestations are represented as reflected by biochemical changes.

The book is especially lively and, for the specialist, veritably exciting because of the fact that most of the subjects treated are accompanied by case reports providing essential information obtained from the authors' own material. This means a substantial facility for clinicians who, not closely familiar with the problems at issue, are thus helped in finding those data which they happen to be in need of. Such facility is of prime importance if we bear in mind that it is the first medical intervention which may determine the future of the patient in cases of acute renal failure.

A new branch of science, viz. nephrology, has developed in the last 20 years. Although it is just a single chapter of nephrology with which, according to its title and subject matter, the book is concerned, it shows in how many directions the nephrologist has to be versed.

Of course, each chapter of the work may serve as the subject of a separate textbook; the work at issue aimed, however, at survey and synthesis. The tendency toward synthesis and the separation of what is from what is not essential provide useful orientation also for specialists.

While succinct, the style of the monograph is very pleasant. The work is in good harmony with the reputation and the previous activities of the authors, and the Publishing House of the Academy deserves credit for its technical execution.

F. BALOGH

T. TRENCSÉNYI and B. KELETI

Clinical Aspects and Epidemiology of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Akadémiai Kiadó Budapest, 1971. 247 pages with 66 figures. $ 10.60

In the summer of 1953 and 1954, more than 100 cases of a febrile haemorrhagic disease with renal syndrome occurred in Hungary, both sporadically and in the form of local epidemics. When the present authors published a preliminary report of the first 20 cases in Orvosi Hetilap, there had been no publications yet concerning the occurrence of haemorrhagic fever with renal syndrome in Europe.

The principal task of the authors is the clinical and epidemiological analysis of the cases observed in Hungary.

The monograph is divided into two parts.

The clinical part discusses the clinical aspects and the pathology (symptomatology, differential diagnosis, pathology, pathogenesis, therapy, complications) and gives an analysis and survey of the cases (recognition of the disease, clinical classification, mortality, etc.).

The epidemiological part deals with the epidemiological forms of appearance and the epidemiological characteristics.

The Appendix provides information on various virus-induced haemorrhagic fevers.

The merit of the monograph lies in the fact that the authors give a detailed analysis of the clinical and epidemiological aspects of haemorrhagic fever with renal syndrome. The book will be of much use to the medical staff of the Health Services.

F. RÉNYI-VÁMOS

Endoskopische Biopsie

Herausgeber I. Wittman. Akadémiai Kiadó, Budapest 1972. 164 Seiten mit 112 Abbildungen.

Dank der Errungenschaften der wissenschaftlich-technischen Revolution spielte sich auf dem Gebiet der gastroenterologischen Diagnostik eine stürmische Entwicklung ab. Die histologische Untersuchung des anläßlich der Endoskopie gewonnenen bioptischen Materials ist ein unerläßliches Hilfsmittel der gastroenterologischen Diagnostik geworden. Das war das Thema der durch die Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie 1970 in Parádfürdő organisierten Rundtafelkonferenz. Das Material dieser Konferenz hat der Generalsekretär der Gesellschaft — I. Wittman — dem Druck übergeben. Die Teilnehmer — angesehene Fachleute von ganz Europa — faßten ihre sich auf Histopathologie und Instrumentendiagnostik beziehenden Kenntnisse zusammen und zwar unter besonderer Berücksichtigung der endoskopisch-bioptischen Diagnostik des Ösophagus, des Magens, des Dünn- und Dickdarms bzw. der Leber.

Die auf die kurzen und inhaltsreichen Referate folgenden regen Diskussionen zwischen Klinikern und Pathologen erlauben dem Leser einen tieferen Einblick in diesen Themenkreis. Den Hauptgegenstand der Besprechungen bildete die Frühdiagnose der malignen Tumoren des Nahrungskanals. Weder Verfasser noch Herausgeber tragen die Schuld dafür, daß manche der unter den zukünftigen Perspektiven erwähnten Untersuchungsverfahren (Duodenoskopie, retrograde Cholangiographie, Pankreatographie, Endoskopie der ganzen Länge des Dünn- und Dickdarms entlang) jetzt nach 2 Jahren bereits unter die Routineuntersuchungen gehören.

Das Inhaltsverzeichnis erleichtert die Orientierung, es ersetzt aber das Sachverzeichnis nicht. Das Buch bietet dem Chirurgen, dem Internisten und auch dem Pathologen nützliche Informationen.

Z. MÁTHÉ

Recent Progress in the Study of Disorders of the Colon and Rectum

Proceedings of the 4th International Congress of Hedrologicum Conlegium, Budapest June, 1970. Edited by S. DROBNY and M. FEHÉR. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest 1972. — 538 pp. Price U.S. $ 22.10, DM 71.20

The volume contains the text of the 96 papers given at the 4th International Congress of the Hedrologicum Conlegium. Three papers dealt with the historical aspects of the subject matter, four with the lesions and perforation of the colon and rectum, while five discussed developmental anomalies of the colon and anorectum. The papers on diagnostic procedures and the problems of polyposis are followed by 37 lectures on malignant tumours, the central subject of the meeting. The further papers dealt with endometriosis, regional and ulcerative colitis, colonic diverticulosis and amoebiasis, proctology and plastic surgery.

The team of contributors includes surgeons, internists, physiologists, anatomists, radiologists, gastro-enterologists and urologists. The exemplarily arranged volume presents a true picture of the present state of knowledge regarding all problems examined. The lectures convey a good idea of the close connection between the results of recent research work and their utilization in clinical practice.

The execution of the book and the quality of the illustrations are praiseworthy. All those professionally concerned with disorders of the colon and rectum will derive benefit from the volume at issue.

E. MESTER

Klinische Pathophysiologie

Zweite, überarbeitete und erweiterte Auflage. Herausgegeben von W. Siegenthaler. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973. 1100 Seiten mit 594 Abbildungen. DM 110,—

Drei Jahre nach der ersten Auflage erschien die zweite Auflage dieses Lehrbuchs. Sämtliche Kapitel sind überarbeitet oder neu geschrieben. Die bewährte Gliederung in die Abschnitte über Grundlagen sowie allgemeine und spezielle Pathophysiologie ist in allen Kapiteln beibehalten worden. Dadurch wird die Einheitlichkeit des Werkes auch äußerlich dokumentiert. Durch Straffung war es möglich, trotz Aufnahme einer Reihe neuer Erkenntnisse den bisherigen Umfang weitgehend beizuhalten.

Die Zusammenarbeit von 67 Autoren ermöglichte, ein dem Stand der heutigen Kenntnisse gerecht werdendes Werk zu schaffen. In den Abschnitten über allgemeine Pathophysiologie werden abnorm verlaufende Funktionen besprochen. Die Abschnitte über die spezielle Pathophysiologie orientieren, von Krankheitszuständen ausgehend, über die bei einem bestimmten Krankheitsbild abspielenden verschiedenartigen pathophysiologischen Störungen. Einem jeden Kapitel ist ein Literaturverzeichnis beigefügt.

Das Buch richtet sich an den in Klinik und Praxis tätigen Arzt, weiterhin auch an die Studenten. Es hat zum Ziel, eine Synthese zwischen theoretischer und praktischer Medizin zu finden.

F. Rényi-Vámos

Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association

Vol. IX. Editor: J. Stewart. Pitman Medical, London 1972. 684 pages. £ 9,—

Das Buch enthält die an der E.D.T.A.-Tagung in Florenz 1972 abgehaltenen 50 Vorträge und 28 wissenschaftliche Demonstrationen.

Brunner und Mitarb. erörterten die europäischen Ergebnisse des chronischen Dialyse-Programms und der Nierentransplantation.

In 461 Nierenzentren (voriges Jahr: 375) wurden 7862 Patienten dialysiert; 3916 (3128) waren neue Kranken. Zahl der Heimdialysen: 1288 Patienten, 204 jünger als 15 Jahre. Ergebnisse: 5jähriges Überleben im Falle von Heimdialyse 80%, bei Spitaldialyse 58%. 34 Patienten leben seit 8 Jahren, 46 seit sieben, 69 seit 6 Jahren. Ein schweres Problem bedeutet noch immer die Hepatitis sowohl bei der chronischen Dialyse als auch bei der Nierentransplantation. In 32% der europäischen Nierenzentren kam in 493 Fällen Hepatitis auch beim Personal vor, die Sterblichkeit machte 1% aus. Zu gleicher Zeit erkrankten 213 behandelte Nierenkranke an epidemischer Hepatitis. Die Hauptursachen der Letalität sind Kreislaufveränderungen und Infektionen.

Die Zahl der Transplantationszentren beträgt 168 (140), die der Nierentransplantationen 1052 (868). Zahl der Kadavernieren: 992, die der lebenden Spender: 196. Hauptursache des Todes: Infektion. Ein transplantierter Patient lebt seit 12 Jahren, 2 leben seit 10; 3 seit 9; 8 seit 4; 13 seit 7; 24 seit 6 und 53 seit 5 Jahren. 35% von 434 Transplantierten leben seit mehr als 4 Jahren.

Storm und Lindholm betonten, daß die HL—A-Kompatibilität zwischen Donor und Empfänger den wichtigsten Faktor für das Überleben des Grafts bedeutet.

Folgende Themen wurden ferner besprochen: Dialysenmembranpermeabilität, Aldosteronregulation bei anephrischen Patienten, Metabolismus der Erythrozyten bei Hämodialysepatienten, Zusammensetzung des Dialysats, Selektion der Patienten zu regulären Hämodialyse, Hepatitis, Dialyse und Transplantation bei Kindern, Rehabilitation, Effekt der Peritonealdialyse, Osteonekrose bei Transplantierten, Diät und Aminosäuren in Urämie, Nierenpreservation, Komplikationen bei arteriovenöser Fistel usw.

Der Band ist eine ausgezeichnete Zusammenfassung der Tagung.

Der folgende Kongreß der E.D.T.A. wird im Juni 1973 in Wien abgehalten werden.

F. Rényi-Vámos

Die rückenmarksnahen Anästhesien

Internationales Symposium in Minden 1972. Herausgegeben von H. Nolte und J. Meyer. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 108 Seiten mit 57 Abbildungen. DM 26,—

Die im vorliegenden Buch zusammengestellten Beiträge wurden als Vorträge auf dem 2. internationalen Symposium über die Regionalanästhesie gehalten.

KILLIAN befaßte sich mit der Geschichte der rückenmarksnahen Anästhesien, STOCHDORF mit der Anatomie und Pathologie des Epidural- und Subduralraumes und WITZLEB mit der Physiologie und Pathophysiologie der Spinalnerven.

GERBERSHAGEN und Mitarb. wiesen nach, daß bei Spinalanästhesie die Nieren-Clearance-Bestimmungen einen parallelen Verlauf der Abnahme der GFR mit der Abnahme des mittleren arteriellen Drucks und des peripheren und renalen Gefäßwiderstandes zeigen. Die unbedeutende Abnahme der GFR während Periduralanästhesie ohne Adrenalin weist auf eine Autoregulation der Niere hin. Leberperfusionsergebnisse: Die Abnahme des Extraktionsquotienten während der zweiten Hälfte der Spinal- und Periduralanästhesie dürfte auf eine Sättigung der KUPFFERschen Zellen oder der Endothelzellen in den Lebersinusoiden zurückzuführen sein.

LASSNER ist der Ansicht, daß die Wahl zwischen Dauerperiduralanästhesie und Spinalanästhesie von dem Operationsfeld, der Operationsdauer und der voraussichtlichen Toleranz des Patienten für das zu verwendende Anästhetikum abhängen soll.

BERGMANN bringt zum Ausdruck, daß bei einwandfreier Durchführung der Methode neurologische Dauerschäden längst nicht mehr vorkommen.

Nach NOLTE bietet im Rahmen der Regionalanästhesie die Periduralanästhesie die größte Indikationsbreite.

MEYER ist der Meinung, daß sich die Kaudalanästhesie für alle Eingriffe im Bereich des Beckens und der unteren Extremitäten besonders gut eignet.

Im Material von WURSTER blieben von 3273 Fällen 2501 komplikationsfrei. Nur bei einem Patienten trat eine schwere, lebensbedrohliche Komplikation auf, die sich durch sofortigen Maximaleinsatz beherrschen ließ.

Die Zusammenstellung der Beiträge gibt einem jeden Interessenten eine kurze und übersichtliche Informationsmöglichkeit.

F. FÜRST

Sauerstoffüberdruckbehandlung

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 64. Probleme und Anwendung. Bericht über ein Colloquium am 13. und 14. November 1970 in Düsseldorf. Herausgeber: I. Podlesch. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 97 Seiten mit 27 Abbildungen. DM 38,—; US $ 12.10

Der vorliegende Band enthält die Vorträge der Tagung in Düsseldorf, auf der die Referenten die Erfahrungen über zahlreiche Indikationen der Sauerstoffüberdruckbehandlung behandelten und diskutierten.

Nach dem Vortrag von ARNOLD über die physiologischen Grundlagen der Sauerstoffbehandlung analysierte PODLESCH die allgemeinen Probleme der Sauerstofftoxizität. Seiner Ansicht nach sind die möglichen Ursachen der Sauerstofftoxizität die folgenden:

1. Oxydation der Sulfhydrylgruppen von Coenzymen, Enzymen und anderen intrazellulären Substanzen;
2. Störungen des intrazellulären Energietransfers;
3. Bildung freier Radikale;
4. Peroxydation;
5. Lysosomzerfall.

KLEINSCHMIDT ist der Ansicht, daß die Lungentoxizität des Sauerstoffs auf einer direkten toxischen Wirkung desselben auf das Alveolarepithel und die oberflächenaktiven Substanzen beruht. Die daraus resultierende Steigerung der Zellpermeabilität führt zum Alveolarödem und zur Membranbildung.

PURSCHKE betont, daß nach heutiger Kenntnis, neben der Lunge das Gehirn den wichtigsten limitierenden Faktor für die klinische Anwendung von hyperbaren Sauerstoff darstellt.

KELLER befaßte sich mit den technischen Möglichkeiten der Sauerstoffüber-

druckbehandlung; 1. große Druckkammern mit Schleusen. Es handelt sich um Kammergrößen von 1,4 m bis ungefähr 2 m Durchmesser, um darin stehend arbeiten zu können. 2. Die kleinen Druckkammern erlauben keine direkte Manipulation des Patienten.

Roding berichtet über die Behandlung des Gasödems bei 130 Patienten. Er betont, daß die Erkrankung durch rechtzeitig vorgenommene Inhalation von 3 atü Sauerstoff gut beeinflußt werden kann. Die Indikationsstellung zur Anwendung von Antibiotika hängt vom Grampräparat ab. Bei Mischflora (Clostridium + Aerobier) bekamen die Patienten Penicillin + Streptomycin. Bei 75 Patienten wurde Clostridium in Reinkultur gefunden. Mortalität und Invalidität wurden durch geeignete Behandlung stark reduziert.

Nach Thurston ist die Anwendung von Sauerstoffüberdruck bei folgenden Herzveränderungen günstig; kardiogener Schock, Herzversagen, hoher Peel-Index, Herzrhythmusstörungen.

Roding und Sluyter betonen, daß keine Zweifel über die Vorteile der Sauerstoffüberdrucktherapie bei Kohlenmonoxydvergiftungen bestehen.

Die Veröffentlichung der Vorträge erreicht ihr Ziel, über den derzeitigen Stand, die technischen Möglichkeiten und die Indikationen der Sauerstoffüberdruckbehandlung zu informieren.

S. Megyaszai

E. Günther und R. Hymmen

Unfallbegutachtung

Sechste neubearbeitete und erweiterte Auflage. Walter de Gruyter und Co., Berlin 1972. 158 Seiten mit 183 Abbildungen. DM 42,—

Im vorliegenden Buch werden die Aufgaben des Arztes bei der Begutachtung und die anzuwendenden technischen Mittel erörtert und die schwierigen Fragen bei der Feststellung von Ursachenzusammenhängen behandelt. Dazu gehört auch die Darstellung der anerkannten Berufskrankheiten.

Das Buch gliedert sich in zwei Teile.

Der erste Teil (»Rechtliche Gesichtspunkte der Unfallbegutachtung«) befaßt sich mit der gesetzlichen Unfallversicherung (Berufsgenossenschaften als Unfallversicherungsträger, versicherter Personenkreis, Versicherungsfall, Entschädigung bei Arbeitsunfällen und Berufskrankheiten usw.), der Krankenversicherung (Träger und Leistungen der Krankheitversicherung, Beziehungen zwischen Kranken- und Unfallversicherung), Rentenversicherung, Rehabilitation usw.

Der zweite Teil umfaßt die Fragen der Unfallbegutachtung: Gutachtertätigkeit des Arztes, rechtliche Stellung des Gutachters und seine Aufgaben, Befunderhebung, Fehler und Irrtümer im Gutachten, die wichtigsten Rentensätze, Spezielles über die Begutachtung von Zusammenhangsfragen (thermische Schädigungen, Verletzungen durch Einwirkungen des elektrischen Stroms, Intoxikationen, Erkrankungen der Organe usw.), die entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten usw.

Das Buch ist ein ausgezeichneter Ratgeber für die täglich auftauchenden Fragen der Begutachtung im Bereich der Unfallversicherung.

J. Novák

Spezielle Chirurgie für die Praxis

Herausgegeben von F. Baumgartl, K. Kremer und W. Schreiber

Band II/3

Bearbeitet von H. van Ackeren, H. H. Bräutigam, H. Imdahl, G. Karcher und W. Vahlensieck. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 528 Seiten und 365 Abbildungen DM 270,—

Um mit der wissenschaftlichen und praktischen Entwicklung Schritt zu halten, war es notwendig, ein spezielles Lehrbuch in mehreren Bändern herauszugeben. Das vorliegende Werk gliedert sich in vier Teile.

Der erste Teil enthält die Chirurgie der Brüche der Erwachsenen (Bruchzufall, epigastrische Hernie, Rektusdiastase, Nabelbrüche, Leistenbrüche der Erwachsenen, Schenkel-, Lendenbrüche usw.).

Der zweite Teil befaßt sich mit der

Abdominalchirurgie im Kindesalter (Darminvagination, kongenitaler Darmverschluß, kongenitale Mißbildungen des Anus und Rektums, Megakolon, verschiedene Brüche usw.).

Der dritte Teil wird den urologischen Eingriffen gewidmet (Nieren-, Ureter-, Blasen-, Prostata-, Samenblasen- und Samenstrang-, Hodenchirurgie usw.).

Der vierte Teil umfaßt die gynäkologischen Eingriffe (Blutung, Notfälle usw.).

Die einzelnen Beiträge sind kurz und prägnant verfaßt. Zahlreiche vorzügliche Abbildungen machen das Werk anschaulich und wertvoll.

S. CSATA

Report by W.H.O. on the Antimalarial Programme in Papua New Guinea

Written and edited by M. COLBOURNE and K. A. P. STEVENSON. Public Health Department, Konedobu, Port Moresby, Papua 1970. — 153 pp. Price

Assisted by the West Pacific Region (Manila) of the W.H.O., the Australian government commissioned the authors to start investigations concerning the eradication of malaria in Papua—New Guinea. They were begun in November, 1970. Spraying operations started in 1957.

The book discusses the history, geography, climate and economy of the territory. Papua—New Guinea is described as an independent state, able to improve its economic position quite considerably. Local possibilities of economic development are represented by way of maps, and the high incidence of malarial infection in the developmentally promising areas is indicated. Conditions regarding population and budgetary plans are presented in detail. The analysis of malarial conditions accounts for about one third of the material. Since 1885, malaria has been the most important public-health problem of the region. It was precisely in New Guinea, near Lae, that DDT was first employed in World War II. Prophylactic treatment with alternating antimalarial drugs was adopted on a large scale at the same time. Proguanil was eventually found to yield the most satisfactory results of chemoprophylaxis.

The agent of choice was water-dispersible DDT, while a 0.5% solution of malathon too proved suitable in certain cases. Details regarding the work of the spraying teams are described. Blood smears were taken from 10% of the inhabitants (mainly children and infants) of the sprayed areas. Slides found to be positive and 10% of the negative ones were sent from the field to a laboratory for further analysis. The sensitivity of mosquitoes to DDT was continuously observed and results in this respect are shown on maps.

The programme of the Malaria Service in respect of staff, economic prospects and hygienic education is presented by the authors. It is intended to subject the entire population (2.4 million) to screening tests until 1974—1975. To inhibit the transmission of malaria from individual to individual by a treatment which, in addition to eliminating the Anopheles, is effective against their gametocytes as well, is regarded as the pivotal task of all antimalarial measures. The undesirable side effects of DDT, a compound still indispensable in sanitation, are discussed in detail. Treatment with suitable antimalarial agents would, according to an estimation from 1970, mean an annual expenditure of one dollar per head. Chloroquine is recommended of which at least 10 million tablets and 20 000 ampoules would be needed to supply the territory examined. This medication would, of course, be an action secondary to the spraying of the affected areas. The report terminates with a geographically arranged description of the work intended to be done in the future.

D. TAPFER

Erkrankung der Niere

Klinisch-radiologisches Seminar, Band 1. Herausgegeben von W. Frommhold und P. Gerhardt. G. Thieme Verlag, Stuttgart. 154 Seiten mit 103 Abbildungen. DM 38,—

Die Entwicklung der medizinischen Wissenschaften in den letzten Jahren ist durch eine riesenhafte Vermehrung und Vertiefung vorwiegend naturwissenschaftlicher und biologischer Einzelkenntnisse charakterisiert. Der Zuwachs der Wissenschaften führt nicht zuletzt auch in der Medizin notwendigerweise zur Aufgliederung in immer neue Arbeitsgebiete. Die in diesem Buch vorgelegten 13 Arbeiten vermitteln die Einsicht, daß nur eine echte und dauerhafte Zusammenarbeit zwischen Radiologen und Nephrologen ein Höchstmaß an diagnostischer und therapeutischer Effektivität erbringen kann.

Bohle und Schöll eröterten einige gut bekannte pathologische Nierenveränderungen (Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, Glomerulumkapillarenverstopfung durch Fibrinpräzipitate, tubuläre Nephropathien, Pyelonephritis, Nierenläsionen bei Hypertonie usw.).

Brod betonte, daß die Niere das Effektorgan der osmotischen, azidobasischen und Volumenhomeostase der extrazellulären Flüssigkeit ist. Durch Produktion des Erythropoetins hat sie auch einen Einfluß auf die Erythropoese.

Winkel befaßte sich mit der Isotopennephrographie und Sequenzszintigraphie. Das erste Verfahren gibt Aufschluß über die renale Durchblutung, die Tubulusfunktion und Entleerungsdynamik der Niere, die zweite Methode bietet eine funktionell-morphologische Auskunft über die renale Durchblutung, die Verteilung des funktionsfähigen Nierenparenchyms usw.

Gerhardt behauptet, daß die Röntgenuntersuchung bei der akuten Pyelonephritis nur selten einen objektiven pathologischen Befund ergibt. Die nicht obstruktive und obstruktive Form der chronischen Pyelonephritis geht mit einer Deformierung der Kelche einher, die mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung ausgeprägter sind.

Vogler weist darauf hin, daß die renale Angiographie einen festen Platz unter allen anderen Methoden der radiologischen Nierendiagnostik einnimmt.

Bublitz ist der Ansicht, daß der diagnostische Wert aller Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Hochdruckwirksamkeit problematisch ist.

Kaufmann faßte die diagnostischen und therapeutischen Fragen der pädiatrischen Erkrankungen des Urogenitalsystems zusammen.

Die Referate wurden nicht in der Absicht publiziert, hochspezialisierte Methoden und Ergebnisse zu erörtern. Es sollte vielmehr versucht werden, einen Abriß über die Möglichkeiten und die Grenzen der radiologischen Untersuchungsverfahren zu geben. Das Buch wird jedem, der sich mit der Niere beschäftigt, viele wertvolle Hinweise geben.

F. Rényi-Vámos

W. Ehalt

Unfallpraxis

Fünfte, völlig neubearbeitete Auflage. Walter de Gruyter und Co., Berlin 1972. 233 Seiten mit 314 Abbildungen, DM 42,—

Die steigernde Industrialisierung, die zunehmende Motorisierung des Verkehrs und die allgemeine Verbreitung des Sportes haben eine große Zunahme der Unfälle zur Folge gehabt. [Die Folgen und Verletzungen sind nicht immer unabwendbare Unfallfolgen, sondern viel häufiger vermeidbare Behandlungsformen.] Um die Verletzten möglichts rasch wiederherzustellen, ist Schulung und Organisation notwendig.

Im ersten Teil (Allgemeiner Teil) werden Erste Hilfe (Lagerung des Verletzten, Atemspende, äußere Herzmassage usw.), lebensdrohliche Folgen schwerer Unfälle (Blutverlust, Crushsyndrom, Fettembolie usw.), Zufallswunden und ihre Folgen (Hautabschürfung, Fremdkörper, Zufallswunden usw.), Verbrennung, Erfrierung, elektrische Unfälle, Knochenbrüche, Ankylosen, Betäubung, Nachbehandlung usw.) erörtert.

Der zweite Teil (Besonderer Teil) befaßt sich mit dem Schädel (Wunden, Infektionen), den peripheren Nerven (Lähmungen), dem Hals dem Auge, der Wirbelsäule, dem Bauch, den Extremitäten, den versicherungsrechtlichen Grundlagen und der Begutachtung.

Das Buch wird den praktischen Ärzten, Fachärzten und Studenten eine große und gute praktische Hilfe sein.

J. Novák

W. Wehner und M. Schädlich

Grundlagen der Ersten Hilfe

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1972. 256 Seiten mit 143 Abbildungen. DM 14,50

Die Erste Hilfe ist die Einleitung und Durchführung von ersten, bisweilen provisorischen Maßnahmen zum Schutz des Lebens oder Gesundheit bei Unfällen, akuten Erkrankungen und allen lebensbedrohlichen Zuständen. Das Ziel besteht darin, jedem, der den heutigen Möglichkeiten der Medizin gemäß nach einem akuten Notfall zu retten ist, das Leben zu bewahren und den Schaden so gering wie möglich zu halten. Die Aufgaben gliedern sich in folgende Einzelkomplexe: 1. das Leben zu retten, 2. weitere Schäden durch zweckmäßiges Verhalten zu verhindern, 3. Schmerzlinderung, 4. sachmäßiger Transport.

In kurzen Kapiteln werden folgende Themen besprochen: Verhalten, Untersuchung und Diagnose am Unfallsort, Bergung, Lagerung und Transport des Verletzten, Verbände, Wiederbelebung, Schock, Technik der intravenösen Infusion, Hinweise für Erstmaßnahmen bei Unfällen, Schädigung des Zentralnervensystems, Erste Hilfe bei Katastrophen, Rechtsfragen.

Im Vorwort wird betont, daß dieses Lehrbuch zur Anleitung der Studenten dient. Das Anliegen der Verfasser war, den neuen Stand der Ersten Hilfe in kurzer aber möglichts umfassender Form darzustellen.

A. Hamvas

D. Havemann

Zur Epidemiologie des Straßenverkehrsunfalles

Untersuchung an überlebenden und tödlichen Unfallverletzten
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 148 Seiten mit 3 Abbildungen. DM 12,80

In der Bundesrepublik Deutschland ist die Zahl der Verkehrstoten im Jahre 1971 (18 727) gegenüber dem Jahre 1967 (17 084) um knapp 10% und der Verletzten um fast 12% (Schwerverletzte von 147 270 auf 160 588, Leichtverletzte von 314 778 auf 357 365) angestiegen. Im entprechenden Zeitraum ist die Zahl der Verkehrstoten in Großbritannien nur um 5% und in Italien nur um 4,5% gestiegen. In Dänemark ist sogar ein Rückgang um 14,4% zu verzeichnen. Betrachtet man den Umfang der Verkehrsunfallentwicklung seit Beginn der Massenmotorisierung, drängt sich der Vergleich mit einer Epidemie auf, die als örtlich und zeitlich gehäuftes Auftreten von Infektionskrankheiten zu definieren ist und für deren Entstehung folgende Voraussetzungen erfüllt sein müssen: Mensch, Erreger und Umgebung treten in einen »prämorbiden« Zusammenhang.

Das Buch gliedert sich in fünf Kapitel.

Im Kapitel I wird das Massenphänomen des Straßenverkehrsunfalles im Spiegel der Statistik der Jahre 1966—1969 besprochen. Anhand der Entwicklung des Straßenverkehrsunfallkommens dieser Jahre wird auf die Progression der Zahlen von Verletzten und Toten und ihre Bedeutung auf die Gesellschaft hingewiesen.

Im Kapitel II werden die Dokumentationsprobleme bei der Erfassung des Verkehrsunfallgeschehens, die Methoden experimenteller Unfallforschung und die physikalisch-biomechanischen Grundlagen des Verkehrsunfalles erörtert.

Kapitel III wird der Traumatologie des Verkehrsunfalles gewidmet. Beteiligt an den Unfällen der Überlebenden sind Män-

ner und Frauen zu etwa gleichen Teilen, hauptsächlich als Kraftfahrzeuginsassen, bei den obduzierten Toten sind es beide Geschlechter zum überwiegenden Teil als Fußgänger. Radfahrer sind in beiden Gruppen vorwiegend männlichen Geschlechts, überlebende Radfahrer weisen Männer und Frauen zu etwa gleichen Anteilen auf, tote Radfahrer sind hauptsächlich Männer.

Kapitel IV befaßt sich mit der Untersuchung überlebender und getöteter Verkehrsunfallverletzter. Bei 1705 Verkehrstoten und 1268 überlebenden Verkehrsunfallverletzten wurden folgende Merkmale bestimmt: Geschlecht, Alter, Verletzungsgrad, Körperregion, Art der Beteilung am Unfall, Unfallmonate, Unfallzeit, Unfallursache, Lage der Unfallstelle, Art des am Unfall beteiligten Fahrzeugs, Fabrikat des beteiligten Fahrzeugs, Witterungsverhältnisse usw.

Kapitel V und VI enthalten die Ergebnisse. Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung zeigt in beiden Gruppen eine bemerkenswerte Übereinstimmung: Männer sind zu etwa 2/3 im Untersuchungsgut vertreten. Die stärkste Gruppe der überlebenden Verletzten bilden mit 50% die jugendlichen Verkehrsteilnehmer im Alter von 10—29 Jahren. Es zeigt sich, daß fast 40% aller überlebenden Verkehrsverletzten leicht verletzt sind. Verkehrsunfallverletzte sind ausschließlich Mehrfachverletzte. Die hauptbeteiligten Körperregionen sind: Kopf mit Gehirn, Gesicht und Hals. Höhepunkt der Unfallhäufigkeit: August und Juli. Die größte Häufung der Unfälle ergibt sich in der Zeit zwischen 15 und 18 Uhr. Die Analyse der Alterstruktur vermittelt den Eindruck, als ob der überlebte Verkehrsunfall bei den untersuchten Verletzten ein Problem der jungen Menschen sei, während der tödliche Ausgang überwiegend alte Menschen betreffe. Kinder werden im Straßenverkehr relativ häufig verletzt. In dem zur Untersuchung vorliegenden Krankengut sind 9% aller männlichen Verkehrsverletzten Knaben zwischen 0 und 9 Jahren und 12,1% aller weiblichen Verkehrsopfer Mädchen in dieser Altersgruppe.

Das Buch wird aus der Gegenüberstellung von Verkehrsunfallverletzten und Verkehrstoten Beiträge zur Vervollständigung des Verkehrsunfallsyndroms leisten.

J. Novák

Technologische und muskuläre Biomechanik am Bewegungsapparat

H. Hess

Die Spannungskräfte der Druckplattenosteosynthese

und

F. Baumann

Der muskuläre Entspannungseffekt bei Hüftenoperationen

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1972. 103 Seiten mit 62 Abbildungen. DM 39,—

Im ersten Teil wird vor allem darauf hingewiesen, daß die in den letzten zwei Jahrzehnten stattgefundene Einführung der Plattenosteosynthese auf dem Gebiet der Orthopädie und Traumatologie einen großen Fortschritt bedeutet hat. Die Methode wurde seit der ersten in eine Platte eingebauten Spannschraube von Danis mehrfach vervollkommnet und nach den A—O-Platten und Spanngeräten bedeutet heute bereits die selbstspannende Druckplatte die modernste Technik. Verfasser erläutert seine in der Osteosyntheseforschung mit der piezoelektrischen Messung ermittelten Erfahrungen bzw. Ergebnisse. Mit diesem Verfahren können die zwischen den Bruchenden vorherrschenden Kompressionskräfte direkt gemessen werden, was zum Vergleich der verschiedenen Kompressionsgeräte bzw. der Effektivität der selbstspannenden Druckplatten und der Anwendbarkeit der bei der Osteosynthese gebräuchlichen Schrauben eine Möglichkeit bietet. Die

Position der Methode in der Osteosyntheseforschung sowie die Berechtigkeit, ja sogar die Vorteile des Verfahrens bei den Operationen werden mit piezoelektrischer Messung beim Modell und an menschlichen Knochen bewiesen.

Der Verfasser des zweiten Teils — BAUMANN — betont, daß in der Pathogenese der Koxarthrose dem anhaltenden reflektorischen Muskelspasmus eine wichtige Rolle zukommt. Im Laufe der auf dieser Auffassung beruhenden Operationen wird durch chirurgische Lösung des Muskelspasmus eine Dekompression des Gelenks herbeigeführt und dadurch die Knorpelregeneration ermöglicht. Die auf den Untersuchungen von PAUWELS beruhenden, sich auf Wirkung der Osteotomien des Femurs entwickelnden Muskelverkürzungen liefern nur in bezug auf einen statischen Zustand eine Erklärung, der postoperative funktionelle Zustand der verkürzten Muskeln bedarf jedoch noch einer weiteren Klärung. BAUMANN durchführte bei 102 Patienten, bei denen verschiedene muskelentspannende Operationen stattfanden, elektromyographische Untersuchungen, welche zum überraschenden Ergebnis führten, daß sich in den Muskeln — im Gegensatz zu der bisher anerkannten Auffassung — postoperativ keine Innervationsverminderung, sondern im Gegenteil, eine Innervationssteigerung entwickelt. Mittels elektromyographischen Untersuchungen konnte ferner nachgewiesen werden, daß postoperativ keine degenerativen Muskelveränderungen, sondern Hypaktivitätsatrophie auftritt, deren Zeichen mit Hilfe der Elektromyographie deutlich zu registrieren sind.

Die Arbeit kann den sich mit den Problemen der Koxarthrose befassenden Forschern und den auf zeitgemäßer Grundlage praktizierenden Orthopädchirurgen als nützliche Lektüre aufrichtig empfohlen werden.

I. CSER

Handbuch der medizinischen Radiologie

Band XIX. Teil: Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren. Redigiert von A. Zuppinger und E. Krokowski. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 824 Seiten mit 270 Abbildungen. DM 288,—; $ 91,30

Über den Band XIX/3, welcher sich mit den malignen Tumoren des Urogenitalapparates und ihrer Strahlentherapie befaßte, haben wir bereits berichtet. In vorliegender Arbeit werden die malignen Tumoren der Haut, der Augen, der Nasen- und Nasennebenhöhlen, der Lippen und des Verdauungstrakts (auch Pankreas, Leber, und Gallenblasensystem inbegriffen) und ihre Strahlentherapie erörtert.

Dem gewandten Leser fällt es sofort auf, daß den Kern des Buches die Tumoren der Haut- der Augen, der Nasennebenhöhle sowie des Ösophagus bilden. Das ist nämlich jenes Gebiet, auf dem der Strahlentherapeut den Kampf gegen die pathologische Wucherung der Zellen aufnehmen kann.

Die Behandlung des Hautkrebses ist eine anschauliche, dankbare Aufgabe der Strahlentherapie, die mit ihren nicht nur statistischen, sondern auch visuell wahrnehmbaren Ergebnissen sogar die Zweifler vollkommen überzeugt. Die Zürcher Verfassertrias — STORCK, OTT und SCHWARZ — behandelt in diesem optimistischen Sinn, sich aber stets auf numerische Angaben stützend, in einer der histologischen Struktur entsprechenden Reihenfolge die zahlreichen malignen Hautveränderungen. Im Interesse der Vorbeugung der einseitigen Anschauung finden auch die pathologischen Grundlagen und die Fragen der Therapie ohne Bestrahlung eine ausführliche Besprechung.

Der Wert des ophthalmologischen Kapitels ergibt sich aus der gedrängten Struktur und der prägnanten Umgrenzung der Indikationen. Zur Behandlung des intraokulären Melanoms wird die präoperative Bestrahlung (4—5000 R am Herd im Retrobulbarraum, 250 kV, 3 mm Cu HWS) empfohlen.

Das von OESER und SCHLUNGBAUM geschriebene, sich mit den Tumoren der Nasennebenhöhle befassende Kapitel bereichert ein besonders demonstratives Abbildungsmaterial. Die Verfasser betonen, daß durch perkutane Bestrahlung der Tumoren der Gesichtshöhle nur ein palliatives bzw. adjuvantes Ergebnis erreicht werden kann.

GIBB und TODD sowie POINTON befassen sich in englischer Sprache (im Gegensatz zu den übrigen deutschsprachigen Kapiteln) mit den Karzinomen der Mundhöhle

und der Lippen. Hierzu gesellen sich die die perkutane Bestrahlung des Lippenkrebses und die Tumoren des Ösophagus aufarbeitenden, von HELLRIEGEL stammenden Kapitel; besonders lehrhaft ist der zahlenmäßige Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Bestrahlungsmethoden.

Die sich mit den Magen- und Darmtrakt befassenden Kapitel widerspiegeln jene massive pathologische und strahlenbiologische Grundlage, auf die der Heilungsplan aufgebaut wird. Die Verfasser — ZUPPINGER und SCHERER — brachten es fertig, auch auf diesem, vom strahlentherapeutischen Standpunkt aus ödem Gebiet einige gute palliative Ratschläge zu erteilen.

In der Arbeit wird betont, daß die Strahlentherapie nur einen Teil der Behandlung bildet, was gleichzeitig auch soviel bedeutet, daß die Zusammenstellung des Heilungsplanes die Aufgabe eines aus Chirurg, Radiologe und eventuell Chemotherapeut bestehenden Konsiliums ist.

E. HAJÓ

Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie
Ein Jahrbuch

Band XV. Herausgegeben von K. Schuchardt. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 24 Seiten mit 198 Abbildungen und 56 Tabellen. DM 174,—

Das vorliegende Jahrbuch enthält die auf dem 19. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kiefer- und Gesichtschirurgie gehaltenen Vorträge und die anschließenden Diskussionen. Die beiden Hauptthemen waren »Speicheldrüsentumoren« — damit befaßten sich 30 Vorträge — und »zentrale epitheliale Kiefertumoren«, die den Gegenstand von 17 Vorträgen bildeten. Die Teilnehmer — hervorragende deutsche, schweizerische und österreichische Spezialisten — behandelten im Rahmen der beiden Themenkreise die aktuellen Fragen der Pathogenese, der Symptomatologie, der Diagnostik, der chirurgischen und radiologischen Therapie sowie die der erforderlichen plastischen Eingriffe. Die einzelnen Vorträge erschienen in Form von inhaltsschweren Mitteilungen, mit reichen Illustrationen, vollkommenem Literaturverzeichnis, sowie deutschen und englischen Zusammenfassungen ergänzt.

Die musterhaft redigierte und ausgestattete, der Fortbildung dienende Arbeit kann in erster Linie den Mundchirurgen und Otolaryngologen, darüber hinaus aber auch sämtlichen, sich für das Fach interessierenden Chirurgen aufrichtig empfohlen werden.

E. MESTER

A. PANNIKE

Osteosynthese in der Handchirurgie

Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 124 Seiten mit 167 Abbildungen. DM 48,—; US $ 15,30

In dieser Monographie werden über die bei 200 Osteosynthesen ermittelten klinischen und experimentellen Erfahrungen des Verfassers berichtet, bei denen das von der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) entwickelte Kleinfragmentinstrumentarium zur Anwendung kam.

Im ersten Teil werden die verschiedenen Formen und die Technik der bei der Behandlung der Handknochenfrakturen angewandten Bohrdrähte mit der Bemerkung erörtert, daß sämtliche Verfahren auch eine äußere Fixation erfordern. Im Interesse der Vorbeugung der durch die Fixation verursachten Gelenkschädigungen und Muskelatrophie empfiehlt sich die Anwendung einer den je früheren Gebrauch der Hand ermöglichenden inneren Fixation. Dieses Ziel konnte mit den auf den AO-Prinzipien beruhenden Osteosynthesen erreicht werden. Anschließend werden die gebräuchlichen Schrauben, Schienen und Instrumente dargestellt. Bei der Indizierung der Operation sind individuelle Gesichtspunkte und die Vorbedin-

gungen der Durchführung der Osteosynthese zu berücksichtigen; diese sind Bruchform, Größe des frakturierten Teils, erreichbare Frakturstabilität sowie Lokalisation der Fraktur. Im Zusammenhang mit dem letzterwähnten Faktor wird betont, daß zur Erreichung der entsprechenden Stabilität im Falle von Fingergrundgliedfrakturen je 2 bzw. bei Mittelhandknochenfrakturen je 3 kortikale Schrauben in die Hauptfrakturteile einzulegen sind.

Im operationstechnischen Abschnitt werden die einzelnen, selbst die unbedeutendsten Etappen des Eingriffs anhand von anschaulichen Abbildungen ausführlich erörtert.

Ein separates Kapitel berichtet über experimentelle Druck- und Stabilitätsuntersuchungen. Im Zusammenhang mit der Biegfestigkeit der Plattensynthese konnte festgestellt werden, daß im Falle einer richtig durchgeführten Fixation in der Bruchspalte keine meßbare Bewegung auftritt und daß die mit dem KIRSCHNERschen Bohrdraht verfertigte Osteosynthese eine wesentlich geringere Stabilität sichert. Zum Verschluß der Bruchspalte sind eine exzentrische, und am Ende der Platte eine schräge Schraubenführung erforderlich.

Auf den theoretischen Teil folgen anschaulich illustrierte Falldarstellungen. Für fast sämtliche Möglichkeiten der auf der Hand durchführbaren stabilen Osteosynthesen gibt es Beispiel. Bei der primären Versorgung der kombinierten Handverletzungen bedeutet die stabile Osteosynthese, wie darauf Verfasser nachdrücklich hinweist, sowohl was die Heilungsdauer, als auch was die Wiederherstellung der Handfunktion anbelangt, einen wesentlichen Gewinn. Die Methode kann auch in der wiederherstellenden Chirurgie der Hand — Pseudoarthrose, Knochenimplantation, Fingertransposition — eine erfolgreiche Anwendung finden.

Die langjährigen Erfahrungen des Verfassers veranlaßten ihn zur Feststellung, daß die anhand entsprechender Vorbedingungen und Indikationen durchgeführte und richtig ausgeführte stabile Osteosynthese auch auf dem Gebiet der Handchirurgie einen wesentlichen Fortschritt bedeutet.

Das mit einem reichen Literaturverzeichnis ergänzte schönausgestattete, leicht überblickbare Buch bietet den sich auf dem Gebiet der Handchirurgie tätigen Fachärzten eine nicht zu unterschätzbare Hilfe.

J. RUPNIK

Lehrbuch der Krnnkengymnastik

Band III: Chirurgie, Unfallheilkunde, Orthopädie, Frauenheilkunde
Herausgegeben von H. Cotta, W. Heipertz, H. Teirich-Leube. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 450 Seiten mit 294 Abbildungen. DM 56,—

In diesem selbständigen Band des Lehrbuches werden Technik, Rolle und Bedeutung der Krankengymnastik in der Chirurgie, Traumatologie, Orthopädie sowie Frauenheilkunde und Geburtshilfe behandelt.

Der erste Teil befaßt sich mit der allgemeinen Chirurgie. Nebst der in der operativen Vor- und Nachbehandlung gebräuchlichen allgemeinen Gymnastik findet auch die bei den Operationen des Brustkorbs, des Herzens, der Großgefäße, der Neoplasmen und der abdominalen Organe erforderliche Heilgymnastik eine ausführliche Besprechung. Den bei der Chirurgie der einzelnen Krankheiten des Säuglings- und Kindesalters und der urologischen Chirurgie gebräuchlichen heilgymnastischen Methoden ist ein separates Kapitel gewidmet.

Im zweiten Teil findet die Krankengymnastik in der Traumatologie eine Besprechung. Nach ausführlicher Erörterung der Weichteilverletzungen sowie der allgemeinen Knochen- und Gelenkverletzungen berichten Verfasser über die Rolle und Technik der in der Therapie der Schädelverletzungen und der Frakturen und Luxationen der unteren bzw. oberen Extremität gebräuchlichen Krankengymnastik.

Der dritte, längste und ausführlichste Teil der Monographie befaßt sich mit der in der Orthopädie gebräuchlichen Krankengymnastik. In der Einleitung befindet sich ein allgemeiner Überblick, worauf die Erörterung der bei den verschiedenen Krankheiten — Systemkrankheiten, angeborene oder erworbene Krankheiten der Wirbelsäule sowie der unteren und oberen Extremitäten — angewandten heilgymna-

stischen Methoden folgt. In einem separaten Kapitel wird die krankengymnastische Behandlung der Gliedmaßenfehlbildungen erläutert. Sehr wertvoll ist das sich mit den Gelenkkontrakturen befassende Kapitel. Die nächsten Kapitel enthalten wichtige Angaben über die Krankengymnastik bei chronischen und spezifischen Gelenkentzündungen, bei Amputierten und bei auf eine Prothese angewiesenen Patienten.

Der vierte Teil beschäftigt sich mit der Krankengymnastik in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die betreffenden Fragen der Schwangerschaft inbegriffen.

Am Ende eines jeden Kapitels befindet sich ein Literaturverzeichnis; die Arbeit bereichern zahlreiche Photographien sowie anschauliche Abbildungen und Zeichnungen. Struktureller Aufbau und Material des in leicht überblickbarem und klarem Stil abgefaßten Werkes sind modern.

Die Monographie, in der die Bedeutung der aktiven und regelmäßig angewandten Krankengymnastik betont wird, kann nicht nur den Chirurgen, sondern auch den Rheumatologen aufrichtig empfohlen werden.

GY. BENDER

ANNOUNCEMENT

THE CONGRESS OF THE HUNGARIAN SOCIETY OF UROLOGY AND NEPHROLOGY WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION WILL BE HELD IN BUDAPEST FROM 10th — 12th OCTOBER, 1974.

Main subjects:

Section A: Urology

1. Functional aspects in the surgery of urogenital system
2. Application of up to date X-ray and radioisotop methods in the practice of Urology
3. Actual Urology

Section B: Nephrology

1. Allegric nephropaties
2. Renal hypertension
3. Free communications

Section C: Andrology

1. Andrology in the aged

Informations: D. FRANG M. D. C. Sci. H — 1082 Budapest, Üllői ut 78/b.
Urológiai Klinika, Hungary

CHIRURGIE BEI DIABETIKERN

von J. Lazarits, O. Alánt und *W. Kothe*

Da die Zahl zuckerkranker Menschen in allen hochentwickelten Ländern ständig ansteigt, ist auch mit einer Zunahme chirurgischer Eingriffe — besonders in der geriatrischen Chirurgie — zu rechnen. Anliegen des Buches ist es, allen an der Thematik interessierten Kollegen bei der vielschichtigen Problematik Hilfe zu leisten und die mitunter divergierenden Meinungen in der Literatur durch eigene praxisbezogene Erfahrungen auszurichten. In erster Linie beschäftigt sich das Werk mit der Vorbereitung, der Nachbehandlung sowie mit den Fragen der Narkose bei Operationen von Diabetikern. Das Buch macht den Leser neben den praktischen Fragen auch mit den neuesten Forschungsergebnissen bekannt.

In deutscher Sprache · Etwa 200 Seiten · 11 Abbildungen · 13 Tabellen · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest

VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT
Berlin

Eine Gemeinschaftsausgabe — vertrieben in der DDR, der BRD, in Österreich, in der Schweiz und in allen sozialistischen Ländern, ausgenommen Ungarn, vom Verlag Volk und Gesundheit, Berlin; in allen anderen Ländern von Kultura, Budapest

Georg Thieme Verlag
Stuttgart

A New Journal 1973

Journal of Maxillo-Facial Surgery

Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery

Volume 1 (1973)
Editor-in-Chief: H. L. OBWEGESER, Zurich
Assistant-Editors: H. P. Freihofer, Jr., Zurich, L. A. Nwoku, Dusseldorf
Editorial Board: P. Cernéa, Paris, J. Conley, New York; I. Cupar, Zagreb; P. Egyedi, Utrecht; R. J. Corlin, Minneapolis; I. R. H. Kramer, London; O. Neuner, Bern; G. Pfeifer, Hamburg; V. Popescu, Bukarest; R. Roccia, Torino; N. L. Rowe, Woking; P. Tessier, Paris
Published quarterly, Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
(Special price for members of the European Association for Maxillo-Facial Surgery approx. **DM 61,60)** plus forwarding charges

The JOURNAL will publish articles in the following areas: Original reports of high professional quality, reviews as requested by the editor, case reports of special interest, books and literature on valuable contributions, and announcements of the European Association for Maxillo-Facial Surgery.

The JOURNAL will publish only manuscripts of high scientific quality covering the whole field of maxillo-facial surgery and its related and adjacent specialities. It will promote the knowledge of maxillo-facial surgery and the communication between all colleagues who are interested in its various fields of work: maxillo-facial trauma, tumors, congenital and acquired anomalies (cleft-lip and palate, maxillo-mandibular disharmonies, cranio-orbital-facial anomalies etc.), syndroms (involving maxillo-facial area), infections, pathology, aesthetic surgery, reconstructive surgery of oral-facial soft tissues and bones, preprosthetic surgery, research etc.

GEORG THIEME Publishers, D 7000 Stuttgart, W-Germany, P. O. Box 732

We should like to order:
Journal of Maxillo-Facial Surgery
Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery
Volume 1 (1973)
☐ Subscription starting from .....
Published quarterly. Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
☐ Speciman copy of „Journal of Maxillo-Facial Surgery" (free of charge)

Full address: .....

.....

.....Signature .....

KS

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1973. II. 23. — Terjedelem: 10,15 (A/5) ív, 51 ábra (5 színes)

74.74697 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

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

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

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 24.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (1389 Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Le prix de l'abonnement est de $ 24.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 24.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

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

AUSTRALIA
A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA
GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

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

BULGARIA
HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA
Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA
Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA
Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
SLOVART A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK
Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND
Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC
Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC
Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN
Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription
Import Department
Denington Estate
Wellingborough, Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4—5 Fitzroy Square
London W. I

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

INDIA
Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi I

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

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

KOREA
Chulpanmul
Phenjan

NORWAY
Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo I

POLAND
RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

RUMANIA
Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION
Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN
Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

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

VIETNAM
Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

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

20. IX. 1973 Index: 26.008

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Magyarsóky, F.: Über die Entstehung und die Norsteroidbehandlung des Blasenhalsadenoms (der Prostatahypertrophie) 209

Kottász, S., Végh, A., Fürst, F., Brittig, F.: Anaplastisches Karzinom im Urachus-Divertikel 223

Tarsoly, E., Bucher, O.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchung des Gelenkknorpels von Ratten nach langdauernder Calcitonin-Verabreichung 231

Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Czehelnik, R., Pádár, I., Timár, I., Várhelyi, I., Ladányi, J.: Coagulation Disturbances Connected with Hepatic Lobe Transplantation 239

Szepesi, K., Kullmann, L., Wouters, H. W.: Solitary Osteochondroma on the Inner Surface of the Scapula 245

Tóth, M., Rényi-Vámos, F., Csata, S.: Über einige Fragen des Grenzgebietes der Geburtshilfe bzw. Frauenheilkunde und der Nephrologie 255

Török, B., Tóth, I., Largiadère, F.: Selbstperfundierendes Herz-Lungen-Nieren-Präparat 261

Temes, Gy., Tóth, I., Sinkó, O., Nagy, S., Török, B.: Blood Flow in the Internal Mammary Artery: Its Estimation by Serial Radiography 269

Karácsonyi, S., Faller, J., Alánt, O., Stekker, K., Németh, M.: New Method of Hepatectomy for the Study of the Anhepatic State 277

Recensiones 287

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIV * FASCICULUS 3

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1973

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: 1082 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ 1054 BUDAPEST, ALKOTMÁNY U. 21.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215-11448), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest 62, P. O. B. 149 Bankszámla: 218-10990) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 24.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (1389 Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 209–222 (1973)

Über die Entstehung und die Norsteroidbehandlung des Blasenhalsadenoms (der Prostatahypertrophie)

Von

F. MAGYARSÓKY

Urologischer Lehrstuhl (Chefarzt: Dr. P. MAGASI) des Instituts für Ärztliche Fortbildung, Budapest

(Eingegangen am 9. Februar 1972)

Nach einem Überblick der mit der Entwicklung des Blasenhalsadenoms verbundenen endokrinen Theorien und Gewebe-Hormonverhältnisse, wird anhand einer längeren Beobachtungszeit (im Durchschnitt 14 Monate) über die mit der Gestenoroncapronat Therapie ermittelten vorteilhaften Erfahrungen bei der Behandlung des Blasenhalsadenoms berichtet.

Die Häufigkeit des periurethralen Drüsenadenoms (der Prostatahypertrophie) steigt in der ganzen Welt an. Bei Patienten über 60 Jahre haben GELLER [18] eine 30–40%ige, LUND [34] eine 43–65%ige, FLOCKS [15] eine 65%ige, REISCHAUER [43] eine 73%ige und SÖHELAND [46] eine 75%ige Häufigkeit vorgefunden, während KAUFMANN [26] die Prostatahypertrophie geradeaus als eine physiologische Eigenart des hohen Alters erwähnt.

Obwohl im Interesse der Klärung der Ätiologie der Prostatahypertrophie eine lange Reihe von Tierversuchen vorgenommen worden war, sind diese Ergebnisse nur mit Vorbehalt zu bewerten. Hinsichtlich Entwicklung und Funktion der Prostata bestehen nämlich unter den einzelnen Gattungen wesentliche Unterschiede, so daß die tierexperimentellen Ergebnisse auf das menschliche Krankenmaterial nicht unmittelbar übertragen werden können. Gemeinsam ist jedoch die Tatsache, daß Wachstum, Entwicklung und Funktion der Prostata bei jeder Gattung durch die Sexualhormone geregelt werden.

Von der exakten formellen Definition der Prostatahypertrophie [42] bis zur ersten Abfassung der »Hormondependenz« ist eine lange Zeit vergangen.

Zuerst wurde angenommen, daß für die Entwicklung der Adenome die Steigerung der Östrogenproduktion des alternden Mannes ist. HAMBURGER und HALVORSEN [zit. 26] haben aber 1942 festgestellt, daß sich die Östrogensekretion der alten Männer nicht steigert.

Nach den Untersuchungen von GEISENDÖRFER [17] sind die sich bei Männern nach dem 40. Lebensjahr meldenden Erscheinungen, die zur Proliferation der periurethralen Drüsen bzw. zur Adenombildung führen: die Verminderung der

Androgensekretion, die Änderung der Androgen-Östrogen-Proportion und das verhältnismäßige Östrogen-Übergewicht. In groben Zügen ist inbezug auf die Genese der Prostatahypertrophie auch heute noch diese Theorie gültig, obschon die »Auflösung des endokrinen Gleichgewichts« nur nach Bekämpfung zahlreicher Hindernisse bewiesen werden konnte. Nachdem die technischen Schwierigkeiten der Bestimmung der Steroidhormone und Metabolite gelöst wurden, gab die Klärung der bisexuellen Natur der Gonadhormone der Forschung einen neuen Stoß. Die Sexualhormone verfügen, ohne Rücksicht auf das Geschlecht, im allgemeinen über eine trophische und stimulierende Wirkung, d. h., daß sie hauptsächlich organspezifisch sind. Die unter den Gonadhormonen bestehende synergetische Korrelation spielt — im Falle einer relativ richtigen Proportion — in der Entwicklung und Funktion der nicht reproduktiven Organe beider Geschlechte eine Rolle [59]. Es ist bewiesen worden, daß sich die Sexualhormone in ein anderes Hormon transformieren können und daß all diese Prozesse in der Funktion von zwei Enzymsystemen (3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Steroid-Isomerase) entstehen [1, 2, 3].

Marmorston und Mitarb. [35] haben bei an Prostatahypertrophie leidenden Patienten die Steigerung der Proportion des mit dem Harn ausgeschiedenen Östrogen-Androgens beobachtet. Coppage und Cooner [9] fanden bei bejahrten ungewählten Patienten die Verminderung des Plasma-Testosteronspiegels, die Koncentration war aber nicht signifikant niedriger, als bei der Gruppe von gesunden Jugendlichen. Die von Kent und Acone [27] bei 68 gesunden Männern im Alter von 20 bis 93 Jahren durchgeführten Untersuchungen führten zur Feststellung, daß die totale Plasma-Testosteronkonzentration bis zum 9. Jahrzehnt konstant ist, da sich Produktion und metabolische Clearance parallel vermindern. Anhand der Untersuchung von 35 gesunden Männern im Alter zwischen 51 und 86 Jahren haben Young und Kent [60] darauf hingewiesen, daß sich der Plasma-Testosteronspiegel mit dem Alter nicht vermindert, niedrigere Werte nur bei Prostatakarzinom, malignen Tumoren und chronischen Krankheiten vorzufinden sind. Die erwähnten Verfasser nahmen an, daß dieser relative Hypogonadismus durch mehrere, nicht charakteristische, chronische Krankheiten und auch durch Kachexie herbeigeführt werden kann [27].

Die im Falle von Prostatahypertrophie unter den einzelnen Metaboliten der Androgene und Östrogene zustandekommenden Proportionsverschiebungen sind nur seit der Mitte der 1960er Jahre in Gang gesetzten Untersuchungen bekannt.

Laut Portuoy [41] gibt es zwei Typen der Adenomkranken: Beim ersten, bei dem die Östrogenexkretion ansteigt, ändert sich das Verhältnis des metabolisch und biologisch aktiven Östrons bzw. Östradiols. Beim zweiten Typ, der durch einen ausgeprägten Anstieg der Östriolfraktion charakterisiert wird, ließ sich eine Malignisationstendenz beobachten. Die Steigerung der

Östriolfraktion bei an Adenokarzinom leidenden Patienten hat auch MARMORSTON [35] bestätigt. BURGHELE und APOSTOL [7] beobachteten dagegen bei Prostatahypertrophie und -karzinom die Hemmung der Umwandlung von Östron und Östradiol zu Östriol.

KAUFMANN [26] untersuchte 1968 bei einem großzahligen nach Alter aufgeteilten Material die Gestaltung der Plasma-Testosteron-, -Epitestosteron-, -Östrogen- und -Gonadotropin-Konzentration bei gesunden Personen und bei an Prostatahypertrophie leidenden Patienten. Die Testosteronausscheidung der zur selben Altersgruppe gehörenden Gesunden und wegen Prostatahypertrophie behandelten Kranken zeigte signifikante Abweichungen, die Östrogenausscheidung erwies sich jedoch vom Alter bzw. vom aktuellen Zustand (gesund oder prostatahypertrophisch) unabhängig, als konstant. Der konstante Östrogenwert nebst der sich vom dritten Jahrzehnt an stufenweise vermindernden Testosteronproduktion erklären eindeutig die sich zu Gunsten der ersterwähnten Hormone vollziehende Proportionsverschiebung: Bei gesunden Männern zwischen 26 und 30 Jahren beträgt die Testosteron-Östradiol-Proportion 20,8:1, und bei der 61—70jährigen Altersgruppe 8,5:1; während dieses Verhältnis bei eine Behandlung beanspruchenden Prostatahypertrophie 5,7:1 ausmacht.

Die Reihe der sich mit diesem Thema befassenden Forscher schließt FARNSWORTH [13], der bei 10 an Prostatahypertrophie leidenden, 58—78jährigen Patienten die Plasma- und Gewebekonzentration von Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron untersuchte. In Kenntnis des Begriffs der metabolischen Clearance läßt sich die von ihm mitgeteilte niedrige Testosteron- und Dehydroepiandrosteron-Konzentration schwer erklären [27]. Zum besseren Verständnis der Frage tragen unsere neuen Kenntnisse über die Rolle des Testosteron-binding-Globulins bei [25]. Das Testosteron-binding-Globulin entfaltet eine intensive Wirkung auf den Plasmaspiegel, da durch die reversible Testosteron-binding Globulin-Verbindung die in den Zielgeweben verwendbare freie Steroidmenge, die Androgenkonzentration des Plasmas und auch die metabolische Clearance determiniert werden. Das Testosteron-binding-Globulin ist bei Frauen in größeren Mengen vorzufinden, außerdem kann seine Konzentration durch Erhöhung des Östrogenspiegels bei beiden Geschlechten gesteigert werden.

Aufgrund der Untersuchungen der vergangenen Jahre scheint es aber offensichtlich zu sein, daß die durch Änderung des Hormonmilieus bedingte Gewebeantwort außer der Menge, Qualität und Proportion der im Blut kreisenden Sexualhormone und ihrer Metabolite — vielleicht in entscheidender Weise — die speziellen Verhältnisse des reagierenden Drüsengewebes determinieren.

Die Untersuchungen von UNHJEM und TVETER [54] haben es bewiesen, daß sich in der ventralen Prostata ein Makromolekül befindet, das in der Bindung des Testosterons und seiner Metabolite eine spezifische Rolle spielt;

eine derartige Verbindung kann in anderen Organen nicht nachgewiesen werden. Wie darauf autoradiographische Untersuchungen hinwiesen, geht die Bindung von Testosteron vornehmlich in den Nuklei und im Zytoplasma der ventralen Prostata vonstatten [53]. Auf Wirkung von Testosteron setzt sich in den Kernen und Nukleoli der ventralen Prostata aus ^{3}H-Nukleosid-triphosphat eine intensive Ribonukleinsäuresynthese in Gang [32].

Die Verwendung und Wirksamkeit von Testosteron sind die Funktion des aktuellen hormonalen und Enzymmilieus im Prostatagewebe. Wurden die von an Prostatahypertrophie leidenden Patienten entnommenen Gewebescheiben in der Anwesenheit verschiedener Östrogene mit 1,2 ^{3}H-Testosteron inkubiert, setzten die biologisch aktiven Östrogene (Östradiol-17-β, Östran) die Synthese der Testosteronmetabolite signifikant herab [12]. Unter Wirkung von Östradiol-17-β setzt sich die aus ^{3}H-Zytidin ausgehende Ribonukleinsäuresynthese herab [16]; dies bedeutet, daß den Östrogenen ein, den Testosteronmetabolismus direkt modifizierender bzw. suppressiver Effekt beizumessen ist. Unter Wirkung der metabolisierenden Enzyme umwandelt sich das Testosteron in den Nuklei der Drüsen der ventralen Prostata zu Dihydrotestosteron. Diese Verbindung übt auf die Mitose eine zehnmal intensivere Wirkung aus als das Testosteron, und wird im Zytoplasma später zu Androstendiol reduziert [13]. Die Testosteronmetabolisation kann in der Prostata auch eine Östrogen (Methoxyöstron)-Bildung zur Folge haben [11].

Durch das ohne exogene Energiequelle oder Kofaktor inkubierte hypertropische Prostatagewebe wurden je Gramm und Stunde 750 ng Testosteron zu reduzierten Produkten, vornehmlich zu Dihydrotestosteron metabolisiert [12].

In den Geweben der hypertrophischen Prostata liegt die Konzentration von Androstendion fünfmal und die von Dehydroepiandrosteron siebenmal höher, als im Plasma. Unter der Steroidkonzentration der Drüse und der der interglandulären Geweben kann kein charakteristischer Unterschied nachgewiesen werden [13].

Diese Prozesse werden durch die Enzymsysteme von 6-β-Hydroxylase, 2-β-Hydroxylase, 4,5-Reduktase und 17-β-01-Dehydrogenase durchgeführt. In der Umwandlung von Progesteron nimmt außerdem noch das 20-α-Hydroxysteroid teil [1, 2, 3]. Schon diese flüchtige Aufzählung läßt es erkennen, wie groß die Zahl der ungelösten Fragen ist — obschon zahlreiche Detailangaben bereits bekannt sind. In der Entwicklung der Prostatahypertrophie spielen einige Komponenten der Gonadotrophormone (follikelstimulierendes Hormon, Zwischenzell-stimulierendes Hormon), die Steroide der Nebenniere, die Schilddrüse sowie die Enzymdefekte wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Das Problem, welche Umwelts- (Ernährung, Vitamine), Kreislaufs- (Entzündungen, Atherosklerose) bzw. genetische Faktoren die Richtung des Prozesses gemeinsam determinieren, haben die Forschungen der Zukunft zu lösen.

Therapie der Prostatahypertrophie

Die überraschend guten Ergebnisse und »unverständlichen« Erfolglosigkeiten der therapeutischen Versuche finden ihre Erklärung im unterschiedlichen Gewebeaufbau und in der Hormondependenz der Prostatahypertrophie. Mit der am logischsten scheinenden Androgentherapie können bei anfänglichen Störungen unzweifelhaft gute Resultate erzielt werden. Der Wirkungsmechanismus ist komplex und nur zum Teil geklärt: 1. Die durch Androgenzufuhr erzielte Wiederherstellung der Androgen-Östrogen-Proportion hemmt das Wachstum des Adenoms, während 2. sich im Hypothalamus-Hypophysensystem wegen der Hemmung der Sekretion des Zwischenzell-stimulierenden-Hormons die Hormonproduktion des Hodens herabsetzt. 3. Möglicherweise bewirkt die Dekongestion durch das Hormon die Turgorverminderung des Adenoms und die Dekompression der Urethra, während sich 4. der anabolischen Wirkung zufolge der allgemeine Muskeltonus — den Blasentonus inbegriffen — steigert [46]. Die Umstände, welche die Anwendung der Androgentherapie hinderten, sind wie folgt: 1. Bei jüngeren Patienten ist die Verabreichung der Verbindung wegen der Verringerung der Hodenhormonproduktion nicht zweckdienlich. 2. Anhand von Untersuchungen von Gewebekulturen hat LASNITZKI [30] festgestellt, daß sich die Androgenempfindlichkeit der Prostatagewebe mit ansteigendem Lebensalter erhöht, d. h., daß dieselbe Androgendosis, die bei jungen Geweben zur Aufrechterhaltung der Struktur erforderlich ist, bei älteren Individuen zur Prostatahypertrophie führt. 3. Da durch die Androgenbehandlung das latente Prostatakarzinom aktiviert bzw. die Progression des manifesten Karzinoms herbeigeführt werden kann, sind vor Einleitung der Therapie sorgfältige Untersuchung und während bzw. nach der Therapie strenge Kontrolle erforderlich [37].

Östrogenbehandlung und die kombinierten Therapien haben wahrscheinlich Prostataatrophie und Detrusor-Tonussteigerung zur Folge. DELIVELIOTIS und RODIS [10] haben bei mehreren Krankengruppen parallel Androgen-, Östrogen- und kombinierte Behandlungen angewandt: Die besten Ergebnisse meldeten sich nach der Androgen-Therapie, durch kombinierte Behandlung waren weniger gute und durch Östrogen-Verabreichung nur spärliche Resultate zu erreichen.

Die verschiedenen Hormonbehandlungen sind nur im ersten Stadium der Prostatahypertrophie indiziert, da ihre sich in der Herabsetzung der Kongestion und der Steigerung des Detrusortonus manifestierende Wirkung vorübergehend ist und sich die Größe des Adenoms im Laufe der Therapie nicht ändert.

Die Behandlung der Prostatahypertrophie — und dies sei mit Nachdruck betont — ist eindeutig eine chirurgische Aufgabe, namentlich die möglichst im Frühstadium durchgeführte Prostatektomie. Bei einem Teil der in

stationäre Behandlung genommenen Patienten liegt aber — vorübergehend oder endgültig — irgendeine Kontraindikation der Operation vor. Obschon die zeitgemäßen chirurgischen Errungenschaften — intensive präoperative Behandlung, moderne Anästhesie, fibrinolytische Therapie, antibiotische und Transfusionsbehandlung, entsprechende chirurgische Technik — dazu beitragen, daß sich die Zahl der radikal operablen Patienten von Tag zu Tag erhöht, muß man auch mit dem therapeutischen Problem der »inoperablen« Kranken rechnen. Die häufigsten Kontraindikationen der Operation sind die sich zum hohen Alter der Patienten gesellende kardiale Komplikation, kardiorespiratorische Insuffizienz, neurologische Krankheiten und schwere Zerebralsklerose. Andere Krankheitsgruppen (chronische Atemorganerkrankungen, »rigide« Nierenfunktion) kontraindizieren dagegen den Eingriff nicht.

Die Mortalität der Prostatektomie hat sich auf Wirkung der erwähnten Faktoren wesentlich vermindert, die Ziffer schwanken aber noch immer zwischen breiten Grenzen: In der Literatur findet man Angaben von 1,3% bis 2,9% [38, 49] und sogar schlechtere Ergebnisse: Im Krankenmaterial von SCHNEIDER [45] belief sich die Letalität zwischen 1960 und 1968 auf 5,5% —9,6%. Die Mortalität der Patienten über 80 Jahren liegt noch höher und macht 9,3%—11% aus [8].

Angesichts dieser aus bekannten Instituten stammenden hohen Todesraten erhebt sich unwillkürlich die Frage der Selektion der für die Operation geeigneten Patienten. Die Richtigkeit dieses Vorgehens beweisen auch die Angaben von ALLAN [4], der seine Kranken in zwei Gruppen eingeteilt hat: In der ersten, in der eine strenge Selektion vonstatten ging, betrug die Mortalität 0,6%, während in der anderen Gruppe, in der die retropubischen Eingriffe anhand ausgedehnter Indikation angewandt worden waren, die Mortalität 4,2% ausmachte. Als extremes Beispiel sei auch der Bericht von KORHONNEN angeführt: Unter den 200 transvesikal operierten Patienten kam kein einziger Todesfall vor, der Verfasser hat aber die Operation jedes dritten Patienten abgelehnt. Im bereits erwähnten Krankengut von SCHNEIDER [45] betrug die Mortalität 9,6%, obwohl 29% der auf die Klinik aufgenommenen Patienten wegen verschiedener Kontraindikationen nicht operiert wurden.

Die Prozentzahl der an Prostatahypertrophie leidenden Patienten, bei denen die Durchführung einer Operation möglich war, betrug im Material von

NOSZKAY—WABROSCH (1943—1952) [38]	55,0%
NOSZKAY—WABROSCH (1960—1967) [38]	70,0%
DIÓSZEGHY	61,9%
und bei BOEMINGHAUS	89,0%

Bei der Minderzahl der zu einem Radikaleingriff ungeeigneten Patienten kann die Operation nach Anwendung entsprechender Maßnahmen (Dauerkatheter, Diät, kardiorespiratorische Vorbereitung) in einem späteren Zeit-

punkt eventuell durchgeführt werden. Bei der Behandlung der Vielzahl zur Prostatektomie auch weiterhin ungeeigneten, zu einem Dauerkatheterleben und seinen Konsequenzen verurteilten Patienten brachte die Anwendung der Gestagene einen wesentlichen Fortschritt.

Norsteroid-Therapie. Davon ausgehend, daß die Hemmung des Zwischenzell-stimulierenden-Hormons die Herabsetzung des Androgenspiegels zur Folge haben wird, haben TRUNNEL und DUFFY [48] ihren Prostatakarzinomkranken bereits 1950 täglich 250—300 mg Progesteron in Injektionsform verabreicht. Ihr Verfahren geriet rasch in Vergessenheit.

1951 hat DJERASSI durch Änderung des Progesteronmoleküls ein Derivat hergestellt, welches, was die Wirkungsstärke anbelangt, das Progesteron mehrfach übertrifft. Hiernach fand eine lange Reihe der Norsteroide, ihrer Progestogen-Östrogen- und anabolischen Wirkung zufolge auf dem Gebiet der Geburtshilfe und Frauenheilkunde eine weitläufige Anwendung.

Durch kleine Gestagendosen wird in Hypergonadotropfällen und durch große, bei gesunden Personen die Gonadotropinausscheidung herabgesetzt [31]. Sämtliche Gestagenverbindungen, sogar die überwiegend anabolisch wirkenden, verfügen über einen die Östrogenausscheidung — und zwar sowohl die Östron-, als auch die Östradiolausscheidung — steigernden Effekt. Die Erklärung hierfür liegt darin, daß sich ein kleiner Teil der Gestagene (laut PINCUS 1%, laut SAS und Mitarb. weniger als 3—5%) in Östrogene umwandelt. Die Ausscheidung der neutralen 17-Ketosteroide wird, von den ersten 5—6 Tagen abgesehen, durch die Gestagene nicht beeinflußt. Unter den Ketosteroidfraktionen setzt sich die Androsteron-Äthiocholanolon-Proportion herab [22]. Auf die Cortisolausscheidung üben die Gestagene keine nennenswerte Wirkung aus [50].

Im Zusammenhang mit der Norsteroidgabe sind Nebenwirkungen selten: Erwähnenswert sind Ikterus verursachende Cholestase, sowie die auf die Vermehrung der Fibrinogenmenge und auf die Verminderung der Thrombininaktivierung zurückführbaren Gerinnungsstörungen — obwohl über die Bewertbarkeit dieser Symptome auch heute noch viel diskutiert wird.

Überraschenderweise erschien die erste Mitteilung über die Gestagenbehandlung der Prostatahypertrophie nur 1965; in dieser Arbeit berichteten GELLER und Mitarb. [18] über ihre anläßlich der Anwendung einer strukturell dem Progesteron ähnlichen Verbindung — die aber inbezug auf Wirkungsstärke und Wirkungsdauer dem Progesteron überlegen ist — dem 17-α-Hydroxy-Progesteroncapronat (Delalutin^{R}), ermittelten vorteilhaften Erfahrungen.

Die theoretischen Grundlagen der Behandlung bildeten folgende Eigenschaften der Verbindung: 1. Hemmung der Gonadotropinausscheidung, 2. keine Androgen- bzw. Östrogenwirkung, 3. keine Einwirkung auf die Glyko- und Mineralokortikoide, 4. keine Schädigung der Leberfunktion.

Geller [18] beobachtete bei 10 an Prostatahypertrophie leidenden Patienten nach durchschnittlich 10-monatiger Medikation (wöchentlich 3 g) die Verminderung bzw. das Aufhören des Residualharns, die Besserung bzw. das Aufhören der dysurischen Beschwerden sowie die Verkleinerung des Adenoms. Im bioptischen Material war diffuse oder partielle Atrophie des Adenoms vorzufinden. Aufgrund dieser Befunde nahm Verfasser an, daß die Verbindung einerseits direkt auf das Adenom einwirkt, anderseits durch Herabsetzung der Testosteronausscheidung des Hodens (der Plasma-Testosteronspiegel vermindert sich signifikant) eine Prostataatrophie herbeiführt.

Die Mitteilung erregte kein besonderes Interesse und im Laufe der geringzahligen Nachuntersuchungen [23, 58] konnten die vorteilhaften Ergebnisse von Geller [18] nicht bekräftig werden.

Lebech und Nordentoff [31] behandelten ihre prostatahypertrophischen Patienten mit Megoestrolacetat: In jedem der 15 Fälle war die Linderung bzw. das Aufhören der dysurischen Beschwerden und des Residualharns sowie die Besserung der uroflowmetrischen Werte zu erreichen. Während der Behandlung hat sich auch die Gonadotropin-, sowie die Östron- und Östradiolkonzentration signifikant vermindert. Die Untersuchungen von Fischmann [14] sprechen dafür, daß bei Männern durch Choriogonadotropin die Östradiolausscheidung in bedeutenderem Maße gesteigert wird, als die Testosteronexkretion. Durch die gestagenbedingte Zurückdrängung des Zwischenzell-stimulierenden Hormons wird im Hoden die Östrogenproduktion annehmbar in bedeutenderem Maße herabgesetzt, als die der Androgene; dieser Umstand hat die Wiederherstellung des gestörten Gleichgewichts zur Folge und führt auf diese Weise zur Besserung der Prostatahypertrophie. In dieser Hypothese widerspiegelt sich somit ein anderer, dem vorangehenden entgegengesetzter Wirkungsmechanismus der Gestagene.

Hahn und Neumann [19] untersuchten an Ratten mehrere über eine gestagene Wirkung verfügenden Verbindungen und berichteten über die Wirkung von 19-Nor-17-α-hydroxyprogesteron-capronat (Gestenoroncapronat, Depostat^{R}, SH 582). Durch die Verbindung wird eine 40—70%ige Gewichtsverminderung der Prostata und der Samenblase herbeigeführt, ohne daß sie auf die sexuelle Tätigkeit oder die Hodenfunktion schädigend einwirken würde. Die Prostata und die Samenblase hypophysektomierter und mit Choriogonadotropin substituierter Ratten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur hypophysektomierte und nur mit Choriogonadotropin substituierte Tiere) nach 5wöchiger Behandlung eine 30%ige Gewichtsverminderung. Laut der Hypothese der Verfasser kann es sich auch um eine spezifische Hemmwirkung handeln.

Mit der Gestenoroncapronat (GPC)behandlung von an Prostatahypertrophie leidenden Patienten befassen sich nur wenig und ein nur geringzahliges Krankengut aufarbeitende Mitteilungen [6, 20, 29, 40, 56]; durch die

darin zusammengefaßten Angaben werden die tierexperimentellen Angaben von HAHN und Mitarb. [19] im allgemeinen unterstützt. Angesichts dessen, daß irgendwelche Änderungen der Sexualtätigkeit bzw. der Hodenfunktion nicht einmal nach längerer Behandlung in Erscheinung traten, entwickelte sich die Anschauung, daß die Verbindung in erster Linie bei jüngeren Patienten, im ersten Stadium der Prostatahypertrophie eine erfolgreiche Anwendung finden kann.

MENOZZI und DEBBIA [36] haben mit einem oralen Gestagen (Lutoral^{R}) günstige Ergebnisse erreicht. 14 von 19 nicht operierbare Patienten mit Komplettretention waren nach dreimonatiger Behandlung residuumfrei; unter den Vorteilen des Medikaments werden die orale Verabreichungsweise und der Umstand hervorgehoben, daß sich während der Kur keine Nebenwirkungen meldeten.

Eigene Ergebnisse

Eine Gruppe unserer Patienten wurde mit dem Gestagen Hydroxyprogesteroncapronat (HPC) Hermofort^{R} (Chinoin, Budapest) behandelt, während bei der anderen Gruppe das GPC (Depostat^{R}, Schering) angewandt wurde. Die medikamentöse Behandlung fand in allen drei Stadien der Prostatahypertrophie statt. Die Gestagenbehandlung wurde in beiden Gruppen nur im Falle eines sicher benignen Adenoms begonnen. Insofern sich der Verdacht eines Neoplasmas erhob, wurde eine perineale Nadelbiopsie vorgenommen.

Während der Behandlung wurden die Änderungen
der dysurischen Beschwerden,
der Pollakisurie,
des Residuums,
des Palpationsbefundes,
der i. v. Urographie und
des zystourethrographischen Bildes registriert und folgende Laboratoriumsbestimmungen vorgenommen:
Harn,
Serum-Reststickstoff,
Serum-Kreatinin,
Alkalische und sauere Phosphatase,
Elektrolyte,
Kolloidlabilitätsproben,
Transaminase,
Serum-Bilirubin,
Bromsulphalein,
Blutungs- und Gerinnungszeit.

In einem Teil der Fälle wurden vor und nach der Behandlung auch die Menge der 17-Ketosteroide und die Ketosteroidfraktionen bestimmt.

A. *HPC Gruppe*

Eine Ampulle enthält in 2 ml öligem Lösungsmittel 250 mg Wirkstoff. (Die Verbindung stimmt mit der von GELLER angewandten chemisch vollkommen überein.) Das Präparat wurde auf manchen Gebieten der Geburtshilfe und Frauenheilkunde erfolgreich angewandt, so z. B. zur Behandlung von Dysfunktions-bedingten Gebärmutterblutungen, Amenorrhoen, Zyklusstörungen und Aborten. Wesentlichere Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden.

5 unserer an Prostatahypertrophie leidenden Patienten mit Komplettretention konnten wegen verschiedener Ursachen — nicht kompensierbare kardiorespiratorische Insuffizienz, Vorhoffibrillation, schwere Zerebrosklerose — nicht operiert werden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 70,7 Jahre. Der Palpationsbefund war in sämtlichen Fällen ausgeprägte Hypertrophie (Abb. 1).

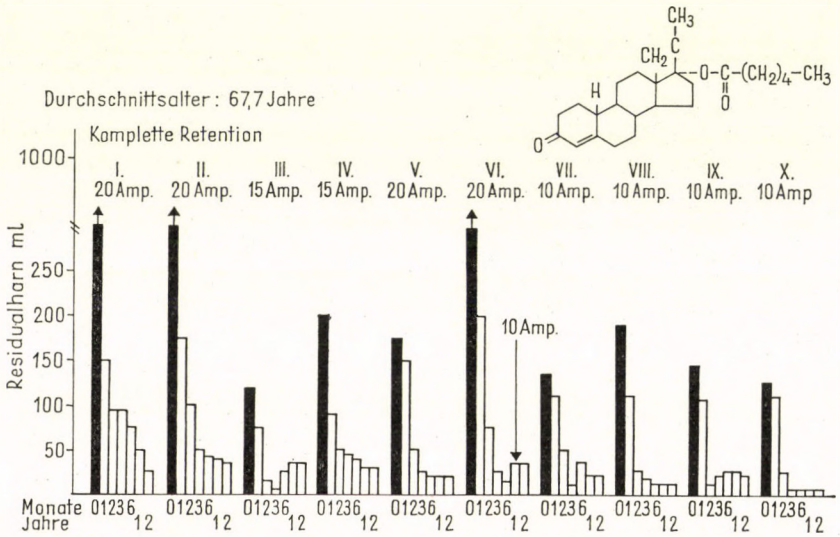


ABB. 1. Gestaltung des Residualharns während GPC-Behandlung

In vier Fällen kam es zur bedeutenden Verminderung des Residualharns, so daß sich die regelmäßige Katheterisierung als ausreichend erwies; im Falle eines geringen Residuums wurde der Katheter nur für die Nacht eingeführt. Die Patienten berichteten über seltener auftretenden Harndrang, über die zunehmende Intensität des Harnstrahls und über die wesentliche Besserung ihrer dysurischen Beschwerden. Ein Patient hat die Behandlung nach Verab-

reichung von 13 g HPC unterbrochen; im Laufe der zwei Monate konnte keine nennenswerte Besserung erreicht werden. In drei Fällen kam das HPC bei die Operation ablehnenden Patienten, bei denen die Menge des Residualharns annähernd 100 g betrug, zur Anwendung; bereits die Verabreichung verhältnismäßig kleiner Dosen hatte die Linderung der dysurischen Beschwerden zur Folge, nach einiger Zeit konnte die Verminderung bzw. das Aufhören der Residua beobachtet werden. Die Zufuhr der verhältnismäßig großen Menge der öligen Substanz verursachte einige Schwierigkeiten: die wünschenswerte Dosis — 2—3 g pro Woche — bedeutet nämlich 8—12 Ampullen der öligen Injektion. Nach sechs Wochen kann die Dosis verringert werden, das Medikament muß aber bis zu einer Gesamtmenge von 30 g dargereicht werden.

Ein Patient dieser Gruppe starb (Myokardinfarkt-Rezidiv), in einem Fall wurde nach erneutem Auftreten der Beschwerden auf GPC-Behandlung übergangen, die übrigen Patienten waren im Laufe der durchschnittlich 2jährigen Beobachtungszeit beschwerdefrei.

B. *GPC-Gruppe*

Zu Beginn wurde wöchentlich 1 Ampulle (200 mg 17-α-Norprogesteroncapronat) verabreicht, in der späteren Periode haben wir besonders in den älteren Fällen mit Komplettretention zwischen 2 Injektionen eine Pause von 3—4 Tagen eingeschaltet und die 6—7tägige Verabreichung fand nur nach der 10. Injektion statt. Im allgemeinen wurden fortlaufend 20 bzw. in den älteren Retentionsfällen 30 Ampullen verabfolgt. Nebenwirkungen meldeten sich im Laufe der Medikation nicht.

Der rektale Befund zeigte in 21 Fällen eine ausgeprägte und in 4 Fällen eine mäßige Hypertrophie. Bei 8 Patienten, unter denen 2, zwei bzw. drei Jahre lang einen Dauerkatheter benötigten, erwies sich angesichts der Besserung (Verringerung bzw. Aufhören des Residualharns) die Anwendung des Dauerkatheters für überflüssig (Abb. 2). In den Fällen mit niedrigerem Residuum setzte sich die Besserung der dysurischen Beschwerden und die Verringerung des Residualharns im allgemeinen nach 10—12 Injektionen in Gang. Der rektale Befund zeigte zuerst die Erweichung, sodann die Verkleinerung des Adenoms. Die Laboratoriumsbefunde haben sich im Laufe der Behandlung nicht geändert. Gynäkomastie bzw. thromboembolische Komplikationen waren nicht zu beobachten. Fünf Patienten mit niedrigem Residuum (durchschnittliches Lebensalter 67,7 Jahre) berichteten nach der Behandlung über die Besserung der Sexualfunktion (Abb. 3).

Aufgrund des relativ großzahligen Krankenmaterials und der längeren Beobachtungszeit (im Durchschnitt 14 Monate) scheint es berechtigt, die Aufmerksamkeit auf die therapeutischen Möglichkeiten der Gestagenbehandlung zu lenken. Die Gestagene verfügen höchstwahrscheinlich über einen dreifachen Angriffspunkt: 1. Durch Zurückdrängung der Gonadotropine wirken

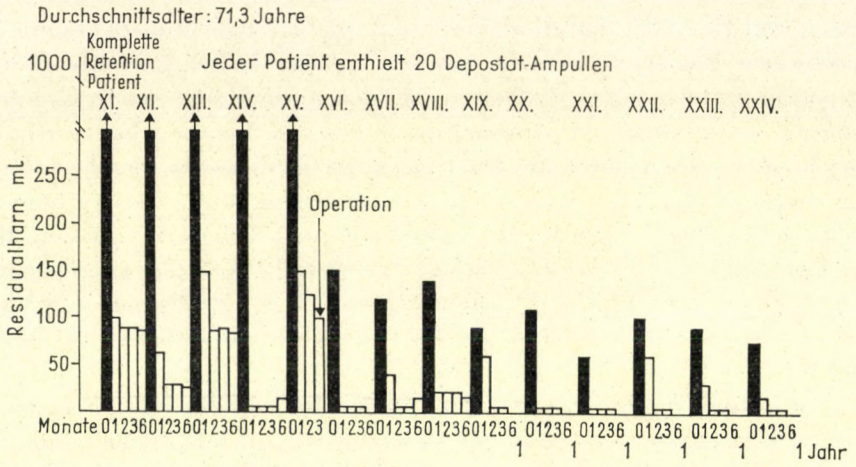


Abb. 2. Gestaltung des Residualharns während GPC-Behandlung

sie auf die Androgen-Östrogen-Proportion ein; 2. auf die Gewebe der Prostata und des Adenoms entfalten sie eine direkte Wirkung (die Testosteronbildung aus 19-Norsteroid gilt als bewiesen); 3. sie vermögen den Muskeltonus des Sphinkters und des Detrusors vorteilhaft zu beeinflussen. Im Interesse der

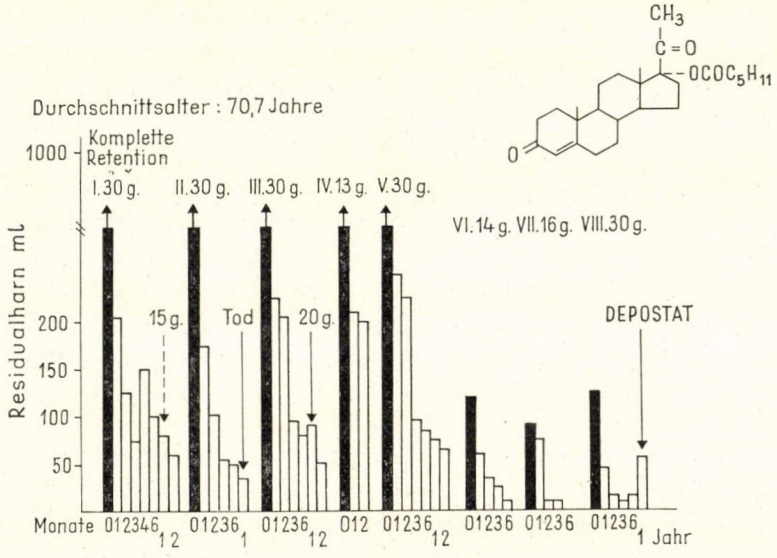


Abb. 3. Gestaltung des Residualharns während GPC-Behandlung

Klärung der bei Blasenhalsadenom zustandekommenden histologischen Veränderungen haben wir im Laufe der Behandlung in mehreren Fällen perineale Nadelbiopsie vorgenommen; über unsere diesbezüglichen Ergebnisse wollen wir in einer nächstfolgenden Mitteilung berichten.

Insofern sich zur Prostatahypertrophie Komplikationen gesellen (Blasenstein, Divertikulosis, Tumor) empfiehlt sich die Anwendung der Gestagenbehandlung nicht. In zwei unserer Fälle, in denen kein therapeutischer Erfolg zu erzielen war, handelte es sich um eine irrtümliche Indikation (Divertikulosis, atonische Blasenwand).

Es sei abermals betont, daß bei Prostatahypertrophie die Therapie der Wahl die rechtzeitige operative Entfernung des Adenoms ist. In Fällen dagegen, in denen die Operation ein allzu großes Risiko bedeutet, oder der Patient den Eingriff ablehnt, empfiehlt sich die Gestagenbehandlung, zumal durch diese Maßnahme im Initialstadium der Prostatahypertrophie die Verringerung bzw. das Aufhören der Dysurie und der Residua zu erreichen ist. Die prolongierten Behandlungen haben wahrscheinlich eine diffuse bzw. partielle Atrophie des Adenoms und der Prostata zur Folge. Da sich die Therapie für erfolgreich und gefahrlos erwiesen hat, dürfte ihre Anwendung — nebst entsprechender Indikation — berechtigt empfohlen werden.

Literatur

1. Acevedo, H. F., Goldzieher, J. W.: Biochim. biophys. Acta (Aust.) **97,** 564 (1965).
2. Acevedo, H. F., Goldzieher, J. W.: Biochim. biophys. Acta (Aust.) **97,** 571 (1965).
3. Acevedo, H. F., Goldzieher, J. W.: Biochim. biophys. Acta (Aust.) **97,** 294 (1965).
4. Allan, W. R.: Brit. J. Urol. **38,** 182 (1966).
5. Bourke, J. B., Griffin, J. P.: Brit. J. Urol. **38,** 18 (1966).
6. Burger, A. J. S.: Med. Proc. **14,** 116 (1968).
7. Burghele, Th., Apostol, N.: Acta urol. belg. **35,** 389 (1967).
8. Capek, J.: Rozhl. Chir. **47,** 711 (1968).
9. Coppage, W. S. Jr., Cooner, A. E.: New Engl. J. Med. **273,** 902 (1965).
10. Deliveliotis, A., Rodis, N.: Urol. Nephrol. **74,** 211 (1968).
11. Farnsworth, W. E.: Steroids **8,** 825 (1966).
12. Farnsworth, W. E.: Invest. Urol. **6,** 423 (1969).
13. Farnsworth, W. E.: Invest. Urol. **8,** 367 (1971).
14. Fischmann, L.: Ciba Found. Coll. Endocr. **16,** 156 (1967).
15. Flocks, R. H.: Med. Times **92,** 519 (1964).
16. Fujii, T., Villee, C. A.: Endocrinology **83,** 1140 (1968).
17. Geisendörfer, R.: Prostata. J. A. Barth, Leipzig 1940.
18. Geller, J., Bora, R., Roberts, T.: J. Amer. med. Ass. **193,** 121 (1965).
19. Hahn, J. D., Neumann, F., Berswordt-Wallrabe, R.: Urologe **7,** 208 (1968).
20. Hohenfellner, R.: Öst. Ärzteztg. **23,** 576 (1968).
21. Horton, R., Tait, J. F.: J. clin. Invest. **45,** 301 (1966).
22. Huis int Veld, L. G.: Acta endocr. (Kbh.) **30,** 551 (1959).
23. Jacobs, D., Harper, J. M., Politanov, V. A.: Sth. med. J. **60,** 1174 (1967).
24. Jonson, C. E.: Acta endocr. (Kbh.) **61,** 25 (1969).
25. Kato, T., Horton, R.: J. clin. endocr. **28,** 1160 (1968).
26. Kaufmann, J.: Z. Urol. Nephrol. **61,** 229 (1968).
27. Kent, J. R., Acone, A. B.: zit. 13.
28. Kirschner, J.: Acta endocr. (Kbh.) **46,** 207 (1964).
29. Klosterhalfen, H.: Dtsch. med. Wschr. **91,** 2138 (1966).
30. Lasnitzki, J.: Cancer Res. **14,** 632 (1954).

31. Lebech, P. E., Nordentoff, E. L.: Acta obstet. gynec. scand. **46**, 25 (1968).
32. Liao, S., Stumpf, W. E.: Endocrinology. **83**, 629 (1968).
33. Lipsett, M. B., Korenman, S. G.: J. Amer. med. Ass. **190**, 757 (1964).
34. Lund, E.: Nord. Med. **62**, 1784 (1959).
35. Marmorston, J., Lombardo, L.: J. Urol. (Baltimore), **93**, 276 (1965).
36. Menozzi, D., Debbia, F.: Minerva urol. **22**, 000 (1970).
37. Molnár, J.: A prostatabetegségek hormonkezelése. In: A therapia actualis kérdései. Medicina, Budapest 1964.
38. Noszkay, A., Wabrosch, G.: Orvosképzés **4**, 243 (1969).
39. Nummi, P.: Scand. J. Urol. Nephrol. **2**, 2 (1968).
40. Nuri, M., Hochberg, K.: Münch. med. Wschr. **112**, 1057 (1970).
41. Portuoy, A. S.: Vop. Onkol. (Leningrad) **14**, 24 (1968).
42. Reischauer, F.: Z. Urol. **43**, 353 (1950).
43. Reischauer, F.: Virchows Arch. path. Anat. **256**, 357 (1925).
44. Roberts, H.: Geriatrics **22**, 85 (1967).
45. Schneider, H.: Med. Welt **26**, 1547 (1968).
46. Söheland, J., Opelt, B.: Med. Welt **13**, 795 (1968).
47. Steinberger, E., Fischer, M.: Steroids **11**, 351 (1968).
48. Szendrői, Z., Balogh, F.: Der Prostatakrebs. Akademie Verlag, Budapest 1965.
49. Szendrői, Z.: Orv. Hetil. **110**, 2569 (1969).
50. Szontágh, F., Sas, M., Szereday, Z., Bardóczy, A., Kovács, L.: Orv. Hetil. **103**, 1349 (1962).
51. Szontágh, F.: Excerpta med. Found. Amsterdam 1966.
52. Talalay, P.: Physiol. Rev. **37**, 362 (1957).
53. Tveter, K. J., Attramadal, A.: Endocrinology **85**, 350 (1969).
54. Unhjem, O., Tveter, K. J.: Acta endocr. (Kbh.) **60**, 571 (1969).
55. Übelhör, R., Chwalla, R., Comuzzi, U., Hartmann, G.: In: Handbuch der Urologie. Bd. VIII. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1962.
56. Vahlensieck, W., Gödde, S.: Münch. med. Wschr. **26**, 1573 (1968).
57. Wells, E.: Invest. Urol. **6**, 4 (1969).
58. Wolf, H., Madson, P. O.: J. Urol. (Baltimore) **99**, 780 (1960).
59. Woodraff, N. W., Umiker, W. O.: J. Urol. (Baltimore) **84**, 162 (1960).
60. Young, H. H., Kent, J. R.: J. Urol. (Baltimore) **99**, 788 (1968).

Bladder Neck Adenoma (Prostatic Hypertrophy): Pathogenesis and Norsteroid Treatment

By
F. Magyarsóki

A survey of the endocrine theories on the pathogenesis of bladder neck adenoma and the related tissue-hormone conditions is presented. On the grounds of prolonged observation (average 14 months) the author reports on favourable therapeutic experience with hydroxyprogesterone and gestenoroncaproat.

Данные к возникновению аденомы шейки мочевого пузыря гипертрофия предстательной железы и ее лечению норстероидами

Ф. МАДЬЯРШОКИ

Автором дается обзор эндокринных теорий о возникновении аденом шейки мочевого пузыря, и гормональных условий организма и тканей. После продолжительного периода наблюдения (в среднем 14 месяцев) он сообщает о благоприятных результатах, достигнутых в области лечения аденом шейки пузыря введением инъекций Гормофорт (Химико-фармацевтического завода Гедеон Рихтер) и Депостат (фирмы Шеринг).

Dr. Ferenc Magyarsóky 2500 Esztergom, Megyei Kórház Urológiai Osztály, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 223—229 (1973)

Anaplastisches Karzinom im Urachus-Divertikel

Von

S. Kottász, A. Végh, F. Fürst und F. Brittig

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics) und Pathologisch-Anatomisches Institut (Direktor: Prof. Dr. H. Jellinek) der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen am 18. Februar 1972)

Wegen seiner Symptomarmut und seines seltenen Vorkommens ist die präoperative Diagnostizierung des im Urachus-Divertikel wachsenden Tumors äußerst schwierig.

In diesem ausführlich dargestellten Fall handelte es sich um ein mittels in der intakten Blasenwand durchgeführten Zirkulärresektion entferntes Urachus-Divertikel-Karzinom, welches sich histologisch für ein anaplastisches Karzinom erwies.

Zu der Neubildung gesellten sich verschiedene Entwicklungsanomalien: Agenesie der linken Niere, Fehlen des linken Hodens und Nebenhodens sowie eine kongenitale Deformität des linken Unterarms und der Hand.

Im fötalen Leben verbindet der Urachus die Blase mit der Allantois. Die Allantois begleitet die Blutgefäße des Nabels, die in der Bildung der Nabelschnur und der Plazenta teilnehmen. Im 2. und 3. fötalen Monat wird die Kloake durch das urorektale Septum in zwei Teile — Blase und Rektum — geteilt. Die fötale Blase reicht zu Beginn bis zum Nabel; aus dem unteren Teil entwickelt sich die echte Blase und aus dem oberen der rohrartige Urachus. Im extrauterinen Leben verschwindet die Allantois und der Urachus umwandelt sich in ein saitenförmiges Gebilde, welches von der Blasenspitze zum Nabel führt — das ist das Lig. vesicoumbilicale medium.

Wie darauf die Untersuchungen von Wutz [18] und Luschka [12] hingewiesen haben, verschließt sich der Urachus in gewissen Fällen nicht vollkommen und kann deshalb auch weiterhin sondiert werden, d. h. daß er seinen Röhrencharakter auch im extrauterinen Leben beibehält. Damit läßt sich die Entwicklung der zeitweilen beobachtbaren Urachusfisteln, -zysten, -divertikeln und sogar-tumoren erklären. Laut Begg [1] besteht der epitheliale Kanal des Urachus während des ganzen Lebens, ohne daß er sich vollkommen obliterieren würde. Das Lumen des Kanals kleidet ein unregelmäßiger, häufig inkompletter, proliferativer Übergangs- oder Zylinderepithelbelag aus. Das Urachusepithel kann als eine potenziert-primitive Zellgruppe der Ausgangspunkt eines Neoplasmas sein.

Die zystische Erweiterung des Urachus oder die divertikelartige Ausbuchtung des blasenwärts liegenden Abschnitts sind wohlbekannt, wegen

ihrer Seltenheit verdienen aber die aus dem Urachus ausgehenden Tumoren mehr Aufmerksamkeit.

Das von HUE und JACQUIN [10] 1863 beschriebene präperitoneale, sich vom Nabel bis zur Blase erstreckende und in die Blase eingedrungene Kolloidkarzinom, war wahrscheinlich ein Urachustumor. Die 1863 erschienene kasuistische Mitteilung von FRANK [5] enthält die Darstellung eines Urachuszysten-Karzinomfalles.

Über einen sicher urachogenen Divertikeltumor hat als erster SCHWARZ [16] 1912 berichtet; die bei dem 57jährigen Patienten vorgenommene endoskopische Untersuchung zeigte, daß der gänseeigroße Tumor auf der Blasenspitze ein Gebiet von anderthalb cm Durchmesser exulzeriert hat.

PENDL [13] berichtete 1914 über einen operierten Fall: Die entfernte Urachuszyste war nicht nur mit der Blasenspitze sondern auch mit dem Mesenterium verwachsen, im zystisch erweiterten Urachus befand sich ein muzinöse Degeneration zeigendes Adenokarzinom. KALÓ [11] beschrieb die bei einer 31jährigen Patientin durchgeführte Urachustumor-Operation, die aus Blasenresektion und der Entfernung des angehafteten Peritoneumabschnitts bestand. Anhand von 44 Fällen, unter denen jedoch nur 23 sicher urachogenen Ursprungs waren, erläuterte BEGG [1] 1931 die anatomischen und klinischen Beziehungen der Frage. Nach seinen Angaben kommt die Krankheit bei Männern dreimal häufiger vor als bei Frauen, während GILLENWATER [7] diese Proportion als 4 : 1 angab. Das durchschnittliche Lebensalter beträgt 50 Jahre (mit Randwerten von 15 Jahren, ein Fall in einem Mädchen [4] und einem 83jährigen Patienten [3]). GILLENWATER [7] sammelte 1969 aus der Literatur, seinen operierten Fall inbegriffen, 87 Urachuskarzinom-Fälle.

Seitdem wurden nur einzelne Fälle veröffentlicht, was auf das seltene Vorkommen und die symptomarme Erscheinungsform der Krankheit hinweist. Die Zahl der bisher dargestellten Fälle beläuft sich nahezu auf hundert.

Einige Verfasser betrachten die Erscheinung des durch den Tumor produzierten Mucins im Harn für ein wichtiges diagnostisches Zeichen. Ein auf den Unterleib ausgeübter suprapubischer Druck bewirkt laut HIGGINS [9] das Erscheinen von Schleim im Harn.

Wegen der durch sämtliche Verfasser hervorgehobenen diagnostischen Schwierigkeiten des fast symptomfreien Verlauf und der Variabilität der Symptome gelingt die präoperative Diagnostizierung des Urachustumors nur selten. Die endoskopische Untersuchung bietet ebenfalls nur in 1/3 der Fälle eine diagnostische Hilfe. Insofern der Palpationsbefund nicht auf ein Tumor schließen läßt, ist die Hämaturie das Initial-, ja sogar manchmal das einzige Symptom.

In einem Teil der Fälle kann das Urachusdivertikel mittels Zystographie nachgewiesen werden, während der sich im Divertikel befindliche Tumor nur intraoperativ diagnostiziert wird. In anderen, und häufiger vorkommenden Fällen zeigt die endoskopische Untersuchung ein im Vertex exulzeriertes und

in der Mitte nabelartig eingezogenes Neoplasma: Bei der Operation stellt es sich dann heraus, daß der Tumor durch den Divertikelhals in die Blase eingedrungen ist.

Das dominante, charakteristische Symptom ist die Hämaturie; auch unser Patient wandte sich wegen dieses Symptoms zum Arzt.

Falldarstellung

J. B. 47jähriger Patient. 2 Monate vor der Aufnahme hat er plötzlich Blutgerinnsel und frisches Blut enthaltenden Harn entleert. Die Hämaturie hat sich später wiederholt, ohne daß sich Krämpfe, Schmerzen oder Fieber gemeldet hätten.

Status: mittelmäßig entwickelter und ernährter Patient. Kyphoskoliose. Kongenitale Deformität des linken Unterarms und der Hand: Unentwickelte Finger, verkürzter Unterarm. Die linke Niere ist nicht palpierbar, der Pol der nicht empfindlichen rechten Niere kann erreicht werden; die rechte Skrotumhälfte ist leer, links können Hoden und Nebenhoden nicht einmal inguinal palpiert werden. Kastaniengroße, nicht empfindliche Prostata; Thorax-Röntgenbefund: negativ.

Intravenöse Pyelographie + linksseitige Tomographie: In der rechten, größeren Niere intensive Ausscheidung, freier Abfluß, links ist im Nierenbett nur ein kleiner, fast durchsichtiger Weichteilschatten ersichtlich, welcher wahrscheinlich einer rudimentären Nierenuranlage entspricht.

Laboratoriumsbefunde:

Erythrozytenzahl: 3 500 000
Leukozytenzahl: 6 600
Hämoglobin: 12,0 g%
Blutsenkung: 17 mm/St
Bakterien: wenig Staphylococcus alb.-Kolonien
Reststickstoff: 27 mg%

Harnbefund: spez. Gewicht: 1019, pH: 5,7, Eiweiß: Niederschlag, Eiter: mäßig positiv, Sediment: 1—3 Leukozyten, 200—300 Erythrozyten.

Zystoskopie: Kapazität 150 ml, blutiger Harn.

Bei der Blasenspülung entleeren sich winzige Koagula. Diffuses, mattes Uroepithel. Im Bereich des Vertex, in der Nähe der hinteren Wand ist die Blase eingewölbt. Der Luftblase entsprechend kann in einer etwas ödematöser Umgebung ein, den Eindruck eines soliden Tumors erweckendes, auf breitem Grund ruhendes Gebilde beobachtet werden; aus der in der Mitte befindlichen kraterförmigen Einziehung sickert eine pulsierende Blutung.

Rechts intakte, spaltenförmige Einmündung, gute Aktionen; auf dem Gebiet der linken Einmündung hat sich die Schleimhaut ausgeglättet, die Einmündung ist nicht sichtbar und kann nicht einmal mit dem Ureterenkatheter gefunden werden.

Wegen des mittels Zystoskopie nachgewiesenen Tumors wurde Blasenfreilegung indiziert.

Operation: rechtsseitige Vasektomie. Untere Median-Freilegung. Divertikulektomie, Blasenwandresektion.

Oberhalb der Symphyse befand sich ein mit dem Peritoneum eng verwachsenes, nur scharf abtrennbares, faustgroßes, dichtes Gebilde. Der dem Tumor angewachsene kinderhandbreitgroße Peritoneumabschnitt wurde reseziert und die Öffnung mit Katgut-Knotennähten verschlossen.

Das obere Zweidrittel des abgetrennten Gebildes fühlte sich elastisch an, während der untere Teil ausdrücklich dicht war. Der obere Abschnitt war mit einer gallenartigen Substanz ausgefüllt, im unteren Drittel befand sich dichtes Tumorgewebe. Dieses tumoröse Gebiet entsprach dem zervikalen und davon distal liegenden Abschnitt des auf dem Blasenvertex sitzenden Urachusdivertikels. Die bei der Zystoskopie beobachtete Einschnürung war die Einmündung des tumorös infiltrierten Divertikels. Bei der hiernach durchgeführten Divertikulektomie wurde die intakte Blasenwand zirkulär reseziert, und die Blase über dem Katheter in zwei Schichten verschlossen. Ungestörte postoperative Phase, der Katheter wurde am 7. postoperativen Tag entfernt.



Abb. 1. Makroskopisches Bild des Urachus-Divertikeltumors

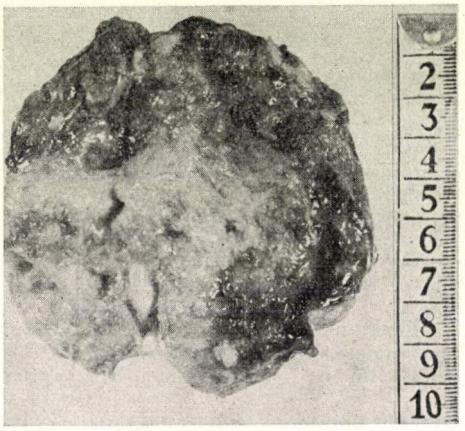


Abb. 2. Schnittfläche des tumorösen Divertikulums

Histologischer Befund. Makroskopisches Bild: faustgroßes, unregelmäßig geformtes, dichtes, stellenweise knorpelhartes Gewebestückchen, auf dem hie und da Wandteile eines kavernösen Organs sichtbar sind. Das untersuchte Material besteht aber größtenteils aus gräulich-weißem Gewebe, dessen Substanz kleinere Suffusionen und oberflächliche Exulzerationen zeigt (Abb. 1, 2).

Mikroskopisches Bild: Nebst den Glattmuskelfasern der Harnblase ist aus epithelartigen Zellen aufgebautes Tumorgewebe ersichtlich. Die Tumorzellen sammeln sich stellenweise in Bündel, größtenteils ist aber ihre Anordnung vollkommen regelmäßig. Drüsenlumenbildung ist nirgends sichtbar. Unter den in Form und Größe variablen Zellen befinden sich zahlreiche atypische Mitosen. Die wuchernden Zellen dringen tief unter die benachbarten Muskelfasern ein. Die Wand der mit freiem Auge beobachtbaren Höhle ist stellenweise mit Urothel bedeckt, anderswo läßt sich Exulzeration erkennen. Diagnose: Carcinoma anaplasticum (Abb. 3, 4).

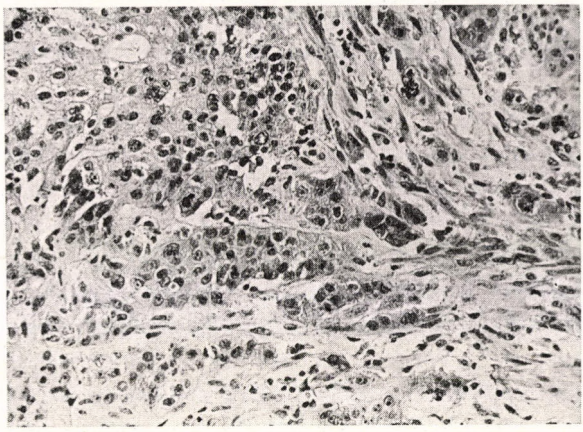


Abb. 3. Histologisches Bild des anaplastischen Karzinoms

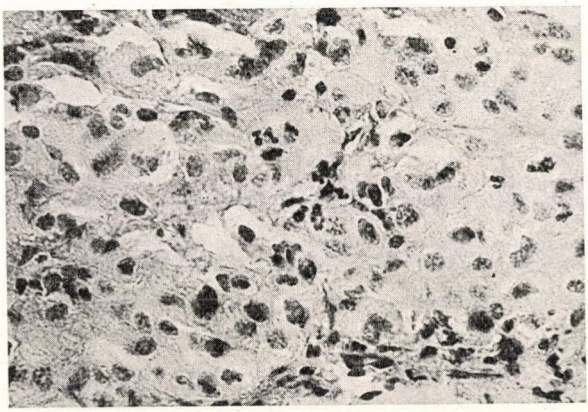


Abb. 4. Polymorphe Zellen und mitotische Elemente im Tumor

Dieser histologische Befund steigert die Seltenheit unseres Falles, da ja mehr als 90 % der Urachuskarzinome bekanntlich Adenokarzinome sind. In der zusammenfassenden Mitteilung von Beck [2] war die anhand des histologischen Befundes feststellbare Verteilung von 78 Urachustumoren wie folgt:

Adenokarzinom	73 Fälle
Epithelkarzinom	2 Fälle
übergangzelliges Karzinom	2 Fälle
anaplastisches Karzinom	1 Fall

Die Häufigkeit des Adenokarzinoms kann entwicklungsgenetisch erklärt werden: Aus den sich im Urachus-Überbleibsel eventuell befindlichen Zellgruppen setzt sich eine auf die Mastdarmschleimhaut charakteristische, diffe-

renzierte Gewebeproduktion in Gang. Außer dem von uns dargestellten Fall, hat Beck [2] in der Literatur lediglich einen Fall von anaplastischem Karzinom vorgefunden.

Vom Standpunkt der Prognose und Heilung aus, ist bei den Tumoren — welchen Typ sie auch seien — die Frühdiagnose entscheidend. Die voraussichtlichen Spätergebnisse sind die Funktion der Frühdiagnose und der Ausbreitung des Tumors. Die bei Urachuskarzinom erzielten schlechten Ergebnisse sind dem Umstand zuzuschreiben, daß die Frühdiagnose wegen der geringen Anzahl der Symptome und des seltenen Vorkommens auf Schwierigkeiten stößt. Im von Beck [2] gesammelten, 78 Fälle umfassenden Material kamen wegen Tumormetastase im Verlauf von 2 Jahren 41 Todesfälle vor; das Schicksal von 9 Patienten ist unbekannt, in 14 Fällen meldete sich in der Bauchwand ein Rezidiv, während in 9 Fällen anläßlich der zystoskopischen Kontrolluntersuchung ein Tumorrezidiv nachzuweisen war. In die Gruppe der 5 Jahre überlebenden konnten nur 5 kontrollierte Patienten gereiht werden. Mit der Ausnahme von 6 Fällen, in denen ein Radikaleingriff (Zystektomie) zur Anwendung kam, wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine Blasenwandresektion vorgenommen; die Ergebnisse der Radikaleingriffe waren schlechter, drei Patienten starben in der unmittelbaren postoperativen Phase und weitere drei innerhalb eines Jahres.

In bezug auf die postoperative Irradiation gehen die Meinungen auseinander.

Grogono [8] berichtete über einen vor 3 Jahren operierten Patienten, bei dem es wegen ausgedehnter, zahlreiche Darmschlingen infiltrierender Rezidive zur Reoperation kam, wobei der Rezidivtumor nicht vollkommen entfernt werden konnte; anläßlich der 6 Jahre nach dem Eingriff und der angewandten Strahlenbehandlung vorgenommenen Kontrolluntersuchung, konnten keine, auf ein erneutes Rezidiv weisenden Zeichen nachgewiesen werden.

In der Mitteilung von Prentiss [15] findet sich die Beschreibung eines Zehnjahresüberlebens, nachdem bei dem Patienten Blasenresektion + die Einlegung eines lokalen Radons vorgenommen wurde.

Andere Verfasser, so z. B. Gillenwater [7] und Beck [2] halten die postoperative Irradiation für eine wenig wirksame Maßnahme.

Im Übereinstimmen mit anderen Verfassern hielten wir die Darstellung unseres Falles deshalb für wichtig, um die Aufmerksamkeit auf die spärliche Symptomatologie des pathologischen Prozesses zu lenken und dadurch die Frühdiagnose zu fördern, zumal diese Maßnahme zur Besserung der Prognose beitragen kann.

Literatur

1. Begg, R. C.: Brit. J. Surg. **18,** 422 (1931).
2. Beck, A. D.: Brit. J. Surg. **42,** 555 (1970).
3. Bundler, G.: J. Urol. (Baltimore) **64,** 504 (1950).
4. Cornil, C., Charles, T., Reynolds, T., Kicham, C. J. E.: J. Urol. (Baltimore) **98,** 93 (1967).
5. Frank, T.: Inaug. Diss. Würzburg 1893.
6. Garvey, F. K., Nunnery, W. E.: J. Urol. (Baltimore). **72,** 860 (1954).
7. Gillenwater, J. Y.: Amer. Surg. **35,** 267 (1969).
8. Grogono, J. L.: Brit. J. Urol. **41,** 222 (1969).
9. Higgins, C.: Urol. cutan. Rev. **50,** 4 (1946).
10. Hue, Jacquin: Union méd. **6,** 418 (1863).
11. Kaló, A.: Orv. Hetil. **43,** 1043 (1931).
12. Luschka: Virchows Arch. path. Anat. **23,** 323 (1862).
13. Pendl, I.: Beitr. klin. Chir. **91,** 1 (1914).
14. Pinhero, J. I.: Clin. Urol. **4,** 124 (1927).
15. Prentiss, R. J.: Calif. Med. **67,** 103 (1947).
16. Schwarz, E.: Beitr. klin. Chir. **78,** 287 (1912).
17. Shaw, R. E.: Brit. J. Urol. **30,** 87 (1958).
18. Wutz, P.: Virchows Arch. path. Anat. **64,** 504 (1883).

Anaplastic Carcinoma in Urachus Diverticulum

By

S. Kottász, A. Végh, F. Fürst, F. Brittig

Tumor of the urachus diverticulum is a rare condition. Due to its low incidence and the lack of symptoms, pre-operative diagnosis is extremely difficult.

The removal of urachus diverticulum carcinoma by circular resection of the intact bladder wall is described. The histological finding of an anaplastic carcinoma further increased the rarity of the case. The urachus diverticulum was associated with other congenital disorders: agenesis of the left kidney, lack of the left testicle and epididymis and congenital deformity of the left lower arm and hand.

Анапластический рак в дивертикуле мочевого протока

Ш. Коттас, А. Вег, Ф. Фюрст и Ф. Бриттиг

Опухоли дивертикула мочевого протока относятся к редким заболеваниям. Ввиду незначительных симптомов и редкой встречаемости очень трудно поставить предоперационный диагноз.

Авторы сообщают о случае удаления рака дивертикула мочевого протока методом циркулярной резекции, произведенной в невредимой стенке мочевого пузыря. Редкость этого наблюдения еще подчеркивается гистологическим диагнозом: анапластический рак.

В наблюдении авторов особый интерес вызывают дальнейшие аномалии развития, присоединявшиеся к дивертикулу мочевого протока: агенезия левой почки, отсутствие левого яичка и придатков яичка, врожденная деформация левого предплечья и левой руки.

Dr. Sándor Kottász, Dr. Attila Végh, Dr. Ferenc Fürst: 1082 Budapest, Üllői út 78/b. Urológiai Klinika, Ungarn

Dr. Ferenc Brittig: 1091 Budapest, Üllői út 99. II. Kórbonctani Intézet, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 231–237 (1973)

Histologische und enzymhistochemische Untersuchung des Gelenkknorpels von Ratten nach langdauernder Calcitonin-Verabreichung

Von

E. Tarsoly und O. Bucher*

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

(Eingegangen am 21. April 1972)

Durch 5—10 Wochen dauernde Calcitonin-Verabreichung wird die Entwicklung des Gelenkknorpels junger Ratten beschleunigt. Infolge der vermehrten Knorpelbildung ist der Gelenkknorpel breiter, und der Gehalt seiner Grundsubstanz an Mucopolysacchariden verschiebt sich früher als bei den Kontrolltieren. Unter dem Gelenkknorpel ist auch eine gesteigerte Knochenbildung sichtbar. Die unter Calcitonin-Zufuhr aufgetretenen Veränderungen der Enzymaktivitäten entsprechen den von anderen Forschern unter Parathormon-Verabreichung gemachten Beobachtungen. Diese Befunde sowie die in den Calcitonin-Tieren vermehrt gefundenen Chondroclasten und Osteoclasten weisen darauf hin, daß in den Gelenkknorpelveränderungen unter Calcitonin-Applikation eine gemeinsame Wirkung von Calcitonin und Parathormon, dessen Bildung durch die langdauernde Calcitonin-Verabreichung anscheinend stimuliert wird, zum Ausdruck kommt.

In vielen Untersuchungen wurde nach Calcitonin-verabreichung eine Zunahme des Ca-Gehaltes des Knochens beobachtet [17, 19, 28, 34, 57, 72]. Dambacher und Haas [18] vermuteten, daß Calcitonin die Verkalkung auf physiko-chemische Weise beeinflusse und die auftretenden Zellreaktionen sekundärer Natur seien. Nach Baud [5] soll es jedoch primär auf die Zellen und über diese auf die Verkalkung wirken. Andere Autoren berichteten dagegen, daß es nicht den Ca-Einbau in den Knochen verändere [15, 47, 70], sondern die gesteigerte Ca-Freisetzung aus den Knochen einschränke [2, 23, 39, 50, 59, 60]. In einigen Experimenten wurde auch festgestellt, daß Calcitonin-Zufuhr die Verkalkung des Knochens hemmt [7, 26, 42]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Versuchsergebnisse erscheint die therapeutische Verwendungsmöglichkeit des Calcitonins heute noch zweifelhaft [9, 12, 16, 17, 41, 49, 64]. Bei der Osteoporose führt es zu keiner wesentlichen Senkung des Serum-Ca-Spiegels [5, 10, 16, 27, 33, 49, 52, 63]; es besteht sogar, wie an der Osteoporose ovarektomierter Tiere gezeigt wurde, die Gefahr einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes, wahrscheinlich infolge eines sekundären Hyperparathyroidismus [11]. Während sich nach einigen Beobachtungen Verkal-

* Herrn Dr. S. P. Mateescu danken wir für seine technische Mitarbeit.

kungen der Weichteile durch Calcitonin verhindern lassen sollen [29, 47], fanden DELLING und Mitarb. [20] nach Calcitonin-Behandlung solche der Nieren.

Die Wirkung des Calcitonins auf die Mucopolysaccharide, die Chondroitinsulfatsynthese, die natürlich auch von mechanischen Faktoren und Hypoxie beeinflußt wird [31, 35, 36, 37] sowie auf das Kollagen war ebenfalls Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Kollagen und Mucopolysaccharide spielen bei der chondralen Knochenbildung eine wichtige Rolle: Saure Mucopolysaccharide begünstigen die Bildung von Knorpelzellen aus noch undifferenzierten Zellen, Kollagen die von Knochenzellen [38, 43, 65].

Da in den meisten Experimenten Calcitonin nur kurze Zeit — zudem mehrheitlich an parathyroidektomierte Tiere — verabreicht und dann größtenteils nur das Knochengewebe untersucht worden ist, interessierten wir uns besonders für die Auswirkung langdauernder Calcitonin-Zufuhr auf den Gelenkknorpel gesunder junger Ratten.

Material und Methoden

Von insgesamt 40 männlichen Wistar-Ratten (40—50 g; 1 Monat alt) wurden 20 Tieren täglich 100 MRCmU Calcitonin* (extrahiert aus Schweineschilddrüsen) in 0,2 ml Acetatpuffer gelöst unter die Rückenhaut gespritzt; 20 nur mit Acetatpuffer behandelte Tiere dienten als Kontrolle. 5, 6, 8 und 10 Wochen nach Versuchsbeginn töteten wir je 5 Tiere und nahmen den distalen Teil des linken Femurs zur Bearbeitung heraus.

Für die enzymhistochemischen Untersuchungen wurden die Knochen zuerst in einer 10%igen EDTA-Lösung (pH = 7) bei +4 bis +10°C 4—5 Tage lang entkalkt [4]. Dann wurden an 14 μm dicken Kryostatschnitten des Gelenkknorpels die folgenden Enzyme untersucht: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Lactat-Dehydrogenase, Isocitrat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase [alle diese nach PEARSE, 58], Succinat-Dehydrogenase [nach NACHLAS und Mitarb., 54], Cytochrom-Oxydase [nach BURSTONE, 14] und alkalische Phosphatase [nach ARNOLD, 3]. Die zu den Enzymuntersuchungen benutzten Reagentien waren: Glucose-6-Phosphat-Dinatriumsalz (Fluka), Natrium-DL-Lactat (Fluka), Isocitronensäure-Trinatriumsalz (Fluka), Sodium-Hydrogen-Malat (British Drug Houses Ltd), Bernsteinsäure-Dinatriumsalz-Hexahydrat (Fluka), Nitrotetrazolblau BTN (Chroma), DPN (Fluka), TPN—H_2Na (Fluka), 4-Amino-Diphenylamin (Fluka), 1'-Hydroxy-2'-Acetonaphthon(Eastman),1-Naphthylphosphat-Mono-Natriumsalz(Fluka), Echtrotsalz TR (Chroma).

Zur histologischen und zur Mucopolysaccharid-Untersuchung wurden die Knochen in Susa fixiert, entkalkt und in Paraffin eingebettet. An 8—10 μm dicken Schnitten wurden dann Alciangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen sowie die Alcianblau-PAS-Reaktion durchgeführt.

Ergebnisse

a. *Alciangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen*

Nach 5-wöchiger Calcitonin-Verabreichung ist der Gelenkknorpel des distalen Teils des Femurs breiter, und unter ihm liegt ein Netz aus kräftigeren Knochenbalken als bei den gleichaltrigen Kontrolltieren (Abb. 1a, b). Unter 6- und 8-wöchiger Calcitonin-Appli-

* Das Präparat wurde uns in dankenswerter Weise von der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

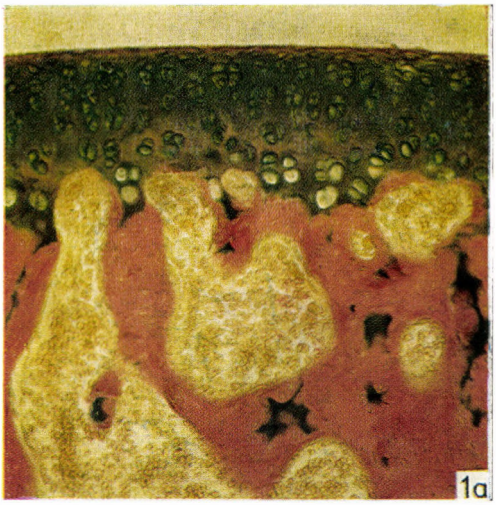


Abb. 1a. 5 Wochen nach Beginn der Calcitonin-Verabreichung ist der Gelenkknorpel breit, und unter ihm ist eine erhöhte Knochenbildung erkennbar. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung



Abb. 1b. Der Gelenkknorpel der gleichaltrigen Kontrolltiere ist schmal, und unter ihm liegen weniger Knochenbalken. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung



Abb. 2a. Nach 10-wöchiger Hormongabe hat sich die Färbung des dicken Gelenkknorpels verändert; darunter ist ein Netz kräftiger Knochenbalken sichtbar. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung



Abb. 2b. Der Gelenkknorpel und die subchondralen Knochenbalken der entsprechenden Kontrolltiere sind dünner. Alciangrün-Pikrofuchsin-Färbung

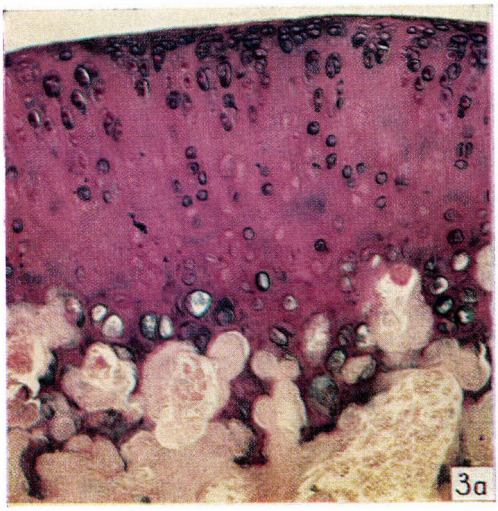


Abb. 3a. Im Gelenkknorpel der Calcitonin-Tiere herrschen nach 10 Wochen PAS-positive Substanzen vor



Abb. 3b. Nach 10 Wochen überwiegen im Gelenkknorpel der Kontrolltiere immer noch sich mit Alcianblau färbende Substanzen

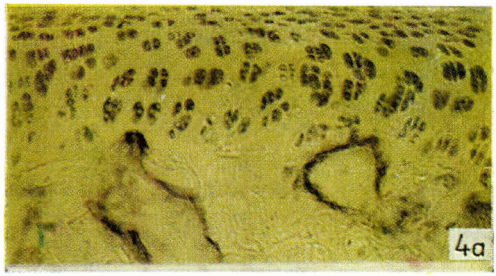


Abb. 4a. Nach 5-wöchiger Calcitonin-Verabreichung zeigen die Zellen des Gelenkknorpels eine starke Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität



Abb. 4b. Die Gelenkknorpelzellen der gleichaltrigen Kontrolltiere geben eine schwache Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion



Abb. 4c. Die Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität ist außer in den langgestreckten oberflächlichen Chondrocyten nach 5-wöchiger Calcitonin-Gabe in den Gelenkknorpelzellen gering

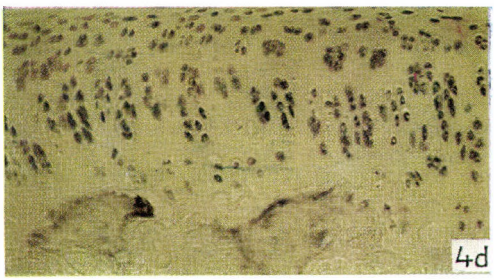


Abb. 4d. Bei den entsprechenden Kontrolltieren weisen die Gelenkknorpelzellen eine stärkere Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität auf

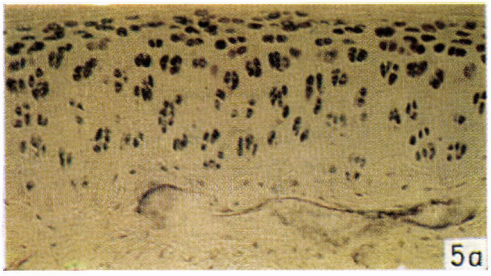


Abb. 5a. Nach 8-wöchiger Calcitonin-Zufuhr besteht in den Gelenkknorpelzellen eine starke Lactat-Dehydrogenase-Aktivität

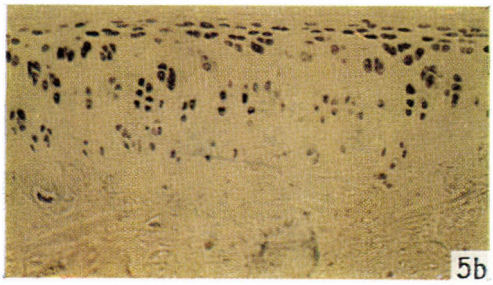


Abb. 5b. Bei den entsprechenden Kontrolltieren ist die Lactat-Dehydrogenase-Aktivität der Gelenkknorpelzellen schwächer



Abb. 5c. In den großblasigen Zellen des Gelenkknorpels der Calcitonin-Tiere ist nach 8 Wochen nur vereinzelt eine schwache alkalische Phosphatase-Reaktion erkennbar

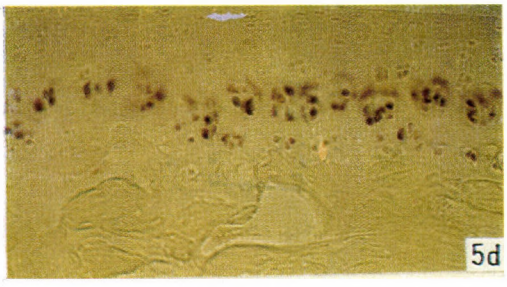


Abb. 5d. In den großblasigen Zellen des Gelenkknorpels der entsprechenden Kontrolltiere ist eine lebhafte alkalische Phosphatase-Aktivität sichtbar

kation ist der Gelenkknorpel schneller als bei den Kontrollen gewachsen. Auch seine Anfärbbarkeit hat sich verändert. Die nach Alciangrün-Pikrofuchsin- sowie nach Azan-Färbung rötlich erscheinenden Substanzen nehmen immer mehr zu. Unter dem Gelenkknorpel findet man dicke Knochenbalken, die im Inneren Knorpelreste enthalten.

Nach 10-wöchiger Calcitonin-Zufuhr sind der Gelenkknorpel und die Knochenbalken immer noch dicker als bei den entsprechenden Kontrolltieren. Auffallend ist auch weiterhin die unterschiedliche Anfärbbarkeit der Knorpelgrundsubstanz (Abb. 2a, b).

b. *Alcianblau-PAS-Reaktion*

Im 5-wöchigen Stadium gibt es zwischen Calcitonin- und Kontrolltieren noch keine wesentliche Differenz im Ausfall der Alcianblau-PAS-Reaktion des Gelenkknorpels. Nach 6-wöchiger Hormongabe ist die Alcianblau-Färbung schon schwächer, und die PAS-positive Substanz tritt stärker hervor.

Nach 8, besonders aber 10 Wochen liegen im Gelenkknorpel der Calcitonin-Tiere fast ausschließlich PAS-positive Mucopolysaccharide vor, während bei den Kontrolltieren immer noch die Alcianblau-Färbung überwiegt (Abb. 3a, b).

c. *Enzymhistochemische Untersuchungen*

Schon nach 5-wöchiger Calcitonin-Behandlung weichen die Enzymaktivitäten in den Zellen des Gelenkknorpels wesentlich von denen der Kontrolltiere ab. Die Knorpelzellen der Calcitonin-Tiere besitzen, besonders deutlich im mittleren Teil des Gelenkknorpels, eine viel stärkere Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität als die der Kontrolltiere (Abb. 4a, b). Hingegen fällt die Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase-Reaktion — außer in den langgestreckten, direkt unter der Knorpeloberfläche liegenden Zellen und den Osteocyten — bei den Calcitonin-Tieren wesentlich schwächer aus (Abb. 4c, d). Nach 6-wöchiger Versuchsdauer liegen noch die eben geschilderten Befunde vor.

Nach 8- und 10-wöchiger Calcitonin-Zufuhr hat sich die Glucose-6-Phosphat- und die Lactat-Dehydrogenase-Aktivität noch verstärkt. Auch in den Knorpelzellen der Kontrolltiere haben die Enzymaktivitäten etwas zugenommen, doch sind sie immer noch viel niedriger als bei den Calcitonin-Tieren (Abb. 5a, b). Die Isocitrat- und die Malat-Dehydrogenase-Aktivität ist bei diesen nach wie vor geringer als bei den Kontrollen.

In der Cytochrom-Oxydase-Reaktion der unter dem Gelenkknorpel liegenden Osteocyten und Knochenmarkszellen finden wir während des ganzen Versuchs keinen Unterschied zwischen Calcitonin- und Kontrolltieren.

In den mit Calcitonin behandelten Ratten ist die Zahl der eine starke Succinat-Dehydrogenase-Aktivität aufweisenden Chondro- und Osteoclasten schon nach 5 Wochen sehr groß. Sie steigt bis zum Ende des Versuchs an (10 Wochen) und übertrifft immer erheblich die der Kontrolltiere.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Calcitonin- und Kontrolltieren ist in der Aktivität der alkalischen Phosphatase während der ganzen Versuchsdauer feststellbar. Im Gelenkknorpel der Calcitonin-Tiere zeigen nur wenige Knorpelzellen eine ganz schwache Aktivität, während bei den Kontrolltieren in der gesamten Schicht der großblasigen Knorpelzellen eine stark positive Reaktion der alkalischen Phosphatase sichtbar ist (Abb. 5c, d).

Besprechung

Durch langdauernde Calcitonin-Verabreichung wird die Entwicklung des Gelenkknorpels junger Ratten beschleunigt. Zu einem Teil ist die dadurch bedingte Verbreiterung des Gelenkknorpels die Folge einer erhöhten Knorpelproliferation, was mit den an Epiphysenknorpeln erhobenen Befunden [68] sowie auch mit der beobachteten Abnahme der Knorpelmenge bei Calcitonin-Mangel [62] übereinstimmt. Anderseits wird sie auch durch die schnellere Knorpelreifung bewirkt, die eine vorzeitige Änderung des Anteils der verschiedenen Mucopolysaccharide im Gelenkknorpel bedingt und die sich in der

früher als bei den Kontrolltieren auftretenden positiven PAS-Reaktion äußert. Diese kann durch eine erhöhte Kollagenbildung oder eine vermehrte Bindung von Mineralsalzen an saure Mucopolysaccharide verursacht sein. Nach DENIS und FRANCHIMONT [21] stehen jedoch weder der Stoffwechsel noch der Kollagen- und Mucopolysaccharidgehalt des Knorpelgewebes in unmittelbarer Abhängigkeit von Calcitonin, sondern dieses soll den bremsenden Einfluß des Parathormons auf die Mucopolysaccharidsynthese aufheben. Im Knochen stellte BELL [8] bei in vitro-Versuchen mit Calcitonin eine Abnahme, BAXTER und Mitarb. [6] umgekehrt eine Zunahme der Mucopolysaccharide fest. KALU und Mitarb. [45, 46] konnten unter Calcitonin-Einwirkung im Kollagenaufbau und im Einbau von Hydroxyprolin keine Veränderung, andere Autoren [7, 32, 44] eine Hemmung der Kollagenbildung beobachten, die KALU und Mitarb. aber nur nach vorausgegangener Stimulierung für möglich halten. Dagegen wird die Beeinflussung des Kollagen- und Knochenmatrixabbaus durch Calcitonin einheitlicher beurteilt. Calcitonin soll nämlich den Abbau verhindern [1, 13, 26, 45, 48, 51, 56], wobei nach Ansicht einiger Autoren [40, 61] nur verkalktes, jedoch nicht unverkalktes Kollagen betroffen wird.

In unserer Untersuchung finden wir unter dem Gelenkknorpel eine gesteigerte Knochenbildung, wie aus der größeren Zahl und Dicke der Knochenbalken hervorgeht. Auch andere Autoren [22, 30, 71] beschrieben eine unter Calcitonin-Zufuhr vermehrte Knochenbildung. Einige vermuteten, daß die Zunahme der Knochensubstanz vor allem über eine Verminderung der Osteoclasten und Hemmung der Knochenresorption erfolge [24, 25]. Wir selbst beobachteten unter Calcitonin-Applikation trotz größerer Knorpel- und Knochengewebsmenge, die sich durch eine gesteigerte Knorpel- und Knochenbildung erklären läßt, eine bedeutende Erhöhung der Chondro- und Osteoclastenzahl.

Die stärkere Glucose-6-Phosphat- und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität in den Gelenkknorpelzellen der Calcitonin-Tiere weist auf einen höheren Kohlenhydratstoffwechsel hin. Gleichzeitig wird die Aktivität einiger Enzyme des Zitronensäurecyclus (Isocitrat- und Malat-Dehydrogenase) abgeschwächt. Nach NISBET und NORDIN [55] sowie MÜLLER [53] kommen entsprechende Veränderungen der Enzymaktivitäten unter Parathormoneinwirkung zustande.

Obwohl bei den Calcitonin-Tieren die Knochenbildung gesteigert ist, fällt die alkalische Phosphatase-Reaktion im Gelenkknorpel viel schwächer als bei den Kontrolltieren aus. Analoge Befunde erhoben wir auch im Epiphysenknorpel und bei der Callusbildung mit Calcitonin behandelter Tiere [67, 68].

Aufgrund unserer Untersuchung schließen wir, in Übereinstimmung mit anderen Forschern [18, 41, 49, 66, 69], daß es im Gelenkknorpel und im darunter liegenden Knochengewebe bei jungen Ratten unter langdauernder Calcitonin-Zufuhr zu Veränderungen kommt, an denen außer dem Calcitonin selbst wahrscheinlich auch eine durch dessen Verabreichung ausgelöste Stimu-

lierung der Nebenschilddrüsen mit vermehrter Parathormonausschüttung beteiligt ist. Zur weiteren Klärung des Problems müssen noch die Glandulae parathyreoideae morphologisch und histochemisch untersucht werden.

Literatur

1. Aer, J.: Endocrinology **83,** 379 (1968).
2. Aliapoulios, M. A., Goldhaber, P., Munson, P. L.: Science **151,** 330 (1966).
3. Arnold, M.: Histochemie. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1968.
4. Balogh, K. Jr.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 232 (1962).
5. Baud, C. A., Siebenthal, J., Langer, B., Tupling, M. R., Mach, R. S.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
6. Baxter, E., Fraser, J. R. E., Harris, G. S., Martin, T. J., Melick, R. A.: Med. J. Aust. **1,** 216 (1968).
7. Baylink, D., Morey, E., Rich, C.: Endocrinology **84,** 261 (1969).
8. Bell, N. H.: Ann. Rev. Med. **18,** 299 (1967).
9. Bell, N. H., Avery, S., Johnston, C. C. Jr.: J. clin. Endocr. **31,** 283 (1970).
10. Bell, N. H., Barrett, R. J., Patterson, R.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **123,** 114 (1966).
11. Bellwinkel, S., Delling, G., Ziegler, R.: Z. ges. exp. Med. **156,** 259 (1971).
12. Bijvoet, O. L. M., V. d. Sluys Veer, J., Wildiers, J., Smeenk, D.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
13. Bordier, P., Hioco, D., Tun-Chot, S.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
14. Burstone, M. S.: J. Histochem. Cytochem. **8,** 63 (1960).
15. Chausmer, A., Weiss, P., Wallach, S.: Endocrinology **77,** 1151 (1965).
16. Dambacher, M. A., Gunčaga, J., Haas, H. G.: Ärztl. Fortbild. **20,** 454 (1970).
17. Dambacher, M. A., Gunčaga, J., Lauffenburger, Th., Haas, H. G.: Ger. med. mth. **14,** 356 (1969).
18. Dambacher, M. A., Haas, H. G.: Med. Klin. **64,** 496 (1969).
19. Delling, G., Glueckselig, W.: Israel J. med. Sci. **7,** 367 (1971).
20. Delling, G., Schaffer, A., Ziegler, R.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
21. Denis, F., Franchimont, P.: Europ. J. clin. biol. Res. **16,** 65 (1971).
22. Doyle, F. H., Foster, G. V., Bordier, Ph., Matrajt, H.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
23. Foster, G. V.: New Engl. J. Med. **279,** 349 (1968).
24. Foster, G. V., Doyle, F. H., Bordier, Ph., Matrajt, H.: Lancet **2,** 1428 (1966).
25. Foster, G. V., Doyle, F. H., Bordier, Ph., Matrajt, H.: In: Les Tissus Calcifiés. 5e Symp. Européen. Société d'Édition d'Enseignement Supérieur, Paris 1968.
26. Foster, G. V., Doyle, F. H., Bordier, Ph., Matrajt, H., Tun-Chot, S.: Amer. J. Med. **43,** 691 (1967).
27. Foster, G. V., Joplin, G. F., MacIntyre, I., Melvin, K. E. W., Slack, E.: Lancet **1,** 107 (1966).
28. Friedman, J., Au, W. J. W., Raisz, L. G.: Endocrinology **82,** 149 (1968).
29. Gabbiani, G., Tuchweber, B., Côté, G., Lefort, P.: Calc. Tiss. Res. **2,** 30 (1968).
30. Gaillard, P. J.: Calc. Tiss. Res. **4** (Suppl.) 86 (1970).
31. Girgis, F. G., Pritchard, J. J.: J. Bone Jt Surg. **40-B,** 274 (1958).
32. Goldhaber, P., Stern, B. D., Glimcher, M. J., Chao, J.: In: Talmage, R. V., Bélanger, L. F. (eds.): Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin (Calcitonin). Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1968.
33. Gudmundsson, T. V., Woodhouse, N. J. Y.: Hormones **2,** 26 (1971).
34. Haas, H. G., Dambacher, M. A.: Schweiz. med. Wschr. **98,** 727 (1968).
35. Hadházy, Cs., Oláh, E. H., Krompecher, St.: Acta biol. Acad. Sci. hung. **14,** 67 (1963).

36. Hall, B. K.: J. exp. Zool. **168,** 283 (1968).
37. Hall, B. K.: Life Sci. **8,** 553 (1969).
38. Hall, B. K.: J. exp. Zool. **173,** 383 (1970).
39. Harris, W. H., Heaney, R. P.: New Engl. J. Med. **280,** 253 (1969).
40. Heersche, J. N. M.: Gen. comp. Endocr. **13,** 509 (1969).
41. Hindberg, I., Sørensen, O. H.: Acta endocr. (Kbh.) **66,** 137 (1971).
42. Hioco, D., Bordier, Ph., Miravet, L., Denys, H., Tun-Chot, S.: In: Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
43. Johnson, L. C.: In: Frost, H. M.: The kinetics of diseases and general biology of bone. Little, Brown & Co., Boston 1964.
44. Johnston, C. C. Jr., Deiss, W. P. Jr.: Endocrinology **78,** 1139 (1966).
45. Kalu, D. N., Cofrey, J., Foster, G. V.: In Taylor, S.: Calcitonin 1969. Proceedings of the Second International Symposium. Heinemann Medical Books Ltd., London 1970.
46. Kalu, D. N., Foster, G. V.: J. Endocr. **49,** 233 (1971).
47. Kenny, A. D., Heiskell, C. A.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **120,** 269 (1965).
48. Klein, D. C., Talmage, R. V.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **127,** 95 (1968).
49. Kohler, H., Wernly, M.: Schweiz. med. Wschr. **99,** 740 (1969).
50. Kühnau, J.: In: Seifert, G.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 8/1. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1971.
51. Martin, T. J., Robinson, C. J., MacIntyre, I.: Lancet **1,** 900 (1966).
52. Milhaud, G.: In: Talmage, R. V., Bélanger, L. F.: Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968.
53. Müller, A.: Nouv. méd. **76,** 1 (1970).
54. Nachlas, M. M., Tsou, K. C., De Souza, E., Cheng, C. S., Seligman, A. M.: J. Histochem. Cytochem. **5,** 420 (1957).
55. Nisbet, J., Nordin, B. E. C.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
56. Orimo, H., Ohata, M., Fujita, T.: Endocr. jap. **17,** 411 (1970).
57. Parson, J. A., Robinson, C. J.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
58. Pearse, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. 2nd ed. J. and A. Churchill, London 1960.
59. Reynolds, J. J.: Proc. roy. Soc. B. **170,** 61 (1968).
60. Reynolds, J. J., Dingle, J. T.: Calc. Tiss. Res. **4,** 339 (1970).
61. Reynolds, J. J., Dingle, J. T., Gudmundsson, T. V., MacIntyre, I.: In: Taylor, S.: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. Heinemann Medical Books Ltd., London 1968.
62. Robertson, D. R.: Gen. comp. Endocr. **12,** 479 (1969).
63. Singer, F. R., Woodhouse, N. J. Y., Parkinson, D. K., Joplin, G. F.: Clin. Sci. **37,** 181 (1969).
64. V. d. Sluys Veer, J., Bijvoet, O. L. M., Smeenk, D.: Calc. Tiss. Res. **4,** (Suppl.) 88 (1970).
65. Solheim, K.: Acta Univ. Lund 2. **28,** 1 (1965).
66. Sørensen, O. H.: Acta endocr. (Kbh.) **65,** 401 (1970).
67. Tarsoly, E., Bucher, O.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **14,** 171 (1973).
68. Tarsoly, E., Bucher, O.: Acta histochem. (Jena) **45,** 10 (1973).
69. Tashjian, A. H., Jr.: Endocrinology **77,** 375 (1965).
70. Wallach, S., Chausmer, A., Mittleman, R., Dimich, A.: Endocrinology **80,** 61 (1967).
71. Wase, A., Solewski, J., Rickes, E., Seidenberg, J.: Nature (Lond.) **214,** 388 (1967).
72. Zichner, L.: Klin. Wschr. **48,** 1444 (1970).

Effect of Chronic Calcitonin Administration on the Articular Cartilage of the Rat

By

E. Tarsoly and O. Bucher

Long-term administration of calcitonin enhances the development of the articular cartilage of young animals. As a result, the articular cartilage becomes thicker than that of the controls and there is an earlier change in the mucopolysaccharide composition of the matrix. Below the surface of the cartilage, increased ossification appears. These changes in the enzyme activity of chondrocytes of the joint are in agreement with the changes observed by other authors under the effect of parathyroidhormone. These findings together with the higher number of chondroclasts and osteoclasts appearing in animals treated with calcitonin indicate that in the changes of the articular cartilage under chronic calcitonin administration the combined effect of calcitonin and parathyroidhormone manifests itself. The increased parathyroidhormone production was presumably released by the calcitonin.

Действие продолжительной дачи кальцитонина на суставной хрящ у крысы

Э. ТАРШОЙ и О. БУХЕР

Под влиянием длительной дачи кальцитонина ускоряется развитие суставного хряща у молодых животных. Вследствие повышенного хрящеобразования суставной хрящ более толст, чем у контрольных хивотных, и изменение мукополисахаридов в основном веществе суставного хряща также наступает раньше. Под хрящевой поверхностью наблюдается также повышенное костеобразование. В клетках суставного хряща изменения активности ферментов соответствуют изменениям, наблюдаемым после дачи парагормона, описанным другими авторами. Эти результаты и повышенное число хондрокластов и остеокластов, отмечаемое у животных, получавших кальцитонин, указывают на то, что при изменениях суставного хряща, происходящих в связи с длительной дачей кальцитонина, проявляется совместное действие кальцитонина и пара-гормона. Повышение синтеза пара-гормона обуславливается предположительно дачей кальцитонина.

Dr. Emil Tarsoly: Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, H-4012 Debrecen, Ungarn

Prof. Dr. Otto Bucher: Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université, Rue du Bugnon 9, 1011 Lausanne, Suisse

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 239–244 (1973)

Coagulation disturbances connected with hepatic lobe transplantation

By

GY. BORNEMISZA, I. FURKA, GY. GYURKÓ, R. CZEHELNIK, I. PÁDÁR, I. TIMÁR, I. VÁRHELYI, J. LADÁNYI

Institute of Experimental Surgery (Director: Prof. GY. BORNEMISZA), University Medical School, Debrecen. — Blood Bank (Director: L. PINCZÉS), County Hospital, Debrecen. — Second Department of Surgery (Director: M. KELENHEGYI), University Medical School, Debrecen

(Received May 3, 1972)

Grave disorders of clotting, similar to those found previously in connection with whole liver transplantation, have been observed following transplantation of hepatic lobes. The haemorrhagic tendency is due to the disturbed production of clotting factors by the liver, decrease in thrombocyte count and increased intraoperative fibrinolysis.

The problems connected with hepatic transplantation are far from being solved. There are at present four kinds of surgical intervention for the management of liver injuries: orthotopic or heterotopic liver transplantation, transplantation of hepatic lobes and extracorporeal liver perfusion. Orthotopic transplantation is the only method if one has to remove the original liver, for instance, on account of a tumour. Heterotopic transplantation or the transplantation of a hepatic lobe may be resorted to if the original organ is left in situ, e.g. in cases of cirrhosis. If the hepatic damage appears to be transitory as, for instance, in cases of mushroom poisoning, extracorporeal pig liver perfusion may give promising results [1]. It is not intended to expatiate on the copious literature dealing with this question: it will be sufficient to refer to the works of LARGIADER [7] and STARZL [8] which discuss the matter in great detail. In Hungary, KARÁCSONYI et al. [6] are conducting successful experiments with orthotopic liver transplantation.

The method used in this Institute for heterotopic transplantation has been described earlier [2, 3]. Essentially, the method consists in this that the liver of a small dog is transplanted to the site of the removed spleen of a larger recipient; the splenic artery of the latter is united with the hepatic artery of the implanted liver, the splenic vein of the recipient with the portal vein of the graft. Venous blood flow is maintained by means of end-to-side cavo-caval anastomosis: in order to prevent tautening of the vessel the suprahepatic segment of the inferior vena cava superior, removed together with the liver, is elongated by the donor's infrahepatic inferior vena cava. Bile flow is restored by cholecystojejunostomy. The recipient's portal vein is meanwhile constricted

by about 30%, the subsequent elevation of portal pressure has the purpose to increase the blood supply of the transplanted liver via the splenic vein (which is anyhow the case in cirrhosis). In accordance with the principle of functional competition, one of the recipient's hepatic ducts is ligated so as not to impede cholecystic activity.

Numerous operations have made it possible to use the method described in the foregoing with a fair proficiency and speedily so that anoxia of the transplanted liver (including its perfusion with cold fluid) does not last longer than 45 min., a length of time within the limits of tolerability according to literature. Comparison showed the described method to be preferable to other techniques of heterotopic liver transplantation.

Thus, the surgical technique raises problems no longer; the failure to achieve success was caused by a change in the clotting factors. Restoration of circulation in the transplanted liver was followed by uncontrollable haemorrhages which, persisting postoperatively, were associated in some cases with thrombotic complications. As a result, most animals were lost in the first 48 hours, although it was tried to prevent the fatal outcome by repeated transfusions of blood during treatment and fluid substitution.

Along with these experiments the technique of hepatic-lobe transplantation was elaborated chiefly on the consideration that, since the lobe represents a lesser amount of parenchyma, its transplantation might be followed by less clotting disturbances. The procedure is essentially the same as that described in connection with heterotopic transplantation. The only difference is that, owing to the dog's anatomy, the two hepatic lobes to be transplanted are those closely connected with the gallbladder, viz. the right medial and the caudate lobe. The original vascular stumps are preserved. The vessels and bile ducts are ligated at the site of the removed lobes and the fascial portion of the diaphragm is then fixed to these surfaces by means of the adhesive Histoacryl-N-blau. The procedure is not followed by any seepage of fluid. Communication with the preserved vascular stumps (including the gallbladder) is brought about as at the heterotopic transplantation of whole livers.

Technically successful though the procedure promised to be, the disorders of coagulation persisted and so the idea was formed to study the problem in co-operation with the Blood Transfusion Service. With this end in view, ten hepatic lobe transplantations were carried out after a number of preliminary experiments. Blood was withdrawn at different points of time in order to study haemodynamic conditions. Besides, in a case splenectomy was done in order to study its effect separately. It yielded no valuable information.

Disorders of coagulation accompanying hepatic transplantation have been observed also by other workers [6, 7, 8]; the matter has been studied with especial thoroughness by DINBAR et al. [4] as also by GROTH et al. [5], but a solution of the problem has not been achieved.

It is well-known that most clotting factors are of hepatic origin; the liver is moreover involved in the production of several coagulative and fibrinolytic substances. Therefore, intraoperative haemorrhage and intravascular coagulation are made responsible for the observed abnormalities of clotting which are even more marked if the liver is evidently ischaemic.

The severe haemorrhage accompanying hepatic transplantation is due to the imbalance of the dynamic equilibrium of clotting. It was with reference to past experimental results that the clotting factors presumably responsible for the observed haemostatic breakdown were selected for being studied in the present experiments.

Material and Results

Clotting factors produced in the liver, factors I and II in particular, have been studied in the first place. On the evidence of literary reports it seemed unnecessary to examine the extrahepatic factor VIII, whereas it was judged essential to follow changes in the platelet count and to determine intraoperative fibrinolytic activity.

The coagulation factors were determined from preoperative and postoperative blood samples.

TABLE I

	Preoperative				Postoperative			
	a	b	c	d	a	b	c	d
1	100	230	normal	180,000	80	50	80	70,000
2	100	250	normal	270,000	60	100	35	60,000
3	90	280	normal	250,000	50	70	50	100,000
4	100	300	normal	200,000	70	100	30	80,000
5	100	220	normal	170,000	60	80	40	60,000
6	90	280	normal	250,000	70	180	20	100,000
7	100	320	normal	245,000	82	200	20	135,000
8	100	300	normal	280,000	70	200	25	150,000
9	120	320	normal	285,000	60	150	30	105,000
10	100	250	normal	220,000	65	80	40	80,000

a = prothrombin index, per cent
b = fibrinogen concentration, mg per 100 ml
c = fibrinolytic activity, per cent
d = platelet count.

The diagram in Fig. 1 is based on the values shown in Table I. It represents the fibrinogen concentration before and after the operation. The nearly parallel course of the two curves makes it evident that the fibrinogen level fell during the operation.

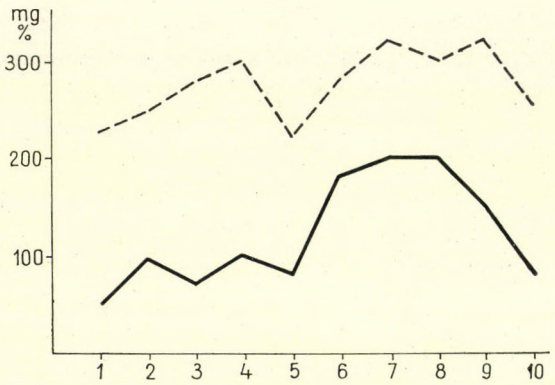


FIG. 1. Fibrinogen level. Upper curve = before operation. Lower curve = after operation. Abscissa = number of experiments

The maximum difference between the two curves was registered in respect of operations 1 and 3: it meant a decrease of 180 mg per 100 ml. The minimum difference was between operations 6 and 7 with a 100 mg per 100 ml decrease in the fibrinogen level.

Figure 2 illustrates preoperative and postoperative prothrombin values. Although — in contrast to Fig. 1 — the two curves do not run parallel, the prothrombin level was found to have fallen during the operation.

Figure 3 represents the platelet thrombocyte count prior to and following the intervention. The number of thrombocytes fell notably during the operation. The maximum difference between the two curves was recorded at operation 2 with a decrease of 210,000 platelets, the minimum at operation 7 when the preoperative count had become 110,000 less by the end of the intervention.

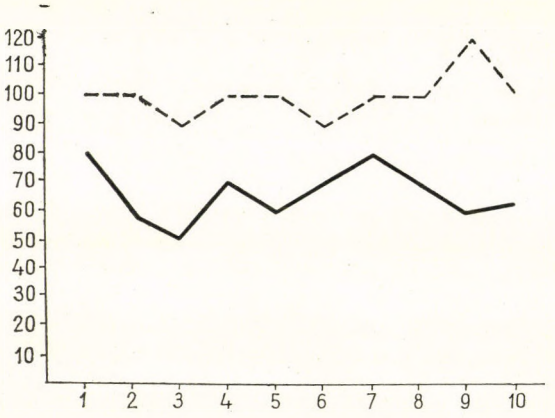


FIG. 2. Prothrombin index. Curves and abscissa as in Fig. 1

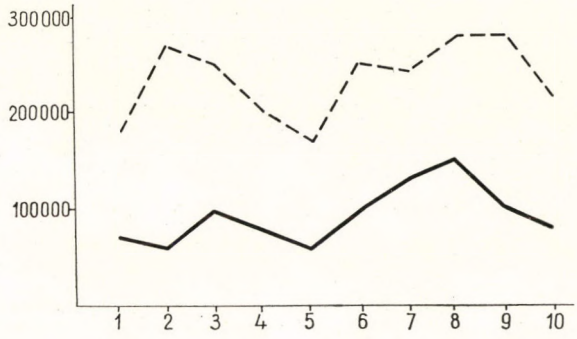


FIG. 3. Platelet count. Curves and abscissa as in Fig. 1

Figure 4 illustrates changes in fibrinolysis in the course of the operation. Preoperative blood samples displayed no fibrinolytic activity, whereas it was widely fluctuating during the operation (see Fig. 4).

Figures 1 and 4 present almost inverse pictures: Fig. 1 shows minima, while Fig. 4 shows maxima in respect of operations 1 and 3.

In a similar manner, maxima in Fig. 1 (operations 6 and 7) correspond to minima in Fig. 4.

These relationships justify the conclusion that an increased intraoperative fibrinolysis is responsible for the depression of the fibrinogen level which would explain the haemostatic breakdown occurring in the course of operation.

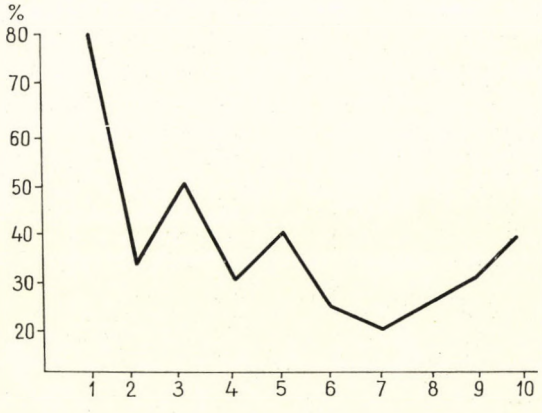


FIG. 4. Postoperative values of fibrinolysis. Abscissa = number of experiments

References

1. Bornemisza, Gy.: Orv. Hetil. **112,** 2344 (1971).
2. Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Szalóki, L.: Orv. Hetil. **110,** 1362 (1969).
3. Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Czehelnik, R.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **13,** 385 (1972).
4. Dinbar, A., Rangel, D. M., Fonkalsrud, E. W.: Surgery **68,** 269 (1970).
5. Groth, C. G., Pechet, L., Starzl, Th. E.: Arch. Surg. **98,** 31 (1969).
6. Karácsonyi, S., Alánt, O., Fallner, J., Simó, G., Szécsény, A., Kokas, P., Keréнyi, I.: Magy. Seb. **25,** 101 (1972).
7. Largiader, F.: Organ Transplantation. G. Thieme, Stuttgart 1970.
8. Starzl, Th. E.: Experience in hepatic transplantation. Saunders Co., Philadelphia 1969.

Über die Blutgerinnungsstörungen bei experimenteller Leberlappentransplantation

Von

Gy. Bornemisza, I. Furka, Gy. Gyurkó, R. Czehelnik, I. Pádár, I. Timár, I. Várhelyi und J. Ladányi

Im Laufe von Leberlappenüberpflanzungen weisen die Koagulationsuntersuchungen — ähnlich wie bei den früheren heterotopischen Ganzleberüberpflanzungen — auf schwere Gerinnungsstörungen. Für die Verschiebung der Blutgerinnungsverhältnisse in hämorrhagische Richtung sind in erster Linie die Verminderung der durch die Leber produzierten Gerinnungsfaktoren, die Abnahme der Thrombozytenzahl sowie die intraoperativ auftretende gesteigerte fibrinolytische Aktivität verantwortlich. Die wichtigste Anforderung des dauerhaften Operationserfolges ist somit die Kompensierung der die erwähnten schweren Störungen verursachenden Faktoren.

Исследование расстройств свертываемости крови в ходе экспериментов по пересадке долии печени

Д. Борнемисса, И. Фурка, Д. Дьюрко, Р. Цехелник, И. Падар, И. Тимар, И. Вархейи, Й. Ладаньи

В ходе экспериментов по пересадке печеночной доли — подобно гетеротропной пересадке целой печени — исследования свертываемости крови указывают на тяжелые коагуляционные расстроайств. Сдвиг условий свертываемости крови в геморрагическом направлении вызывается прежде всего уменьшением факторов свертывания, производимых печенью, снижением числа тромбоцитов, а также повышением фибринолитической активности во время операции. Следовательно, задача заключается в уравновешивании факторов, вызывающих эти тяжелые нарушения, так как без этого нельзя ожидать прочного успеха.

Dr. György Bornemisza, Dr. István Furka, Dr. György Gyurkó, Dr. Rózsa Czehelnik — Kísérletes Sebészeti Intézet, H—4012 Debrecen, P.O.B. 18, Hungary

Istvánné Pádár — Hajdú-Bihar megyei Tanács Kórház Vérellátó Osztálya, Debrecen, Hungary

Dr. Irma Timár — Debrecen, Hungary

Dr. Imre Várhelyi, Dr. Józsa Ladányi — II. sz. Sebészeti klinika, H—4012 Debrecen, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 245–253 (1973)

Solitary osteochondroma on the inner surface of the scapula

By

K. Szepesi, L. Kullmann and H. W. Wouters

Department of Orthopaedics (Director: Prof. A. Glauber), Semmelweis University Medical School, Budapest, and Department of Orthopaedics (Director: Dr. H. W. Wouters), Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam, Netherlands

(Received May 5, 1972)

The clinical, radiological and histological symptoms of osteochondroma occurring on the internal surface of the scapula are described in connection with six observed cases. In four cases local excision, in one case partial scapulectomy, and in another case radical subtotal scapulectomy was performed with good results.

Osteochondroma of the scapula may occur either in the form of a solitary tumour or as part of systemic osteochondromatosis. In the latter case attention is usually focussed on the tubular bones and the scapular tumour is rarely mentioned probably because these tumours are easily overlooked on physical examination and at routine X-rays.

Osteochondromas may develop anywhere on the scapula, but the vertebral border is their site of preference. Several theories have been put forward to explain the origin of the lesion. According to Keith [4] osteochondromas originate from the epiphyseal cartilage, while Müller [7] assumes that chondrocytes may exist anywhere in the perichondrium and periosteum and that their growth may lead to the development of osteochondromas. Weil [11] believes that both theories are acceptable.

The greatest danger of osteochondromas is the possibility of their malignant degeneration which happens, according to Lichtenstein [5] in one to two per cent of solitary tumours of this type.

Jaffe [3] estimated the incidence of chondrosarcomas in multiplex exostoses at roughly 20%. In this systemic disease as a rule only a single malignant lesion occurs, but cases have been reported where two or more malignant tumours usually appearing in succession were detected in the same patient [2].

A benign osteochondroma is mostly a complaint in the range of cosmetics, but exceptionally it might impair the functions of the tendons, vessels and nerves, and restrict the mobility of the joints. In severe cases it may cause deformation of the extremities and influence growth in agreement with the law of Bessel-Hagen [1].

Osteochondromas of the scapula usually appear on the costal surface,

TABLE I

Solitary osteochondromas

Case Sex	Age years	Diagnosed since	Side	Muscular strength	Crepitation	Pain
1) E. S. female	15	2 months	left	reduced	+	—
2) A. R. male	11	since birth	left	normal	—	—
3) J. R. male	20	4 years	left	normal	—	mild
4) K. F. male	28	13 years	left	normal	—	stabbing
5) M. W. female	28	1 month	left	normal	+	—
6) S. P. male	29	1 week	right	normal	+	—

consequently they often remain unnoticed, while in other instances they may cause characteristic complaints.

We have observed six cases of this type. The most important data of the patients are summed up in Table 1. All patients were subjected to surgical treatment.

In cases 1, 2, 3, 4 and 5, the scapula was laid open through an incision above the vertebral margin. After detachment of the adhering muscles in cases 1, 2, 3 and 4 the tumour was resected at its base and in case 5 removed together with the adjoining part of the scapula.

In cases 1, 2, 3 and 4, histology confirmed the diagnosis of benign osteochondroma, but in case 5 marked cellularity with large nuclei and binuclear cells was found (Fig. 4), though the general pattern conformed to that of osteochondroma.

After operation, a Velpeau bandage was applied for one to two weeks followed by physicotherapy which resulted in painless mobility in every case. A follow-up two months later showed normal function, and the same was found three years later.

Our 6th case was a rarity. The tumour was discovered at routine X-ray examination of the chest. The patient had no complaints, neither did his

of the scapula

Winging	Laboratory findings	Treatment	Localization, size, shape
+	normal	resection	vertebral margin, plum size (Fig. 1)
+	normal	resection	vertebral margin, plum size on broad base (Fig. 2)
+	normal	resection	upper median corner, plum size on broad base (tibial exostosis removed four years earlier)
+	normal	resection	upper median corner, apple size with narrow stem and bursa
+	normal	partial scapulectomy excision of bursa	central part of scapular body, small cauliflower size with broad stem (Figs 3, 4)
+	normal	radical subtotal scapulectomy	occupies almost the entire scapular body, large cauliflower size (Figs 5, 6, 7)

family history reveal any remarkable fact. On physical examination the right scapula was lightly winged, but the movements of the right arm were normal. The outer surface of the scapula was slightly irregular, but on the internal surface there was a large tumour. Crepitation could be heard and palpated above the tumour. X-rays revealed on the internal surface of the scapula a fist-sized tumour with scattered rarefactions in its structure (Figs 5 and 6).

At operation the curved incision extended from the acromion over the scapular spine and the vertebral border to the tip of the scapula. The trapezius muscle was retracted, the rhomboid and deltoid muscles were detached from the vertebral border and the scapular spine, and the supra- and infraspinatus muscles were detached.

On the outer surface two small bulging tumours were covered by cartilage, while the inner surface was occupied by a large lobulated cartilaginous tumour reaching to the neck of the scapula. It was decided to perform a radical subtotal resection of the scapula. After isolation of the suprascapular artery and nerve the remaining muscles were cut with the electric knife. The acromion, the coracoid process and the neck of the scapula were osteotomized so that the tumour could be removed as a whole (Fig. 7). The serratus anterior, teres minor and teres major, as well as the subscapular, muscles were sutured. Next, the

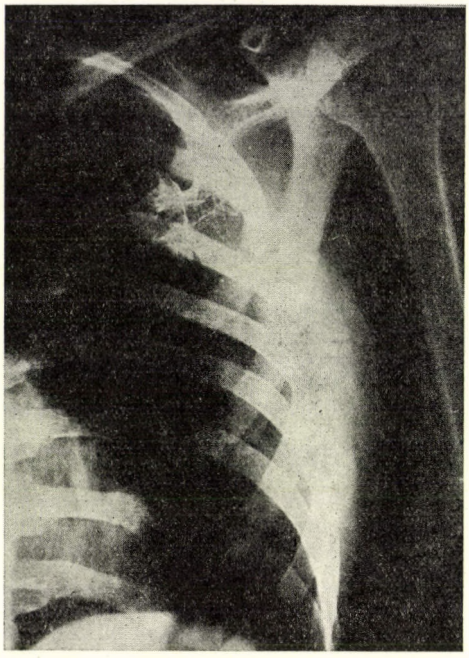


FIG. 1. Case No. 1. Anteroposterior X-rays of left scapula and its osteochondroma

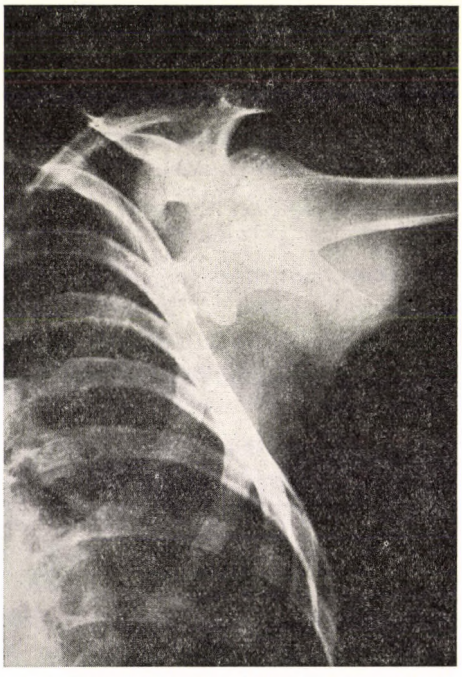


FIG. 2. Case No. 2. Tangential X-rays of left scapula

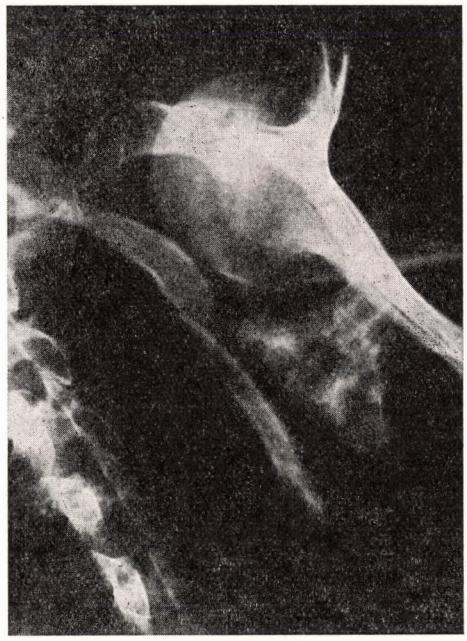


FIG. 3. Case No. 5. Tangential X-rays of left scapula and its mushroom-like osteochondroma



FIG. 4. Case No. 5. Histological structure of osteochondroma. Binucleated cells, large nuclei (haematoxin-eosin, ×60)

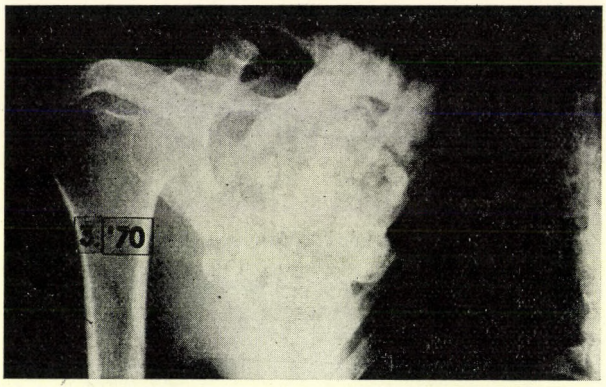


FIG. 5. Case No. 6. Anteroposterior X-rays of right shoulder

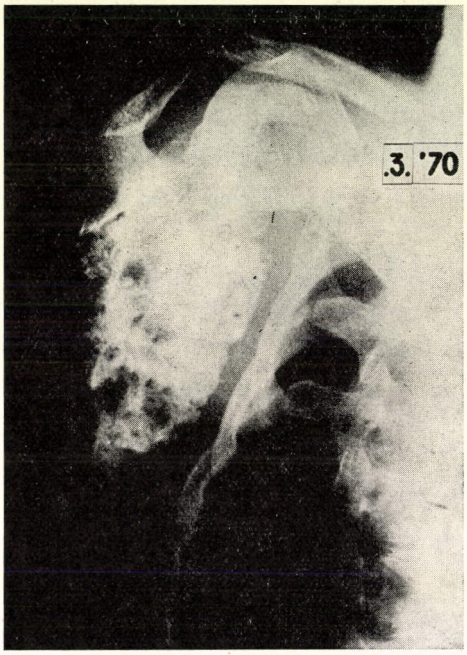


FIG. 6. Case No. 6. Tangential X-rays show clearly the origin of the osteochondroma

supraspinatus, the infraspinatus and the levator scapulae muscles were connected and sutured together to the rhomboid muscle. The deltoid muscle was sutured to the trapesius. Suction drainage was instituted for 24 hours and the wound was covered with a Velpeau bandage for four weeks.

After an uneventful postoperative phase, physicotherapy was started 4 weeks after the operation. Nine months later, active abduction of the shoulder

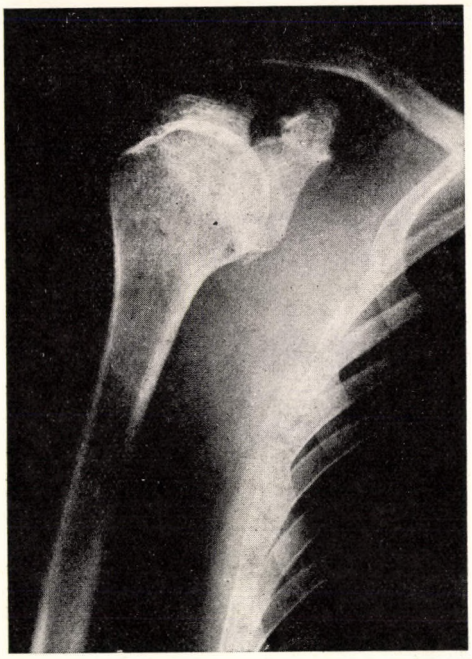


FIG. 7. Case No. 6. X-rays after radical subtotal scapulectomy

reached 70°. The patient had no pain and did not complain of restricted mobility. There was no noticeable damage in the lifting, pulling or pressing movements of the arm.

Histological examination revealed the typical pattern of osteochondroma.

The diagnosis in all these six cases was solitary osteochondroma. Only one patient (case 4) had another exostosis removed from the tibia at an earlier date. In none of the cases did physical examination reveal the existence of other exostoses, neither did the X-rays of the pelvis in cases 5 and 6 show signs of osteochondroma. Laboratory findings were normal in all the cases.

It seems remarkable that a tumour of the size which causes an impression of the thoracic cage should cause no complaints (case 6).

Mobility of the shoulder was not restricted either in our cases or those mentioned in the literature. Snapping of the scapula was audible and palpable only in two of our cases. Snapping in the region of the shoulder is mostly caused by the soft tissues between the scapula and the thoracic cage, and in exceptional cases by a rubbing of the bone deformities at the upper border of the scapula. These deformities might be: an abnormal curvature of the scapula causing a protrusion of its upper corner, Luschka's tubercle, and exostoses.

MILCH [6] claims that snapping occurs only if the tumour is small. Large

tumours are impressing the thorax and so there is no snapping. Our case No. 6 contradicts this opinion.

Size and location of the tumour can be determined in the tangential X-rays of the scapula (Figs 2, 3).

Routine chest X-rays show an impression of the ribs. MÜNCHOW [8] discovered on such an X-ray picture a large osteochondroma of the scapula of which the patient was unaware.

In certain cases, particularly if the tumour is large, of the size seen in our case No. 6, only histological examination will reveal the benign or malignant nature of the growth.

Treatment will depend upon the complaints of the patient and the size and nature of the tumour. In our case No. 1 the diminished strength of the arm and in case 4 the sharp pain were asking for surgical intervention. In case 6 the possibility of malignancy could not be excluded.

In patients over 30 years of age growth of the tumour is highly suspicious. If the malignant nature of the tumour has been verified, a radical operation either by the resection of the tumour or by partial amputation is necessary.

SAMILSON et al. [10] divide the surgical techniques for removal of tumours of the scapula into the following groups.

1) Local excision of the tumour
2) Partial or subtotal scapulectomy
3) Radical subtotal scapulectomy
4) Near-total scapulectomy
5) Total scapulectomy
6) Interscapulothoracic resection
7) Forequarter amputation.

Of the 21 cases of osteochondroma observed by PRATT et al. [9] only one third had to be subjected to partial scapulectomy.

Only one of our six cases was in need of radical subtotal scapulectomy because of the size of the growth and the vagueness of diagnosis. Even after this operation, mobility of the joints and muscular strength were highly satisfactory.

References

1. BESSEL-HAGEN, F.: Arch. klin. Chir. **41,** 749 (1891).
2. GESCHICKTER, C. F., COPELAND, M. M.: Tumours of Bone, 3rd Ed. Lippincott, Philadelphia 1949.
3. JAFFE, H. L.: Tumours and Tumorous Conditions of Bones and Joints, Lea and Febiger, Philadelphia 1958.
4. KEITH, A.: J. Anat. **54,** 10 (1920).
5. LICHTENSTEIN, L.: Bone Tumours, 3rd Ed., Mosby, St. Louis 1965.
6. MILCH, H.: Clin. Orthop. **20,** 139 (1961).
7. MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **57,** 232 (1914).

8. MÜNCHOW, H.: Z. Chir. **35,** 1289 (1966).
9. PRATT, G. F., DAHLIN, D. C., GHORMLEY, R. K.: Surg. Gynec. Obst. **106,** 536 (1958).
10. SAMILSON, R. L., MORRIS, J. M., THOMPSON, R. W.: Clin. Orthop. **58,** 105 (1968).
11. WEIL, S.: In Handbuch der Orthopädie (Ed. Hohmann G.) Bd. 1. Thieme, Stuttgart 1957.

Über die auf der kostalen Oberfläche der Skapula vorkommenden solitären Osteochondrome

(Darstellung von sechs Fällen)

Von

K. SZEPESI, L. KULLMANN und H. W. WOUTERS

Die klinischen, radiologischen und histologischen Symptome der auf der inneren Fläche der Skapula vorkommenden Osteochondrome werden erläutert. In sechs Fällen wurde eine erfolgreiche Operation durchgeführt und zwar in 4 Fällen eine lokale Exzision und in je 1 Fall eine partielle bzw. subtotale Skapulektomie.

Солитерные остеохондромы, встречаемые на реберной проверхности лопатки

(Сообщение шести наблюдений)

К. СЕПЕШИ, Л. КУЛЛМАНН, Х.В. УОУТЕРС

Авторами излагаются клинические, радиологические и гистологические симптомы остеохондром, встречаемых на внутренней поверхности лопатки. У четырех больных авторы успешно произвели местное исключение, в одном случае частичное и в другом случае радикальное субтотальное удаление лопатки.

Dr. Kálmán SZEPESI, Dr. Lajos KULLMANN } 1113 Budapest, Karolina u. 27., Orthopaediai Klinika, Hungary
Dr. H. W. WOUTERS — Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Groene Hilledijk 301, Rotterdam, Netherlands

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 255–260 (1973)

Über einige Fragen des Grenzgebietes der Geburtshilfe bzw. Frauenheilkunde und der Nephrologie

Von

M. Tóth, F. Rényi-Vámos und S. Csata

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

(Eingegangen am 26. Juni 1972)

Die folgenden Fragen des Grenzgebietes der Geburtshilfe bzw. Frauenheilkunde und der Nephrologie werden behandelt: 1. Akute Niereninsuffizienz in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 2. zweiseitige Nierenrindennekrose; 3. Schwangerschaft und Harnwegsinfektion.

Mit der Ausbreitung der Gebiete der einzelnen Fächer und der Entstehung von neuen ist auch die Bedeutung ihrer Grenzgebiete gewachsen. Die Entwicklung der Nephrologie brachte es mit sich, daß sich die Grenzgebiete auch dieses Faches abgezeichnet haben. In vorliegender Arbeit wollen wir uns mit einigen Fragen eines dieser Gebiete, namentlich der Geburtshilfe und Frauenheilkunde befassen.

1. *Akute Niereninsuffizienz in der Geburtshilfe und der Gynäkologie.* An der Dialyseabteilung unserer Klinik wurden zwischen 1960 und 1970, 647 anurische Patienten behandelt. 255 dieser Kranken starben, was eine 39,4%ige Mortalität bedeutet. In 129 Fällen, d. h. 19,9% des Gesamtmaterials war die Anurie auf eine geburtshilfliche bzw. gynäkologische Ursache zurückzuführen; die Mortalität dieser Gruppe machte 30,2% aus [16]. Die detaillierte Aufschlüsselung des Krankenguts veranschaulicht Tabelle I.

a. Wegen sich nach *septischem Abort* entwickelter Anurie wurden 81 Patientinnen aufgenommen (12,5% des Gesamtmaterials), 57 blieben am Leben und 24 starben (29,6%ige Mortalität). Die Todesrate dieser Gruppe ist besser als die des Gesamtmaterials. Es muß aber hinzugefügt werden, daß sich unsere Ergebnisse selbstverständlich nur auf die in unsere Klinik eingelieferten Fälle beziehen; in zahlreichen Fällen wurden wir zu einem Konsilium herangezogen, wobei es sich um einen sich nach septischem Abort entwickelten Schock handelte. Auch diese Patientinnen litten an Anurie, da sie aber vor der Einlieferung in unsere Klinik starben, sind ihre Angaben in der Tabelle nicht angeführt.

Die nach der tatsächlich stattgefundenen oder erfolglos versuchten Schwangerschaftsunterbrechung mitunter auftretende Gelbsucht (die, da die

TABELLE I

Aufschlüsselung des Krankenmaterials

Diagnose	Anzahl der Fälle	Anzahl der	
		Überlebenden	Gestorbenen
Septischer Abort	81	57	24
Schwangerschaftstoxikose	15	7	8
Blutung	10	9	1
Inkompatible Bluttransfusion	19	15	4
Operation	4	2	2
Insgesamt	129	90	39

Bilirubinuntersuchung eine indirekte Reaktion ergibt, hämolytischen Ursprungs ist) erschwert die Diagnose und da sie in einigen Tagen bereits hochgradig sein kann, kommt es vor, daß Patientinnen, die den artefiziellen Eingriff in Abrede stellen, in eine Hepatitisabteilung eingewiesen werden. Seit Anwendung der Hämodialyse haben sich die Aussichten dieser Patientinnen in bedeutendem Maße gebessert: Im Pariser Hôpital Necker setzte sich z. B. die Todesrate von 48,8% auf 18,7% herab [7]. LEGRAIN und Mitarb. [12] berichteten seit Einführung der Dialyse über eine 9%ige Lethalität, während unter den 24 Fällen von GÁL und Mitarb. [5] 8 tödlichen Ausgangs waren, und unter den 30 Patientinnen von HILL [9] 19 starben.

Von den therapeutischen Fragen möchten wir nur die Indikation der Hysterektomie hervorheben. Insofern das septische Fieber trotz Kolpotomie und antibiotischer Behandlung nicht aufhört, betrachten wir die Hysterektomie für indiziert. Vor und nötigenfalls 1—2 Tage nach dem Eingriff wird an unserer Klinik im allgemeinen die Hämodialyse durchgeführt [15]. In unserem Material wurde die Operation in 6 Fällen indiziert: 4 Frauen blieben am Leben und 2 starben an einer Sepsis.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, daß die Prognose der durch septischen Abort bedingten Anurie — insofern die Patientin über den anfänglichen Schockzustand hinweggeholfen werden kann — verhältnismäßig gut ist.

b. *Schwangerschaftstoxikose.* 7 unserer 15 Patientinnen blieben am Leben und 8 starben. MERRILL [13] hat von 31 Frauen 5 verloren.

c. *Blutung.* Der Umstand, daß für die Anurie eine auf geburtshilflicher oder gynäkologischer Ursache beruhende Blutung verantwortlich ist, kann nur in dem Fall mit Sicherheit festgestellt werden, wenn in der Anamnese keine andere zur akuten Niereninsuffizienz führende Ursache (Operation, Trauma, septischer Abort, fehlerhafte Transfusion, usw.) vorkommt. Im entgegengesetzten Fall läßt es sich nur schwerlich entscheiden, welche der beiden Ursachen — die Blutung oder einer der erwähnten Faktoren — in der Entste-

hung der Anurie die Hauptrolle spielt. In unserem Material kamen nur 11 Fälle vor, in denen für die Entwicklung der Anurie unzweifelhaft eine Blutung verantwortlich war. In 10 dieser Fälle ließ sich die Hämorrhagie auf eine geburtshilfliche Ursache zurückführen: Uterusatonie, extrauterine Gravidität mit Tubenruptur und Uterusruptur. In dieser Gruppe kam nur 1 Todesfall vor: Die Nierenfunktion der Patientin konnte normalisiert werden, die Sepsis führte aber zum Tod.

d. *Fehlerhafte Bluttransfusion.* Die Ursache der Anurie ist selbstverständlich weder die Schwangerschaft, noch die gynäkologische Grundkrankheit, sondern das im Laufe der sich wegen der Grundkrankheit zugeführte inkompatible Blut. Im Material unserer Kunstnierenabteilung kamen 44 durch eine fehlerhafte Bluttransfusion bedingte Anurien vor, 19 dieser Fälle waren geburtshilflichen bzw. gynäkologischen Ursprungs. Die Todesursachen (4 Fälle) waren irreversibler Schock bzw. Sepsis.

e. *Nach geburtshilflicher bzw. gynäkologischer Operation auftretende Niereninsuffizienz.* Unter den 70 operativ bedingten Anurien unserer Abteilung führte ein sich nach geburtshilflichem bzw. gynäkologischem Eingriff (Hysterektomie, Tubaruptur) entwickelter Schock in 4 Fällen zu einer Niereninsuffizienz; 2 Patientinnen konnten gerettet werden, 2 starben.

Die ausführliche Erörterung der therapeutischen Fragen der Anurie würde die Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Die wichtigsten Aufgaben lassen sich in folgendem zusammenfassen: Im Falle einer Anurie ist es am richtigsten, wenn der die Behandlung leitende Arzt mit einer Dialyseabteilung in Verbindung tritt. Vor allem muß der Schock bekämpft werden, in den ersten Tagen ist die Kunstnierenbehandlung noch nicht erforderlich. Weiterhin empfiehlt es sich den Flüssigkeitsverlust — solange bis die anurische Patientin in eine Kunstnierenabteilung transportiert werden kann — ausschließlich oder zumindest hauptsächlich mittels Dextrose-Infusion zu ersetzen [15].

2. *Beiderseitige Nierenrindennekrose.* Die Einreihung dieses Krankheitsbildes in die entsprechende Gruppe der Nierenkrankheiten ist keine leichte Aufgabe; einfachheitshalber könnte sie zur akuten Niereninsuffizienz eingeteilt werden. Die anfänglichen klinischen Symptome mit der Anurie an der Spitze, scheinen nämlich für eine akute Niereninsuffizienz zu sprechen. Die Pathogenese, die pathologischen Veränderungen sowie die sich später meldenden klinischen Symptome, in erster Linie die dauerhafte Anurie weisen aber darauf hin, daß es sich nicht um eine einfache akute Niereninsuffizienz handelt. Ein zuverläßliches diagnostisches Hilfsmittel ist die Nadelbiopsie.

Aufgrund der histologischen und Sektionsbefunde war in 14 unserer Fälle beiderseitige Nierenrindeninsuffizienz festzustellen. In 10 Fällen wurde der Prozeß durch eine gynäkologische Grundkrankheit — septischer Abort (6 Fälle), retroplazentare Apoplexie (3 Fälle) und Uterusatonie + Sepsis (1 Fall) — ausgelöst.

In einem Fall, in dem es sich um eine nach septischem Abort aufgetretene Anurie handelte, zeigte das bioptische Bild fleckige Rindennekrose; die maximale Tagesharnmenge betrug 1100 ml, der Serum-Reststickstoffwert schwankte um 100 mg%.

Die ausgedehnte beiderseitige Rindennekrose bedeutet heute bereits kein tödliches Urteil. Mittels chronischer Hämodialyse oder Nierentransplantation kann die Patientin rehabilitiert werden, zumal sich die Krankheit ausschließlich in der Niere meldet und keine Herz- bzw. Gefäßveränderungen in Erscheinung treten.

3. *Schwangerschaft und Harnwegsinfektion.* Die in der Schwangerschaft nicht selten vorkommenden Harnwegsinfektionen werden in sämtlichen Lehrbüchern, Handbüchern und so auch in zahlreichen Mitteilungen erwähnt. Die damit zusammenhängenden Fragen finden aber zumeist eine nur kurze und ihre Bedeutung nicht genügend betonende Besprechung. Inbezug auf die Untersuchung und klinische Bedeutung der asymptomatischen Bakteriurie stehen in der Literatur bereits ausführlichere Angaben zur Verfügung.

Aus dem den Zusammenhang von Schwangerschaft und Harnwegsinfektionen umfassenden Fragenkomplex wollen wir uns nur mit einigen Problemen befassen.

a. *Pyelonephritis.* Über eine akute Pyelonephritis kann nur in Fällen die Rede sein, in denen die vor oder zu Beginn der Gravidität durchgeführte ausführliche nephrologische Untersuchung keine Pyelonephritis ergab, d. h., daß sich die Entzündung während der Schwangerschaft entwickelt hat.

Die negative Anamnese allein schließt die Möglichkeit einer Pyelonephritis noch nicht aus, in manchen Fällen handelt es sich nämlich um einen latenten Prozeß, welcher während der Gravidität exazerbierte bzw. manifest wurde. Die Diagnose ist in diesen Fällen nicht akute Pyelonephritis, sondern *akute Exazerbation eines latenten chronischen Prozesses.*

Der Prozeß kann auch dann für akut betrachtet werden, wenn sich die Patientin über die sich bei ihr abgespielten, jedoch beruhigten chronischen Pyelonephritis im Klaren ist und trotzdem schwanger wird, was die akute Aufflackerung des chronischen Zustands zur Folge hat. In diesen Fällen handelt es sich um die akute Aufflackerung einer manifesten chronischen Pyelonephritis.

Die wichtigste therapeutische Aufgabe ist bei allen drei Erscheinungsformen die Behebung der akuten Symptome. Die Frage, ob die Schwangerschaft ausgetragen werden kann, muß individuell beurteilt werden.

b. *Asymptomatische Bakteriurie.* Im Harn von Normalpersonen befinden sich infolge der Kontamination häufig Bakterien. Das Kriterium der signifikanten Bakteriurie ist eine Keimzahl im Harn von mehr als 100 000/ml. Falls der Harn außerdem auch Eiter enthält, handelt es sich um eine Harnweginfektion, deren Lokalisation mit entsprechenden Maßnahmen festgestellt werden kann. Von klinischem Standpunkt aus sind aber jene Fälle von Bedeu-

tung, in denen sich zur signifikanten Bakteriurie keine Pyurie gesellt; dieses Krankheitsbild wird asymptomatische Bakteriurie genannt. Anläßlich der in diesen Fällen durchgeführten bakteriologischen Routineuntersuchung werden die wenigen Kolonien im allgemeinen außer Acht gelassen und der Harnbefund als negativ qualifiziert. Die asymptomatische Bakteriurie bedeutet keine Pyelonephritis, sie sollte aber als ein Zeichen der Gefährdung der Niere betrachtet werden (potentielle Pyelonephritis). Der Untersuchung ist somit eine präventive Bedeutung beizumessen.

Über die Rolle der asymptomatischen Untersuchung in der Schwangerschaft berichteten zahlreiche Mitteilungen, laut deren die asymptomatische Bakteriurie bei 5—12% der Schwangeren vorkommt [1, 2, 3, 6, 8, 11, 14, 16, usw.]. Wird die Behandlung der Schwangeren in diesen Fällen unterlassen, entwickelt sich in einem Teil der Fälle am Ende der Schwangerschaft oder im Puerperium eine Pyelonephritis. Durch Anwendung der antibakteriellen Therapie kann die Zahl der Pyelonephritiden wesentlich herabgesetzt werden. In Zusammenarbeit mit der II. Frauenklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest, haben wir in 250 Fällen mit toxämischer Schwangerschaft eine sich auf die asymptomatische Bakteriurie gerichtete Untersuchung vorgenommen. In 15% der Fälle war ein positives Ergebnis zu erhalten. Mit der Ausnahme von 5 Fällen konnte die Bakteriurie mittels gezielter antibiotischer Behandlung in sämtlichen Fällen behoben und die Entwicklung der Pyelonephritis verhindert werden. Bei den erwähnten 5 Patientinnen kehrte die Bakteriurie nach Beendigung der Behandlung zurück, worauf die antibiotische Therapie wiederholt wurde, so daß von der Entwicklung der Pyelonephritis auch diese Patientinnen verschont blieben. Der Befund der nach der Schwangerschaft durchgeführten intravenösen Pyelographie zeigte in jedem der 5 Fälle eine Veränderung der Harntransportwege.

Der Nachweis einer eventuellen asymptomatischen Bakteriurie ist in der Schwangerschaft, vor allem im Falle einer Toxämie äußerst wichtig, da die Nieren nur eine verhältnismäßig kurze Zeit lang gegenüber die Infektion geschützt werden müssen. Die diagnostizierte Bakteriurie erfordert eine antibakterielle Behandlung bzw. Kontrolle und in rezidivierenden Fällen nach der Schwangerschaft eine urologische Untersuchung.

Der sich während der Gravidität meldenden Harnwegsinfektion ist eine wesentliche Bedeutung beizumessen. Durch rechtzeitige Diagnostizierung und entsprechende Behandlung kann die Entwicklung eines chronischen Nierenprozesses verhindert werden, was umso wichtiger ist, da Behandlung und Rehabilitation in diesen Fällen bereits problematisch sein können. Die sich während der Schwangerschaft oder im Puerperium entwickelnde Harnwegsinfektion erfordert eine unverzügliche nephrologische bzw. urologische Untersuchung.

Die Erörterung dieser Fragen des Grenzgebietes der Geburtshilfe bzw.

Frauenheilkunde und Nephrologie liefert eine entsprechende Grundlage dazu, daß wir die Aufmerksamkeit auf die Notwendigkeit der engen Zusammenarbeit der beiden Fächer lenken.

Literatur

1. Beard, R. W., Roberts, A. P.: Brit. med. Bull. **24,** 44 (1968).
2. Czeizel, E.: Magy. Nőorv. L. (Budapest) **32,** 340 (1969).
3. Czeizel, E., Hancsók, M., Margittay-Becht, D., Ormay, L., Berecz, M., Tarján, Gy.: Orv. Hetil. **108,** 684 (1967).
4. Forkman, A.: Acta obstet. gynec. scand. **43,** 35 (1964).
5. Gál, Gy., Németh, A., Fazakas, A.: Orv. Hetil. **104,** 1066 (1963).
6. Gavallér, I., Kirchknopf, M., Vizlóczy, K.: Orv. Hetil. **109,** 1712 (1968).
7. Hamburger, J., Richet, G., Crosnier, J., Funck-Brentano, J. L.: L'insuffisance rénale. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1962.
8. Haswell, B., Sidaway, M. E., Wardener, H. E.: Lancet **2,** 990 (1968).
9. Hill, A. M.: J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. **43,** 201 (1936).
10. Hirsch, H. A.: Die Pyelonephritis. Herausgegeben von H. Losse und M. Kieneitz. Thieme Verlag, Stuttgart 1966.
11. Kass, E. H.: Trans. Ass. Amer. Phycns. **67,** 56 (1956).
12. Legrain, M., Funck-Brentano. J. L., Antoine, B., van Ypersele, Ch., Prunier, P.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. **76,** 609 (1960).
13. Merrill, J. P.: The Treatment of Renal Failure. Grune and Stratton New York 1955,
14. Rényi-Vámos, F.: Int. J. Urol. Nephrol. (Budapest). **3,** 151 (1971).
15. Rényi-Vámos, F., Babics, A.: Anuria. Akadémiai Kiadó Budapest und Pitman Medical, London 1972.
16. Tóth. Zs., Tus, L., Nagy, E.: Magy. Nőorv. L. (Budapest) **34,** 4 (1971).

Common Problems of Gynaecology, Obstetrics and Nephrology

By

M. Tóth, F. Rényi-Vámos and S. Csata

Some problems common to gynaecology, obstetrics and nephrology are discussed: 1) Acute renal failure in obstetrics and gynaecology; 2) Bilateral renocortical necrosis; 3) Pregnancy and ureteral infection.

Некоторые проблемы акушерства, гинекологии и смежной нефрологической области

М. ТОТ, Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ и Ш. ЧАТА

Авторами анализуются некоторые проблемы акушерства, гинекологии и смежной нефрологической области: 1. острая недостаточность почек в акушерстве и гинекологии, 2. двусторонний некроз коркового вещества почех, 3. беременность и инфекция мочевых путей.

Dr. Mihály Tóth
Dr. Ferenc Rényi-Vámos
Dr. Sándor Csata

1082 Budapest, Üllői út 78/b. Urológiai Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 261–267 (1973)

Selbstperfundierendes Herz-Lungen-Nieren-Präparat*

I. Allgemeine und enzymatische Beobachtungen während der Perfusion

Von

B. Török, I. Tóth und F. Largiadère

Forschungsabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik A, Kantonsspital, Zürich (Direktor: Prof. Å. Senning)

(Eingegangen: 28. Juni 1972)

An 19 selbstperfundierenden Herz-Lungen-Nieren-Präparaten wurden morphologische Veränderungen (Hämorrhagie, Oedem) beobachtet, hämodynamische Daten (Druck, Flow) sowie EKG registriert und die zeitabhängigen Veränderungen einiger Enzyme (CPK, GOT, GPT, LAP, LDH) bestimmt. Diese letzteren können auf die Zellschädigung der Organe der Präparate hinweisen. Mit der angewendeten Therapie (Heparin, Glukose, Insulin, ATP, Chlorpromazin und Verdünnung mit Perfudex) wurde nur eine Verbesserungstendenz festgestellt, obwohl sich die Veränderungen etwas später entwickelten.

Eine Vorbedingung der Organtransplantation ist die Erhaltung der Lebensfähigkeit des Spenderorgans bis zum Zeitpunkt der Transplantation. Die Autoperfusion stellt eine Preservationsmethode dar, bei welcher in einem künstlichen Milieu die physiologische Tätigkeit der Organe sowie ihre morphologische Struktur extrakorporal erhalten werden kann [5].

Hinsichtlich der Herz-Lungen-Präparate stammt das bekannteste Modell von Robicsek und Mitarb. [1, 3]. Mit einem solchen Präparat haben wir in früheren Versuchen [4] festgestellt, daß alle Herz-Lungen-Präparate binnen 6–8 Stunden zugrunde gehen. Der Grund ist — unter anderem — darin zu suchen, daß die im Blut erscheinenden und toxisch wirkenden Abbauprodukte aus dem isolierten Präparat nicht eliminiert werden können. Vermutlich kann in diesem Prozeß auch die fehlende Nierenfunktion eine Rolle spielen.

In den gegenwärtigen Experimenten haben wir versucht nachzuweisen, inwieweit eine an das Herz-Lungen-Präparat angeschlossene Niere die Funktion des komplexen Präparats zu beeinflussen vermag, bzw. welche Folge sie hinsichtlich der Enzymentgleisung hat.

* Mit Unterstützung der Roche-Studien-Stiftung, Basel/Schweiz.

Versuchsanordnung

Die Experimente wurden an 20—30 kg schweren Hunden durchgeführt. Zur Vorbereitung bekamen die Tiere durchschnittlich 1 g Combelen®, 5 g Polamivet® und 1 g Penthotal® i. v. Sodann wurden sie intubiert und mit Sauerstoff und Lachgas durch einen Engström-Respirator künstlich beatmet. Zusätzliche Verabreichung von Penthotal® und Succinylcholin erfolgte notwendigerweise auch i. v.

Das operative Vorgehen des Herz-Lungen-Nieren-Präparats stimmte im wesentlichen mit der Operation des Herz-Lungen-Präparats überein. Nachdem das vom Thorax

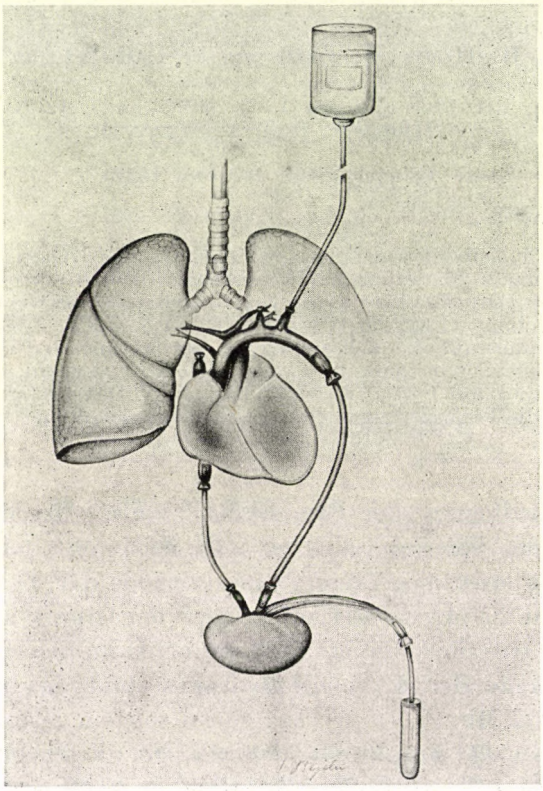


Abb. 1. Schematische Darstellung des Herz-Lungen-Nieren-Präparats

entfernte Herz-Lungen-Präparat funktionierte, haben wir aus dem vorher schon mit Heparin behandelten Hund die linke Niere herausgenommen. Der Aorta descendens-Stumpf wurde mit der A. renalis, die Vena renalis mit dem Stumpf der Vena cava inferior mit Hilfe je eines silikonisierten Kunststoffrohres in Verbindung gebracht. Das fertige Präparat ist schematisch in Abb. 1 zu sehen. Die Höhe des in die A. subclavia kanülierten Blutreservoirs setzt die Größe des diastolischen Blutdrucks fest, und die eigene Kontraktionskraft des Herzens liefert den systolischen Druck. Mit der Änderung der Höhe des Blutreservoirs konnte natürlich ein ganz abweichender Druck eingestellt werden. Die Oxygenisation des Blutes wurde durch die mit +15 mm Hg (positivem) und −5 mm Hg (negativem) Druck beatmeten Lungen gesichert.

Der Präparatkomplex lag zwischen 2 Plastikfolien auf der Oberfläche eines thermostabilisierten Wasserbades von 38 °C. Die Beatmung wurde auch weiterhin durch den Engström-Respirator mit Venturi-Druck besorgt.

Die Versuche wurden in 2 Gruppen eingeteilt:

a) In der Kontrollgruppe (9 Präparate) wurde — außer 0,2 ml/Stunde Heparin — keine zusätzliche Therapie durchgeführt. Das Präparat wurde mit Eigenblut (Vollblut) perfundiert. Dies erfolgt so, daß zunächst die Kanüle des Blutreservoirs an die A. subclavia angeschlossen wird, durch die das Blut allmählich abgezapft wird. Sobald das ganze Präparat fertig ist, steht uns ca. 1½—2 l eigenes Blut zur Verfügung.

b) Gruppe mit systematischer pharmazeutischer Unterstützung (10 Präparate). Bei diesen Versuchen wurde stündlich 0,2 ml Heparin, 0,5 g Glukose, 1 E Insulin, 5 mg Chlorpromazin, 5 mg ATP dem Autoperfusionsblut verabreicht; außerdem wurde die gesamte Blutmenge der isolierten Zirkulation mit ¼-Menge Perfudex® (Pharmacia Uppsala) verdünnt.

Die Präparatfunktion wurde in beiden Gruppen fortlaufend kontrolliert (EKG, Elektromanometrie, elektromagnetische Flowmessung). Serumenzyme (CPK, GOT, GPT, LAP, LDH) wurden stündlich bestimmt. Die gewonnene Urinmenge wurde gemessen.

Makroskopisch wurden die einzelnen Organe während der Selbstperfusion beobachtet, bei Versuchsende untersucht und Gewebsstücke (Herzmuskel, Lungen, Niere) zur Histologie entnommen.

Ergebnisse

Makroskopische Erscheinungen. Die Herzfrequenz differierte in unseren Fällen bei der angewendeten Temperatur von 38 °C zwischen 90—130 Pulsschlägen pro Minute. Das EKG ist in Abb. 2 ersichtlich. In beiden Gruppen können identische Veränderungen beobachtet werden. Am Herzen ist während Stunden keine strukturelle Änderung zu sehen. Es meldet sich später eine geringe, dann mittelmäßige Dilatation. Bei anschließender Eröffnung des Perikards kann am Anfang der Dilatation wahrgenommen werden, daß subepikardial sehr kleine, punktartige hämorrhagische Flecken entstehen, welche später in Zahl und Extension gleichfalls zunehmen. Charakteristische Prädilektionsstellen sind an der rechten Kammer die Ausflußbahn, der Conus pulmonalis, an der linken Kammer die Gegend der Herzspitze, im weiteren an

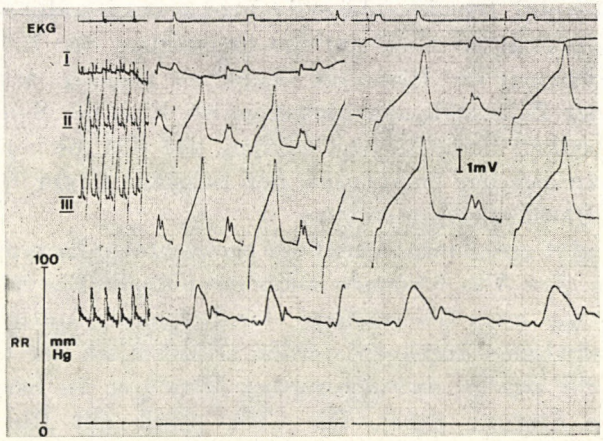


Abb. 2. EKG (I, II, III. Ableitung) und Blutdruck (88/64 mmHg, in der Aorta gemessen) eines Herz-Lungen-Nieren-Präparats

beiden Kammern der subepikardiale Verlauf der sekundären und tertiären Äste der Koronarien. Bei Versuchsende können die Blutungen auch subendokardial aufgefunden werden, in der rechten Kammer im allgemeinen extensiver als in der linken und hauptsächlich an den subendokardialen Oberflächen der Papillarmuskeln.

Zwischen den 2 Gruppen zeigte sich ein zeitabhängiger Unterschied. In den Präparaten mit pharmazeutischer Unterstützung traten die hämorrhagischen Flecken später ($1\frac{1}{2}-2$ Stunden) und etwas weniger extensiv auf.

Bei Versuchsende zeigten die Lungen in beiden Gruppen ein geringes oder mittelmäßiges Ödem, welches in der Beobachtungszeit (7—9 Stunden) aber nicht so extensiv war, als wenn es sich um eine Oxygenationsstörung gehandelt hätte.

Die technische Ausführung des Anschlusses der Niere und somit der Zirkulationsbeginn erfolgt etwa 15—20 Min. später, d. h. es besteht eine 15- bis 20minütige normotherme Pause von Seiten der Niere. Danach wird die Niere sofort rot; es wurde mit elektromagnetischem Flowmesser die Menge des durch die A. renalis strömenden Blutes bestimmt; diese ergab in unseren Fällen zwischen 35—37 Ml/Min. bei 90—100/65—70 mm Hg Blutdruck.

Nach zweistündiger Zirkulation konnte bereits ein allmählich auftretendes und zunehmendes Ödem festgestellt werden. Nach 7 Stunden konnte eine 35—60%ige ödembedingte Gewichtszunahme der Nieren gemessen werden. Die Niere sezernierte 0,1—0,25 ml/Stunde Urin. Dieser war anfangs immer hellgelb und durchsichtig, später von der vorhandenen Hämolyse abhängig leicht rötlich oder blutig. Am Versuchsende zeigten die Schnittflächen der Niere außer dem erwähnten Ödem keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen.

Blut und Enzyme. Das zirkulierende Blut ist in den extrakorporalen Systemen nicht stabil. Die allmähliche Anfärbung des stündlich zentrifugierten Plasmas mit Hämoglobin weist auf die Schädigung der Erythrozyten hin. Die Unvermeidbarkeit der Hämolyse beeinflußt zugleich den Wert der auf eine Organ- oder Zellschädigung hinweisenden Enzyme. Somit soll bei der Bewertung unbedingt berücksichtigt werden, daß sich die gewonnenen höheren Enzymwerte aus der Summation der Schädigung der Organe und der zirkulierenden Blutkörperchen ergeben.

Abb. 3 ergibt zusammenfassend die beobachteten Enzymveränderungen beider Gruppen. Aus Abb. 3 können somit der normale Enzymspiegel (waagerechte Linien) wie auch die während der Präparationstätigkeit erhaltenen Enzymspiegelzunahmen abgelesen werden. Hinsichtlich der GOT, GPT und LAP soll bemerkt werden, daß eine geringe Hämolyse des Serums bzw. Plasmas fast keine Störung ergibt. Die CPK wurde mit Rückwärtsreaktion bestimmt, welche bis 50 E als normal betrachtet werden kann; eine geringgradige Hämolyse bedeutet nur eine kleinere Störung. Hinsichtlich der LDH

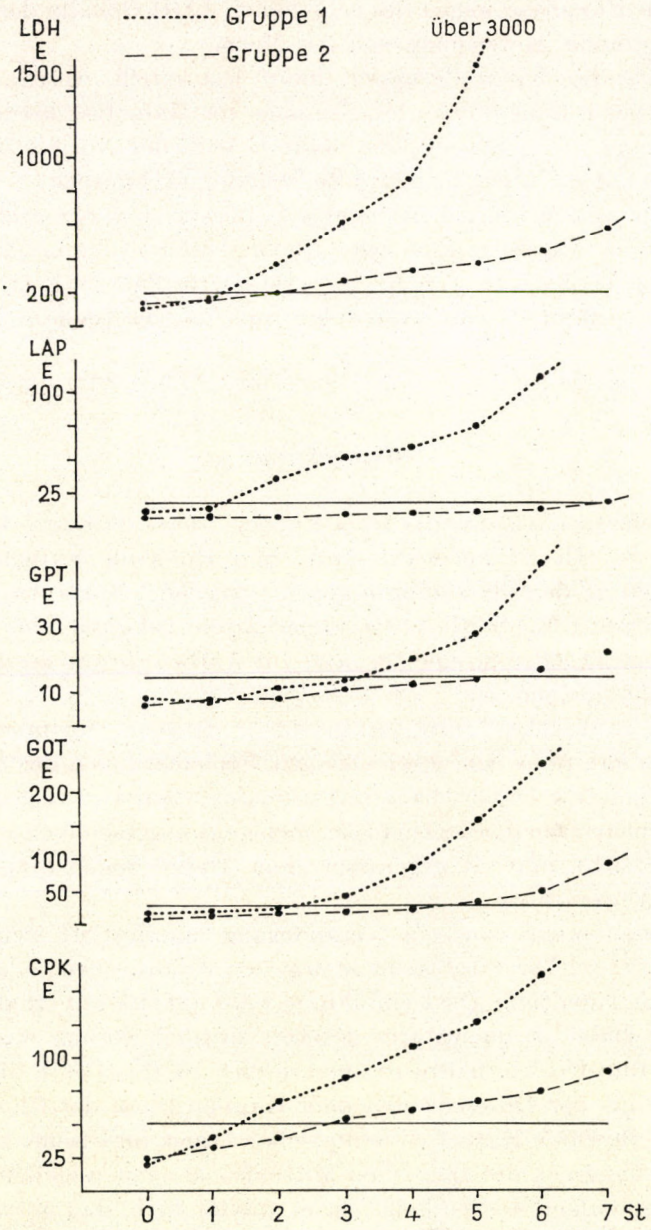


Abb. 3. Enzymwerte der Kontrollgruppe (punktierte Linien) und der Gruppe mit pharmazeutischer Unterstützung (gestrichelte Linien). Waagerechte Linien zeigen die obere Grenze der Norm

verursacht die Hämolyse wegen des sehr hohen LDH-Gehalts der Erythrozyten eine bedeutende Abweichung von der Norm.

Bezüglich der Kontrollgruppen kann festgestellt werden, daß jedes Enzym (punktierte Linien) nach 1½ Stunden, die Hämolyse berücksichtigend bzw. eingerechnet, — 2 Stunden die obere Grenze der Norm schon erreicht, was zweifellos auf die unvermeidbare Zellschädigung hinweist.

Die Präparate mit pharmazeutischer Unterstützung (gestrichelte Linien) zeigen identische Angaben. Eine wesentliche Differenz kann jedoch in den ersten Stunden beobachtet werden; die gesteigerte Zellschädigung zeigt sich 1½ – 2 Stunden später als in der Kontrollgruppe, und die Tendenz der Zunahme ist langsamer.

Besprechung

Unser selbstperfundierendes Herz-Lungen-Nieren-Präparat kann als eine Modifikation der Herz-Lungen-Präparats von Robicsek betrachtet werden. Durch Anwendung desselben könnte geprüft werden, ob das Anschließen der Niere ans Präparat hinsichtlich der dauerhaften Tätigkeit eine wesentliche Änderung bedeutet, oder als eine Methode zur Aufbewahrung der Niere zwecks Transplantation geeignet ist.

Obwohl zahlreiche Teilfragen in dieser Hinsicht ausführlich geklärt werden sollen, kann aus den gegenwärtigen Beobachtungen der Schluß gezogen werden, daß eine Organschädigung allmählich auftritt, welche durch die angewendete pharmazeutische Therapie höchstens aufgeschoben werden kann. In dieser Hinsicht gibt es gegenüber dem Herz-Lungen-Präparat keinen wesentlichen Unterschied.

Als einzige makroskopische Veränderung manifestiert sich immer ein Ödem an der Niere. Diese Tatsache ist mit den Erfahrungen bei anderen Perfusionsmethoden identisch. Die Urinbildung weist auf eine gut erhaltene Nierenfunktion hin. Diese ist quantitativ gesehen ziemlich gering, was wegen der vorliegenden Blutdruckverhältnisse verständlich ist (2). Der Filtrationsdruck der Niere ist mit der Differenz von dem Kapillardruck der Glomerula bzw. dem Druck in Bowman-Kapsel + osmotischen Druck im Plasma gleich. Nachdem der Kapillardruck des arteriellen Mitteldruckes mit ungefähr 30 mm Hg niedriger angenommen werden kann, ist es verständlich, daß unter 60 mm Hg kein Urin produziert wird. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig.

Jedenfalls kann nur durch ausgeführte Transplantationsversuche der Erfolg der kurzdauernden Präservation bewiesen werden. Von dieser Sicht aus wird auch das autoperfundierende Präparat das Problem der langdauernden (z. B. 24-stündigen) Organpräservation nicht lösen. Es ist möglich, daß

ein wesentliches Detoxikationsorgan, d. h. die Leber im Präparat fehlt. Sie könnte zur Homöostase, d. h. zur vollkommeneren biochemischen Blutstabilisierung beitragen.

Literatur

1. Robicsek, F., Sanger, P. W., Taylor, F. H.: Surgery **53,** 525 (1963).
2. Ruch, Th. C., Patton, H. D.: Physiology and Biophysics. Saunders Co., Philadelphia 1965.
3. Tam, W., Robicsek, F., Daughtery, H. K.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **58,** 879 (1969).
4. Török, B., Rőth, E., Szmolenszky, T.: Z. exp. Chir. **5,** 87 (1972).
5. Wildevuur, Ch. T. H., Kuipers, J. R. G.: Transplant. Proc. **3,** 643 (1971).

Dr. Béla Török, Dr. Imre Tóth } H-7643 Pécs, Kodály Z. u. 20. Kísérletes Sebészeti Intézet, Ungarn
Dr. Felix Largiadère; CH-8006 Zürich, Rämistrasse 100, Chirurgische Universitätsklinik A, Schweiz

Autoperfusing Heart—Lung—Kidney Preparation
I. General and Enzymatic Changes During Perfusion

By

B. Török, I. Tóth and F. Largiadère

In 19 autoperfusing heart—lung—kidney preparations the morphological changes (haemorrhage, oedema), the haemodynamic (pressure, flow) and ECG data were recorded and the activity of some enzymes (CPC, GOT, GPT, LAP, LDH) was estimated. The enzymatic changes might be indicative of cellular damages in the organs. Under the effect of the applied treatment (heparin, glucose, insulin, ATP, chlorpromazine) only a tendency to improvement was observed together with a certain delay in the development of the lesions.

Автоперфузионный сердечно-легочно-почечный препарат V. Общие и ферментативные изменения во время перфузии

Б. Тёрёк, И. Тот и Ф. Ларгиадере

Авторы изучали на 19 сердечно-легочно-почечных препаратах морфологические изменения (геморрагии, отеки), регистрировали гемодинамические данные (давление, кровоток), а также ЭКГ, и определяли изменения во времени нескольких ферментов (глицерофосфориназа, трансаминаза щавелеуксусной кислоты, трансаминаза пировиноградной кислоты, лейцинаминопептидаза, лактатдегидрогеназа). Последние изменения могут указать на поражения клеточных органов. При помощи применяемой авторами терапии (гепарин, АТФ, глюкоза, инсулин, хлорпромазин и разведения с препаратом Перфудекс) была достигнута только тенденция улучшения и несколько более поздное развитие изменений.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 269—276 (1973)

Blood flow in the internal mammary artery: its estimation by serial radiography

By

GY. TEMES, I. TÓTH, O. SINKÓ, S. NAGY and B. TÖRÖK

Institute of Experimental Surgery (Director: Prof. B. TÖRÖK) and Second Department of Surgery (Director: Prof. T. KISS) of the University Medical School, Pécs, and Institute of Experimental Surgery (Director: Prof. G. PETRI), University Medical School, Szeged

(Received August 31, 1972)

Blood flow in the internal mammary artery was estimated from the spreading of contrast medium in serial angiography. The results were checked by means of an electromagnetic flowmeter. Analysis of the data indicated that with an intact circulation in the internal mammary artery, haemodynamic and flow changes following the injection of contrast medium have no effect on the determination's reliability except at very low flow rates.

The method might be helpful in assessment of clinical and experimental cardiac revascularization involving implantation (Vineberg's operation).

The reliable assessment of the success of cardiac revascularization operations involving implantations meets with difficulties. Postoperative examination of the patients (ECG with or without loading, laboratory tests, reduction of the postoperative dose of vasodilator drugs, partial or full restoration of the ability to work) might provide a general picture without being able to indicate how far the intervention was responsible for the eventual improvement. Comparison of the pre- and postoperative cine-angiographs and the angiograms of the vessels which have been implanted into the myocardium might provide a precise morphological picture of the changes caused by revascularization, but are inadequate for drawing functional conclusions.

We have applied the simple method of flow measurement based on the spreading of the X-ray contrast medium [4], to the quantitative determination of blood flow in the internal mammary artery. Though these studies were performed in animal experiments, we believe the method to be useful in clinical practice.

Method

Twenty adult mongrel dogs of 10 to 20 kg body weight were used in the experiments. After intramuscular pretreatment with a promethazine—pethidine—dihydroergotoxin cocktail the dogs were anaesthetized with intravenous barbiturate and intratracheally with an $O_2 + N_2O$ gas mixture.

Arterial blood pressure was measured electromanometrically by a Statham transducer through a catheter passed from the femoral artery into the aortic arch. The results were recorded continuously.

a) *Angiographic flow estimation*

The brachial artery was exposed through a few cm long incision on the medial surface of the left foreleg through which a cardiac catheter was introduced into the subclavian artery under the control of a Siemens surgical image amplifier. The tip of the catheter rested 2 to 2.5 cm centrally from the orifice of the internal mammary artery (this was later confirmed by palpation in the course of thoracotomy). Next, 20 ml of iodamide was injected under high pressure and in the meantime serial radiographs were taken of the chest of the animal in the right oblique anterior position with an Odelca 70 camera connected with a Tridoros 4 X-ray apparatus, at a rate of 4 pictures per second (Fig. 1).

The first step in the calculations was to determine the volume of the mammary section under investigation. The section extended always from the origin to the 6th rib. For the calculation of its volume, the true dimensions of the artery had to be determined. For this reason the angiographic film strip was placed under a simple enlarger and magnification was increased till the width of the catheter shadow agreed within 0.1 mm accuracy with its previously measured diameter. Since the catheter in the subclavian artery lies in the same plane as the internal mammary artery, at that magnification the arterial shadow could be accepted as the true dimension. Now the projection of the internal mammary artery was divided in accordance with its curvature into several straight sections identical in diameter. After having measured the width of the projections of the artery over each section, as well as the length of the sections, the volume of each section was calculated. The sum of the volumes obtained in this manner gives the volume of the artery.

Subsequently, on the angiographic film strip we had to find the first picture in which the contrast medium had reached the orifice of the internal mammary artery and the one in which the blood column mixed with contrast medium had reached the 6th rib. Since the pictures were taken at 0.25 sec intervals, by simply counting them the time required for the contrast material to pass through the artery could be calculated with 0.25 sec accuracy. From the volume of the section of the artery and the time required for the blood to pass through it the flow rate was obtained in ml/min.

b) *Electromagnetic flow measurement*

The chest was opened in the 4th intercostal space and the head of an electromagnetic flowmeter was placed on the initial section of the left internal mammary artery. The head was connected with a Caroline Electromagnetic Flowmeter which recorded the average flow in the internal mammary artery. Aortic pressure was recorded simultaneously by a Beckman Dynograph.

The flow transducers were calibrated at the end of each experiment. The distal section of the internal mammary artery was transected and a cannula fixed into its lumen. The blood flowing out through the cannula was collected for 30 sec and the flow was recorded at the same time by means of the flowmeter transducer placed on the proximal section of the artery. The measured and recorded values furnished the factor for the calculations.

After determination of the flow rate in the intact internal mammary artery, 20 ml of physiological saline, then the animal's own blood and iodamide were injected manually under high pressure. The temperature of all three solutions was 37 °C. During and after the injection, mean flow in the mammary artery and aortic pressure were recorded.

Results

In ten dogs, mean flow in the internal mammary artery was 23.6 ml/min (between 16.9 and 36.4 ml/min) as calculated by the angiographic method. The electromagnetic determination gave a mean flow rate of 21.0 ml/min

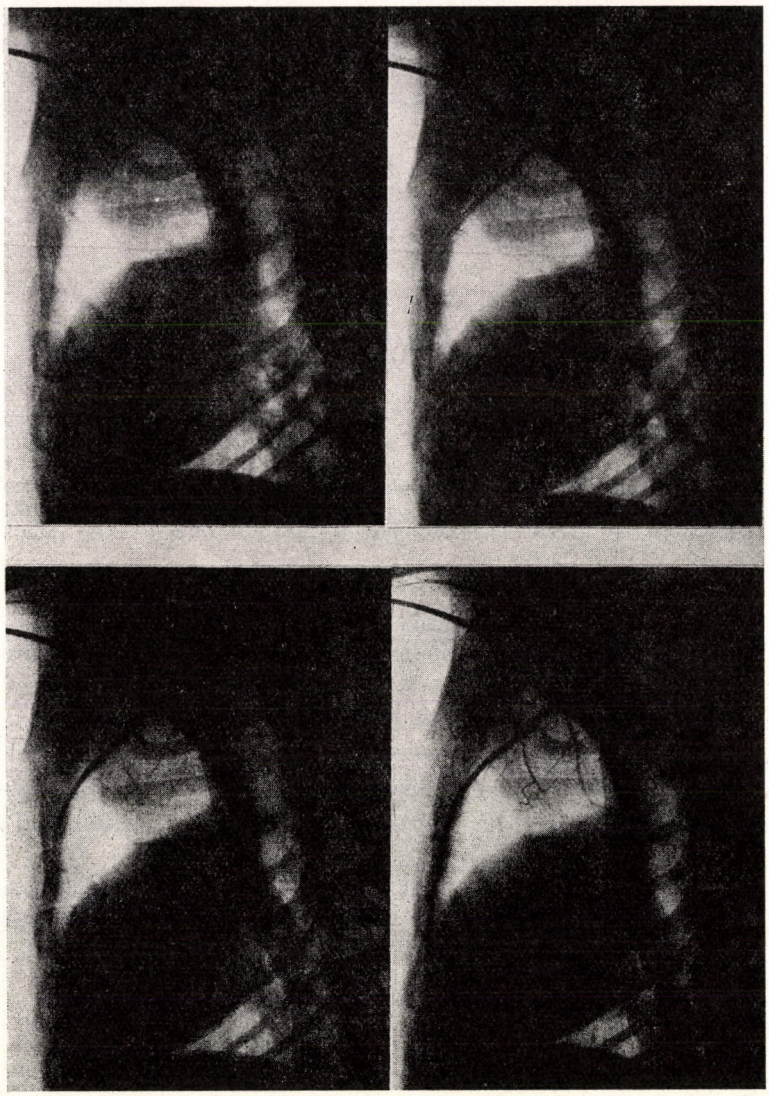


FIG. 1. Passage of contrast medium injected into the subclavian artery through the internal mammary artery. The time interval between pictures 1 and 4 was 1.5 seconds

(between 16.5 and 34.0 ml/min). There was a fair parallelism between flow rate and body weight. Mean blood pressure with the closed chest was 127 mm Hg (between 110 and 150 mm Hg) and during electromagnetic determination, 117 mm Hg (between 100 and 135 mm Hg).

In order to assess the changes in blood pressure observed during and after the injection of the contrast medium aortic pressure and mammary flow were recorded simultaneously during and after the injection of various solutions.

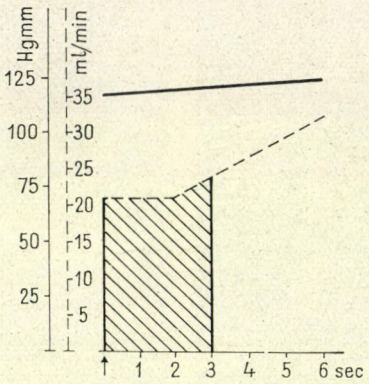


FIG. 2. Aortic pressure (———) and blood flow in the internal mammary artery (--------) after the injection of 20 ml of physiological saline into the subclavian artery. The dashed line is the maximum time interval required by the contrast medium to travel through the internal mammary artery with intact circulation and also shows the changes in flow during this period. The angiographic pictures used in the calculation of flow were taken within the 3 second interval, so that later changes in flow did not affect the calculations

Injection of 20 ml of physiological saline of 37 °C temperature into the subclavian artery caused a 54 % mean increase in flow in 6 sec, while blood pressure rose by about 5 to 15 mm Hg. Flow rate and blood pressure were normalized in a few seconds. Next, 20 ml of blood was let through the catheter and then led back into the subclavian artery. Reinjection of the blood was accompanied by a somewhat more protracted (lasting 10 sec. on the average) and more moderate (25 % on the average) increase of flow while blood pressure increased by 5 to 10 mm Hg (Fig. 3).

Figs 2, 3 and 4 show that after the injection of any of the solutions, blood pressure begins to rise immediately, but the change in flow rate is delayed by some seconds.

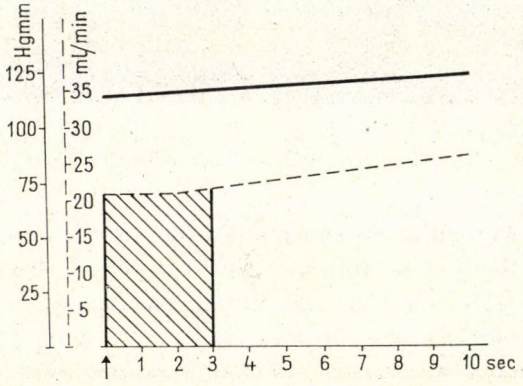


FIG. 3. Blood pressure and mammary flow after the injection into the subclavian artery of 20 ml of the animal's own blood. Pressure begins to rise instantaneously, while the rise in flow is delayed by about 2 seconds. Symbols: as in Fig. 2

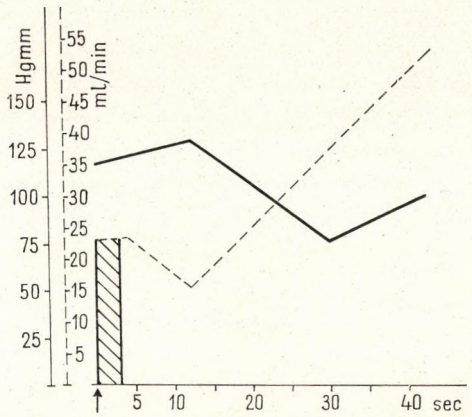


FIG. 4. Changes in pressure and flow conditions after the injection of 20 ml of iodamide. Initial pressure rise is followed by a marked decrease which is normalized after 1 to 2 minutes. Changes in flow conditions within the internal mammary artery indicate a decrease which might influence the reliability calculations not earlier than 5 seconds after injection. Symbols: as in Fig. 2

Injection of the contrast medium had an interesting effect. Twenty ml of iodamide of 37 °C temperature, administered after the normalization of blood pressure and flow, caused after a delay of 2 sec. a slight increase in flow followed after a few seconds by a gradual decrease in flow. The mean decrease amounted to 34% and reached its maximum in the 12th second after injection when blood pressure was 5 to 15 mm Hg higher than its initial value. The process was then reversed and an almost 50% drop in blood pressure was accompanied by a lasting 131% increase in flow, reaching its maximum 42 seconds after the beginning of injection (Fig. 4).

Discussion

Both KAY et al. [2] and DART and his team [1] applied angiography for estimating blood flow in the implanted internal mammary artery. In more than one respect their methods were similar to that used by us.

KAY et al. placed the catheter introduced through the brachial artery into the orifice of the mammary artery and injected a standard volume of contrast medium under constant pressure. Their method of determination of the cine-angiographic magnification was rather cumbersome and involved many sources of error. Though there was a good agreement between the calculated flow rate and that obtained by means of the electromagnetic flowmeter, their data refer to one single dog experiment.

DART et al. [2] studied nine dogs which had been subjected to Vineberg's operation. They too introduced the catheter through the brachial artery, and the tip had four different positions: 1. wedged into the internal mammary artery, 2. or lying in the proximal section of the vessel, 3. or at its origin, 4. or in the subclavian artery centrally from the origin of the mammary artery. Depending on the position of the catheter tip and on the injection pressure, the flowmeter placed on the implanted vessel indicated a 25 to 400% increase in flow. Mammary-coronary communications could be studied from the extent and intensity of the X-ray shadow of the coronary. The view of the marked artificial increase in flow after injection the authors themselves doubted the applicability of their method to the assessment of true flow in Vineberg implants.

We too have found earlier [3] that all positions of the catheter tip which tend to cause a considerable rise in the flow in the internal mammary artery during injection are liable to produce false results.

If the catheter tip is placed at an appropriate distance (about 2.5 mm) from the orifice of the internal mammary artery, the fluid injected by hand into the subclavian artery is unable to cause a substantial rise of pressure in the aortic arch. The 5 to 15 mm Hg increase in pressure observed during the injection of various fluids was not unequivocally accompanied by a corresponding rise of flow in the mammary artery. Only in the case of the indifferent re-injection of own blood was such a relationship observed. Injection of physiological saline caused only apparently a flow increase far beyond the rate of pressure increase, probably due to some effect related to the electromagnetic measurement of flow (not a higher quantity of blood, but more ions migrate through the senser).

The influence of the contrast medium on blood flow in the vascular section under investigation is a far more important problem. The temporary 34% mean decrease in flow after injection might mean that our calculations are liable to yield results lower than the real values. In the investigated internal mammary arteries with intact circulation the head of the blood column containing the contrast medium travelled in 1.5 to 3 seconds along the whole section. The drop in flow caused by iodamide, on the other hand, reached its maximum of 34% in 12 seconds, so that in the first few minutes the flow rate was practically unchanged. Hence the effects of the contrast medium on flow are outside the time interval used in angiographic calculations.

At a low flow rate, reducing effect of the contrast medium is distorting the result. In the dogs several months after the Vineberg-Sewell operation, blood flow in the implant was determined angiographically and in the case of definitely low flow values (2 to 4 ml/min) the head of the blood column containing the contrast medium was found to have travelled in 4 to 6 seconds through the implant. In this way iodamide causes an about 10% decrease in

flow, though this means only a 0.2 to 0.4 ml/min distortion of the results in the case of the above low flow values.

The reliability of measurement is primarily influenced by the determination of flow time. One of the important conditions here is the distinct appearance of the blood column carrying the contrast medium in the investigated section of the vessel which should not become blurred on its way. The prerequisites of this are a small distance between the catheter tip and the origin of the investigated vessel and a relatively large amount of contrast medium in countercurrent in the system. Provided these conditions are fulfilled, blood containing high quantities of contrast medium will appear suddenly in the investigated vascular section.

A moderate decrease of the exposure intervals might also add to the method's reliability. The frame rate used in cine-angiography is here unsuitable since it would ensure a minimum difference between the picture of the contrast medium appearing in the vessel. The optimum rate of taking pictures seems to be 10 pictures per second.

There is no great difference either in the individual cases or as regards averages, between the flow data we have obtained by means of two different methods. The discrepancy might be explained with the 10 mm Hg mean drop in blood pressure caused by thoracotomy, by an eventual vasospasm accompanying the exposure of the first section of the internal mammary artery, and by the intrathoracic pressure difference which might lead to a slight drop in internal mammary blood flow of the thoracotomized animals.

A simultaneous application of angiography and electromagnetic flow determination would undoubtedly offer a more reliable method of investigation. However, the synchronous application of the two methods — though they do not exclude each other — raises considerable technical difficulties.

In our experience, angiographic estimation of flow is an easy and simple method furnishing reliable values. It can be applied and repeated at different times both in human patients and experimental animals. Beyond the determination of flow in implanted and intact internal mammary arteries it can be used everywhere where blood flow in a vessel branching off some larger artery has to be measured.

References

1. Dart, C. H. jr., Yutaka Kato, Scott, S. M., Fish, R. G., Nelson, W. M., Takaro, T.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **59,** 117 (1970).
2. Kay, L. B., McLaughlin, E. E., Akio Suzuki: Amer. J. Cardiol. **22,** 235 (1968).
3. Temes, Gy., Tóth, I., Rőth, E., Török, B.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **13,** 13 (1972).
4. Temes, Gy., Tóth, I., Sinkó, O., Nagy, S., Török, B.: Acta chir. Acad. Sci. hung. (in press).

Bestimmung der Durchblutung der A. mammaria int. mit Hilfe von Serien-Röntgenaufnahmen

Von

GY. TEMES, I. TÓTH, O. SINKÓ, S. NAGY und B. TÖRÖK

Auf angiographischen Aufnahmen wurde durch Messung der Verbreitung des Kontrastmittels die Durchblutung der A. mammaria int. bestimmt. Zur Kontrolle diente die elektromagnetische Durchblutungsmessung. Die Analyse der ermittelten Angaben führte zur Feststellung, daß durch die nach Injizierung des Kontrastmittels einsetzenden hämodynamischen und Strömungsänderungen die Genauigkeit der Messung im Falle einer A. mammaria int. mit intaktem Kreislauf nicht beeinflußt wird. Die Verzerrung der Ergebnisse kann nur bei ganz niedrigen Strömungswerten erwartet werden.

Die Methode vermag zur objektiven postoperativen Bewertung der Implantations-Herzrevaskularisierung (VINEBERGsche Operation) sowohl in klinischer, als auch in experimenteller Beziehung eine Hilfe zu leisten.

Определение кровотока во внутренней артерии молочной железы при помощи серийных рентгенограмм

Д. ТЕМЕШ, И. ТОТ, О. ШИНКО, Ш. НАДЬ и В. ТЁРЁК

На серийных ангиографических рентгенограммах был определен кровоток в внутренней артерии молочной железы путем измерения распространения контрастного вещества. Для контроля служило измерение электромагнитного тока. Из анализа полученных данных можно сделать вывод, что в случае нормального кровотока во внутренней артерии молочной железы изменения гемодинамики и кровотока, наблюдаемые после впрыскивания контрастного вещества, не влияют на точность измерений. Искажения результатов можно ожидать только при акрйне низких величинах циркуляции.

Описанный метод может оказать помощь как в области клиники, так и при проведении экспериментов для обьективной послеоперационной оценки имплантационных операций по реваскуляризации сердца (операция Винеберга).

Dr. Gyula TEMES
Dr. Imre TÓTH
Dr. Bella TÖRÖK — H-7643 Pécs, Kodály Z. u. 20.
Dr. Ottó SINKÓ — H-7643 Pécs, Széchenyi tér 5. Hungary
Dr. Sándor NAGY — H-6720 Szeged, Pécsi u. 4. Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (3), pp. 277–286 (1973)

New method of hepatectomy for the study of the anhepatic state

By

S. Karácsonyi, J. Faller, O. Alánt, K. Stekker and Mária Németh

First Department of Surgery (Director: Prof. P. Rubányi),
Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received September 7, 1972)

A method of hepatectomy involving the reconstruction of the inferior vena cava and of the portal vein, was worked out for the study of the anhepatic state.

A total of 18 dogs was hepatectomized; out of these 6 were given glucose plus sodium bicarbonate correction. These animals survived the operation for a maximum of 25 hours (mean, 19 hours). The other 12 dogs received no correction, their maximum survival was 5.5 hours (mean 3.5 hours). Data referring to circulation and metabolism were recorded and evaluated.

In the hepatectomized state, blood pressure decreased by 30%, cardiac output by 60% and peripheral vascular resistance showed a marked rise. This compensated state persisted for about 120 minutes, then marked metabolic acidosis developed. A rapid decrease of the blood sugar and fibrinogen levels and a significant and rapid increase of blood ammonia were characteristic of the early metabolic disorder in the hepatectomized state.

The anhepatic state after orthotopic liver transplantations raises many problems with respect to circulation and metabolism. We have discussed earlier [5, 6] certain problems of the circulatory disturbance and of the shift in the acid-base balance following functional hepatectomy. In the experiments to be described below the model of the anhepatic state was produced by ligation of the portal vein, the inferior vena cava and of the hepatic artery. The results suggested that from the anoxic liver substances influencing both metabolism and circulation may be released.

Some doubts arose as regards the extracorporal bypasses whose aim was to prevent congestion. The dimensions of these bypasses are determined by the diameter of the vessels and are, therefore, capable of transporting only a given volume of blood.

To clarify more precisely the findings related to the anhepatic state, a method of hepatectomy was worked out with a dual purpose:

1) to remove the anoxic liver from the organism;

2) to reconstruct the venous system in a manner to ensure an undisturbed circulation during and after the operation.

Of the known methods of hepatectomy [2, 3, 8, 12, 13] we started from that of MARKOWITZ [10] and by its modification we worked out a surgical procedure. It had to be rapid, not to give rise to congestion and to ensure a survival of several hours.

Material and methods

Eighteen mongrel dogs of both sexes with a body weight between 14 and 20 kg were used. Prior to the operation the animals were given 0.5 mg of atropine and 0.86 mg of heparin per kg body weight. Anaesthesia was introduced with methohexital and maintained with N_2O+O_2. During operation the animals were ventilated with a respirator. Arterial blood pressure was recorded by means of the mercury manometer. Cardiac output was determined by thermo-dilution technique prior to operation, and during the operation after splenectomy, and then every 30 minutes after hepatectomy. Before the operation and after hepatectomy 30 ml samples of blood were taken for laboratory tests at one hour intervals. Standard bicarbonate values were determined with the Astrup apparatus.

Six of the eighteen dogs received an infusion of 0.5 g per kg of glucose and the necessary amount of 4.2% sodium bicarbonate during and after the operation. Twelve dogs were given no treatment either during or after the operation. After hepatectomy the dogs were placed into metabolism cages.

Operation technique

The abdominal cavity was entered through a midline incision. To achieve splanchnic decompression, a polyethylene tube 5 mm in diameter was passed into the left external jugular vein and its other end into the lineal vein and the spleen was removed. At the porta hepatis, the common duct and the hepatic artery were cut between double ligations, the portal vein was clamped and transected at the height of the bifurcation. This point of time was regarded as the beginning of the anhepatic phase. The applied bypass prevented the development of intestinal congestion.

Next, the hepatic ligaments were severed. The subhepatic section of the inferior vena cava was clamped above the inflow orifice of the suprarenal vein and the suprahepatic section of the vena cava was compressed with a Satinsky forceps. The subhepatic section of the inferior vena cava was incised almost transversally near to the organ and a Tygon tube of 9.5 mm internal diameter was pushed up through the opening as far as the closed forceps. The tube was then filled with physiological saline, its end closed between the fingers and, after release of the forceps, pushed up above the diaphragm. The Satinsky forceps was locked again whereby the Tygon tube together with the vein was fixed and closed. The lower end of the tube was inserted into the inferior vena cava below the opening and fixed by ligation after which the two clamps on the inferior vena cava could be removed. The thread round the inferior vena cava above the liver was tied and thus the sub- and supra-hepatic sections of the vena cava were interrupted for about 2 to 3 minutes after which the liver was removed within 3 to 5 minutes. In the final stage of the operation a portacaval shunt was created by end to side sutures, then the splenojugular bypass was eliminated (Fig. 1).

After haemostasis the abdominal cavity was closed. The entire operation took 35 to 40 minutes, not including the time needed for opening and closing the abdominal cavity.

Results

Of the six animals which had received correction treatment, the survival time was noted. In the 12 animals which received no glucose and sodium

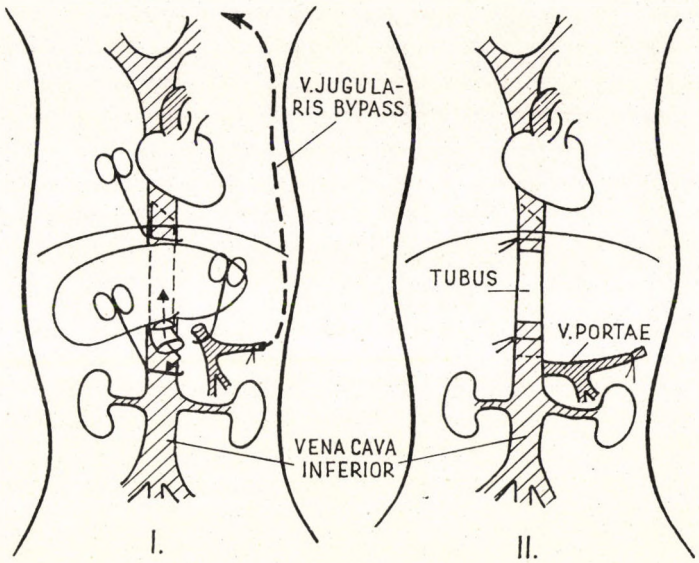


FIG. 1

bicarbonate correction, the circulatory and laboratory findings were evaluated and plotted. All animals were awake 30 minutes after the end of anaesthesia.

The six dogs which received glucose and sodium bicarbonate correction soon regained their mobility and reacted adequately to environmental influences. Behaviour and movements of the dogs in the metabolism cages remained unchanged for 10 hours. Discontinuation of the glucose infusion or a lower drip rate led to somnolence which however was reversible in the first 16 hours. After 18 to 20 hours a comatose state developed which gradually became profound and the animals died. In this group the longest survival was 25 hours (one dog), while of the other dogs one survived for 22, two for 20, one for 16 and one for 14 hours. Mean survival was 19 hours.

The twelve animals which had been given no correction, were given to drink some water in the first one to three hours. After the third hour the dogs often retched during drinking and vomited a little. In the 4th hour they displayed seizures which at the beginning lasted one or two seconds, but later were of longer duration. At the end of the 4th hour deep coma developed. The longest survival in this group was 5.5 hours (3 animals), while the other animals died between the 2.5th and 4th hour. Mean survival period was 3.5 hours.

The animals were dissected immediately after death. In the abdominal cavity of those which died within 5 hours an average of 150 to 200 ml of blood was found, while there was about 500 to 600 ml of blood in the abdominal cavity of dogs which survived the hepatectomy by 20 hours. Fatal haemorrhage

from the portacaval anastomosis was observed in one case. No thrombotic occlusion occurred either in the Tygon tube or in the portacaval anastomosis.

Data for pulse rate, mean arterial pressure, cardiac output and peripheral resistance are shown in Fig. 2 (a, b, c, d).

Figure 2 shows the effect of intervention on arterial blood pressure. Splenectomy caused a minor rise, ligation and section of the portal structures induced a 40% decrease in blood pressure in the first 15 minutes. After the introduction of the Tygon tube and removal of the liver, blood pressure gradually rose. After preparation and opening of the portacaval shunt, blood pressure stabilized at a level 30% lower than the pre-operative one. After the 90th minute, blood pressure again decreased gradually and at the end of the 3rd hour it was 50% of that measured prior to operation (b).

After splenectomy and isolation of the afferent vessels of the liver, cardiac output dropped by almost 40% and after hepatectomy by further 10 to 15%. There was no further change in cardiac output which became, however, immeasurable immediately before death (c).

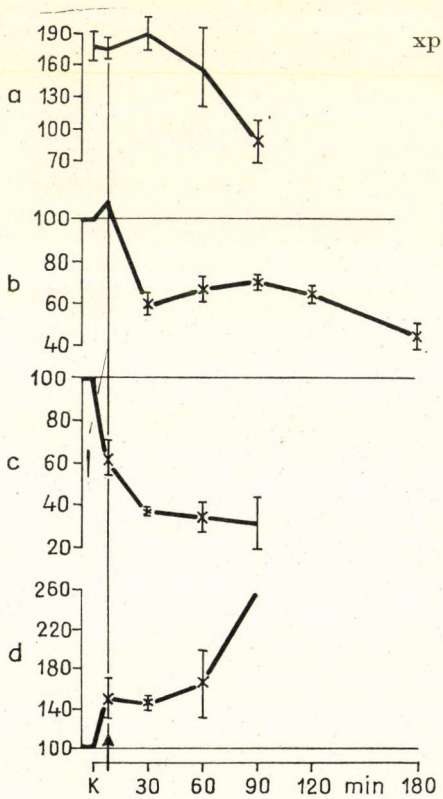


FIG. 2

In the first 30 minutes of the anhepatic state, peripheral resistance was moderately low, but rose rapidly from the 60th minute onward (d).

In the second hour after hepatectomy, moderate bradycardia developed which immediately before death became pronounced (a).

The important laboratory findings related to the anhepatic state are summed up in Figs 3 (a, b, c) and 4 (a, b).

The decrease in standard bicarbonate in arterial blood indicated a rapidly developing metabolic acidosis (a).

Blood sugar dropped by 30% at the end of the first hour and by 50% at the end of the second hour, and remained at this level in the later part of the experiment (b).

The blood ammonia level rose steeply in the first hour after hepatectomy and progressed evenly up to the end of the second hour. No characteristic change was observed in NPN (c).

The serum protein level dropped by roughly 1 g per 100 ml in the first hour and remained at this level till the end of the second hour, after which it slowly decreased. Electrophoresis showed no characteristic shift in the protein fractions (Fig. 4a).

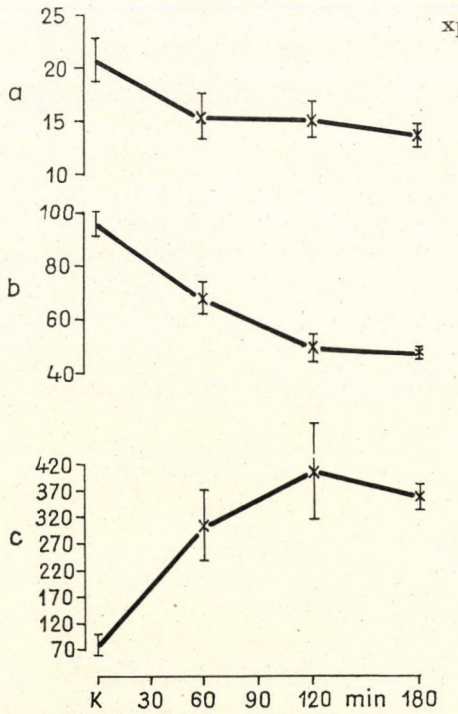


FIG. 3

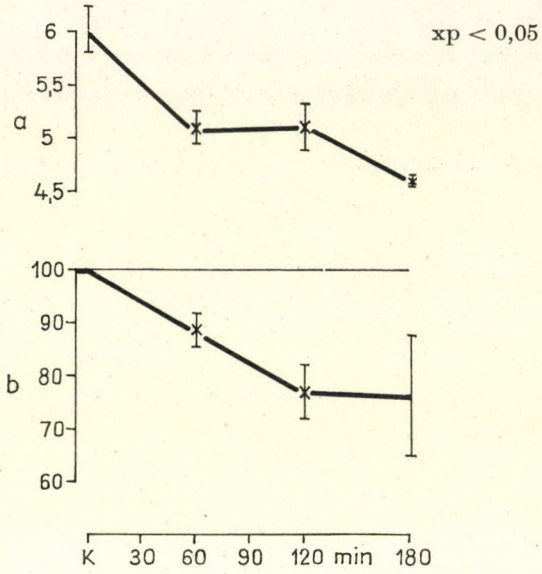


FIG. 4

The fibrinogen level showed a 15% drop by the end of the first and a 25% drop by the end of the second hour. But for a significant scattering, this value did not change much up to the 180th minute (Fig. 4b).

The laboratory tests performed in the 1st to 5th hour following hepatectomy furnished the following results (not included in the Figures). Serum bilirubin: no change; serum cholesterol, contrary to expectation, did not decrease. Transaminase activity increased evenly, alkaline phosphatase showed a rising tendency within normal limits. The haematocrit readings indicated an increasing haemoconcentration.

Of the serum electrolytes, the potassium level dropped by almost 1 mEq in the 90 minutes of the anhepatic period. Later, the rate of decrease was slower and at the end of the 3rd hour the potassium level was only 1.5 mEq less than in the control period.

Discussion

In orthotopic liver transplantation, the anhepatic state induces changes in circulation and metabolism. Knowledge of these changes is highly important for the success of liver transplantation.

Several methods of hepatectomy have been worked out for the study of the anhepatic state. Most experiments were based on the application of a T-tube made of glass or some other rigid material. The portal vein was fitted

into the side-branch of the tube which ensured the continuity of the inferior vena cava. The main drawback of the method was the difficulty of removing air from the tube and fitting the latter into the veins [8, 11].

Another method involved a bridging by the tube of the supra- and subhepatic sections of the inferior vena cava, completed with an Eck's fistula. Here again, air embolism and portal congestion during the operation are the most frequent complications [10].

FRANK in 1952 [3] performed hepatectomy with a maintenance of the continuity of the vena cava. This method eliminates air embolism, but temporary congestion might occur. STARZL removes the liver after side-to-side portacaval anastomosis, while the vena cava is preserved. To reduce interoperative losses and to prolong postoperative survival, this method was modified by the creation of an extracorporeal femorojugular bypass [13,14]. The longest survival period so far achieved was ensured by this method, using continuous glucose plus sodium bicarbonate correction and transfusions of fresh blood. Technically the procedure is cumbersome and during the operation temporary portal congestion may develop.

A method has been described [2] in which the inferior vena cava is resected together with the liver and the continuity of the vessel is restored by end-to-end anastomosis of the supra- and subhepatic vena cava stumps.

Our procedure is a modification of MARKOWITZ's [10] method, inasmuch as the rigid glass or plastic tube is replaced by a soft easily clamped Tygon tube and an end-to-side portacaval shunt is prepared. These measures are sufficient for preventing air embolism, while the spleno-jugular bypass eliminates the possibility of temporary congestion in the splanchnic area.

Applying adequate measures of correction, favourable survival was achieved in six animals (mean survival 19, maximum 25, hours). This has convinced us of the suitability of our method for the study of the anhepatic state.

The operation was performed without correction measures in twelve dogs and the parameters of circulation and metabolism were evaluated. The correction of acidosis would have interfered with the actual changes characteristic of the anhepatic state.

The experiments showed that in the anhepatic state arterial blood pressure was about 30% less than in the control period despite the reconstruction of the venous system.

A moderate bradycardia, often mentioned in the literature, was observed 2 hours after hepatectomy. Cardiac output decreased more than arterial blood pressure did which means that the comparatively higher blood pressure was a result of an increase in peripheral resistance. The hepatectomized organism could maintain this compensation for two hours. Later, increasing hypoxia, gradually developing metabolic acidosis and hypoglycaemia led to the failure of circulation [15].

The anhepatic state is accompanied by chemical changes which too contribute to the deterioration of circulation (Fig. 3). The development of acidosis has been discussed earlier [5].

Several authors claimed that splanchnic congestion is associated with significant acidosis. Other data, including our own observations, indicate that the loss of liver parenchyma leads to metabolic acidosis even without congestion, but the development of acidosis is beyond any doubt enhanced by congestion.

Hypoglycaemia is a well known symptom in the anhepatic animal [9]. In the first hour following hepatectomy, the blood sugar level dropped by 30%, in the second hour by 50%. The decrease could be prevented by the infusion of 0.50 g per kg body weight per hour of glucose and survival could considerably be prolonged by this measure. In our experiments, mean survival without glucose was 3.5 hours, while in the group given continuous glucose plus sodium bicarbonate correction, it was 19 hours.

The serum total protein level decreased by almost 1 g per 100 ml in the first hour and by another 1 g by the 5th hour after operation. No significant shift was observed in the electrophoretic values. The decrease in serum protein within such a short period is not likely to result solely from the removal of the liver; the surgical trauma and the loss of blood during operation might have been contributing factors. It is nevertheless certain that after hepatectomy the blood fibrinogen level decreases and this is partly responsible for the abnormal blood clotting in the anhepatic state [1].

The blood ammonia level is higher after hepatectomy, but despite its rapid rise consciousness of the animals was preserved in the beginning and deteriorated only later. Their disorientation could be prevented by continuous glucose infusion showing that the early confusion of the animals is not related to ammonia intoxication which however may contribute to the later comatose state.

Thus, the following findings seem to be characteristic of the anhepatic state achieved by the method developed by us.

1. In circulation, arterial blood pressure drops by 30%, cardiac output by 60% in the first 90 minutes, while peripheral resistance increases.

2. In metabolism, the rapidly developing acidosis and hypoglycaemia are the most important findings. Acidosis and hypoglycaemia cause a further deterioration of the circulation and metabolism. A decrease in the blood fibrinogen level is also characteristic of the anhepatic condition and contributes to the progressive clotting disturbance.

The blood ammonia level increases rapidly and might be one of the causes of the comatose state in the later stage.

References

1. Alánt, O., Karácsonyi, S., Faller, J., Szécsényi, A.: Magyar Seb. **25,** 6. (1972).
2. Alican, F., Mukadder, C., Keith, V.: Surgery **69,** 427 (1971).
3. Frank, H. A., Jacob, S. W.: Amer. J. Physiol. **168,** 156 (1952).
4. Freeman, S.: Amer. J. Physiol. **164,** 792 (1951).
5. Karácsonyi, S., Faller, J., Megyaszai, S., Szécsény, A.: Magy. Seb. **25,** 288 (1972).
6. Karácsonyi, S., Faller, J., Simó, G., Szécsény, A., Zsigmond, Gy., Kerényi, I., Kokas, P.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **13,** 141 (1972).
7. Kaulla, K. N., Kaye, H., Kaulla, R., Marchioro, T. L., Starzl, T. N.: Arch. Surg. **92,** 71 (1966).
8. Leveen, H. H., Lewis, L.: Ann. Surg. **139,** 195 (1954).
9. Macker, B., Mithoefer, J.: Amer. J. Physiol. **169,** 561 (1952).
10. Markowitz, J., Lotto, W., Archibald, J., Downie, H. G.: Arch. Surg. **64,** 766 (1952).
11. Markowitz, J., Yáter, W. M., Borows, W. H.: J. Lab. clin. Med. **18,** 1271 (1932/33).
12. Moore, F. D., Smith, L. L., Burnap, T. K.: Transplant. Bull. **6,** 103 (1959).
13. Starzl, T., Bernhard, V. M., Benvenuto, R., Cortes, N.: Surgery **46,** 880 (1959).
14. Starzl, T. E., Kaupp, H. A., Brock, D. R., Lazarus, R. E., Johnson, R. V.: Surg. Gynec. Obstet. **111,** 733 (1960).
15. Shorr, E., Zweifach, B. W., Furchgott, R.: Science **102,** 489 (1945).

Ein neues hepatektomisches Verfahren zur Untersuchung des anhepatischen Zustandes

Von

S. Karácsonyi, J. Faller, O. Alánt, K. Stekker und Mária Németh

Zur Untersuchung des anhepatischen Zustandes wurde durch entsprechende Rekonstruktion der V. cava inf. und der V. portae ein hepatektomisches Verfahren ausgearbeitet.

Das aus 18 hepatektomierten Hunden bestehende Versuchsmaterial wurde in zwei Gruppen geteilt: Bei 6 Tieren kam eine fortlaufende Glukose + Na-bikarbonat-Korrektion zur Anwendung; die Beobachtungen beschränkten sich auf die maximale Überlebenszeit, die 25 Stunden (durchschnittlich 19 Stunden) ausmachte. Bei den 12 Hunden, bei denen keine Korrektion vorgenommen wurde, belief sich die maximale Überlebenszeit auf 5,5 (im Durchschnitt 3,5) Stunden; bei dieser Gruppe wurden auch die charakteristischen Stoffwechsel- und Kreislaufparameter registriert.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Feststellungen: Im anhepatischen Zustand verminderte sich der arterielle Blutdruck um 30% und das Minutenvolumen um 60%, während der periphere Widerstand wesentlich anstieg. Diesen kompensierten Zustand vermag das hepatektomisierte Tier etwa 120 Minuten lang aufrecht zu erhalten. Gleichzeitig entwickelt sich metabolische Azidose; die frühe Stoffwechselstörung des hepatektomisierten Zustandes ist durch rasche Verminderung des Blutzucker- und Fibrinogenspiegels sowie durch eine bedeutende und beschleunigte Steigerung der Ammoniumkonzentration charakterisiert.

Новая методика произведения гепатектомии для изучения беспеченочного состояния

Ш. КАРАЧОНЬИ, Й. ФАЛЛЕР, О. АЛАНТ, К. ШТЕККЕР и М. НЕМЕТ

Для изучения беспеченочного состояния авторами была разработана новая методика гепатектомии с соответвующей реконструкцией нижней полой вены и воротной вены.

Гепатектомия была произведена у 18 собак. У 6 из них авторы применяли непрерывную коррекцию глюкозой и бикарбонатом натрия. У этих животных они следили только за максимальным временем выживания, которое составляло 25 часов (в среднем 19 часов). У 12 собак коррекции не проводилось. У них максимальное время выживания составляло 5,5 часов (в среднем 3,5 часов). У этих животных авторы зарегистрировали и оценивали данные кровообращения и характерные данные обмена веществ.

Было установлено, что после гепатектомии артериальное давление животных было на 30% меньше чем в норме. Минутный обьем понизился на 60% и периферическое сопротивление повысилось в значительной мере. Организм, лишенный печени, способен поддерживать такое компенсированное состояние приблизительно на протяжении 120 минут. Развился выраженный метаболический ацидоз. В состоянии после гепатектомии раннее расстройство обмена веществ характеризуется быстрым снижением уровня сахара в крови и фибриногена, а также значительным и быстрым повышением содержания аммония в крови.

Dr. Sándor KARÁCSONYI; 1082 Budapest, Üllői u. 78.
I. Sebészeti Klinika, Hungary

Recensiones

H. Baur

Der Wasser- und Elektrolythaushalt des Kranken

Ein Nachschlagwerk für die Praxis Anaesthesiologie und Wiederbelebung Vol. 65
Springer Verlag Berlin—Heidelberg—New York 1972. 221 Seiten mit 22 Abbildungen.
DM 48,—; US $ 15.30

Elektrolyttherapie bedeutet die Einschaltung des Arztes in die Umsätze (Bilanzen) des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Sie beginnt mit der Verordnung oder dem Verbot von Speisen und Getränken und erstreckt sich bis zur vollen Übernahme der Bilanzlenkung einschließlich der parenteralen Ernährung, der apparativen Beatmung und der Dialyse.

Das Ziel des vorliegenden Buches ist die Interprätation der praktischen Grundkenntnisse.

Das Buch gliedert sich in 5 Teile.

Im ersten Teil (»Die Rolle des Wasser-Elektrolythaushaltes im System der Krankheiten«) werden die Katastrophen im Wasser-Elektrolythaushalt, der laborative Teilzugang, die sog. Rechenregeln der Substitution nach Maß usw. erörtert.

Der zweite Teil (»Angewandte Bestandskunde des Wasser-Elektrolythaushaltes«) befaßt sich mit dem Wasserbestand des Menschen, dem Raummodell der Körperflüssigkeiten als Arbeitshilfe für die Diagnose und Therapie, der Partnerschaft von Wasser und Na^+ im extrazellulären Bereich, der Untersuchung zwischen Wasser- und Na^+—H_2O-Mangel, der synoptischen Darstellung der Überladung mit Wasser, Na^+ und Na^+—H_2O.

Der dritte Teil enthält die angewandte Bilanzkunde: Bilanzvorgänge, deckungspflichtige Umsätze, Bilanzmodell.

Im vierten, speziellen Teil sind die Fragen des Wassermangels, der Wasservergiftung, des Natrium- und Kaliummangels, der Salzvergiftung, der Kaliumintoxikation, der metabolischen bzw. respiratorischen Azidose und Alkalose vorzufinden.

Der fünfte Teil wird dem Prinzip der Prophylaxe und Therapie gewidmet: Übersicht der Indikationen, die Regeln der Anpassung der Prophylaxe und Therapie an das Prinzip des Wasser-Elektrolythaushaltes, die ärztliche Lenkung des gefährdeten Wasser-Elektrolythaushaltes werden erörtert.

Das Buch wird jedem, der sich mit Kranken beschäftigt, viele wertvolle Hinweise geben und zum unentbehrlichen Nachschlagwerk werden.

F. Rényi-Vámos

J. Brod

The Kidney

The Butterworth Group, London 1973. 740 pages. £ 28.00

It is 10 years that the author's monograph "Die Niere" has appeared. These 10 years saw such a tremendous development of all the branches of nephrology that the rewritten text practically constitutes a new book. A brief chapter on the microscopical and electron microscopical aspects of the kidney has been added. The knowledge of the function of the renal tubules has grown into such an extent that the corresponding chapters had completely to be rewritten and the discussion of proteinuria, renal hypertension, uraemia, acute and chronic dialysis and renal transplantation had to be newly conceived.

The book is divided in three parts.

Part One ("Physiology of the Kidney") explains the normal functioning of the kidney, and shows how its processes can be monitored, measured and regulated.

The second part ("Clinical Physiology and Pathology of the Kidney") serves as

a link between physiology and pathology, dealing with the pathogenesis of the most frequent symptoms of renal diseases (lines of approach to clinical problems in modern nephrology, properties of urine and changes in its composition, renal failure, renal hypertension, nephrotic syndrome).

Part Three ("Clinical Approach to Renal Diseases") presents a nosology of renal diseases based on pathogenesis (classification of renal diseases, disease states with primary involvement of glomerular function): benign cyclic proteinurias, renal changes in chronic heart failure, essential and renovascular hypertension, conditions with a primary involvement of glomerular function: renal amyloidosis, diabetic glomerulosclerosis, renal vein thrombosis, pure nephrosis, late gestosis. Glomerulonephritis, focal embolic nephritis, periarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, congenital anomalies of the kidneys, acute renal failure, hereditary and acquired metabolic disturbances of tubular function, nephrolithiasis, renal tumors etc.

Appendix 1 gives practical examples of important renal function tests.

Appendix 2 sets out specimen diets for renal patients.

This excellent book will be an essential reading for all physicians and physiologists and especially for nephrologists.

F. Rényi-Vámos

F. Bube und M. Sehrbundt

Transfusionsmedizin

Medizin und Technik

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart—New York 1972. 366 Seiten mit 53 Abbildungen DM 19,80

Die Transfusionsmedizin ist mit vielen Disziplinen eng verbunden. Spezielle Erfordernisse bei Operation mit der Herz-Lungen-Maschine, bei extrakorporaler Dialyse, bei Gerinnungsstörungen, bei Austauschtransfusionen Erwachsener oder Neugeborener erfordern im Rahmen des Klinikums einen bettennahen Transfusionsdienst.

Der erste Teil der Arbeit befaßt sich mit den menschlichen Blutgruppen: Entdeckung, Vererbung, Nachweis von Erythrozytenantigenen und Serumgruppen, Antikörpernachweisverfahren bei Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, Bluttransfusion und Blutgerinnung.

Der zweite Teil erörtert die Transfusionsvorbereitung: Spenderauswahl, Schutz des Empfängers vor Infektion, Kreuzprobe usw.

Der Titel des dritten Teiles ist Transfusion nach Maß.

Der vierte Teil enthält die Probleme des Transfusionszwischenfalles: Diagnostik, Klinik, Ursache, Therapie und Schäden.

Das Buch wird die notwendige enge Kooperation der Fachgebiete weiterhin fördern.

M. Pásztor

R. Lick und H. Schläfer

Unfallrettung

Medizin und Technik
F. K. Schattauer Verlag GMBH Medizin und Naturwissenschaften. Stuttgart 1973. 264 Seiten mit 314 Abbildungen. DM 58,—

Das vorliegende Buch ist aus der gemeinsamen Tätigkeit der Autoren beim Aufbau und im Einsatz des »Münchner Notarztdienstes« entstanden. Es erörtert die praktischen Erfahrungen des Zusammenwirkens von Unfallärzten und Feuerwehrtechnikern am Unfallort.

Die Arbeit gliedert sich in 3 Teile.

Der erste Teil (»Grundlagen der Unfallrettung«) befaßt sich mit den Problemen und Begriffen, mit den rechtlichen Grundlagen und der Organisation, Personal und Ausbildung, Fahrzeugen und Geräten, schließlich mit dem Nachrichtenwesen und Führungstechnik.

Der zweite Teil wird den ärztlichen Maßnahmen der Unfallrettung gewidmet: Wiederherstellung der Atmung, Herzaktion und des Kreislaufs, ferner mit den Maßnahmen zur Lebenssicherung und den speziellen Problemen der Erstversorgung.

Der dritte Teil enthält die Fragen der Praxis der Unfallrettung: Bau-, Kraftfahrzeug-, Flugzeug-, Elektro-, Strahlen-, Wasser-, Druckluft-, Berg-, Gruben, Seenotunfälle und sonstige Unfallereignisse.

Das Ziel des Buches ist, die verschiedenen Bereiche der Unfallrettung aus medizinischer wie aus technischer Sicht anzusprechen und den im aktiven Rettungsdienst Tätigen möglichst vielfältige Erfahrungen der Einsatzpraxis vermitteln.

J. Novák

M. Göthert

Die Sekretionsleistung des Nebennierenmarks unter dem Einfluß von Narkotika und Muskelrelaxantien

Anaesthesiologie und Wiederbelebung Vol. 70
Springer Verlag Berlin—Heidelberg—New York 1972.
89 Seiten mit 34 Abbildungen. DM 28,—; US $ 8,90

In der vorliegenden Arbeit wird — unter bewußter Beschränkung auf die Katecholaminsekretion aus dem Nebennierenmark — versucht, durch Gegenüberstellung der charakteristischen Einflüsse einer größeren Zahl von Narkotika und einiger Muskelrelaxantien auf die Katecholaminsekretion einen möglichst umfassenden Überblick über dieses Thema zu vermitteln.

Die Tierexperimente führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Neben Azetylcholin und Nikotin stimuliert auch Sukzinyldicholin die Katecholaminsekretion des Nebennierenmarks. Trimethaphan, Atropin sowie die Muskelrelaxantien Dimethyltubocurarin, Alcuronium und Pancuronium hemmen die sekretionssteigernde Azetylcholin-Wirkung.

2. Inactin besitzt schon in relativ niedrigen Konzentrationen einen deutlichen Hemmeffekt auf die sekretionssteigernde Azetylcholin-Wirkung. Epontol hemmt partiell sowohl die Azetylcholin-Stimulation als auch die Nikotin-Stimulation des Nebennierenmarks. Mit den Injektionsnarkotika Hexobarbital und Ketamin ließ sich keine Hemmung nachweisen.

3. Urethan führt zu einer deutlichen dosisabhängigen Steigerung der Katecholamin-Freisetzung.

4. Die in vivo-Experimente und Durchströmungsversuche sprechen dafür, daß die Neuroleptanalgesie keinen Einfluß auf die Funktion des Nebennierenmarks ausübt.

5. Während Äther-Narkose beim Meerschweinchen sinkt die Katecholamin-Konzentration in den Nebennieren deutlich ab, bei gleichzeitiger Zunahme der Noradrenalin-Konzentration im Herzen.

6. Chloroform verursacht eine direkte dosisabhängige Stimulation der Katecholamin-Freisetzung aus den isolierten Nebennieren.

7. Halothan und Methoxyfluran erhöhen weder in vivo noch in vitro die Katecholamin-Freisetzung aus den Nebennieren. Die Hemmung der Katecholamin-Freisetzung unter Halothan und Methoxyfluran besitzt in Anbetracht der Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen durch diese Substanzen eine protektive Funktion, die zu einer Herabsetzung der Arrhythmiegefahr führt.

Die experimentellen Untersuchungen und die Ergebnisse tragen zur Lösung des Problems bei, ob unter dem Einfluß verschiedener Narkoseverfahren die Katecholaminsekretion des Nebenierenmarks verändert wird.

M. Pásztor

W. Neef

Komplexe Lungendiagnostik

Atlas der röntgenologisch-endoskopischen Differentialdiagnose

Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1972. 300 Seiten mit 286 Abbildungen. M 128,70

Bronchologische Untersuchungen und bioptische Kontrollen haben die Diagnose der Lungenkrankheiten in letzter Zeit in einem bedeutenden Maße gefördert. Es ist daher geboten, die sich heute ergebenden Möglichkeiten einem breiten Kreis von Ärzten in einer synoptischen Schau anhand von eindrucksvollen Beispielen zu ermitteln.

Das Buch gliedert sich in zwei Teile.

In erstem Teil des Werkes werden Röntgenkriterien der einzelnen Erkrankungen (Entzündungen der intrathorakalen Atemorgane, Tuberkulose, Tumoren in Thoraxbereich, Pneumokoniosen, sonstige Lungenkrankheiten, Indikationsstellung für die diagnostischen Eingriffe im Thoraxbereich, Kontraindikationen, Methodik diagnostischer Eingriffe im Thoraxbereich, Bedeutung und Wertigkeit von Untersuchungsbefunden, Endophotographie) erörtert.

Der zweite Teil enthält die Kasuistik (bronchoskopisch diagnostizierbare Veränderungen, bronchographische oder durch Saugbiopsie diagnostizierbare Veränderung, perthorakal erreichbare Veränderungen).

Das Ziel des Buches besteht in der Darstellung des komplexen Einsatzes diagnostischer Möglichkeiten, die im Einzelfall in Anwendung gebracht werden müssen, um eine zuverlässige Diagnostik zu ermöglichen.

Das Buch bietet einem breiten Kreis von Interessenten einen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Lungendiagnostik.

S. Papp

R. F. Pitts

Physiologie der Niere und der Körperflüssigkeiten

Nach der 2. amerikanischen Auflage ins Deutsche übertragen.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1972. 372 Seiten mit 112 Abbildungen. DM 67,—

Vor mehr als 100 Jahren schrieb Claude Bernard, daß das Medium, in dem wir leben, das Blut und die Gewebsflüssigkeiten sind. Die Nieren spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Konzentration der Stoffwechselprodukte und des osmotischen Drucks, des Volumens und der Elektrolytzusammensetzung unseres inneren Milieus. Sie sind Organe, die Volumen und Zusammensetzung des inneren Flüssigkeitsmilieus regulieren, ihre exkretorische Funktion ist Teil ihrer regulatorischen Funktion. Im vorliegenden Buch werden die elementaren Nierenmechanismen beschrieben.

Die Monographie gliedert sich in 15 Kapitel, die die Anatomie, die glomeruläre und tubuläre Funktion, den Nierenkreislauf, die Puffermechanismen der Körpergewebe und der Körperflüssigkeiten, die renale Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts, die Nierenfunktionen bei Nierenkrankheiten, das urämische Syndrom und schließlich die Funktion der Harnableiter und der Harnblase erörtern.

Der Verfasser betont u. a., daß der hydrostatischer Druck ein proteinfreies Filtrat des Blutplasmas durch die Wände der glomerulären Kapillaren preßt. Albuminmoleküle, deren Durchmesser etwas kleiner ist als der Porendurchmesser, werden durch die vereinte Wirkung von sterischer, visköser und elektrischer Behinderung von der Filtration weitgehend ausgeschlossen. Die Mechanismen, die die wichtigsten Ionen der Extrazellularflüssigkeit resorbieren, haben eine Transportkapazität, die durch den Konzentrationsgradienten begrenzt wird, der zwischen Tubulusflüssigkeit und Blut in der Zeitspanne erzeugt werden kann, in der der Urin mit dem Tubulusepithel in Kontakt steht. Die Nierenvenen haben eine vasokonstriktorische Wirkung. Sie werden in Notfallsitua-

tionen aktiv und vermindern die Nierendurchblutung, so daß ein Teil des Blutes, das normalerweise die Nieren durchströmt, zu anderen lebenswichtigen Organen umgeleitet wird. Die Stabilisierung der Bikarbonatkonzentration im Blutplasma durch die Niere erfolgt im wesentlichen durch vollständige Resorption der in den Glomerula filtrierten Bikarbonatmengen, durch die Ausscheidung im Körper vorhandener Überschüsse und durch Wiederauffüllung eines verminderten Bikarbonatbestandes im Körper. Der Mechanismus der Blutvolumenregulation besteht aus Volumenrezeptoren, aus einem übergeordneten zentralen Mechanismus und aus einem renalen Effektormechanismus, der die Ausscheidung von Natrium steuert.

Das Buch wurde für Studenten und Assistenten geschrieben, aber darüber hinaus ist es auch Ärzten, Forschern und medizinischen Lehren zu Nutzen.

F. Rényi-Vámos

Der Harnstein

Herausgegeben von E. Hienzsch und H.-J. Schneider.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1973.
283 Seiten mit 100 Abbildungen. M 61,40

Auf etwa 300 Seiten wird von einer Reihe von Spezialisten auf dem Gebiet der Harnforschung und -behandlung die Problematik der Entstehung der Harnsteine, ihre Zusammensetzung, sowie die verschiedene Methoden der Analyse gründlich in Detail erörtert.

Hienzsch berichtet über den Harnstein als Endprodukt des Steinleidens (geographische Verbreitung, klimatische Einflüsse, Konstitution, Vererbung, Ernährung, Morbidität, Rolle der Harnwegsinfektion bei Steinbildung usw.).

Gasser u. Mitarb. versuchen das Problem der Harnsteingenese mit den prinzipiell dazu notwendingen Voraussetzungen in Relation zu bringen. Dabei wird das Ineinandergreifen der einzelnen Faktoren, wie Übersättigung, Kristallkeimbildung, Kristallwachstum und Aggregation, zusammen mit der Erhöhung der Ionenaktivitätsprodukte, Erniedrigung der kritischen Übersättigung und den Störungen im hydrodynamischen System ausführlich untersucht.

Anke und Hennig sind der Ansicht, daß bei allen Tieren Harnsteine vorkommen, die aufgrund anatomischer Besonderheiten von denen beim Menschen gefundenen abweichen können. Bei Schildkröten, Reptilien und Vögeln werden vorwiegend Steine aus Purinderivaten gefunden, während die Säugetiere alle vom Menschen her bekannten Steinarten bilden.

Schneider und Mitarb. geben ein Schema der Analyseverfahren für Harnsteine an, das als Grundlage für den Ablaufplan sowohl der Routineanalyse als auch der Forschungsanalyse gedacht ist.

Kollwitz faßt die Angaben der Beeinflussung des Harnsteines zusammen.

Timmermann und Kallistratos sind der Meinung, daß zur Ergänzung der operativen Nierensteintherapie ein klinisch anwendbares Verfahren der direkten chemischen Steinauflösung entwickelt werden kann. Seine Indikation betrifft u. a. vorwiegend Rezidivsteinbildung.

Křižek betrachtet die Zysteinsteinkrankheit als Modell einer Steinbildung aufgrund der ständigen Hyperexkretion der steinbildenden Substanz.

Das Werk stellt einen Beitrag zur Grundlagenforschung des Steinleidens dar.

D. Frang

E. Löhr, P. Mellin, G. Rodeck und J. W. Rohen

Atlas der urologischen Röntgendiagnostik

F. K. Schattauer Verlag Stuttgart 1972. 375 Seiten mit 198 Abbildungen. DM 168,—

Die Röntgendiagnostik der Harnorgane hat im Laufe ihrer Entwicklung Wandlungen durchgemacht, und vieles ist erst in letzter Zeit neu erkannt worden. Altbewährte Untersuchungsmethoden wurden verbessert und eine Reihe neuer Verfahren läßt Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege besser, früher und siche-

rer oder überhaupt erfassen. Zu den wichtigsten Neuerungen gehören die Angiographie sowie nuklearmedizinische Untersuchungen (Szintigraphie, Isotopennephrographie). Als Ergänzungsuntersuchung ist besonders die Lymphographie zu nennen. So kann festgestellt werden, daß die urologische Röntgendiagnostik sehr viel intensiver und erfolgreicher, jedoch auch komplizierter und aufwändiger geworden ist.

Das Buch gliedert sich in 9 Teile.

Im ersten Teil werden die Untersuchungsmethoden (Leerbild, Kontrastmitteluntersuchungen, Ausscheidungsurographie, retrogrades Pyelogramm, Zystogramm, Refluxprüfungen, Kavernosographie, Renovasographie, Lymphographie, Röntgenkinematographie usw.) erörtert.

Der zweite Teil enthält die Anomalien und Mißbildungen der Niere.

Der dritte Teil bespricht die Urolithiasis.

Der vierte Teil befaßt sich mit den Entzündungen der Nieren und des Ureters (aszendierende und hämatogene Entzündungsprozesse, Schrumpfniere, Ureterstenose, retroperitoneale Fibrose usw.).

Der fünfte Teil analysiert die Fragen der Aufdeckung bzw. das Ausschließen von Nierentumoren. Die Rolle der renalen Angiographie wird betont.

Den Gefäßerkrankungen der Niere wird ein separates Kapitel (sechster Teil) gewidmet, da die radiologische Diagnostik vaskulärer Prozesse an den Nieren nahezu ausschließlich auf angiographische Methoden angewiesen ist (Nierenagenesie, -aplasie, -hypoplasie, Schrumpfniere, atherosklerotische Prozesse, Nierenarterienstenose usw.).

Eine wichtige Rolle fällt der Röntgendiagnostik in der Traumatologie der Harnwege zu (siebenter Teil).

Im achten Teil sind die Fragen der Harnblase und Genitalien vorzufinden.

Im neunten Teil wird auf die Probleme der Urogenitaltuberkulose hingewiesen.

Die Aufgabe dieses ausgezeichneten Buches ist, die urologische Röntgendiagnostik dem praktisch tätigen Urologen und Radiologen übersichtlich darzustellen.

D. Frang

Uremia

International Conference on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. Edited by R. Kluthe, G. M. Berlyne and B. T. Burton. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 314 pages, 178 illustrations. DM 54,—, £ 8,0

This book summarizes the reports and discussions of the International Uremia Symposium in Freiburg, 1971.

The first part discusses the uraemic toxins. The studies of Cohen indicate that since denosine is an effective inhibitor of the ADP-induced platelet reaction, the possibility that the reaction of guanidine succinic acid and methionine may result in adenosine release may have a bearing on the role played by guanidine succinic acid in uraemia.

Hennemann et al. report that the uraemic patient is under the influence of the plasma methylguanidine concentration which causes a marked increase of sodium excretion in the rat. The results support the hypothesis that the enhanced fractional sodium excretion of uraemic toxaemia might at least partly be due to the uraemic retention product methyl guanidine.

The results of Bolte et al. show that in renal failure the intoxication acts directly on the cell membrane and is not merely mediated by electrolyte disturbances.

According to the results of Leber et al., uraemia leads to a decrease of microsomal mixed-function oxidation. The observed decrease of this oxidation is not due to a general microsomal damage but is a result of a specific influence on microsomal hydroxylases.

The second part deals with the organ system involvements. Reichenmiller et al. show that long-term haemodialysis, for eight hours twice weekly answers both clinical and neurological improvement after a 3 to 6 months period of further depression.

Ersiev reports that haemodialysis and peritoneal dialysis may improve the responsiveness of the bone marrow to whatever small amounts of erythropoietin the failing kidneys are still capable of producing. Through correcting platelet dysfunction, dialysis will also reduce bleeding tendency and blood loss.

Waenatz describes in a patient with chronic uraemia a reversible immunological deficiency state which may condition the acceptance of renal allografts, at least in the early post-operative phase.

The third part of the book discusses

renal function, water and electrolyte metabolism. KLÜTSCH et al. treated chronic uraemic patients with a combined potato-egg-diet and furosemide. This resulted in a prompt decrease of blood urea in 44% of patients.

The fourth part deals with amino acid metabolism. The experiments of GIORDANO et al. underline that, besides the eight essential amino acids, histidine and glycine are also necessary for haemoglobin synthesis in uraemia.

The fifth part contains some problems of carbohydrate, fat and protein metabolism. The data of HAMPERS et al. indicate that the disturbance of carbohydrate metabolism occurring in patients with renal failure is different from diabetes mellitus and will improve, but not become normal, on haemodialysis. It is unlikely that a single circulating dialyzable insulin antagonist should be present.

The mean features of albumin metabolism observed by BIANCHI et al. were a normal intravascular albumin mass; a marked reduction of the extravascular albumin pool; and a consequential reduction of total albumin pool.

The title of the sixth part is: "Absorption of Uremia Toxins in the Gut."

The seventh part describes the newer aspects of nutrition.

The last part deals with the low protein diets.

The highly instructive book is certain to command the interest of every nephrologist.

F. RÉNYI-VÁMOS

I. KOCH

Die medizinische Rehabilitation der Querschnittsgelähmten

VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1972. 141 Seiten mit 10 Abbildungen 17,50 M

Im vorliegenden Buch wurde der Versuch unternommen, die Erfahrungen einer 15jährigen Arbeit mit Querschnittsgelähmten in der Spezialabteilung Berlin-Buch zusammenzufassen und einen Überblick über die Möglichkeiten zu geben.

Die Monographie gliedert sich in zwei Teile.

Der erste Teil enthält die Definition des Begriffes Rehabilitation und Querschnittslähmung und einen Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Rehabilitation der Querschnittsgelähmten.

Im zweiten, speziellen Teil werden internationaler Stand der Rehabilitation, Komplikationen bei der Rehabilitation, Arbeitstherapie, Struktur der Abteilung usw. erörtert.

In den Schlußfolgerungen wird betont, daß unter Zugrundelegung der Tatsache, daß mit einer Zuwachsrate von 150 Querschnittsgelähmten gerechnet werden muß, werden 1980 mindestens 2000 Querschnittsgelähmte in der DDR leben. Bei Berücksichtigung der vorhandenen Bettenkapazität und der Arbeitskräftesituation muß das Problem von zwei Seiten angegangen werden: 1. Maßnahmen zur Verringerung der Anzahl frischer traumatischer Querschnittsgelähmter und 2. Maßnahmen zur optimalen Versorgung der Querschnittsgelähmten.

Das Buch ist eine Einführung in die Probleme der Querschnittsgelähmten. Es soll darüber hinaus die Einsicht vermitteln, daß die Spezialbehandlung des geschädigten Menschen ein unentbehrlicher Anteil auf dem Rehabilitationsweg ist.

A. SZILÁGYI

Å. Wåhlin, L. Westermark und A. van der Vliet

Intensivpflege — Intensivtherapie

Deutsche Ausgabe. Bearbeitet und herausgegeben von H. Goerke. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 223 Seiten und 69 Abbildungen. DM 48,—; US $ 15.30

Die Intensivpflege ist in den letzten Jahren eine der Voraussetzungen für die moderne, fortschrittliche Organisation der Krankenpflege geworden. Die Intensivtherapie ist jedoch eine teure Pflegeform. Das ist aber offenbar der Preis, der bezahlt werden muß, damit Schwerstkranken optimale chirurgische und medizinische Leistungen zugute kommen.

Im ersten Teil werden Verwaltung, Organisation usw. kurz besprochen. Es wird betont, daß nach einer unkomplizierten Operation mit einer Überwachungszeit von etwa 2 bis 4 Stunden zu rechnen ist. Auch Patienten mit Spinal- und Epiduralanästhesie, also mit klarem Bewußtsein, benötigen eine sorgfältige Überwachung. In einer offenen Wachstation dürfen keine infizierten Patienten behandelt werden, infizierte Kranke müssen isoliert werden.

Im zweiten Teil werden verschiedene Themen besprochen: akute Versorgung von Schwerkranken (Intubation, Messung des zentralen Venendrucks, Arterienkatheter, Herzstillstand usw.), wichtigste Überwachungs- und Behandlungsaufgaben in der Intensivpflege (Bewußtseinstörungen, Blutzirkulation, Atmung), spezielle Probleme bei langdauernd bewußtlosen oder schwerstkranken Patienten (Dekubitus, Parotitis usw.), besondere Gesichtspunkte bei der künstlichen Beatmung und Respiratorbeatmung, Gasaustausch und Säure-Basen-Gleichgewicht (Blutgasanalyse, Behandlung der Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes), Nahrungszufuhr usw.

Der dritte Teil enthält die speziellen Formen der Intensivpflege bei Trauma mit Schockgefahr und Fettemboliesyndrom, akuter Herzinsuffizienz, Vergiftungen, Wundstarrkrampf und Verbrennungen.

Abschließend sind 14 Beilagen vorzufinden: Entwurf einer Arbeitsanweisung für Intensivpflegepersonal, Inhalt des Bereitschaftsschrankes im Isolierzimmer usw.

Dieses ausgezeichnete Buch wurde in erster Linie für Medizinstundenten, Krankenschwestern und Verwaltungsangestellte geschrieben. Es wird aber auch bei der Ausbildung von Anästhesisten und Chirurgen gute Dienste leisten.

M. Pásztor

H. Landmann

Lungenkrankheiten durch Parasiten

Bibliothek für das Gesamtgebiet der Lungenkrankheiten. Bd. 104. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1972. 122 Seiten mit 64 Abbildungen. M 28,50

Mit dem Rückgang der Lungentuberkulose gewinnt die Differentialdiagnose der nichttuberkulotischen Lungenkrankheiten zunehmend an Bedeutung. Es ist bereits eine Selbstverständlichkeit geworden, bei jeder röntgenologischen Lungenverschattung einer Person über 40 Jahre an Karzinom zu denken und die entsprechenden Maßnahmen zur Klärung der Diagnose und die Therapie so schnell wie möglich einzuleiten. In besonderem Maße muß auch die Möglichkeit von parasitären Lungenerkrankungen erwogen werden.

Das Buch gliedert sich in vier Kapitel.

Im ersten Kapitel (»Lungenkrankheiten durch Parasiten mit bevorzugtem Sitz in der Lunge«) werden Paragonimiasis, Echinokokkose der Lunge, Pneumozystenpneumonie (interstitielle plasmazelluläre Pneumonie), Syngamosis der Lungen bzw. des Tracheobronchialbaums, Linguatulose (Pentastomiasis, Zungenwurmbefall) und Akariasis der Lungen erörtert. Das klinische Bild der Paragonimiasis der Lunge ist dem der Lungentuberkulose ähnlich.

Das zweite Kapitel (»Lungenkrankhei-

ten durch Parasiten mit Lungenpassage«) behandelt die Lungenveränderungen bei Askariasis, Strongyloidose und Filariose.

Das dritte Kapitel (»Lungenkrankheiten durch Beteiligung der Lunge an Parasitosen anderer Organe«) wird den Lungenkrankheiten bei Amöbiasis, Bilharziose, Trichinose, Zystizerkose, Oxyuriasis, Malaria und Toxoplasmose gewidmet.

Das vierte Kapitel befaßt sich mit den Fragen der tropischen Eosinophilie und der flüchtigen eosinophilen Lungeninfiltrate (LÖFFLER-Syndrom).

Kapitel 1—3 behandeln Epidemiologie, Parasitologie, Pathologie und Klinik der einzelnen Lungenkrankheiten. Es wurde die Frage gestellt, ob sich die aus tropischen Ländern eingeschleppten Parasitosen auch in europäischen Breitengraden weiter verbreiten können. Der Verfasser ist der Ansicht, daß selbst wenn übertragende Insekten oder Zwischenwirte anderer Tierklassen vorhanden wären, dafür keine Gefahr besteht, da eben einer der Hauptfaktoren, nämlich das tropische oder subtropische Klima im allgemeinen fehlen. Das vorliegende Buch wird dazu beitragen, die Kenntnisse über die Diagnostik und Klinik der Lungenparasitosen und der Lungenkrankheiten als Folge allgemeiner Parasitosen zu erweitern und so vertiefen, daß auch diese selteneren Krankheitsformen häufiger mit in die differentialdiagnotischen Überlegungen einbezogen werden.

I. HOLLÓ

F. SCHMID

Pädiatrische Radiologie

Ein Lehrbuch in 2 Bänden

Band 1: Stützgewebe—Zentralnervensystem—Syndrome
Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 580 Seiten mit 491 Abbildungen. DM 248,—

Der enge Kontakt zwischen klinischer Problematik und radiologischer Methodik hat in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts die Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgendiagnostik geprägt. In den letzten Jahrzehnten hat die Entwicklung der Technik durch ihren Aufwand einerseits und die Spezialisierung in der Medizin anderseits zu einer zunehmenden Trennung zwischen klinischer Medizin und radiologischer Diagnostik geführt. Dementsprechend liegen die Fortschritte mehr auf dem Gebiet der technischen Perfektion als in der Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten einer klinischradiologischen Synopsis.

Im ersten Teil des Werkes werden diagnostische Grundlagen, pathologische Grundprozesse, systematisierte und polytope Skelettprozesse (Bauplanaberrationen, Modellierungsanomalien, Strukturstörungen, chromosomale Aberrationen, endokrines System und Skeletentwicklung, Stoffwechselauswirkungen auf das wachsende Skelet usw.), topographisch-funktionelle Skeletabschnitte und Schädel (embryologische Entwicklung, Biologie des Schädelwachstums, Ossifikationsanomalien, Stoffwechselauswirkungen auf das Schädelskelet usw.) besprochen.

Der zweite Teil enthält die Fragen des Zentralnervensystems: Entwicklungsbiologie, röntgendiagnostische Grundlagen, Entwicklungsstörungen und Mißbildungen, infektionsbedingte Erkrankungen (Toxoplasmose, Zytomegalie, postvakzinale Enzephalitis, Hirnabszesse, Meningitiden usw.), Blutungen der Gehirnkonvexität, Tumoren, Weichteile.

Der dritte Teil befaßt sich mit Syndromen, die klinisch und radiologisch von Bedeutung sind. Sie dient einer leichten Orientierung auf diesem durch Eigennamen und viele Synonyma unübersichtlich gewordenen Gebiet. Die Synopsis der Syndrome ist in drei Spalten gesetzt; die erste Spalte enthält Begriff und Literaturhinweise, die zweite skizziert die klinische Leitsymptomatik, die dritte Spalte erfaßt die radiologischen Symptome.

Das Buch zeigt dem Kliniker den Weg zur radiologischen Symptomatologie und umgekehrt, dem Radiologen erleichtert er den Einblick in die klinische Problematik.

E. HAJÓS

Endemic Cretinism

Edited by B. S. Hetzel and P. O. D. Pharoah. Institute of Human Biology Papua-New Guinea 1971. 133 pages

The International Symposium which gave rise to this monograph, was held at the Institute of Human Biology, Goroka, Territory of Papua and New Guinea, in 1971.

The following subjects were discussed: 1. The criteria for the diagnosis of endemic cretinism. 2. The association of hypothyroidism and endemic cretinism. 3. Recommendations on the future programme of iodized oil administration in relation to endemic cretinism. 4. Suggestions for further research.

In summary it could be said that the conditions known as endemic cretinism may vary in its presenting features, the main division being between the neurological and the hypothyroid types. Endemic cretinism is geographically associated with endemic goitre and iodine deficiency. Endemic cretinism is manifested clinically by mental retardation and hearing loss together with disorders of gait and stance, spasticity or hypotonia and a squint. There is in addition involved a damage to the cerebral hemispheres, the 8th nerve system and the brain stem.

In the "Finale" it is stated that the Symposium on Endemic Cretinism has been an important event in the life of the young Institute of Human Biology in Goroka. The book provides a detailed critical survey of existing knowledge on the subject.

I. Holló

Spezielle pathologische Anatomie

Herausgeber: Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.

V. Becker

Bauchspeicheldrüse

(Inselapparat ausgenommen)

Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 586 Seiten mit 296 Abbildungen. DM 238,—

Die Bauchspeicheldrüse ist ein klassische Beobachtungsfeld der Histopathologie seit mehr als einem Jahrhundert. Die Dynamik der normalen, mehr noch der gestörten Sekretion konnte ebendort verhältnismäßig leicht vitalmikroskopisch demonstriert werden. Das Wechselspiel zwischen den kommunizierenden Gangsystemen für Galle und Bauchspeichel als Muster einer bilateralen »Synergide« hat zahlreiche Experimentatoren fasziniert.

Das Buch bespricht in einzelnen Kapiteln die topographische Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Physiologie, Entwicklungsfehler, zystische Pankreasfibrose, Statistik, Kreislaufstörungen, Begleitreaktionen des Pankreas bei anderartigen Erkrankungen, Betriebsstörungen, das Ödem, die verschiedenen Erscheinungsformen der Pankreatitis, die Parasiten, Geschwülste und Pankreastraumen. Der Anhang enthält das Leben ohne Pankreas, den Zustand nach Pankreatektomie, die Pankreastransplantation, die Probeexzision und die Biopsie des Pankreas.

Die akute und chronische Pankreatitis sowie die Pankreastumoren bilden die Schwerpunkte der Darstellung. Besonderer Wert wird auf die Schilderung der funktionellen und der gestaltlichen Beteilung der exokrinen Bauchspeicheldrüse an Allgemeinerkrankungen des Stoffwechsels, an Infektionskrankheiten, Tumorleiden und besonders an anderen Oberbaucherkrankungen gelegt. Die Kenntnis der Betriebsstörungen der Bauchspeicheldrüse durch unmittelbare, aber auch durch eine allgemeine Beeinflussung erlaubt, die Symptomatik der Bauchspeicheldrüse zu erkennen und in die Analyse des Symptombildes

einzubeziehen. Aus der Schilderung der anatomischen und funktionellen Reaktionsweisen der Bauchspeicheldrüse bei ihrer Erkrankung und bei Allgemeinerkrankungen entsteht eine allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse.

Die Herausgabe der Pathologie des tubulären Pankreas als eigenständiges Werk wird an der Klärung der Zusammenhänge zwischen Organstörung und Krankheit des ganzen Menschen mithelfen.

Das ausgezeichnete Werk kann sowohl den Klinikern als auch den Pathologen empfohlen werden.

H. JELLINEK

Georg Thieme Verlag
Stuttgart

A New Journal 1973

Journal of Maxillo-Facial Surgery

Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery

Volume 1 (1973)
Editor-in-Chief: H. L. OBWEGESER, Zurich
Assistant-Editors: H. P. Freihofer, Jr., Zurich, L. A. Nwoku, Dusseldorf
Editorial Board: P. Cernéa, Paris, J. Conley, New York; I. Cupar, Zagreb; P. Egyedi, Utrecht; R. J. Corlin, Minneapolis; I. R. H. Kramer, London; O. Neuner, Bern; G. Pfeifer, Hamburg; V. Popescu, Bukarest; R. Roccia, Torino; N. L. Rowe, Woking; P. Tessier, Paris
Published quarterly, Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
(Special price for members of the European Association for Maxillo-Facial Surgery approx. **DM 61,60)** plus forwarding charges

The JOURNAL will publish articles in the following areas: Original reports of high professional quality, reviews as requested by the editor, case reports of special interest, books and literature on valuable contributions, and announcements of the European Association for Maxillo-Facial Surgery.

The JOURNAL will publish only manuscripts of high scientific quality covering the whole field of maxillo-facial surgery and its related and adjacent specialities. It will promote the knowledge of maxillo-facial surgery and the communication between all colleagues who are interested in its various fields of work: maxillo-facial trauma, tumors, congenital and acquired anomalies (cleft-lip and palate, maxillo-mandibular disharmonies, cranio-orbital-facial anomalies etc.), syndroms (involving maxillo-facial area), infections, pathology, aesthetic surgery, reconstructive surgery of oral-facial soft tissues and bones, preprosthetic surgery, research etc.

GEORG THIEME Publishers, D 7000 Stuttgart, W-Germany, P. O. Box 732

We should like to order:
Journal of Maxillo-Facial Surgery
Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery
Volume 1 (1973)
☐ Subscription starting from .....
Published quarterly. Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
☐ Speciman copy of „Journal of Maxillo-Facial Surgery" (free of charge)

Full address: .....

.....

.....Signature .....

KS

"UROLOGICAL RESEARCH"

General Remarks

"Urological Research" publishes original articles on research in the fields of clinical medicine, animal experimentation and laboratory techniques. Any contribution should be designed to increase the reader's understanding of the functions of the genitourinary system in normal and diseased states. Preference is given to critical articles dealing with the diagnosis and treatment of urological disorders. The editors aim is to make the publication accessible as quickly as possible to a large number of readers throughout the world. To avoid delay in publication, manuscripts should be written as succinately as possible. Instructions to authors are available on request.

Manuscripts, which should be in English, may be submitted for publication from any part of the world.

"Urological Research" is published four times a year. Each issue has approximately 48 pages. Price per volume (four issues) DM 98,— plus mailing costs.

Manuscripts should be submitted to:

Professor *Dr. med. F. Truss*, D-34 Göttingen, Gosslerstr. 10
or
Professor *Dr. med. W. Vahlensieck*, D-53 Bonn-Venusberg

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária
A kézirat nyomdába érkezett: 1973. VII. 25. – Terjedelem: 8,05 (A/5) ív, 43 ábra, (14 színes)

73.75285 Akadémiai Nyomda, Budapest – Felelős vezető: Bernát György

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

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

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 24.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (1389 Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Le prix de l'abonnement est de $ 24.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 24.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

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

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A 1200 Wien XX

BELGIUM

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

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slavelkov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
SLOVART A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

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

HOLLAND

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

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi I

ITALY

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

JAPAN

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

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo I

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

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

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

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

31. XII. 1973

Index: 26.008

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

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

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy. and **Czehelnik, R.:** Trachea Union by Adhesive 299

Magasi, P. and **Brasch, J.:** Management of Bladder Tumours 305

Szendrői, Z., Csellár, M, und **Korányi, E.:** Über die Frage des Prostatakrebs Rezidivs (Hormonindependenz) 315

Alánt, O., Karácsonyi, S., Faller, J., und **Szécsény, A.:** Über die Änderungen des Koagulations- und fibrinolytischen Systems beim hepatektomierten Hund 321

Temes, Gy., Tóth, I., Sinkó. O., Nagy, S. and **Török, B.:** Angiographic Estimation of Arterial Blood Flow 335

Halmai, T.: Über eine neue Methode der Hämostase bei Prostatektomie 341

Mester, E., Korényi-Both. A., Spiry, T., Scher, A. and **Tisza, S.:** Stimulation of Wound Healing by Means of Laser Rays 347

Recensiones 357

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIV * FASCICULUS 4

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1973

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: 1088 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 78/b. UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ 1050 BUDAPEST, ALKOTMÁNY U. 21.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215-11448), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest 62, P. O. B. 149 Bankszámla: 218-10990) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 24.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (1389 Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 299–304 (1973)

Tracheal union by adhesive

By

GY. BORNEMISZA, GY. GYURKÓ and R. CZEHELNIK

Institute of Experimental Surgery (Head: Prof. Dr. Gy. BORNEMISZA)
University Medical School, Debrecen, Hungary

(Received May 5, 1972)

In 40 cases experimental interventions have been carried out on the trachea. In 10 cases, a longitudinal and in 10 cases a transversal incision was made and was united by means of an adhesive. In 20 cases a complete transversal resection was made, the stumps were pulled together under tension with Surgicel and were united by adhesive. The results were highly satisfactory.

In an earlier paper the surgery of the trachea has been discussed from the aspect of our auto-alloplastic method for the substitution of tracheal defects. Although the method was found successful, a damage to the tissue was observed around the fixing sutures, particularly if these were situated near the cartilages. Since histophilic adhesives have been successfully used by us in many fields [2, 3, 4, 5, 6], we have made an attempt at their use in the surgery of the trachea.

Union of the trachea by means of adhesives has already been tried by other authors, for instance by SAILER [11] who in 1970 reported on the use of methyl-2-cyanoacrylate beside widely spaced sutures after segmental resection necessitated by malignant tumours. Even after the removal of 5 cm long tracheal segments he was able to unit the stumps. KORT [9], GIBEL et al. [7], HARING et al. [8], and others, have successfully closed defects of the trachea or of the bronchi. MULLENWERTH et al. [10] emphasized that a segmental resection might be necessitated not only by tumours after tracheotomy which usually develop. The authors interested in the subject have all emphasized the need for a good and reliable method for the union of the trachea and stressed the damaging effect of sutures on the tissue.

Method

The experiments were carried out on a total of 40 dogs. The animals were pretreated with morphine and operated under hexobarbital anaesthesia. The trachea was exposed through median incision. In 10 cases an about 20 mm long lontitudinal incision was made on the trachea, and some cartilage rings transected; on 10 animals the trachea was transected transversally in half of its circumference; in 20 cases a circular segmental resection was performed involving 3 cartilage rings.

In the 20 dogs of the first and second groups the tracheal wound was united by drawing the edges together with a fixing suture, then covering them with a thin layer of Histoacryl-N-blau and removing the suture. In the 20 cases of segmental resection the distance between the retracted stumps was about 25 mm. After the contact of bleeding

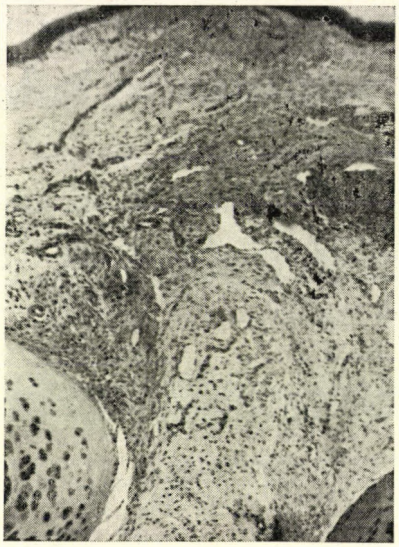


FIG. 1. Longitudinal tracheal incision united by adhesive, three weeks after the operation. Magnification, ×80

thin silk fixing suture was inserted on both sides of both stumps. A 12 mm wide Surgicel strip was placed behind the posterior wall and the drawn together stumps were joined by means of the adhesive, then, while the stumps were still held together by the pull of the fixing threads, they were surrounded with Surgicel and fixed to the trachea at several points by the adhesive. Two minutes later the fixing sutures were removed; union was already so firm that the skin wound could be closed. The Surgicel, an oxidized cellulose preparation with a haemostatic effect, was completely absorbed after some time, but at the beginning it contributed to the stability of the union. Its effect could be assessed from the observation that in the first segmental resection experiments, in which no Surgicel was employed and the stumps were joined only by adhesive, this failed to ensure the necessary stability, while in the other 18 cases when Surgicel too was used the method way always successful.

Results and discussion

The results were evaluated by macroscopic and by microscopic examination. These revealed clearly that the longitudinal and transversal incisions had healed smoothly and two months after the operation it was impossible to distinguish the intact and the operated area in the opened trachea.

After segmental union by the adhesive and Surgicel the results were also good, but the line of resection was still visible three months after the operation, probably due to minor displacements during joining of the stumps.

Histological examinations were carried out on animals killed in the period between two weeks and eight months after the operation. Fig. 1 shows the condition three weeks after a longitudinal incision. There are still gaps in the granulation tissue showing the site where the adhesive, dissolved during histological preparation, had been applied. Round-cell infiltration and foreign body

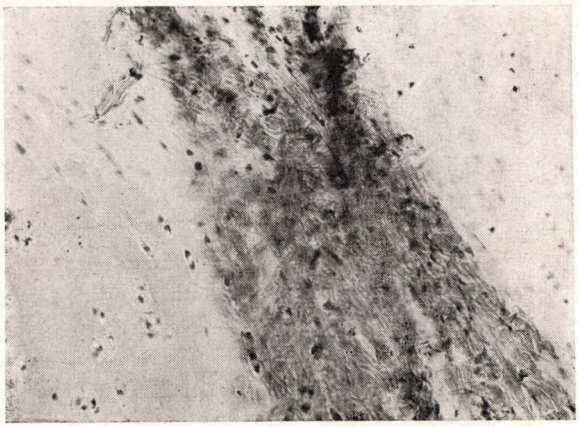


FIG. 2. Transversal tracheal incision united by adhesive, five weeks after the operation. Magnification, ×200



FIG. 3. Healing of segmental resection of trachea, two months after the operation. Magnification, ×200

giant cells are visible, but there is no trace of a fistule or any other complication.

Fig. 2 shows the healing of a transversally incised trachea 5 weeks after the operation. The connective tissue bridge is considerably narrower than in the preceding case and there are less foreign body giant cells.

Fig. 3 shows the situation two months after segmental resection. No residual adhesive can be seen, but its site can still be detected elsewhere.

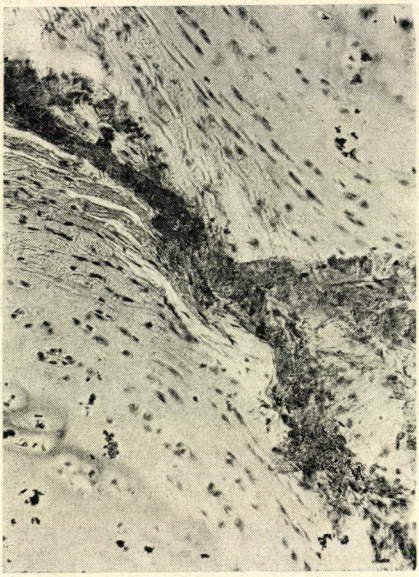


FIG. 4. Situation three months after segmental resection. Magnification, ×2 00

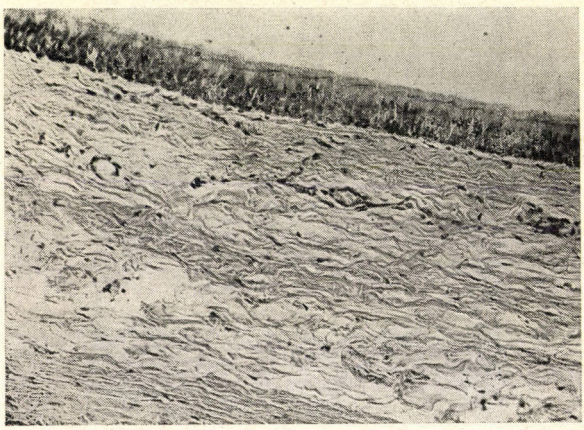


FIG. 5. Intact mucous membrane covering the internal surface of segmental resection. Magnification, ×200

The situation three months after segmental resection is shown in Fig. 4. The scar line is thinner than in Fig. 3, and the Surgicel has completely disappeared.

Finally, Fig. 5 shows the situation six months after a segmental resection when the site of the operation is already covered by a smooth mucous membrane and the tissues under it also indicate complete healing.

After six months there was no change in the situation. All traces of the adhesive had disappeared and nowhere did a stricture develop.

The described procedures are technically simple and require no special apparatus. In practice, particularly if there is a considerable stress between the stumps, it might be advisable to insert a few thin plastic knotted sutures, but in our experiments this was unnecessary. It is important to apply the adhesive in a thin layer, for more of the adhesive might easily peel off. Elimination or a reduction of the number of sutures has a favourable influence on healing, reduces the danger of oedema at the beginning and of a later stricture. The tracheal epithelium regenerates perfectly and the gaps between the transected cartilage rings become linked by connective tissue elements.

References

1. Bornemisza, Gy.: Bruns Beitr. klin. Chir. **202,** 368 (1961).
2. Bornemisza, Gy.: Ann. Chir. thor. cardiovasc. **7,** 129 (1968).
3. Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy.: Zbl. Chir. **94,** 258 (1969).
4. Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 197 (1970).
5. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 335 (1970).
6. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12,** 49 (1971).
7. Gibel, W., Wildner, G., Marx, G., Matthes, Th.: Zbl. Chir. **93,** 550 (1968).
8. Haring, R., Grahme, S., Dressler, S., Stuckrad, H., Lamrecht, Ch.: Zbl. Chir. **92,** 161 (1967).
9. Kort, J.: Thoraxchirurgie **14,** 563 (1966).
10. Mullenwerth, M. H. W., Cole, W. H. J., Mcconchie, I. H.: Aust. N. Z. J. Surg. **39,** 160 (1969).
11. Sailer, R.: Zbl. Chir. **95,** 36 (1970).

Tracheavereinigung mit Klebstoff

Von

Gy. Bornemisza, Gy. Gyurkó und R. Czehelnik

In 40 Fällen wurde ein experimenteller Eingriff an der Trachea durchgeführt. Die Inzision verlief in 10 Fällen in longitudinaler und in 10 Fällen in Querrichtung, die Wundränder wurden bei beiden Gruppen mittels Kleben vereinigt. In 20 Fällen kam es zu einer sich auf drei Knorpel erstreckende Quersegmentresektion, wonach die unter Spannung zusammengezogenen Stumpfe mit Surgicel umgeben und geklebt wurden. Die Methode lieferte auch unter derartigen Verhältnissen gute Ergebnisse.

Соединение трахеи путем склеивания

Д. БОРНЕМИСА, Д. ДЮРКО и Р. ЦЕХЕЛНИК

Авторы в 40 экспериментах произвели хирургическое вмешательство на трахее, а именно: в 10 случаях продольный и в 10 случаях поперечный разрез и соединение краев раны склеивающим веществом. В 20 случаях произвели полную поперечную резекцию сегмента, распространяются на 3 хрящи, причем стянутые под напряжением культи окружили Сюргицеллом и склеивали. Описанным методом были получены хорошие результаты даже при вышеизложенных условиях.

Dr. György Bornemisza
Dr. György Gyurkó
Dr. Róza Czehelnik

Orvostudományi Egyetem Kísérleti Sebészeti Intézet. H—4012 Debrecen, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 305–314 (1973)

Management of bladder tumours

By

P. MAGASI and J. BRASCH

Section of Urology (Head: Dr. P. MAGASI),
Post-Graduate Medical School, Budapest

(Received June 30, 1972)

To improve the therapeutical results of bladder tumours, in addition to usual tests manifold diagnostic procedures are applied, including pre-operative histological examination, autoradiography and the determination of cellular activity, for decreasing the risk of radical surgery. Preference is given to operative treatment and the conditions for the various types of operations are discussed.

A series of contradictory views and arguments have been expressed in the literature on the treatment of malignant tumours of the bladder. Opinions are divided as regards the pros and cons of X-ray irradiation, conservative and radical operations. Some authors, e.g. VIETEN and GÜNTHER [29] obtained favourable results with radiotherapy, with 18% five years survival, LUSTMAN [18] too reported on improvement in irradiated patients and KATSUME [15] claims that with X-ray irradiation the results are just as good as after cystectomy. There aremany authors to state that every kind of surgical intervention should be supplemented with X-ray irradiation. Radiotherapy is recommended in the post operative period [9, 10, 27]. Pre-operative irradiation is not satisfactory and might cause difficulties during surgery [23]. After cystectomy GALLIZIA [11] administered stilbene with good results.

Thus, there is no generally accepted concept as regards the treatment of malignant bladder tumours. Besides size and localization, tumours of this type may differ in behaviour which explains the contradictory opinions resulting from the different experience of different authors.

In view of the failure of conservation therapy, radical surgery has become preponderant in recent years.

THOMAS claims that cystectomy and deviation of the urine is the method of choice because tumours of the bladder are resistant to radiotherapy. There are many who share this view and more and more are inclined towards surgery. Opinions still differ concerning the stage and type of operation. Thus, for instance BRESSEL [7] and JELLY [14] are in favour of an early resection of the bladder wall, LOPATKIN [17], CORDONNIER [8] and BERMAN [6] recommended cystectomy with the simultaneous urine deviation, recording to

BABICS [3], complete cystectomy comes more and more into the foreground. Its possibilities have improved in recent years because of the finer operation technique of uretero-entero-anastomosis which must precede cystectomy and also in view of the lower mortality.

After many different attempts at urine deviation most surgeons now again perform a simple uretero-entero-anastomosis. Others [5, 13, 28] just as ourselves are of the opinion that uretero-entero-anastomosis represents no longer a danger for the patient. Complicated solutions (isolated intestinal loop, etc.) are being employed less and less frequently and today the main problem is to choose the time of cystectomy and to decide which of the tests should be considered an indication for surgery.

The basis of comparison was the course of the disease of those patients with bladder tumours who had been subjected to resection of the bladder wall. Cystectomy was influenced by many factors such as the general condition of the patient, his age, his attitude to the operation, the stage of his disease, the intensity of his complaints, etc. Special attention was paid to the size and location of the tumour and to the time elapsed since the beginning of the process.

Other factors too had to be taken into consideration. Tumours including those of the bladder, stand in a definite biological relationship with the organism. This relationship is determined by the inherent properties of the tumour (e.g. its activity) and the resistance against it. There are certain possibilities to assess the inherent properties of tumour cells, but it is far more difficult to detect the defensive reaction of the organism towards the tumour. There are many data, though no evidence, in favour of the unequivocal influence of immunological factors. The structure of the bladder tumour, as revealed by the histological examination as well as by other matters, fails to give reliable information as to our biological properties. We must therefore try to detect some property of the tumour which is indicative of its biological behaviour, since this might determine the optimum intervention. With this in view the following scheme has been developed.

a) *Bimanual examination* of both men and women under anaesthesia to detect any extension of the tumour to the small pelvis.

b) *Cystoscopic examination* to reveal first of all oedemas in the vicinity of the tumour, these often indicate an extension into the muscle layer. Cystoscopy is repeated after a few days to eliminate errors in judgement.

c) Intravenous urography + cystography to gain information on the renal injury caused by the tumour.

d) Rectoscopy, to reveal eventual connexions between bladder tumour and rectum.

e) *X-rays* of the lung, bones, etc. to exclude distant metastases.

f) *Lymphography* is performed at the slightest sign of malignity.

g) Transurethal biopsy of the tumour prior to treatment.

i) *Cellular activity test* made on the biopsy specimen prior to treatment.

j) Trials are in progress for the early recognition of tumour growth by the *fluorescent optical* examination of the bladder. Formation and dilatation of vessels is clearly visible at the site of recurrence in the earliest stage.

Method

The tumour cell activity test has been modified for clinical requirements as follows.

The biopsyzed specimen placed into TC 199 medium is incubated at 37°C for 30 minutes. Then 1 μCi ^{3}H-thimididine is added to each cell of the medium. After centrifugation the sediment is fixed in ethanol and acetic 3 : 1. Centrifuging, and fixing are repeated and a fine cell suspension is prepared which is applied to a slide and dried. The slides are coated with Ilford G 5 photoemulsion and exposed in a light-tight box in the refrigerator for 4 to 6 weeks. This period has later been reduced to 10 days by raising the activity by 3 to 4 μCi.

The slides are treated with speciel Kodak developer at 20° for 10 minutes and fixed at room temperature for 10 minutes, then washed under tap water for 30 minutes. The preparations are stained for 10 minutes, dried and covered.

The test involves the counting of active cells in a population of 1000 cells. Activity is due to the photo-phenomenon caused by the isotope radiation bound to the cell's DNA.

Activity is considered low if out of 1000 cells less than 50 are active, it is moderate when the number of active cells is between 50 and 100 and high when more than 100 cells are active.

Report of cases

Mrs. I. G., aged 65. Repeated haematuria was caused by a tumour above the left uretral orifice. The tumour was of the size of a green wall on a broad base and its appearance indicated malignancy. No metastases were observed. In view of the patient's poor general condition, suprapubic cystectomy was performed and the tumour excised. Histology showed a papillary carcinoma (Fig. 1). Result of activity test: 80/1000 (Fig. 2).

P. K., a male patient 50-year-old, had had bladder papillomatosis for three years which had repeatedly been coagulated transurethrally. A year ago he had been subjected to bladder wall resection, because of the malignant degeneration of the papilloma. In the last three weeks he had repeatedly haematuria due to the tumour extending over both orifices. Cystectomy and ureteroentero-anastomosis were performed simultaneously. The histological picture is shown in Fig. 3. Activity test: 90/1000 (Figs 4 and 5). Post-operatively the patient showed symptoms indicative of cerebral metastasis; no local relapse developed.

Mrs. L. F., aged 60, had been subjected twice to suprapubic cystectomy and once to transurethral coagulation for papillomatosis. Haematuria and painful micturition were caused by three tumours of bean size on the right wall of the bladder. The tumours had a papillary structure and infiltrated the right orifice. Resection of the right bladder-half and ureterocutaneostomia

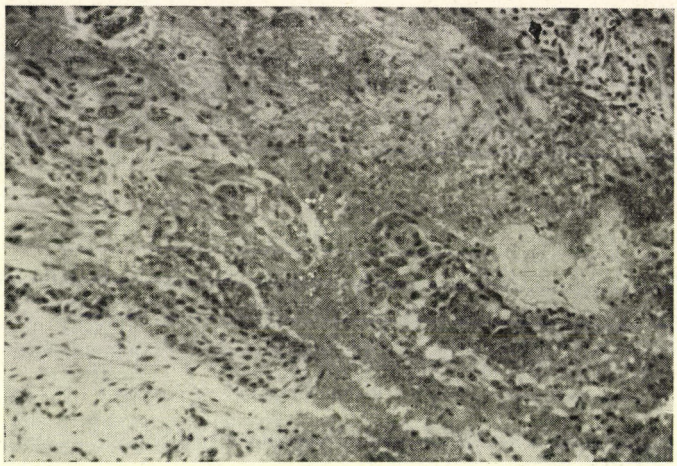


FIG. 1

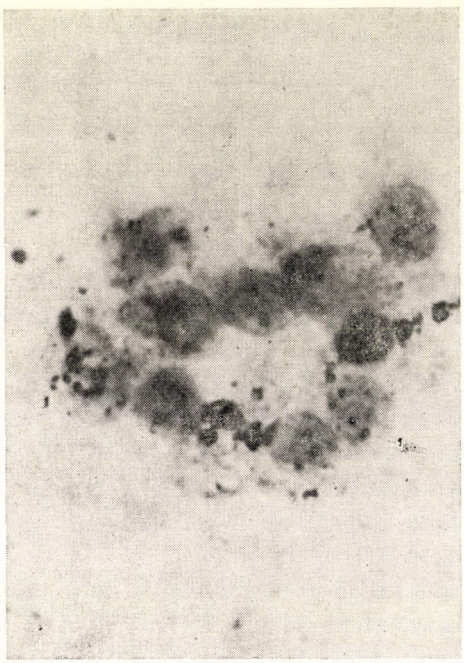


FIG. 2

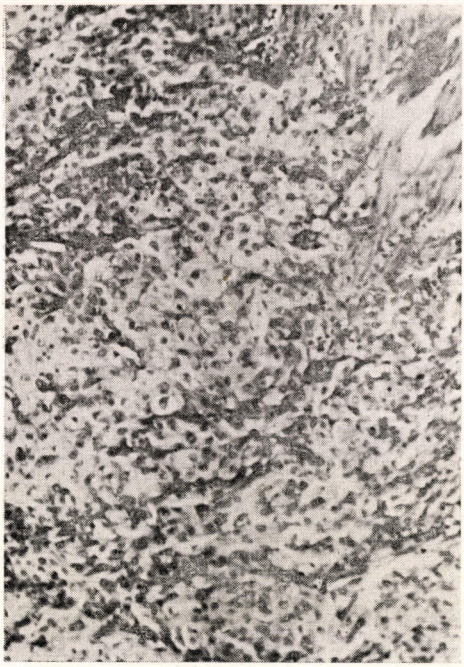


FIG. 3

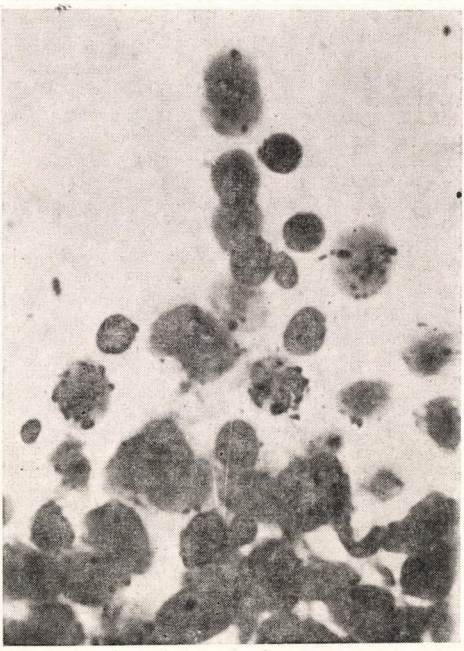


FIG. 4

on the right side were performed. Histological finding: bladder papilloma with signs of incipient invasion (Fig. 6). Activity test: 50—60/1000 (Fig. 7). No metastases were observed.

M. M. a male patient, aged 64, had had painful micturition in the last 8 months and had lost 10 kg in one month. The complaints were due to a tumour of the size of a walnut on a broad base above the right ureteral orifice. Five months prior to his last hospitalization the patient had been subjected to suprapubic cystectomy and excision of the tumour which proved to be a planocellular carcinoma. The operation failed to alleviate the serious complaints of the patient. Examination revealed the presence of a nut-sized tumour round the right orifice extending to the side-wall and a smaller solid tumour, but no metastasis. Cystectomy and uretero-entero-anastomosis were performed simultaneously. Histological finding: plano-cellular carcinoma (Fig. 8). Activity test: 200/1000 (Figs 9 and 10).

A month and a half later at site of cystectomy metastasis developed. It progressed so rapidly that the patient died two months after the operation.

It is now more than a hundred years that an ureter had first been implanted into the intestine. At the beginning of this century, COFFEY [cit 8] worked out a method, which is still extensively used [20, 13, 26, 22, 28, etc.]. Numerous modifications of this technique have been recommended to pre-

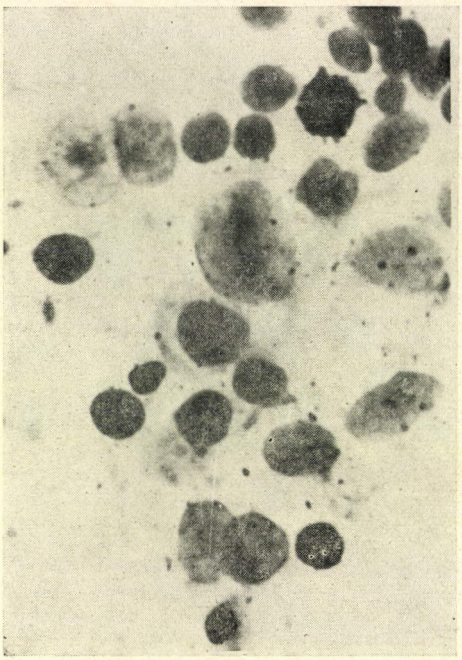


FIG. 5

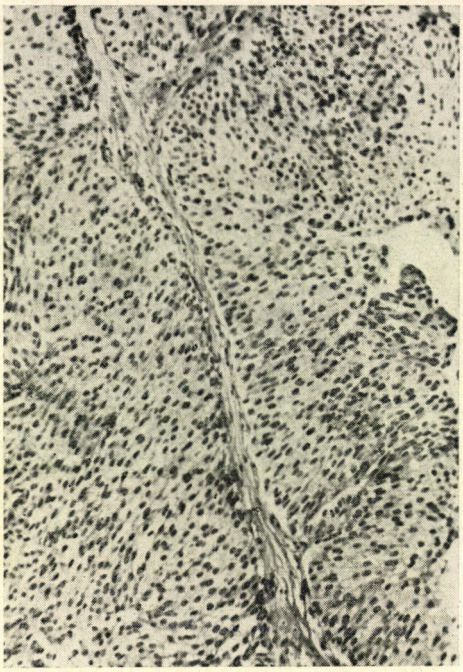


FIG. 6

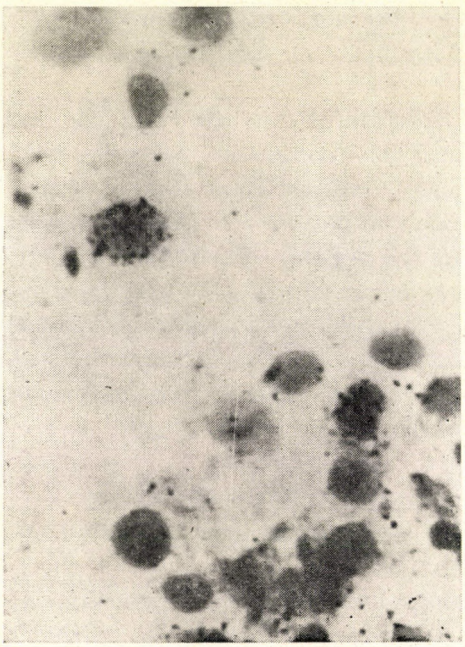


FIG. 7



FIG. 8

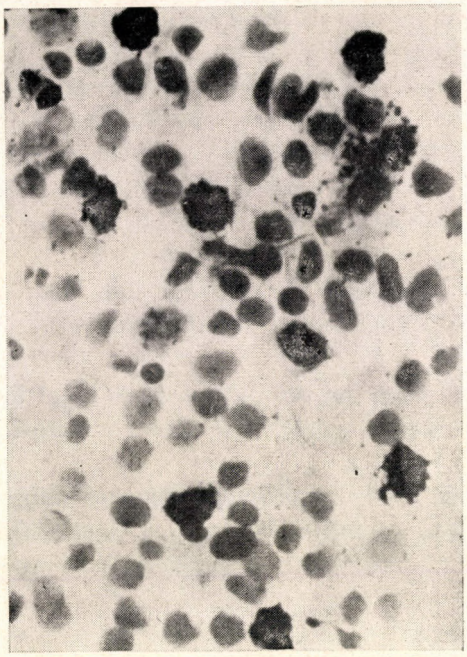


FIG. 9

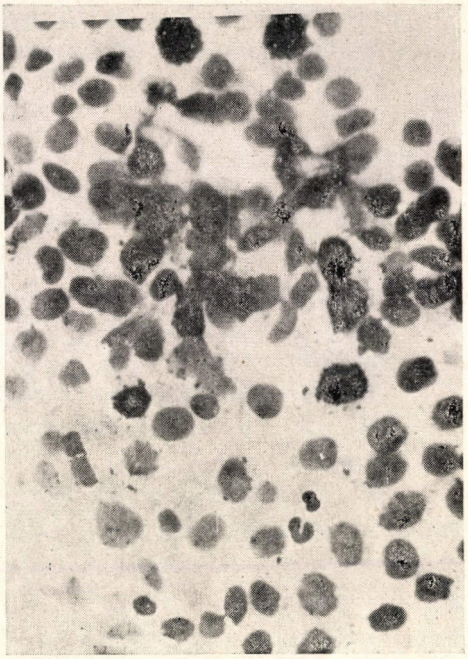


FIG. 10

vent the most frequent complications such as stricture, reflux, secondary hydronephrosis, pyelonephritis, etc. In view of the many variations it is difficult to judge the individual merits of the various methods.

We ourselves prepare the ureter for implantation by incising it in a length of about 1.5 cm and spreading its end like a wing to corners and placing a thread into it. When the length of the ureter is measured to the position of the sigmoid colon this latter is kept loose. Once the appropriate place is found, an incision about 1—1.5 cm long is made on the serosa and the muscle layer and the lower end of the incision is opened to introduce the ureter into the lumen of the sigmoid. With the help of the threads the end of the ureter is lifted into the intestinal lumen and fixed to the mucosa.

During and after the operation the patients are given antibiotic treatment. At the same time care is taken to maintain the electrolyte balance, and the diet is normalized as soon as possible. The success of the operation will greatly depend on pre-operative management. Four days, prior to the operation we begin with eliminating fibrous foods, than a diet and on the day preceding the operation only fluids are given. During this period streptomycin and sulphoguanidine or aleomycin are prescribed. In the period during which the patient cannot be fed orally he is given the necessary calories, vitamins,

etc. in the form of infusions. In this way, no immediate complications or acidosis of any importance have ever been noted.

The question remains when is it necessary to perform Coffey's operation and cystectomy. This major intervention necessarily changes the way of life of the patient and he is often afraid of facing the new situation. If the position and appearance of the tumour are indicative of malignancy, but the possibility of metastases can be excluded with some certainty, on the basis of the results of traditional tests (cystoscopy, cystography, etc.) it is not easy to decide for a radical cystectomy. However, the poor results of tumour excision, bladder wall resection and irradiation have induced us to try to establish optimum conditions for cystectomy.

Bladder wall resection is performed when the tumour's environment has to be excised and the situation of the tumour is such that it allows to perform the procedure.

When the patient is in a poor general condition or even refuses to subject himself to cystectomy, we still adhere to this solution. The above cases partly confirm the manifold considerations which arise in the treatment of tumours of the bladder.

Cystectomy represents a grave load on the organism, so that it is not always possible to choose this solution. On the other hand, when the patient's general condition is good, it is justified to eliminate the tumour in early stage. If we miss this time, there will be no means to hinder the progression of the disease. In the lack of other possibilities of a cure, in the treatment of bladder tumours is in fact indispensable. The possibility of radical surgery of course depends on the extension and position of the tumour. Thus, tumours in the environment of the ureter openings come under another judgement than those in the area of the internal orifice.

Our preference for cystectomy is well illustrated by the above cases. It is, however, difficult to decide for it when there is no detectable metastasis, but the high activity of the tumour cells already points to a transgression of the bladder border by a certain number of cells.

Thus, for our own use we have set the indication for radical bladder surgery as follows.

We avoid electrocoagulation except for the removal of small polyplike formations or in the case of haemorrhages when the patient's poor general condition allows no other treatment.

The bladder wall is resected when:

1. the tumour is situated on the side of the bladder or there is a relapse on its vertex despite the histological finding of a benign process;

2. in the case of a primary grown, when the biopsy reveals malignancy and the tumour is small and situated on the side or the vertex of the bladder and the patient's general condition does not permit a radical operation

3. the tumour is benign, but site on the urethral orifice. In this case simultaneously with the resection the ipsilateral ureter is transposed.

In 80% of our cases of bladder wall resection recurrence occurred and a number of patients had to be subjected to subsequent cystectomy.

Our conclusions concerning the indications for cystectomy are as follows.

1. In the case of recurring bladder tumours even when these are situated on the side or vertex and histology shows benignancy, but with a marked activity of the tumour cells without actual metastasis.

2. When biopsy shows malignancy, even if the tumour is situated on the side or vertex but of a size which surpasses the possibility of resection, and the general condition of the patient is good, there are no metastases, but the activity of the tumour cells is marked;

3. The tumour is situated above an ureteral orifice, in the trigonum or at the internal orifice, the biopsy indicates malignancy and the activity of the tumour cells is marked, even if the tumour is of a small size.

4. Extensive haemorrhage which cannot be controlled in any other way.

5. Uretero-entero-anastomosis without cystectomy should be performed when there is frequent painful micturition and spontaneous bladder pains become untolerable, but because of a general condition or of local conditions cystectomy cannot be performed without endangering life.

Summing up, we are not in favour of cystectomy at all costs, but with the present therapeutic possibilities this is the only measure to eliminate the tumour for good.

Today the manifold diagnostic procedures offer a great security, but still fail to provide complete information concerning optimum therapy. On the other hand, we cannot agree either the indication for cystectomy for small benign fibroepithelial changes.

References

1. Alberti, C.: Minerva urol. **6,** 116 (1954).
2. Ansell, J. S., Geist, R. W., Creavy, C.: Surg. Gynec. Obstet. **112,** 322 (1961).
3. Babics, A.: Urológia. Medicina, Budapest 1968.
4. Baker, R., Goven, D., Hutter, J., Casan, J.: J. Urol. (Baltimore) **72,** 58 (1953).
5. Bandurski, A.: Pol. Przegl. Chir. **41,** 583 (1969).
6. Berman, H. I.: Surg. Clin. N. Amer. **45,** 1495 (1965).
7. Bressel, M., Kemper, K., Stadler, F.: Urologe **8,** 73 (1969).
8. Cordonnier, J. J.: Postgrad. med. J. **41,** 469 (1965).
9. Crigler, C. M., Miller, L. S., Guinn, G. S., Schillach, H. G.: J. Urol. (Baltimore) **96,** 55 (1966).
10. Delatte, L. C.: J. Urol. Nephrol. **77,** 1 (1971).
11. Gallizia, F.: Minerva med. **62,** 1182 (1971).
12. Hayward, R. H., Wakim, K. G., Resine, W. H., Grindlay, H. J.: Surg. Gynec. Obst. **112,** 357 (1961).
13. Henderson, D.: J. Urol. (Baltimore) **67,** 479 (1952).
14. Jelly, O.: Urol. int. (Basel) **25,** 236 (1970).
15. Katsume, M.: Acta urol. jap. **16,** 371 (1970).
16. Leadbetter, W. F., Clarke, B. G.: J. Urol. (Baltimore) **73,** 67 (1955).

17. Lopatkin, N. A., Krendel, V. M.: Urologija i Nephrologija **4,** 37 (1970).
18. Lustman, M. J.: Acta urol. belg. **39,** 28 (1971).
19. Mathison, W.: Surg. Gynec. Obst. **96,** 255 (1953).
20. Mazzotti, G.: Urologia (Treviso) **17,** 401 (1950).
21. Mcdermott, W.: New Engl. J. Med. **256,** 460 (1957).
22. Michie, J., Koop, C. E.: Surgery **42,** 579 (1957).
23. Poole, W. D., Bernard, R. J.: Brit. J. Urol. **43,** 16 (1971).
24. Stamey, T. A.: Surg. Gynec. Obstet. **103,** 736 (1956).
25. Straffon, R. A., Coprodge, A. J.: J. Amer. med. Ass. **171,** 139 (1939).
26. Strömbeck, J. O.: Acta chir. scand. **107,** 178 (1954).
27. Swyngedavn, J.: Acta urol. belg. **39,** 24 (1971).
28. Übelhör, R.: Arch. klin. Chir. **299,** 525 (1962).
29. Vieten, H., Günther, D.: Urologe **6,** 83 (1967).
30. Weyrauch, H. H., Young, B.: J. Urol. (Baltimore) **67,** 880 (1952).
31. Witmore, jr.: Amer. J. Roentgenol. **102,** 570 (1968).

Heilungsbedingungen der Blasentumoren

Von

P. Magasi und J. Brasch

Im Interesse der Förderung der Heilungsmöglichkeiten von Blasentumoren kamen vielverzweigte diagnostische Verfahren zur Anwendung. Nebst den klassischen Untersuchungen wurden präoperative histologische Untersuchungen vorgenommen. Der autoradiographische Befund wird als besonders wichtig erachtet. Die Untersuchung der Zellaktivität bot eine wesentliche Hilfe zur sicheren Durchführung der Radikaloperation. Aufgrund der ermittelten Erfahrungen wird gegenüber der konservativen Behandlung der chirurgische Eingriff bevorzugt. Anschließend finden die Bedingungen der erfolgreichen Durchführung der einzelnen Operationstypen eine Besprechung.

Условия лечения опухолей мочевого пузыря

П. МАГАШИ и Я. БРАШ

Лечению опухолей мочевого пузыря авторы желают способствовать применением многостороннего диагностического метода: наряду с традиционными методами обследования больных они применяют также метод дооперационного гистологического исследования. При этом они придают особенно большое значение авторадиографическому методу. Исследование клеточной активности оказывает большую помощь в безопасном проведении радикальной операции. На основе своих наблюдений авторы предпочитают хирургическое вмешательство консервативному лечению. Они подытоживают предпосылки произведения отдельных типов операций.

Dr. Péter Magasi
Dr. János Brasch
Orvostovábbképző Intézet,
1135 Budapest, Szabolcs u. 33. Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 315–319 (1973)

Über die Frage des Prostatakrebs-Rezidivs (Hormonindependenz)

Von

Z. Szendrői, M. Csellár und E. Korányi

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

(Eingegangen am 18. September 1971)

Im Rahmen der Besprechung der Problematik der im Laufe der Behandlung des Prostatakrebses beobachteten Resistenz wird nach einem Überblick der Literaturangaben das eigene Krankenmaterial erörtert. Im Interesse der Diagnostizierung der Hormonresistenz empfiehlt sich die regelmäßige Kontrolle der Prostatakrebskranken. Die im Falle einer Resistenz anwendbaren therapeutischen Möglichkeiten, auch die an der Klinik gegenwärtig unter Erprobung stehende Estracyt ® - Behandlung inbegriffen, finden eine ausführliche Besprechung.

Die zur Zeit gültigen, sich auf die Pathogenese des Krebses beziehenden Theorien sprechen eindeutig dafür, daß der Prostatakrebs unzweifelhaft dyshormonalen Ursprungs ist und sein Wachstum anhand dieser — mit dem Nobelpreis gekrönten — Entdeckung in der Mehrzahl der Fälle mit entgegengesetztem Geschlechtshormon erfolgreich gehemmt werden kann, was dem Patienten ein verhältnismäßig langes, beschwerdefreies Überleben sichert.

Das Prostatakarzinom ist bekanntlich eine weitverbreitete Krankheit. Laut der Sektionsangaben von Halper und Schmalhorst [12] sowie Walthard [32] können über dem 5. Jahrzehnt in 20–30% der Fälle karzinomatöse Veränderungen nachgewiesen werden und diese Prozentzahl hat sich über 80 Jahren auf fast 100% erhöht. Nach einer früheren, 15 Jahre umfassenden Tumorstatistik unserer Klinik betrug die Prozentzahl der Prostatakrebse 29,2% der urologischen Tumoren [30]. Aufgrund des Gesagten ist somit das Interesse gegenüber die mit dem Prostatakarzinom verbundenen Probleme von mehreren Standpunkten aus indiziert.

In vorliegender Arbeit wollen wir uns mit einer ungeklärten Frage, namentlich mit der Östrogen-Resistenz befassen.

Huggins und Mitarb. [10] sowie Franks [14] berichteten bereits nach den ersten Versuchen mit der Östrogentherapie darüber, daß der Prostatakrebs in 5–20% der Fälle bereits bei seiner Feststellung hormonresistent ist, d. h., daß der Tumorwachstum mit Hormonen nicht beeinflußt werden kann. Im Falle einer derartigen Primärresistenz folgt bei einem bedeutenden Teil der Patienten auf die anfänglich befriedigende Wirkung eine Erfolglosigkeit der Hormontherapie, eine sekundäre Hormonresistenz.

Die Ursache der Östrogenresistenz ist ebenso wenig geklärt, wie die Erscheinung, weshalb das okkulte, präklinische Karzinom einmal im Ruhezustand verbleibt, ein andersmal dagegen plötzlich anwächst und ein klinisches Krankheitsbild verursacht [8, 19, 21, 25, 30]. Zwischen dem histologischen Bild des Prostatakrebses und der Hormonindependenz kann mit Sicherheit keine Parallelität festgestellt werden, annehmbar handelt es sich aber um die Entwicklung von über andere biologische Eigenschaften verfügende Krebszellen, auf die der hemmende Effekt der Östrogene nicht einwirkt, so daß der Tumor soz. als autonomes Gebilde wuchert.

Die Zeichen der sekundären Hormonindependenz sind wie folgt: sich verschlechternde Laborbefunde (Azidphosphatase, Blutsenkungsgeschwindigkeit) trotz der ständigen Östrogenbehandlung [13, 23], ansteigende Gonadotropinausscheidung [25, 26], zunehmende Kachexie, Zeichen der lokalen Progression bzw. Tumorstreuung.

An unserer Klinik standen zwischen 1960 und 1969 416 Prostatakarzinom-Kranken unter Behandlung; in 231 dieser Fälle bot sich eine Möglichkeit zur Kontrolluntersuchung. Laut unserer Angaben betrug die Prozentzahl der Fälle mit primärer, sich klinisch manifestierender Resistenz in der Altersgruppe unter 60 Jahren 30% und unter den Patienten über 60 Jahren 20%. Dies erweckt den Eindruck, als ob im jüngeren, hormonal aktiveren Alter die Primärresistenz häufiger vorkommen würde. Als sekundärresistent wurden jene Fälle betrachtet, in denen nach dem mit jahrelanger Hormonbehandlung erzielten beschwerdefreien Zustand der Tumor plötzlich unaufhaltsam zu wachsen begann und sich Metastasen sowie tumoröse Kachexie meldeten. Eine sekundäre Östrogenresistenz war in 1/3 unserer Fälle zu beobachten.

Unsere Erfahrungen sprechen dafür, daß die Früherkennung der Hormonresistenz des sich im Laufe der Behandlung im Ruhestadium befindlichen Prostatakrebses nur mittels ständiger Kontrolle möglich ist. Die 1—2monatlich durchgeführte rektale Palpation kann die Aufmerksamkeit auf eine erneute Progression lenken, nich selten kommt es aber vor, daß nebst einem unverändert kleinen Prostataherd Tumorstreuung und Fernmetastasen zu entdecken sind. Bei den Prostatakrebs-Kranken sind somit nebst laufender Hormonbehandlung regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, wobei außer der urologischen Untersuchung auch den Laboratoriumsbefunden, dem Lungenröntgen und der Knochenszintigraphie eine wesentliche Bedeutung zukommt [3, 19, 20, 21, 29].

Durch die Früherkennung der sekundären Hormonindependenz werden offensichtlich auch die therapeutischen Ergebnisse bzw. die Überlebensquote beeinflußt. Was die Behandlung dieser fortgeschrittenen Fälle anbelangt, hat sich nicht einmal inbezug auf die Grundprinzipien eine einheitliche Stellungnahme entwickelt. Die Mehrheit der Urologen vertritt die Ansicht, daß die Therapie der Wahl in diesen Fällen — anstatt der sich für wirkungslos erwie-

senen Östrogenen — eine komplexe konservative Behandlung ist. Es gibt aber einige Verfasser, die einerseits wegen der voraussichtlichen Entwicklung der Östrogenresistenz, anderseits wegen der den Östrogenen zugeschriebenen Herz- und Kreislaufkomplikationen im I—II. Stadium des Prostatakrebses keine Medikamente verabreichen und auch die Orchidektomie nur im Falle der Progression des Prozesses durchführen [1, 17, 18, 22, 31].

Die in hormonresistenten Fällen anwendbaren therapeutischen Maßnahmen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Verabreichung von antiandrogenen Mitteln wie z. B. Cyproteronacetat oder die hypophysenhemmenden zyklischen Imide [21]. Über diesbezügliche Erfahrungen gibt es nur spärliche Angaben.

2. Rothage und Mitarb. [25] sowie Fergusson [7] empfahlen zur Ausschaltung der Gonadotropfunktion der Hypophyse die Hypophysektomie, die Bestrahlung der Hypophyse bzw. die Einpflanzung von ^{90}Y [28].

3. In diesen Fragenkomplex gehört auch die Möglichkeit der nicht einmal theoretisch unterstützten Androgenverabreichung. Davon ausgehend, daß es sich in resistenten Fällen über ein andere biologische Eigenschaften aufweisendes Karzinom handelt, wurde von Brendler [4] die Verabfolgung großer Androgendosen empfohlen. Laut der Beobachtung mehrerer Verfasser kam es nach Darreichung männlicher Hormone zur ausdrücklichen Verschlechterung des Prozesses.

4. Ausschaltung der Androgenproduktion. Unverzügliche Durchführung der Orchidektomie — falls dies versäumt wurde. Anstatt der von Huggins und Scott [14] früher empfohlenen beiderseitigen Adrenalektomie wird heute (durch Verabreichung von Kortikosteroid in Tagesdosen von 20—60 mg) die chemische Adrenalektomie vorgenommen.

5. Die Möglichkeiten der Radiotherapie sind auch weiterhin beschränkt und so sind auch die mit der lokalen Isotopanwendung (^{182}Au) erzielten Ergebnisse bescheiden. Aufgrund der Beobachtung, daß die embryonalen und tumorösen Gewebe zur Bildung der neuen Zellen bedeutende Phosphor-Mengen benötigen, wird in fortgeschrittenen Fällen ^{32}P-Polymethphosphat verabreicht [5]. Obwohl sich die Medikation für erfolgreich erwies, muß auch die Möglichkeit einer Knochenmarkschädigung in Betracht gezogen werden.

6. Über die Anwendung der Zytostatika in hormonresistenten Fällen lassen sich soz. keine Angaben vorfinden. Nach Pavone—Macaluso [24] sind vielleicht noch die alkalierenden Mittel am wirksamsten (Cyclophosphamid, Triaziquon, Nitrogen-Senfderivate). Hier sei auch die mit Östrogen kombinierte Nitrogen-Senf-Medikation erwähnt [2, 15], auf die wir noch zurückkehren wollen.

7. In fortgeschrittenen Fällen, in denen sich in der Blase oder in den Uretern eine Stauung entwickelt [9, 11] erweist sich nebst der medikamentösen Therapie auch ein palliativer Eingriff — Ureterimplantation oder Blasenhals-

resektion — für erforderlich. Nebst der traditionellen Elektroresektion wird heute auch der cryochirurgische Eingriff für vorteilhaft erachtet. Übermäßig große Eingriffe sind in diesen Fällen keineswegs begründet.

Angesichts der Vielfalt der angeführten therapeutischen Möglichkeiten und der unsicheren Bewertbarkeit der Ergebnisse ist es verständlich, daß die Behandlung des hormonresistenten Prostatakrebses ein schwieriges Problem darstellt. An unserer Klinik kamen Androgene in wenigen Fällen (7 Patienten) und mit unterschiedlichen Ergebnissen zur Anwendung. Anhand vorteilhafter Angaben findet gegenwärtig die Erprobung des schwedischen Präparats Estracyt (Estradurin® + Nitrogen-Senf) statt. In 1/3 unserer 20 hormonresistenten Fälle war eine ausdrückliche Besserung zu beobachten, und dies nicht nur was den Allgemeinzustand, sondern auch was die Laboratoriumsbefunde, die Menge des Residualharns und den Palpationsbefund der Prostata anbetrifft. Zur therapeutischen Bewertung von Estracyt ist die Sammlung weiterer Angaben erforderlich.

Alles in allem darf somit festgestellt werden, daß zahlreiche Probleme des Prostatakrebses, so z. B. die Entwicklung der sekundären Hormonresistenz noch gelöst werden müssen. Unsere gegenwärtigen Ergebnisse beruhen auf der individuell ausgewählten, vielseitigen Behandlung. Im Interesse der Besserung der therapeutischen Wirksamkeit sind die ständige, sorgfältige Kontrolle der Kranken und die Früherkennung der Entwicklung der Hormonindependenz erforderlich.

Literatur

1. Belt, E., Schröder, F. H.:Urologe **9,** 56 (1970).
2. Bericht über das Int. Symposion Berlin 1969: Urologe **9,** 68 (1970).
3. Breitwieser, P., Ruile, K., Wildberger, J.: Urol. Int. **25,** 269 (1970).
4. Brendler, H.: J. Amer. med. Ass. **210,** 1074 (1967).
5. Corvin, S. H., Malament, M., Small, M., Strans, H. D.: J. Urol. **104/5,** 745 (1970).
6. Deuton, E., Valk, W. L.: J. Urol. **93,** 296 (1965).
7. Fergusson, J. D., Hendry, W. F.: Brit. J. Urol. **43,** 513 (1971).
8. Fergusson, J. D.: Brit. J. Urol. **29,** 215 (1957).
9. Flocks, R. H.: J. Urol. **100,** 680 (1968).
10. Franks, L. M.: Lancet. **2,** 1037 (1956).
11. Hahn, M., Vrana, M.: J. Urol. **62,** 401 (1969).
12. Halper, B., Schmalhorst, W. R.: Cancer. **19,** 695 (1966).
13. Huggins, C., Stewens, R. E., Hodges, C. V.: Arch. Surg. **43,** 209 (1941).
14. Huggins, C., Scott, W. W.: Ann. Surg. **122,** 1031 (1945).
15. Jonsson, G., Högberg, B.: Scand. J. Urol. Nephrol. **5,** 103 (1971).
16. Kahler, J. E.: J. Urol. **71,** 557 (1939).
17. Kirschheim, D., McRobert, J. W.: Urologe **10,** 49 (1971).
18. Kollwitz, A. A., Kracht, H., Lecking, K.: Urol. int. **25,** 368 (1970).
19. Klug, W.: Zbl. Chir. **93,** 361 (1968).
20. Kracht, H., Baumgästel, H., Heudrisch, A., Lecking, K.: Urologe **9,** 337 (1970).
21. Lutzeyer, W., Schitter, A.: Urologe **9,** 303 (1970).
22. Madson, P. O., Pederson, J. F., Knuth, O. E.: Urologe **8,** 330 (1969).
23. Mischol, H. R.: Schweiz. med. Wsch. **9,** 1357 (1961).
24. Pavone-Macaluso, M.: Brit. J. Urol. **43,** 701 (1971).
25. Rothage, C. F., Wildberger, J. E., Szász, G.: Urologe **8,** 237 (1969).
26. Scott, W. W., Boyd, H. J.: Urol. **101,** 86 (1969).

27. Scott, W. W., Boyd, R.: J. Urol. **101**, 602 (1969).
28. Stratton, R. A., Kieser, W. S.: J. Urol. **99**, 102 (1965).
29. Sunderland, H., Lederer, H.: Brit. J. Urol. **43**, 603 (1971).
30. Szendrői, Z., Balogh, F.: Der Prostatakrebs. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965.
31. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: J. Urol. (Baltimore) **100**, 59 (1968).
32. Walthard, B.: Z. urol. Chir. **43**, 483 (1937).

V. Relapsing cancer: the problem of prostatic tumour hormone independence

By

Z. Szendrői, M. Csellár, E. Korányi

The problems of hormone resistance observed during the treatment of prostatic cancer are discussed. After a survey of the pertaining literature, some cases are reported. For the early diagnosis of hormone resistance, the necessity of a regular follow-up is stressed. The therapeutic possibilities in cases of resistance are discussed and experience gained with Estracyte treatment is described.

Проблемы рецидивов рака предстательной железы (независимость от гормонов)

З. СЕНДРЕИ, М. ЧЕЛЛАР, Э. КОРАНЬИ

Обсуждается проблематика резистентности к гормонам, наблюдаемой при лечении рака предстательной железы. После обзора литературы авторы сообщают свои собственные наблюдения. Они подчеркивают, что в целях выяснении наличия резистентности к гормонам необходимо проводить регулярные контрольные обследования больных с раком предстательной железы. Они обсуждают также вмешательства,применяемые в случае наличия резистентности. В заключение сообщаются наблюдения, сделанные в связи с терапевтическим применением Эстрацита.

Dr. Zoltán Szendrői
Dr. Mihály Csellár
Dr. Endre Korányi

Urológiai Klinika,
1082 Budapest, Üllői út 78/b. Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 321—334 (1973)

Über die Änderungen des Koagulations- und fibrinolytischen Systems beim hepatektomierten Hund

Von

O. Alánt, S. Karácsonyi, J. Faller und A. Szécsény

I. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. P. Rubányi)
der Medizinischen Universität Semmelweis Budapest

(Eingegangen am 4. Juli 1972)

Anläßlich der bei 11 Hunden durchgeführten Untersuchungen inbezug auf die Klärung der Einwirkung des anhepatischen Zustandes auf das Koagulationssystem konnte festgestellt werden, daß im anhepatischen Zustand die Blutgerinnungsfaktoren sowohl bei mit Heparin behandelten, als auch bei nicht heparinisierten Tieren aus der Blutbahn stufenweise verschwinden.

Im anhepatischen Zustand verschwindet das exogene Heparin aus der Blutbahn mit derselben Geschwindigkeit wie unter Normalverhältnissen. Auch der Abbau des exogenen Heparins ändert sich und es erscheint ein, eine heparinartige Aktivität aufweisendes Metabolit, dessen biologische Wirkung weder durch Toluidinblau, noch durch Protaminsulphat zu beeinflussen ist.

Aufgrund der Untersuchungen wird die Wirkung des therapeutisch verabreichten Heparins in den verschiedenen Phasen der Lebertransplantation erläutert.

Mit den im Laufe der experimentellen sowie der beim Menschen durchgeführten Lebertransplantation entstehenden Blutgerinnungsstörungen befassen sich mehrere Mitteilungen [3, 4, 8, 10, 13, 15]. In bezug auf die Blutgerinnungsfaktoren hat sich indessen kein einheitlicher Standpunkt entwickelt, da sie mit verschiedenen Methoden und in verschiedenen Phasen der Lebertransplantation untersucht worden sind.

Das Ziel unserer Untersuchungen war die Prüfung der während der orthotopischen Lebertransplantation zustandekommenden Blutgerinnungsstörungen. In vorliegender Arbeit berichten wir über die in der anhepatischen Phase zustandekommenden Koagulationsänderungen. Im Interesse der genaueren Bewertbarkeit der Tendenz der Änderungen haben wir den anhepatischen Zustand bei hepatektomierten Hunden analysiert. Die Hepatektomie wurde mit der Methode nach Karácsonyi und Faller [14] durchgeführt.

Anästhesis und Operation

Vor der Operation wurden den Hunden 0,05 mg Atropin sulf. verabreicht. Nach Einleitung der Narkose mit Metho-hexital wurde ein intratrachealer Tubus eingeführt. Intraoperativ fand kontrollierte Beatmung statt, außerdem wurden zur Aufrechterhaltung der Analgesie, periodisch geringe Mengen von

Halothan verabreicht. Zur Entnahme der Blutproben diente eine durch die rechtsseitige V. femoralis in die V. cava eingeführte Kanüle. Glukose, Natriumhydrocarbonat, oder Blut wurden weder intra- noch postoperativ verabreicht.

Präoperativ wurde in die linke V. jugularis ext. eine Polyäthylenkanüle von 5 mm Durchmesser eingeführt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde zur Lieferung der portalen Stauung das andere Ende dieser Kanüle in die V. lienalis eingeführt und Splenektomie vorgenommen. Dann wurden sämtliche Gebilde der Leberpforte unterbunden und durchgetrennt. Auf den Stumpf der V. portae wurde eine BLALOCKsche Zange angelegt. Dank dem Bypass entwickelte sich keine Stauung im Dünndarm. Der Beginn der Hepatektomie wurde von der Unterbindung der V. portae an gerechnet.

Es folgte die Durchtrennung der fixierenden Ligamenten der Leber und die Herauspräparierung des supra- und infrahepatischen Abschnitts der V. cava inf. Auf den unterhalb der Leber und oberhalb der Einmündung der Vv. suprarenales liegenden Abschnitt der V. cava inf. wurde eine BLALOCKsche Zange angelegt, sodann der bereits herauspräparierte Abschnitt der V. cava mit einer SATINSKYschen Zange abgeklemmt. Der infrahepatische Cava-Abschnitt wurde in der Nähe des Leberrandes quer eingeschlitzt und durch die Öffnung ein entlüftetes Tygonrohr von 5,5 mm Durchmesser eingeführt. Das Tygonrohr wurde innerhalb der V. cava ober und unter der Leber mit Ligaturen fixiert; unmittelbar nach Entfernung der SATINSKYschen- und BLALOCKschen Zangen stellte sich der Kreislauf der V. cava wieder her. Demnach wurde nach longitudinaler Inzision der V. cava inf. zwischen den beiden unterbundenen Stellen die ausgeschaltete Leber entfernt. Zwischen der V. portae und der V. cava inf. wurde eine End-zu-Seit-, Porta-Cava-Anastomose angelegt, der lienojuguläre Bypass behoben und die Bauchhöhle schichtenweise verschlossen (Abb. 1, 2).

Die Operation nahm — die zur Öffnung und Schließung der Bauchhöhle erforderliche Zeit nicht inbegriffen — etwa 35—40 Minuten in Anspruch.

Die Tiere erwachten 1/2—1 Stunde nach dem Eingriff, wonach sie per os Flüssigkeit erhielten. In der 4. Stunde entwickelte sich ein komatöser Zustand. Die Hunde gingen 3—5 Stunden nach der Operation ein, 3 Hunde haben die Hepatektomie um sechseinhalb Stunden überlebt.

Blutgerinnungsuntersuchungen

Bei der Auswahl der Untersuchungsmethoden bevorzugten wir diejenigen Verfahren, die über die Änderungen des Koagulations- bzw. des fibrinolytischen Systems in kurzer Zeit,-unter Verwendung minimaler Blutmengen, zuverläßliche Informationen liefern. Wir sind von der Konzepzion ausgegangen, daß im Mittelpunkt des Blutgerinnungssystems das sich aus Fibrinogen bildende Fibrin steht. Der Umstand, ob in einem gewissen Fall klinisch mit einer hämorrhagischen oder einer thrombotischen Komplikation zu rechnen ist,

hängt im wesentlichen von jener Proportion ab, die zwischen dem Zustand des Koagulations- und des fibrinolytischen Systems besteht. In der Blutbahn kann es infolge eines Hyperkoagulationszustands (disseminierte intravaskuläre Mikrothrombose) oder gerade entgegengesetzt, infolge gesteigerter Fibrinolyse zur pathologischen Verminderung des Fibrinogenspiegels kommen. Das klinische Zeichen ist in beiden Fällen eine massive Blutung, die Quelle des pathologischen Zustands ist aber unterschiedlich. Zwecks Klärung des Zustands bzw. der Proportion des Koagulations- und fibrinolytischen Systems wurde in 2 ml 3,8%ige Na-citrat-Lösung enthaltende Röhrchen 8 ml Blut entnommen und zentrifugiert und es wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt.

Die Bestimmung des Prothrombin-Komplexes (QUICKsche Zeit), sowie der Rekalzinationszeit erfolgten mit der von uns modifizierten Methode [12].

Thrombingenerations-Test nach GERENDÁS [9]: Aus dem Reaktionsgemisch wurden 2minütlich Proben entnommen und die Menge des sich bildenden Thrombins anhand der Kalibrationskurve bestimmt. Die Untersuchungsdauer erstreckte sich auf 12 Minuten, die sich im Laufe dieser Zeit gebildete Thrombinmenge wurde in IE angegeben.

Zur Bestimmung der Thrombin-Gerinnungszeit und des Inhalts an freiem Heparin, diente die modifizierte [12] Methode von VELTKAMP und Mitarb. [11, 12]. Die Beurteilung des Heparingehalts erfolgte anhand der Tatsache, daß der Zeitunterschied der zwischen der einfachen und der nach Zugabe von Toluidinblau oder Protaminsulfat bestimmten Thrombin-Gerinnungszeit dem Gehalt an freiem Heparin entspricht, woraus folgt, daß die Verkürzung oder Verlängerung dieses Zeitunterschieds die Funktion des Heparingehalts ist. Der Fibrinogenspiegel wurde teils gravimetrisch [12] teils photometrisch [7] bestimmt.

Das Maß der Fibrinolyse wurde aus der in der Literatur allgemein anerkannten Euglobulinlyse-Zeit berechnet; zur Bestimmung des letzterwähnten Parameters diente die Methode von KAULLA [16, 20].

Material

Die Untersuchungen fanden bei 11, 15—17 kg wiegenden Mischlingshunden statt. Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt; 4 Tiere erhielten je kg Körpergewicht 0,5 mg Heparin. Operation, Narkose sowie der Zeitpunkt der Blutentnahmen waren bei beiden Gruppen identisch. Das Ziel der Gruppierung war die Untersuchung der Wirkung und der Eliminationsgeschwindigkeit des parenteral verabreichten Heparins.

Die Blutentnahme erfolgte vor dem Beginn der Narkose bzw. der Operation, sodann 60minütlich nach dem Beginn der Hepatektomie. Den zur heparinierten Gruppe gehörenden Hunden wurde das Heparin unmittelbar nach Operationsbeginn verabreicht. Die Untersuchungen wurden solange fortgesetzt, bis der arterielle Blutdruck der Tiere unter 60 mmHg sank.

In den Abbildungen ist die nicht heparinierte Gruppe mit »A« und die heparinierte mit »B« bezeichnet, außerdem sind die bei sämtlichen Tieren ermittelten Ergebnisse eigens angeführt; die neben den einzelnen Kurven stehenden Nummer bedeuten die Serienzahl des Experiments. Auf diese Weise können auf den verschiedenen Abbildungen die Änderungen der bei einem Tier untersuchten sämtlichen Parameter verglichen werden. Die dick ausgezogene Linie repräsentiert die Durchschnittsergebnisse der Untersuchungen.

Ergebnisse

1. Rekalzinationszeit: Auf Abbildung 1 sind die Änderungen der Rekalzinationszeit angeführt; die vom als 100% betrachteten Ausgangswert abweichenden prozentualen Werte sind auf die semilogarithmische Skala aufgetragen.

Wie ersichtlich, verlängerte sich die Rekalzinationszeit in der nicht heparinierten Gruppe nur mäßig, worauf in den ersten 60 Minuten eine rasche Verlängerung und danach eine mäßige Erhöhung folgten. In der heparinierten Gruppe kommt es nach der Heparingabe zur Verlängerung der Rekalzinationszeit (unmittelbare Heparinwirkung), während nach der Hepatektomie die Werte bereits keine wesentlichen Änderungen aufweisen. In dieser Gruppe erreicht die Verlängerung der Rekalzinationszeit bereits vor der Hepatektomie das Niveau, welches in der nicht heparinierten Gruppe nur 60 Minuten nach der Hepatektomie zu verzeichnen ist.

2. Prothrombin-Komplex. Abbildung 2 veranschaulicht die den Prothrombinspiegel charakterisierenden Quickschen Zeiten: und zwar ist die im Vergleich zum Ausgangswert gemessene Verlängerung dargestellt. Die Werte wurden auf eine semilogarithmische Skala aufgetragen.

Wie aus der Abbildung hervorgeht, waren die Werte der QUICKschen Zeit bei der nicht heparinierten Gruppe bis zur Hepatektomie bereits wesentlich verlängert, welche Verlängerung sich nach der Hepatektomie noch weiter steigerte.

Bei den heparinierten Tieren blieb der Prothrombin-Komplex bis zur Hepatektomie dagegen im wesentlichen unverändert und zeigte nach dem Eingriff ebenfalls nur eine mäßige Erhöhung.

Thrombingeneration: Abbildung 3 zeigt die im Laufe der Thrombingeneration freiwerdende Thrombinmenge. Bei der heparinierten Gruppe konnten wir nur die Angaben von 2 Tieren darstellen, da die sich in den Fällen Nr. 2 und 7. gebildete geringe Thrombinmenge mit unserer Methode nicht zu bestimmen war. Wie ersichtlich, hat sich die im Laufe der Thrombingeneration bildende Thrombinmenge nach der Hepatektomie in bedeutendem Maße vermindert.

4. Thrombin-Gerinnungszeit, Heparingehalt (Abb. 4). Auf der Abbildung sind die Thrombinzeit sowie die nach Zugabe von Toluidinblau und Protaminsulphat gemessene Thrombinzeit dargestellt. Die Kurven dieser letzterwähnten Untersuchung stimmten in sämtlichen Fällen praktisch überein, weshalb beide Abbildungen die diesbezüglichen Durchschnittswerte veranschaulichen. Die Abbildung zeigt auch den Heparingehalt, genauer gesagt, repräsentiert der sich in Sekunden manifestierende zwischen den beiden Thrombinzeit-Bestimmungen (mit bzw. ohne der Zugabe von Toluidinblau und Protaminsulphat) bestehende Unterschied die Wirkung des Heparin- bzw. heparinartigen Anti-

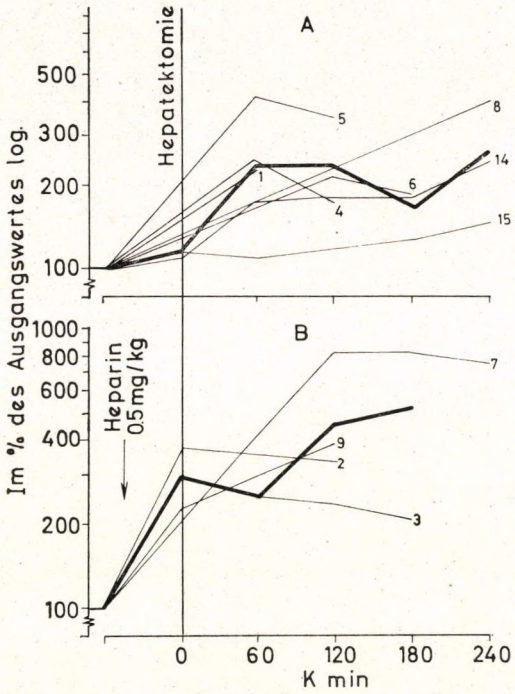


Abb. 1. Rekalzinationszeit

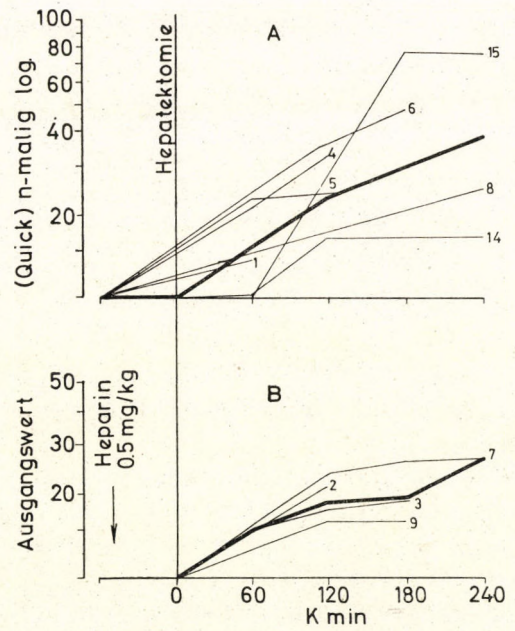


Abb. 2. Prothrombin-Komplex

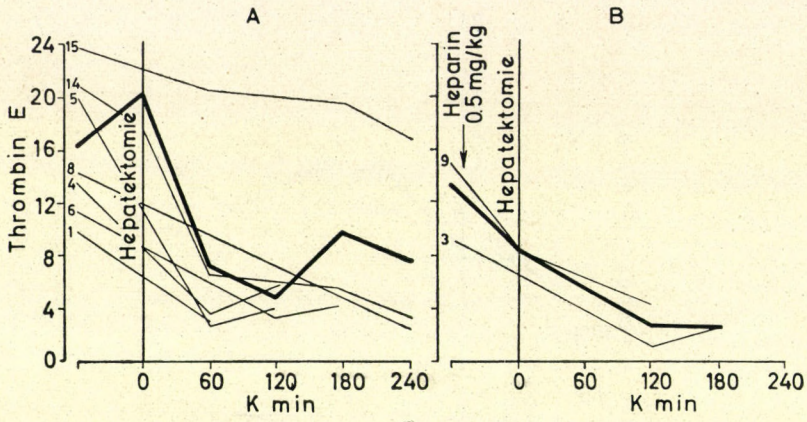


Abb. 3. Thrombingeneration

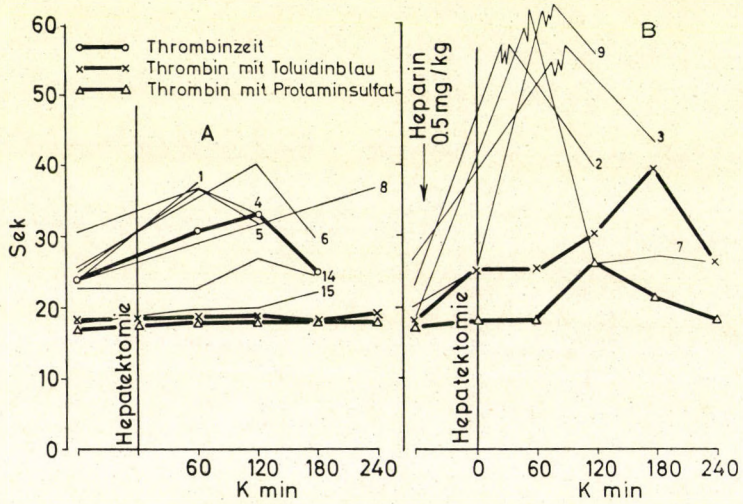


Abb. 4. Thrombinzeit

thrombins. Aufgrund dieses Unterschieds bzw. der Änderungen dieses Unterschieds kann auf die Menge des freien Heparins bzw. der heparinartigen Antithrombine gefolgert werden (A).

In der Abbildung sind auch die sich auf die Wirkung des exogenen Heparins beziehenden Angaben ersichtlich (B). Die Daten spiegeln nebst dem exogenen Heparingehalt selbstverständlich auch den freien Heparingehalt des betreffenden Versuchstiers wider.

Aus der Abbildung geht hervor, daß sich die Thrombinzeit bei der nicht heparinierten Gruppe nach der Hepatektomie verlängerte, sodann in der

120—140. postoperativen Minute nahezu auf den Ausgangswert zurückkehrte. Die mit Toluidinblau bzw. Protaminsulphat vorgenommenen Bestimmungen ergaben im wesentlichen dieselben Ergebnisse, woraus auf die sich im anhepatischen Zustand abspielenden Änderungen der Menge des freiwerdenden Heparins bzw. der heparinartigen Antithrombine gefolgert werden kann.

Die Angaben der heparinierten Tiere (Gruppe B) zeigen, daß sich die Thrombinzeit auf Wirkung des verabreichten Heparins wesentlich verlängert, sodann 60—120 Minuten nach der Hepatektomie stufenweise verkürzt; dieser Umstand ist ein Zeichen dafür, daß Heparin aus der Blutbahn eliminiert wird. Am auffallendsten ist, daß auch die mit Toluidinblau bzw. Protaminsulphat durchgeführten Untersuchungen auf die Verlängerung der Thrombinzeit hinweisen, welche zwischen der 120 und 180 Minute am ausgeprägtesten ist; nach 240 Minuten waren abermals annähernd dem Ausgangsniveau entsprechende Werte zu erhalten. Dieser Tatsache, die die Rolle des Heparins unterstützt, dürfte bei der Beurteilung der nach der Transplantation auftretenden Blutgerinnungsstörungen eine wichtige Bedeutung beigemessen werden. Auf diese Frage wollen wir des weiteren noch zurückkehren.

5. Fibrinogenspiegel.

6. Änderungen der Fibrinolyse.

Abbildung 5 und 6 zeigen die Änderungen des Fibrinogenspiegels und der Fibrinolyse (ELT). Wie ersichtlich, vollzog sich nach der Hepatektomie in beiden Gruppen (A, B) eine Verminderung des Fibrinogenspiegels und eine bedeutende Steigerung der Fibrinolyse.

Besprechung

Während der Lebertransplantation steht auch das Blutgerinnungsystem unter dem Einfluß der drei Phasen der Operation. Die erste Phase, nämlich der Beginn des chirurgischen Eingriffs, übt auf die Blutgerinnung dieselbe Wirkung aus, wie eine jedwede Laparotomie.

Die zweite Phase ist der anhepatische Zustand und die dritte die Wiederherstellung des Kreislaufs der eingepflanzten Leber.

In unseren früheren Hundeversuchen untersuchten wir die Einwirkung der Laparotomie auf das Blutgerinnungssystem. Es konnte nachgewiesen werden, daß unter Wirkung der Narkose und der Operation Hyperkoagulation entsteht, welche durch die Vermehrung der sich im Laufe der Thrombingeneration anhäufenden Thrombinmenge oder durch die Verkürzung der Rekalzinationszeit charakterisiert wird. Dementsprechend kann — in Korrelation mit der Operationszeit — eine sekundäre Fibrinolyse-Steigerung von bedeutendem Ausmaß nachgewiesen werden, während der Fibrinogenspiegel eine mäßige Verringerung zeigt (Abb. 7). Der freie Heparinspiegel sowie die übrigen untersuchten Blutgerinnungsfaktoren zeigten keine nennenswerten Änderun-

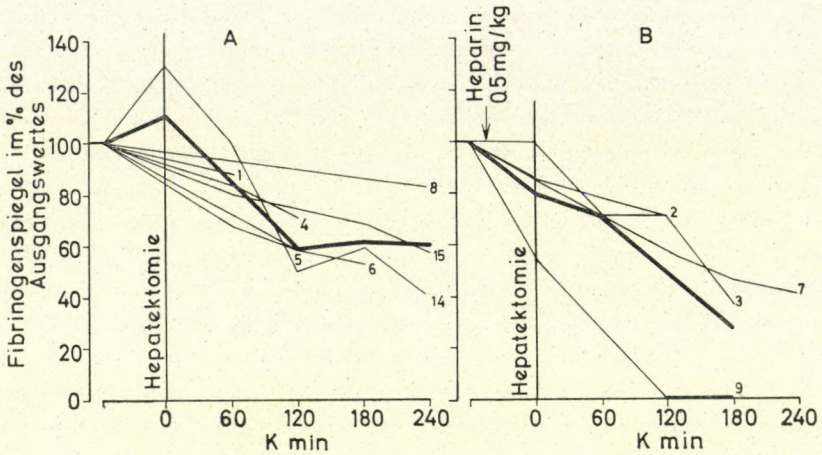


Abb. 5. Fibrinogenspiegel

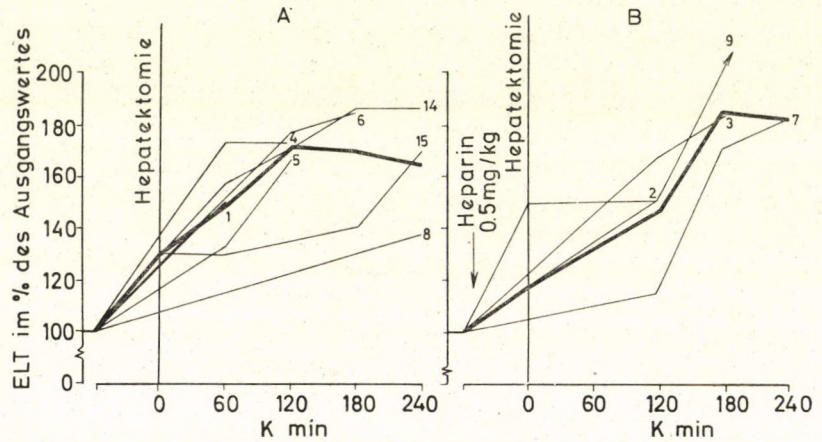


Abb. 6. Veränderungen der Fibrinolyse

gen. Zusammenfassend konnte somit festgestellt werden, daß die Laparotomie durch Hyperkoagulation und sekundäre Fibrinolyse-Steigerung charakterisiert wird [1].

Die zeitliche Aufteilung der Operationsphasen ist willkürlich, gleichzeitig aber auch notwendig, da sie den Vergleich der verschiedenen Experimente ermöglicht.

In vorliegender Arbeit analysierten wir die Einwirkung der zweiten Phase der Lebertransplantation, namentlich die des anhepatischen Zustands. Im Interesse der genaueren Deutung der Verschiebung der Blutgerinnungsfaktoren, der Gestaltung des Verhältnisses von Koagulations- und fibrinolytischem

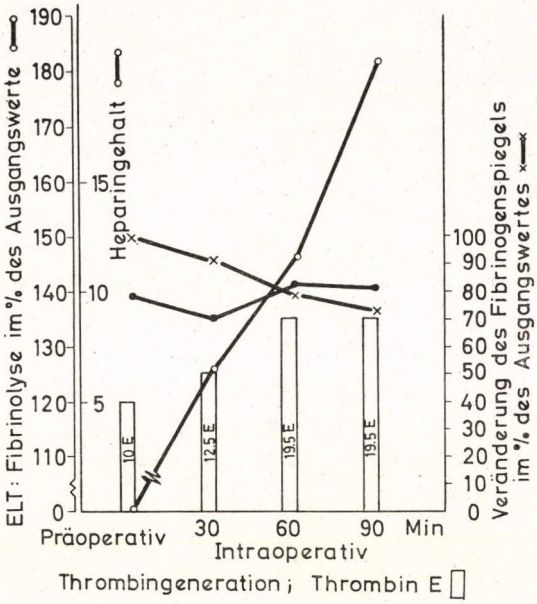


Abb. 7. Veränderungen der Fibrinolyse

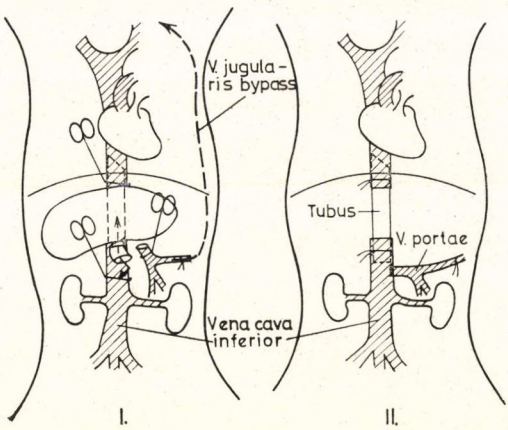


Abb. 8.

System sowie der Tendenz dieser Änderungen, haben wir den anhepatischen Zustand auf mehrere Stunden verlängert.

Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, zeigen die sich in der Leber bildenden Blutgerinnungsfaktoren mit dem Fortschreiten des anhepatischen Zustands eine stufenweise Verminderung (Abb. 1—6). Diese Änderungen manifestierten sich in der Verlängerung der Rekalzinationszeit, der Verminderung des Prothrombinspiegels, der nach anfänglicher Anhäufung folgenden Verrin-

gerung des freien Heparingehalts bzw. der anfänglichen Verlängerung und darauffolgenden Verkürzung der den vorangehenden Parameter charakterisierenden Thrombinzeit.

Die bedeutende Steigerung der Fibrinolyse findet ihre Erklärung darin, daß der Plasminabbau in der Leber vonstatten geht. Der Fibrinogenspiegel zeigte dementsprechend eine bedeutende Verminderung, für die einerseits der Umstand verantwortlich sein könnte, daß sich im Mangel der Leber kein Fibrinogen bildet, anderseits dürfte angenommen werden, daß durch Steigerung der Fibrinolyse der Fibrinogenspiegel im Kreislauf herabgesetzt wird.

Die Wirkung und die Notwendigkeit der Verabreichung des parenteral zugeführten exogenen Heparins sind strittige Fragen. Aufgrund der Erwägung, daß durch Heparin die Hyperkoagulation herabgesetzt wird, ist ein Teil der Verfasser [18, 19] für die Verabfolgung, während andere die medikamentöse Beeinflussung der Gerinnungsstörungen wegen der Unberechenbarkeit der Koagulationsstörungen für überflüssig erachten [15]. Bei der Einpflanzung der Leber bzw. bei der Einschaltung der eingepflanzten Leber in den Kreislauf gelangt jedenfalls exogenes Heparin in den Kreislauf, da die zur Organperfusion oder -konservation angewandten Lösungen Heparin enthalten [5, 6, 7]. Mit dieser Frage wollen wir uns in vorliegender Arbeit nicht befassen. Unsere Experimente, in denen heparinierte (Abb. 1—6/B) und nicht heparinierte (Abb. 1—6/A) Tiergruppen verglichen wurden, ergaben, daß durch das exogene Heparin die Tendenz der Verschiebung der untersuchten Parameter im wesentlichen nicht geändert wurde. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Gruppen war, daß das in der ersten Operationsphase verabfolgte Heparin durch Herabsetzung der Hyperkoagulation den Verbrauch der Koagulationsfaktoren hemmte. Als Ergebnis dieses Prozesses waren in der heparinierten Gruppe die Unterschiede zwischen den Änderungen der Blutgerinnungsparameter der einzelnen Tiere weniger ausgeprägt, d. h. daß durch Heparin die Streuung wesentlich herabgesetzt wurde.

Abb. 4 veranschaulicht den unmittelbaren Heparineffekt, dessen Charakteristika die Verlängerung der Thrombinzeit bzw. jener Unterschied ist, welcher zwischen den Werten der einfachen Thrombinbestimmung und der mit Toluidinblau bzw. Protaminsulfat vorgenommenen Thrombinbestimmung besteht. Auf dieser Abbildung fällt es auf, daß sich bei den nicht heparinierten Tieren (4/A) die Thrombinzeit bis zur 120. Minute des anhepatischen Zustands mäßig verlängerte, was mit Protaminsulphat und Toluidinblau zu bekämpfen war (Vermehrung des endogenen Heparins). Bei der heparinierten Gruppe hat sich die Thrombinzeit dagegen auf Wirkung von Heparin verlängert und zwischen der 60—120. Minute begannen sich die Werte dem Ausgangsniveau anzunähern, welcher Umstand darauf hinweist, daß das Heparin auch in anhepatischem Zustand aus der Blutbahn eliminiert wird. Eine weitere auffallende Erscheinung ist die zwischen den Kurven bestehende

zeitliche Verschiebung, d. h. daß sich parallel mit der maximalen Verlängerung der Thrombinzeit die mit Toluidinblau und Protaminsulfat bestimmte Thrombinzeit verkürzt und sich die Kurve dem Ausgangsniveau nähert; vom Zeitpunkt der Verkürzung der Thrombinzeit an beginnt sich die mit Toluidinblau bzw. Protaminsulfat bestimmte Thrombinzeit zu verlängern. Aus dem Verlauf der beiden Kurven kann gefolgert werden, daß Toluidinblau und Protaminsulfat zur Bindung des dargereichten Heparins fähig sind. Sobald sich Heparin aus der Blutbahn zu eliminieren beginnt, erscheint ein heparinartiges Zerfallsprodukt, welches durch Toluidinblau überhaupt nicht und durch Protaminsulphat nur in geringem Maße beeinflußt wird. Die Ursache dieser von uns nachgewiesenen Wirkungsänderung von Heparin ist annehmbar die Erscheinung eines Heparin-Metabolits, welches in der Entwicklung der weiteren Blutgerinnungsstörungen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle spielt und zur Klärung einer Reihe noch ungeklärten Fragen beitragen wird.

Aufgrund der bisher Gesagten dürfte angenommen werden, daß in der Entstehung der sich im Laufe der Lebertransplantation entwickelnden Blutgerinnungsstörungen dem exogenen Heparin bzw. seinen Zerfallsprodukten eine bedeutende Rolle beizumessen ist.

In einer anderen Versuchsserie haben wir bei Hunden die biologische Wirkung, die Abbaugeschwindigkeit von Heparin bzw. den Weg untersucht, auf dem sich Heparin aus der Blutbahn entleert [2, 21]. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Halbwertzeit der biologischen Wirkung des dargereichten ^{51}Cr-Heparins im Blut 109 Minuten ausmacht. Die Heparinwirkung konnte im Plasma mit Toluidinblau bzw. Protaminsulfat gebunden werden. Proportionell mit der Elimination von ^{51}Cr-Heparin aus der Blutbahn erschien die Aktivität im Harn. 120 Minuten nach Verabreichung des ^{51}Cr-Heparins wurden die Tiere getötet: 37,2% der zugeführten Aktivität waren in der Leber und 2,4% in der Niere nachzuweisen, während die Verteilung in den übrigen Organen weniger als 2% ausmachte.

In unserer anderen Versuchsserie, in der das ^{51}Cr-Heparin nephrektomierten oder hepatektomierten Tieren verabreicht wurde, hat sich die Halbwertzeit der Aktivität (biologische und Isotop-) im Blut im wesentlichen nicht geändert, d. h., daß ^{51}Cr-Heparin aus der Blutbahn auf dieselbe Weise und während derselben Zeit eliminiert wurde, wie bei den Normaltieren bei Tieren mit intakter Niere und Leber).

Zwischen den beiden Versuchsgruppen ließ sich ein wesentlicher Unterschied nachweisen, und das ist der Punkt, wo sich die Ergebnisse der früheren Versuchsserien und die vorliegenden Feststellungen treffen. Wurde nämlich ^{51}Cr-Heparin hepatektomierten oder nephrektomierten Tieren verabreicht, erschien ebenfalls ein, eine Heparinaktivität zeigendes Metabolit, welches mit Toluidinblau — ebenso wie das in Abb. 4/B dieser Arbeit zu beobachten ist — nicht völlig zu binden war. Angesichts dessen kann angenommen werden, daß

das exogene Heparin nicht nur im Laufe der experimentellen Lebertransplantation, sondern auch bei der exprimentellen Nierentransplantation eine bedeutende Rolle spielt, da sich der normale Metabolismus des Heparins ändert.

Anhand der Nebeneinanderstellung der beiden Untersuchungsserien läßt sich also feststellen, daß unter pathologischen Verhältnissen ein Metabolit des exogenen Heparins erscheint, welches über eine biologische Aktivität bzw. eine heparinartige Wirkung verfügt, die weder Toluidinblau noch Protaminsulfat zu binden fähig ist.

Folgerungen

Während der experimentellen Lebertransplantation kann in der ersten Operationsphase eine Hyperkoagulabilität nachgewiesen werden, worauf eine Hyperfibrinolyse folgt. In dieser Periode können theoretisch folgende Blutgerinnungsstörungen auftreten:

1. Insofern sich Hyperkoagulation und Hyperfibrinolyse im Gleichgewicht befinden, kompensieren die beiden Systeme einander, was die gesteigerte Verwertung der Gerinnungsfaktoren zur Folge hat. Im extremen Fall kann der Konsumptionskoagulopathie zufolge mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gerechnet werden.

Falls die Aktivität des fibrinolytischen Systems dem Maß der Hyperkoagulabilität nicht entspricht, kann sich ein Defibrinationssyndrom entwickeln; ätiologisch unterscheidet man:

a) Hyperkoagulabilität mit verringerter Fibrinolyse: disseminierte intravaskuläre Mikrothrombotisation; und

b) Hyperkoagulation mit extremer Hyperfibrinolyse: gesteigerte Verwertung des Fibrinogens und Vermehrung der Fibrin-Degradationsprodukte.

Bei normalen Versuchstieren ist in der ersten Operationsphase der Lebertransplantation das Auftreten einer Blutgerinnungsstörung diesen Ausmaßes selbstverständlich nicht zu befürchten. Bei menschlicher Lebertransplantation können sich aber gerade wegen der schweren Störung der Leberfunktion bereits in dieser Operationsphase Blutgerinnungsstörungen von ähnlichem Typ melden. Im Laufe von Operationen bei zirrhotischen Patienten (z. B. portokavaler Shunt) haben sowohl wir, als auch andere Verfasser, auf ähnlichem Pathomechanismus beruhende thrombohämorrhagische Komplikationen vorgefunden.

2. Im anhepatischen Zustand vollzieht sich in der Blutbahn eine bedeutende Verminderung der Koagulationsfaktoren: die Fibrinolyse steigt wesentlich an, während sich der Fibrinogenspiegel hochgradig vermindert.

3. Unter Wirkung von in der ersten Operationsphase verabreichtem Heparin setzt sich die Hyperkoagulation herab, welcher Umstand die Mäßigung der Fibrinolysesteigerung und der Verwertung der Blutgerinnungsfaktoren zur

Folge hat. Als voraussichtliche Folge dieses Prozesses werden im anhepatischen Zustand, als die Produktion der Blutgerinnungsfaktoren aufhört, die sich bereits im Kreislauf befindlichen Koagulationsfaktoren langsamer verwertet.

4. Laut unserer Versuchsergebnisse wird das exogene Heparin im anhepatischen Zustand aus der Blutbahn mit derselben Geschwindigkeit eliminiert, wie unter Normalverhältnissen. Im anhepatischen Zustand ändert sich aber der Abbau des exogenen Heparins und es erscheint ein, eine heparinartige Aktivität aufweisendes Metabolit, dessen Wirkung weder durch Toluidinblau noch durch Protaminsulphat beeinträchtigt wird. Aus dem Gesagten ergibt sich die therapeutische Folgerung, daß die Heparingabe im Interesse der Vorbeugung thrombo-hämorrhagischer Komplikationen in der ersten Phase der Lebertransplantation wünschenswert ist.

In Kenntnis der Halbwertzeit der biologischen Aktivität von Heparin soll bei der Dosierung des exogenen Heparins vor Auge gehalten werden, daß seine Wirkung bis zur Initialphase des anhepatischen Zustands bereits abklinge.

Wegen des veränderten Metabolismus steigert sich unter Wirkung des im anhepatischen Zustand verabreichten Heparins die Gefahr der hämorrhagischen Komplikationen; die medikamentöse Beeinflussung dieses Zustands gelingt indessen nicht einmal durch therapeutische Verabreichung von Protaminsulfat.

Literatur

1. Alánt, O., Faller, J., Karácsonyi, S., Simó, G.: III. Wissenschaftliche Tagung der Experimentellen Sektion der Ungarischen Gesellschaft für Chirurgie, Szeged 1971.
2. Alánt, O., Varga, L., Antoni, F., Karácsonyi, S., Faller, J.: Im Druck.
3. Blecker, T. B., Terblanche, J., Peacock, J. H.: Arch. Surg. **96,** 33 (1968).
4. Böhmig, H. J., Fritsch, A., Kux, M., Lechner, G., Reich, N., Stockinger, L., Zeitelberger, P.: Thromb. Diath. haemorrh. (Stuttg.) **21,** 332 (1969).
5. Brettscheider, L., Dalose, P. M., Huguet, C., Porter, K. A., Groth, C. C., Kaschiwagi, M., Hutchinson, D. E., Starzl, T. E.: Surg. Gynec. Obstet. **126,** 263 (1968).
6. Calne, R. Y.: Brit. J. Surg. **56,** 726 (1969).
7. Ellis, B. C., Stransky, A.: J. Lab. clin. Med. **58,** 477 (1961).
8. Flute, P. T., Rake, M. O., Williams, R.: Brit. med. J. **3,** 20 (1969).
9. Gerendás, M.: OVSZ Kiadványa, Budapest. 1960.
10. Groth, C. G., Starzl, T. E.: Arch. Surg. **98,** 3 (1969).
11. Hemker, H. C., Loeliger, E. A., Veltkamp, J. J.: Human Blood Coagulation. Leiden Univ. Press, Leiden 1969.
12. Horn, Z., Kovács, E., Altmann (Alánt), O.: Z. ges. inn. Med. **10,** 776 (1955).
13. Howland, M. S., Ryan, G. M., Bettigole, R. E., Fortner, J. C.: Surgery **68,** 591 (1970).
14. Karácsonyi, S., Faller, J., Alánt, O.: Magy. Seb. **26,** 99, (1973).
15. Kaulla, K. M., von Kaye, H., Kaulla, E., von Marchioro, T. L., Starzl, T. E.: Arch. Surg. **92,** 71 (1966).
16. Kaulla, K. M. von, Schultz, N. L.: Amer. J. clin. Path. **29,** 104 (1958).
17. Lie, T. S., Yamamoto, T., Böhmer, F.: Zbl. Chir. **96,** 430 (1971).
18. Moriau, M., Kestens, P. J., Masure, R.: Path. Europ. (Bruxelles) **4,** 172 (1969).

19. Raby, C.: Presse méd. **78,** 653 (1970).
20. Rahn, B., Kaulla, K. M. von: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **115,** 359 (1964).
21. Varga, L., Antoni, F., Skalka, M., Zedginidze, I.: Int. J. appl. Radiol. **22,** 164 (1971).

The coagulation and fibrinolytic system in hepatectomized dogs

By

O. Alánt, S. Karácsonyi, J. Faller and A. Szécsény

The effect of hepatectomy on the coagulation system has been studied in 11 dogs. In the anhepatic state a gradual disappearance of the coagulation factors from blood took place in the animals treated with heparin, and in the untreated group. In the anhepatic state, exogenous heparin disappears from the blood at the same rate as under normal conditions. On the other hand, there is a change in the degradation mechanism of exogenous heparin and a metabolite of heparin-like activity appears, its biological activity was not influenced by toluidine blue or protamine sulphate.

The effect of treatment with heparin in the various phases of liver transplantation is discussed on the basis of the above findings.

Изменения коагуляционной и фибринолитической системы у собак после гепатектомии

О. Алант, Ш. Карачоньй, Й. Фаллер, А. Сечень

Авторы изучали на 11 собаках действи длительного беспеченочного состояния на систему свертывания крови. Было выявлено, что в беспеченочном состоянии как у животных, получавших гепарин, так и у собак, не получавших гепарина, в кровяном русле можно выявить поступенное исчезновение факторов свертывания крови.

Далее было выявлено, что в беспеченочном состоянии расщепление экзогенного гепарина изменяется и появляется метаболит с гепариноподобной активностью, биологическое действие которого не изменяется ни под влиянием толуидиновой синьки, ни под влиянием протаминсульфата.

На основе полученных данных обсуждается эффект терапевтической дачи гепарина в различных фазах трансплантации печени.

Dr. Oszkár Alánt
Dr. Sándor Karácsonyi
Dr. József Faller
Dr. Andor Szécsény

I. Chirurgische Klinik,
1082 Budapest, Üllői út 78/b. Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 335—339 (1973)

Angiographic estimation of arterial blood flow

By

GY. TEMES, I. TÓTH, O. SINKÓ, S. NAGY and B. TÖRÖK

Institute of Experimental Surgery (Head: Prof. B. TÖRÖK) and Second Department of Surgery (Head: Prof. T. KISS), University Medical School, Pécs; and Institute of Experimental Surgery (Head: Dr. G. PETRI), University Medical School, Szeged

(Received August 31, 1972)

Arterial blood flow in ml/min can reliably be determined from the intravasal spreading (transit time + vascular diameter) of the injected X-ray contrast medium. The theoretical concept was checked in model experiments and *in vivo*. There was an almost complete agreement between the flow values estimated by the described method and those obtained directly from arterial outflow. The method is suitable for use in clinical practice and in experiments for the measurement of flow in large and medium-sized arteries.

In experimental and clinical cardiovascular tests the reliable determination of flow in the various vessels is a problem of great importance.

Measurement of free blood flow after transection of a vessel or insertion of some instrument into the opened vessel is today out of date and has never been suited for clinical diagnostics. The dye dilution, thermal and gas (H_2, Xe) dilution procedures have found a certain application in clinical practice and are still in use. Electromagnetic and ultrasonic flow measurements, used primarily in experiments, have opened new ways for the estimation of flow in surgically exposed, but as regards continuity and circulation, intact vessels.

Quantitative estimation of flow has become possible be means of cine-angiography and X-ray densitometry and reliable data can be obtained on the state of circulation wherever such expensive equipment is available [1, 2].

Considering this latter approach a simple method has been developed for the measurement of flow, based on the spreading of X-ray contrast medium.

Method

Principle

If into a section of the blood vessel some X-ray contrast medium is introduced, it will be carried by the flowing blood and will finally disappear. The appearance and disappearance of the contrast medium can be followed on serial X-ray pictures.

The quantity of blood flowing through the vessel can be calculated as follows.

The angiographic film strip is placed under a simple optical magnifier. Magnification is raised till the width of the projection of the catheter shadow on the "blank" pictures at the beginning of the film will agree within 0.1 mm with the actual diameter

of the catheter. In this case the projection of the shadow of the vessel filled with the contrast medium will give the true lumen of the vessel.

By dividing the length of the vessel into straight sections of unchanged width it is possible to calculate the volume of the different sections from their length and diameter.

The amount of fluid flowing through a section of given length of the vessel can be determined in ml/min from the time at which the contrast medium appears and the time it takes to pass through the section until its disappearance (easily obtained from the speed of exposition, i.e. from the number of frames).

The only condition for the accuracy of the measurement is that no rapid change shall take place in flow during the brief period of the procedure.

Model experiments

A model simulating the vascular system was constructed from plastic tubes as shown in Fig. 1. One branch of the double-Y shaped tube system was joined to an open-end infusion tank which was placed at a height to obtain in the horizontal section of the system a pressure of about 120 mm Hg. Pressure was recorded by an Elema-type electromanometer through a catheter introduced into the other branch of the Y-tube.

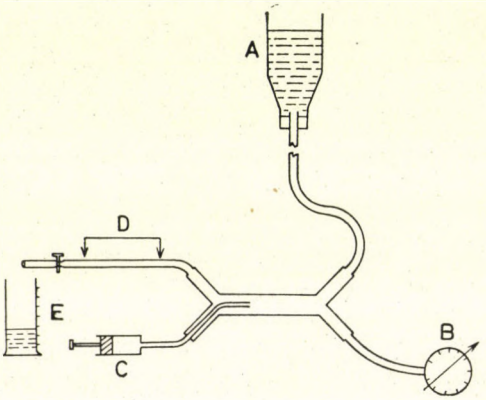


FIG. 1. Diagram of model experiments for the estimation of vascular flow: A) infusion tank ensuring constant pressure; B) manometer; C) indicator syringe; D) tube section designed for measuring dye flow; E) fluid contained

Into one branch of the other Y-tube a catheter used later for the injection of the indicator was inserted while the other branch continued in a tube of known diameter on which the "vascular section" to be investigated was marked. The lumen of this tube was narrowed by means of a clamp so that the fluid could only flow through a controlled "peripheral resistance" and flow could be adjusted to different values.

The system was filled with a colourless fluid, the air was removed and a solution of patent blue was introduced. The dye solution injected under high pressure spread in counter-current and, depending upon the rate of flow, was carried towards the "vascular section" under investigation. Measurement of the quantity of outflow at the end of the tube was started when the dye solution had reached the starting point of the investigated section and was continued till the dye column had reached the end-point of the same section.

Since the dimensions of this section and flow time were known, it was easy to calculate the amount of fluid which had passed through it. This was always in absolute agreement with the outflow per minute during the whole period.

There were no changes in the values even when stationary flow was substituted by a pulsating flow.

A similar correlation was found when an X-ray contrast medium (iodamide) was injected, though there were certain differences particularly when the plastic tube was narrowed, i.e. at lower flow rates. Thank to its high specific gravity the contrast medium tended to flow more at the bottom of the tube and the stained water at a somewhat higher rate and more in the upper part of the tube. This can be ascribed not only to the differ-

ence in specific gravity, but also to those in viscosity. In the case of a pulsating flow the phenomenon was less marked.

It should be mentioned that a transition increase in pressure was observed during the injection of the contrast medium or of the other indicators; the processus always returned to normal by the end of the injection.

Experiments in vivo

After appropriate preparation and anaesthesia, in dogs femoral arteries were both prepared; on the one side a catheter was introduced up to the bifurcation, while the other side was prepared for recording serial X-ray pictures.

a) During the injection of 20 ml of 70% iodamide serial pictures of the intact femoral artery were taken at a rate of 4 frames/second with an Odelca 70 camera fixed to the Tridoros 4 X-ray apparatus (Fig. 2).

b) The experiment was repeated in such a way that through a cross-incision a catheter was introduced into the femoral artery and the vessel was narrowed by means of a clamp. The quantity of outflow was measured during the preparation of the series of pictures, so that the results could be compared directly. This comparison is shown in Fig. 3.

Finally, similar measurements were carried out on other blood vessels in combination with electromagnetic flowmetering, whereby further evidence was obtained as to the usefulness of the method.

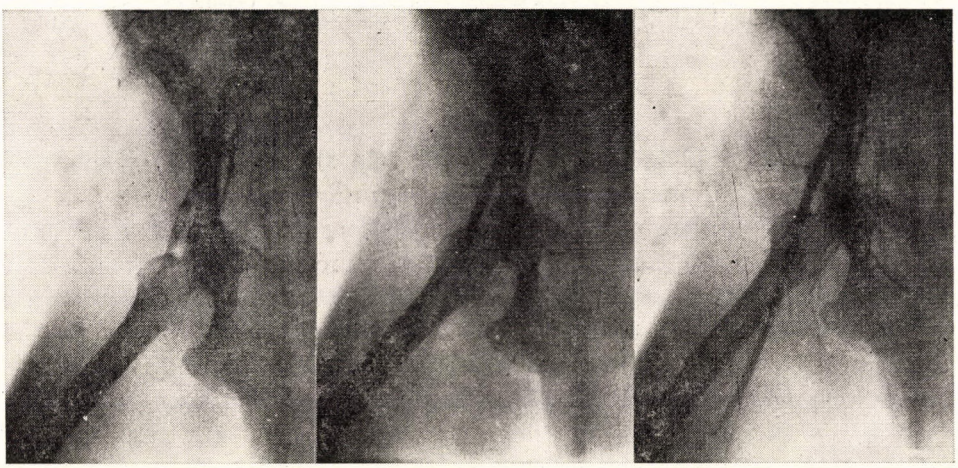


FIG. 2. Serial angiograms. Passage of contrast medium injected through a catheter introduced in an intact femoral artery the bifurcation of the aorta 1.25 sec have elapsed between pictures 1 and 3

Conclusions

Serial angiographic pictures allow to calculate the flow in blood vessels if the pictures are exposed at precise intervals, when the quantity of blood flowing through the vessel can reliably be calculated from the length and diameter of the investigated vascular section and the flow rate of the X-ray contrast medium.

The method is simple, requires no special electronic flowmetering, only an X-ray apparatus with which serial pictures can be taken and a certain skill in vascular catheterization are required. The method ensures satisfactory

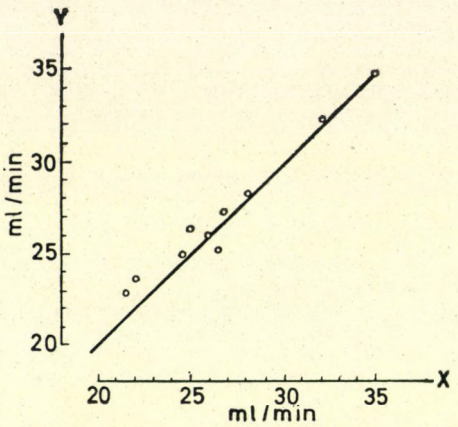


FIG. 3. Comparison of flow values calculated from the angiogram and measured directly from outflow. Abscissa (X): experimentally obtained values, ordinate (Y): calculated values. Deviation from the line with a slope of 45° (ideal agreement) is negligible

results in experiments and seems to be adequate. Its use for the estimation of flow in the internal mammary artery has been presented [3].

We must, however, add that the calculations might present other problems, similar to those mentioned in the literature on cine-angiography and X-ray densitometry [1, 2]. It may be difficult to determine the exact diameter of pulsating vessels although *in vivo in our experiments* the systolic and diastolic changes of the vascular diameter were found to be less than 5%. Injection of the contrast medium undoubtedly leads to certain haemodynamic disturbances, especially with injections under high pressure. In our own experiments, if the catheter serving for introduction of the contrast medium was placed somewhat centrally from the vessel under investigation, and if the indicator injected in counter-current, no such problem arose.

Another important requirement is the blood-like behaviour of the contrast medium which must not cause any pharmacological reaction. The separation of contrast medium from water observed in the model experiments is less marked in the case of contrast medium and pulsating blood flow, probably due to the higher viscosity of blood, though iodamide is still hyperosmotic under such conditions. A significant acute circulatory change will, however, occur only on the application of high doses and then mainly in the region of the arterioles and capillaries.

It follows from the above that the spreading of X-ray contrast medium provides reliable information concerning blood flow in large and medium-sized vessels.

References

1. Kay, L. B., McLaughlin, E. E., Suzuki, A.: Amer. J. Cardiol. **22,** 235 (1968).
2. Rutishauser, W., Simon, H., Stucky, J. P., Schad, N., Noseda, G., Wellauer, J.: Circulation **36,** 951 (1967).
3. Temes, Gy., Tóth, J., Sinkó, O., Nagy, S., Török, B.: Acta chir, Acad. Sci. hung. **14,** 271 (1973).

Angiographische Messung der arteriellen Strömung

Von

Gy. Temes, I. Tóth, O. Sinkó, S. Nagy und B. Török

Die Blutströmung in einer Arterie kann anhand der intravasalen Verbreitung des Röntgen-Kontrastmittels (Durchströmungszeit + Gefäßdurchmesser) genau bestimmt werden. Zur Kontrolle der theoretischen Erwägung dienten Modell- und in vivo Versuche. Die mit der beschriebenen Methode gemessenen Strömungswerte und der direkt gemessene arterielle Ausfluß stimmten fast genau überein. Die Methode eignet sich sowohl unter experimentellen, als auch unter klinischen Verhältnissen zur Messung der Strömung in großen und mittelgroßen Arterien.

Измерение кровотока в артериаях с помощью ангиографии

Д. Темеш, И. Тот, О. Шинко, Ш. Надь и Б. Тёрёк

На основе внутрисосудистого распространения контрастного вещества можно точно определить скорость кровотока в артериях — мл/мин (время протекания крови + диаметр сосуда). Теоретическое соображение было проверено в опытах на модели и in vivo. Величины кровотока, исчисленные по вышеописанному методу, почти совпадают с измеренной величиной непосредственного артериального вытока. Описанный метод применим дли измерения кровотока в крупных и среднекрупных артериях как в клинике так и экспериментальных условиях.

Dr. Gyula Temes, Dr. Imre Tóth, Dr. Béla Török — 7643 Pécs, Kodály Zoltán utca 20, Institute of Experimental Surgery, Hungary
Dr. Ottó Sinkó — 7643 Pécs Széchenyi tér 5, 2nd Department of Surgery, Hungary
Dr. Sándor Nagy — 6720 Szeged, Pécsi u. 4. Institute of Experimental Surgery, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 341–346 (1973)

Über eine neue Methode der Hämostase bei Prostatektomie

Von

T. Halmai

Urologische Abteilung (Chefarzt: Dr. T. Zoltán)
des Markusovszky-Komitatskrankenhauses, Szombathely, Ungarn

(Eingegangen am 9. Oktober 1972)

Die Vor- und Nachteile sowie die verschiedenen Modifikationen der meistverbreiteten suprapubischen und transvesikalen Prostatektomien werden ausführlich erörtert. Die zuverläßlichste Hämostase konnte mit die Loge vollkommen behebenden, entfernbaren Quernähten erreicht werden. Die technische Ausführung der Methode wird in Wort und Bild demonstriert.

Die Prostatektomie ist die am häufigsten durchgeführte urologische Operation. In den letzten Jahrzehnten hat sich das durchschnittliche Lebensalter wesentlich verlängert, außerdem vollzog sich eine Revision der strengen Kautelen; diese beiden Faktoren trugen zur weiteren Vermehrung der Zahl der Prostatektomien bei.

Unter den verschiedenen Operationstypen hat sich in Ungarn vor allem die suprapubische, transvesikale, Freyersche Prostatektomie verbreitet. Unter den übrigen chirurgischen Verfahren hebt sich dieser Eingriff mit seinen unzweifelhaften Vorteilen — gute Freilegung, verhältnismäßig leichte Enukleation des Adenoms, Blutstillung unter Augenkontrolle, nebst entsprechender Technik keine Schädigung der Schließmuskulatur — unbedingt hervor. Ein schwerwiegender Nachteil ist dagegen, daß die eröffnete Blase nicht per primam verschlossen werden kann, welcher Umstand eine Reihe unangenehme bzw. gefährliche Folgen hat: Die Wundheilung verzögert sich, durch den Tampon, als Fremdkörper, wird die bakterielle Invasion gesteigert, hinter dem engen Tampon kann sich Abszeßbildung in Gang setzen, die physiologische Kontraktion des Prostatabetts ist verhindert, in der postoperativen Phase kann sich der Tampon verschieben, was zu gesteigerter Blutung und zu Katheter-Leitungsstörungen führt. Die forcierte Blasenspülung vermag dagegen — angesichts des fast stets infizierten Harns — Bauchwandphlegmone oder sogar Nephritis apostematose zur Folge haben, welche Prozesse das Schicksal des Patienten besiegeln. Die Tamponentfernung ist außerdem eine schmerzhafte, mit Nachblutungsgefahr verbundene Prozedur.

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Komplikationen ist es verständlich, daß die Urologen seit langem nach Lösungen forschen, die die Nachteile der ansonsten vorteilhaften transvesikalen Prostatektomie ausschalten könnten. Diesem Ziel diente die Einführung der verschiedenen Modifikationen.

Im Interesse der Verhinderung der nach der FREYERschen Operation auftretenden Blutung haben LOWER [7] sodann HARRIS [3] folgende Methode empfohlen: der Blasenhals wurde in Querrichtung mit einer Katgut-Knotennaht vernäht und auf diese Weise die Prostataloge von der Blase getrennt, sodann die Blasenwunde per primam verschlossen; auf diese Weise war eine fast vollkommene Blutstillung zu erreichen. Da sich jedoch in manchen Fällen Blasenhalsvernarbung und durch die belassenen Nähte bedingte Steinbildung meldeten, hat sich die Methode nicht eingebürgert.

Hiernach kamen zur Eliminierung der Blutung die kontrollierte Hypotension [6], blutstillende und sich resorbierende Watte [1, 13] sowie das Unterbinden der blutenden Gefäße [5, 12] zur Anwendung. Leider hat sich aber keine der Methoden als zuverläßlich erwiesen: Die Hypotension ist nur provisorischen Typs und außerdem gefährlich, die Watte kolliquiert sich, was zu Katheter-Leitungsstörungen oder zur Entwicklung einer Bauchwandfistel führte, sämtliche blutenden Gefäße können nicht unterbunden werden, und es besteht die Gefahr der Inkrustierung der Nähte.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete die Modifikation von De La PENA und ALCINA [2], da sie zur Trennung der Blase vom Prostatabett entfernbare Nähte anwandten. Die Einführung der Ballonkatheter bot ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Hilfe.

HENCZ [4] war der erste, der in Ungarn entfernbare zirkuläre Nylonnähte anwandte und anläßlich des internationalen Urologenkongresses 1962 bereits über mehr als 100 erfolgreiche Fälle berichtete. Die von MIKLÓS [11] sowie GOMBKÖTŐ und SZABÓ [14] beschriebene Methode ist in wesentlichem dem HENCZschen Verfahren ähnlich.

Schon die große Zahl der Modifikationen ist ein Beweis dafür, daß es keine in jeder Hinsicht einwandfreie Methode gibt. Wir haben sämtliche erprobt und dabei festgestellt, daß die Zirkulärnähte nur bei kleinen Adenomen vorteilhaft sind und auch so nur wenn es sich um keine entzündungsbedingte rigide bzw. fragile Blasenwand handelt. In diesen Fällen kann nämlich die innere rundumschnittene Urethraöffnung nicht vollkommen zusammengezogen werden, was die Blutung der die Prostataloge stillenden Autotamponade verhindert. Wegen der in mehreren unserer Fälle aufgetretenen Blasentamponade war eine Reoperation erforderlich.

Im Institut von Lurz wird auch heute noch die ursprüngliche HARRISsche Methode angewandt. Das Prostatabett wird mit quer angelegten Knotennähten vollkommen zusammengenäht, d. h. daß die Loge von der Blase nicht

nur getrennt, wie das bei den zirkulären Nähten der Fall ist, sondern vollkommen behoben wird. In das zusammengenähte Prostatabett wird zur Blutstillung Thrombinlösung gespritzt. Wir haben die Methode in 5 Fällen angewandt: Die Blutstillung war einwandfrei, nach einigen Monaten traten aber bei sämtlichen Patienten Blasensteine und Blasenhalsstriktur auf.

Diese ungünstigen Erfahrungen veranlaßten uns zur Modifizierung der Methode, was im wesentlichen aus der Anwendung von entfernbaren Nähten bestand. Nach Enukleation des Adenoms und Korrektion des Logerandes wird in der Linie der einen Uretereinmündung, davon aber etwa 1—1,5 cm entfernt mit einer dicken Katgutnaht die Blasenwand zusammen mit der hinteren Wand der Prostatakapsel um den Katheter tief durchgenäht. Auf der anderen Seite wird die Nadel von der Logegröße abhängig einmal oder zweimal ebenfalls tief in Querrichtung eingeführt und auf der entgegengesetzten Seite ähnlich wieder ausgeführt. Schließlich wird die Naht beim oberen Rand der Loge vor der Sectio alta-Inzision mit dem anderen Ende des Katguts, ähnlich wie beim Einschnüren der Schuhe, ausgeführt. Es folgt das feste Zusammenziehen der beiden Schenkel, wodurch die Höhle des Prostatabetts fast vollkommen verschwindet und sich die Ränder dem Katheter eng anschmiegen. Da die Seitenwände eng aufeinander liegen und die Nähte, falls sie richtig eingelegt wurden, nicht nur die ernährenden Hauptgefäße, sondern auch die periprostatischen Gefäße komprimieren, hört die Blutung praktisch vollkommen auf. Der in der Blase mäßig aufgeblasene Katheterballon wird auf die Nahtreihe gezogen. Die beiden Schenkel des zusammengezogenen Fadens hat ein Assistent bis zum Ende der Operation unter Spannung zu halten. Es folgt der einschichtige Primärverschluß der Blase mit nicht allzu dicht eingelegten Knotennähten. Zu Beginn haben wir der ursprünglichen Methode entsprechend auch eine vorläufige fortlaufende Naht eingelegt, da es sich jedoch herausstellte, daß durch die vielen dichten Nähte die Blutversorgung der Umgebung der Blasenwunde dermaßen beeinträchtig wurde, daß sich nicht selten Blasenvertexnekrose entwickelte, unterließen wir die Anwendung dieser Maßnahme. Nach Nahtverschließung der Bauchwand und der Haut wurde der die Loge fixierende Faden über einem Fadenstern sodann über einem Gummidrain fest zusammengeknotet, um es zu verhindern, daß der Faden nach Durchtrennung eines Nahtschenkels (diese Manipulation fand am 1. oder 2. postoperativen Tag statt) in die Wunde zurückgleite.

Am Abend des Operationstages ist die Blutung bereits nur noch gering gewesen, der Harn färbte sich nur bräunlich-blutig. Katheter-Leitungsstörungen meldeten sich im allgemeinen nicht. Die das Lumen des Katheters manchmal verstopfenden kleineren Koagula konnten mittels Spülung bzw. Saugen entfernt werden. Der Faden ließ sich am Tag nach der Durchtrennung leicht entfernen. Die Patienten klagten seltener über Tenesmen, als nach Anwendung der Tamponade, und konnten bereits am zweiten-dritten postoperativen Tag

mobilisiert werden, welchem Umstand vom Standpunkt der Thromboembolie- und Pneumonie-Prophylaxe eine wesentliche Bedeutung zukommt. Auch die Darmpassagestörungen sind geringer, als bei der traditionellen Methode. Der Katheter wird am 5. postoperativen Tag entfernt und der Patient kann nach der Nahtentfernung bereits entlassen werden. Ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist, daß es die physiologische Kontraktur des Blasenhalses, ohne eine Striktur zu verursachen, fördert. Infolge der Frühentfernung der Nähte besteht keine Steinbildungsgefahr.

Trotz der angeführten Vorteile, wäre es übertrieben, die Methode als perfekt zu benennen. Im Falle eines extrem großen Adenoms oder eines übermäßig rigiden Gefäßsystems bzw. fragilen Blasenwand kann sie z. B. nicht angewendet werden; die technische Ausführung erfordert ebenfalls eine gewisse chirurgische Gewandtheit. In entsprechend ausgewählten Fällen bietet aber das Verfahren sowohl dem Patienten, als auch dem Arzt eine Erleichterung und eine einfachere Lösung.

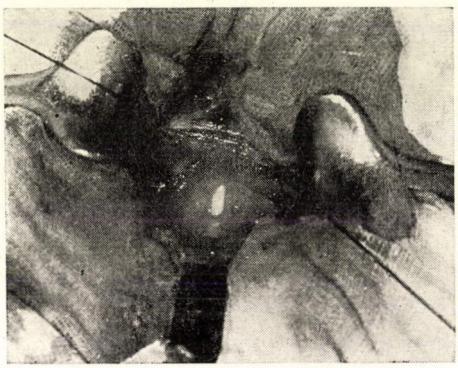


Abb. 1. Blutendes Prostatabett nach Enukleation



Abb. 2. Einlegung der das Prostatabett vollkommen durchgreifenden Nähte



Abb. 3. Nach Zusammenziehen der Schenkel des Fadens verschwindet die Loge vollkommen, auf dem tiefsten Punkt ist der niedergedrückte Katheter ersichtlich

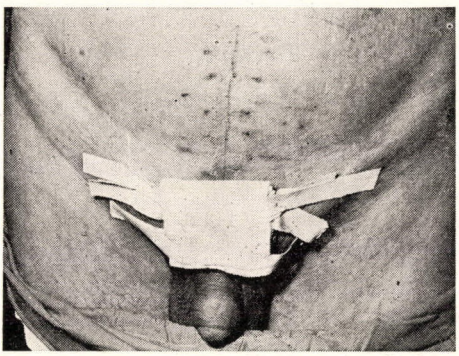


Abb. 4. 1 Woche nach der Operation ist die Wunde, die Stelle des Drains ausgenommen, per primam geheilt

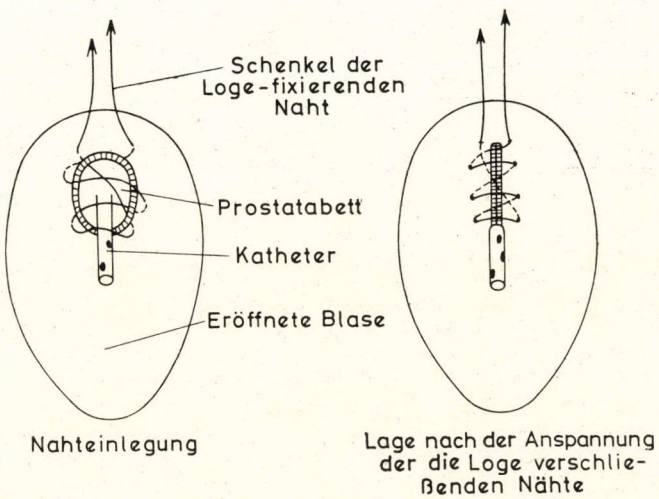


Abb. 5. Schematische Darstellung der Einlegung der Nähte

Literatur

1. Babics, A., Magasi, P.: Orv. Hetil. **107,** 266 (1956).
2. De la Pena, A., Alcina, E.: J. Urol. (Baltimore) **88,** 86 (1962).
3. Harris, S. H.: Surg. Gynec. Obstet. **50,** 521 (1930).
4. Hencz, L.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **3,** 161 (1962).
5. Hryntschak, T.: Suprapubic prostatectomy. Thomas, Springfield Ill. 1955.
6. Jáki, Gy.: Magy. Seb. **3,** 143 (1956).
7. Lower, W. E.: J. Amer. med. Ass. **89,** 749 (1927).
8. McGill, A. G.: Lancet **1,** 215 (1948).
9. Malement, M.: Surg. Gynec. Obstet. **120,** 1307 (1965).
10. Michalowski, E.: Z. Urol. **50,** 144 (1957).
11. Miklós, F.: Magy. Seb. **20,** 204 (1957).
12. Pósta, B.: Magy. Seb. **10,** 357 (1957).
13. Rényi-Vámos, F., Magasi, P.: Orv. Hetil. **107,** 265 (1956).
14. Szabó, L.: Magy. Seb. **20,** 253 (1967).

A new method of haemostasis in prostatectomy

By

T. Halmai

In the course of prostatectomy, haemostasis is of a decisive importance. Modern concepts demand the immediate closure of the bladder beside effective haemostasis. After a description of the various procedures, their drawbacks are discussed and a new method is described which meets all the possible demands. The technique ensures good surgical post-operative and late results.

Новый метод для остановки кровотечения при простатектомии

Т. ХАЛМАИ

При произведении простатектомии, наиболее частой урологической операции, гемостаз имеет решающее значение. По современному мнению, наряду с эффективной остановкой кровотечения, необходимо обеспечить закрытие пузыря первичным натяжением. В связи с обсуждением различных методов простатектомии автор указывает также на их недостатки. Затем он дает подробное описание своего собственного метода, соответствующего вышеуказанным требованиям и дающего хорошие непосредственные послеоперационные результаты.

Dr. Tibor Halmai Markusovszky Kórház, Urológiai Osztály,
9700 Szombathely, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 14 (4), pp. 347—356 (1973)

Stimulation of wound healing by means of Laser rays

(Clinical and electron microscopical study)

By

E. MESTER, A. KORÉNYI-BOTH, T. SPIRY, A. SCHER and S. TISZA

with technical assistance of L. VARGA

Second Department of Surgery (Head: Prof. E. MESTER) and First Department of Pathology (Head: Prof. K. LAPIS), Semmelweis University Medical School, Budapest and Hungarian Optical Works (Director: GY. POSCH), Budapest

(Received October 11, 1972)

Six cases of skin ulcer were treated with Laser rays. The ulcer was caused in two cases by mechanical injury, in three by X-ray irradiation + electrocoagulation, and in one by venous circulatory disturbance. According to electron microscopic tests, stimulation of healing was basically due to the production of activated collagen. The vesicles with central electrodense nuclei must have also had some role. The different effects of the applied Laser rays might presumably be explained by the absorption conditions.

Though wound healing is an ancient problem of surgery, the study of the healing process at the molecular level has become possible only in the last 20 years with the development of biochemical, autoradiographic and electron microscopic methods. Macroscopically, inflammation, proliferation and reorganization are observed which according to ROSS [11] represent the various stages of wound healing. The inflammatory and proliferative phases are associated with granulation tissues formation, while the third stage is characterized partly by contraction and partly by the maturation of the scar [10]. The fibroblasts appearing after the early phase produce collagen, and this ensures by its tensile strength, if necessary, and replaces the tissue defect. In animal experiments we have studied the effect of Laser rays on wound healing [6, 7]. In the present paper we shall report on results achieved on clinical material.

Report of cases

1. An otherwise healthy, 54-year-old female patient had been suffering for two years of a crural ulcer caused by an accident. The ulcer resisted all treatments including two plastic surgeries. Then she was treated with a continuously operating helium-neon gas Laser of 6328 Å wavelength and —1 J/cm² energy given twice weekly. Healing was complete after 10 weeks and no relapse has occurred ever since.

2. The crural ulcer of traumatic origin of a 47-year-old male patient had the size of a child's palm. It healed on Laser treatment in two weeks.

3. A malignant melanoma of the size of an infant's palm on the right ankle of a 40-year-old male patient was subjected to 10,000 r X-ray treatment and then removed by diathermic electrocoagulation. At the site of the tumour an ulcer on a necrotic base

developed. It refused to improve for three months and was not suited for skin transplantation. Treatment by a ruby Laser was then introduced giving -1 J/cm^2 twice weekly. The ulcer healed completely in 12 weeks and the patient has since no complaints.

Cases 4 and 5 were similar to Case 3. One was a 59-year-old male patient with an ulcer of the size of a man's palm in the gluteal region, the other a 72-year-old man with an ulcer of the size of a crown piece and roughly 2.5 cm deep behind the left inner ankle. In both cases tumours were removed in another institution by electrocoagulation after preliminary Γ-ray treatment. In case 4 the ulcer was of some months, in case 5 of four years standing. Treatment was performed with the HeNe Laser, healing was achieved in 8 and 12 weeks, respectively.

Case 6, a 67-year-old female patient had a nearly circular post-thrombotic crural ulcer of the size of extending two palms, extending to the medial and the lateral sides of the leg. The ulcer was of two years standing despite of repeated interventions (sympathectomy, Linton's operation, etc.) and other treatments. Treatment with the HeNe Laser in the above described manner was started in February, 1972, so that on each occasion an area of 3×1 cm^2 was subjected to 1 J energy. The medial side was intended to serve as control. The irradiation side healed in five weeks, but during this time signs of healing appeared on the medial side, too. Treatment of this side was begun in the sixth week; it healed in another six weeks. The patient has now been free of relapse for three months. Figures 1/a and 1/b show the ulcer prior to treatment, Figs 2/a and 2/b after treatment. In this case the process of healing was followed by serial electron microscopy.

Specimens were taken from the treated and control areas on 4 occasions immediately after irradiation, fixed in OsO_4 and embedded in Araldite. Ultrathin sections were prepared with an LKB ultramicrotome and examined under an electron microscope type JEM 7A.

Prior to irradiation the base substance contained some collagen fibres. The fine structure was made up of a number of corresponding cells mainly to fibroblasts. In the cells myelin formations were visible with some degenerated organelles (Figs 3/a and 3/b).

After the first irradiation, a multiplication of collagen fibres and diminution of the cellular matter in the base substance was characteristic. Some cells developed in



FIG. 1/a. Exterior ankle, chronic crural ulcer prior to Laser treatment



FIG. 1/b. Inner ankle, chronic crural ulcer prior to Laser treatment



FIG. 2/a. Exterior ankle, healed crural ulcer after laser treatment



FIG. 2/b. Inner ankle, healed crural ulcer after laser treatment

their cyctoplasm vesicles with electron dense "nuclei" surrounded by a simple membrane. Such vesicles were observed in the intercellular spaces, too (Figs 4/a, 4/b and 4/c).

After the second irradiation an increase of the surface area of the cells was typical. The surface was made up of many microvilli. There is an intracellular accumulation of lysosome-like bodies. The mitochondria were ballooning, they displayed broken cristae and in the intercellular space a considerable accumulation of collagen and many vesicles with central nuclei (Fig. 5).

After the third irradiation a marked increase in collagen occurred. Cellular elements were few, the intercellular space contained organelle fragments (Fig. 6).

After the fourth irradiation, the fine structure underwent a no significant change. Accumulation of collagen fibres predominated, the above described vesicles and fibroblasts were still present (Fig. 7/a).

The non-irradiated areas showed changes which, though less marked at identical times, nevertheless agreed with those described above. After the 4th treatment the pattern was similar in the non-irradiated and the irradiated areas (Figs 7/b, 7/c).

Discussion

A number of authors has studied the stimulation of wound healing [1, 4, 12, 13], both experimentally and clinically. HERNANDEZ-RICHTER [2] discussed in detail the local application of various organ extracts, placenta, embryonal tissue, animal cartilage extract, collagen, glycosoamino-glycane, histamine, zinc, wound hormones, plant saps, etc. One of us has earlier studied the disorders of wound healing, the regeneration of fine structure under pathological conditions [3, 7]. Our team has reported repeatedly on the stimulating

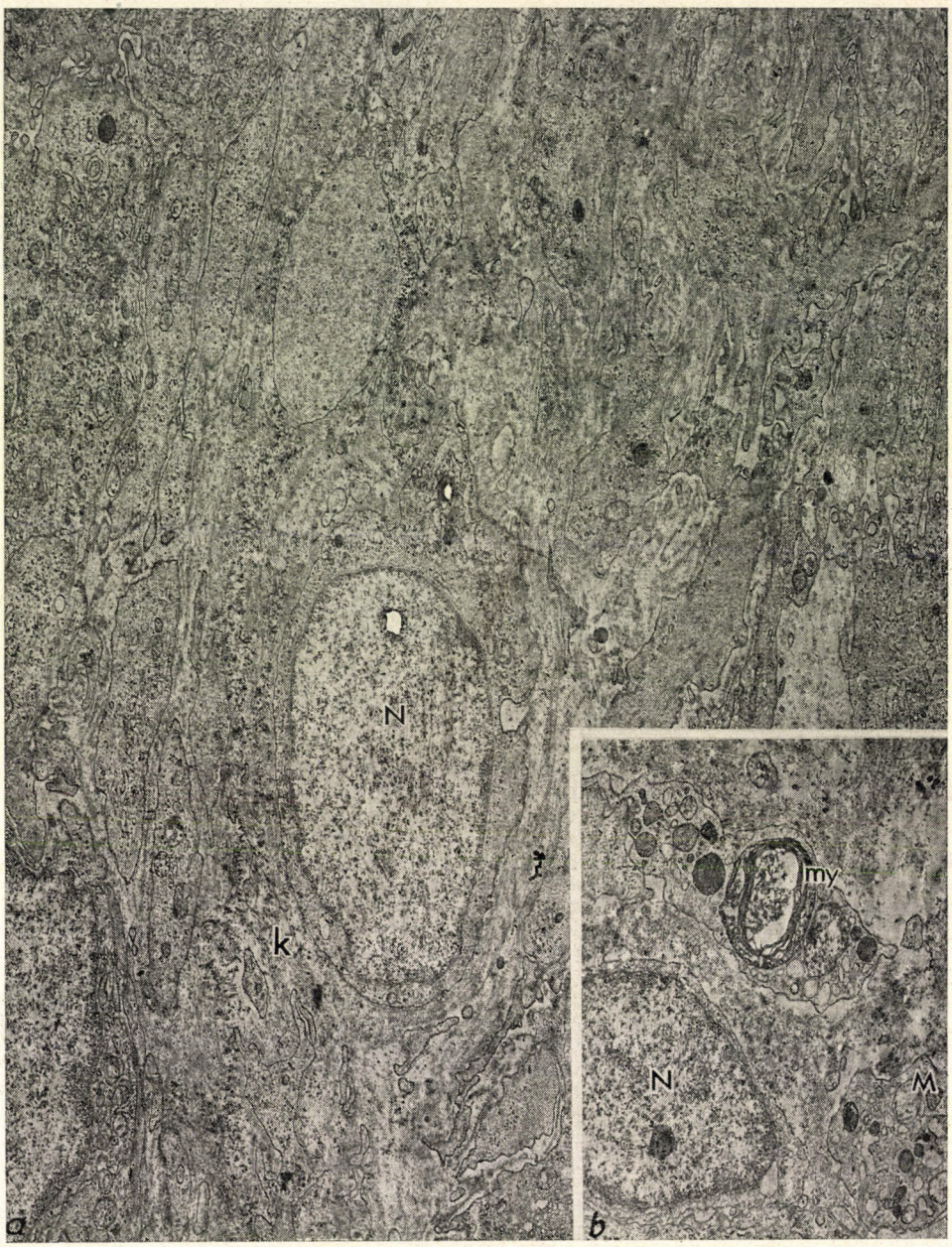


FIG. 3/a. Base substance made up mainly of cells corresponding to fibroblats. N = nucleus, k = collagen

FIG. 3/b. Myelin figur in cell. Staining with uranyl acetate and according to Karnovsky. N = nucleus, M = mitochondrium, mf = myelin figur. Magnification: a) 9000×, b) 9000×

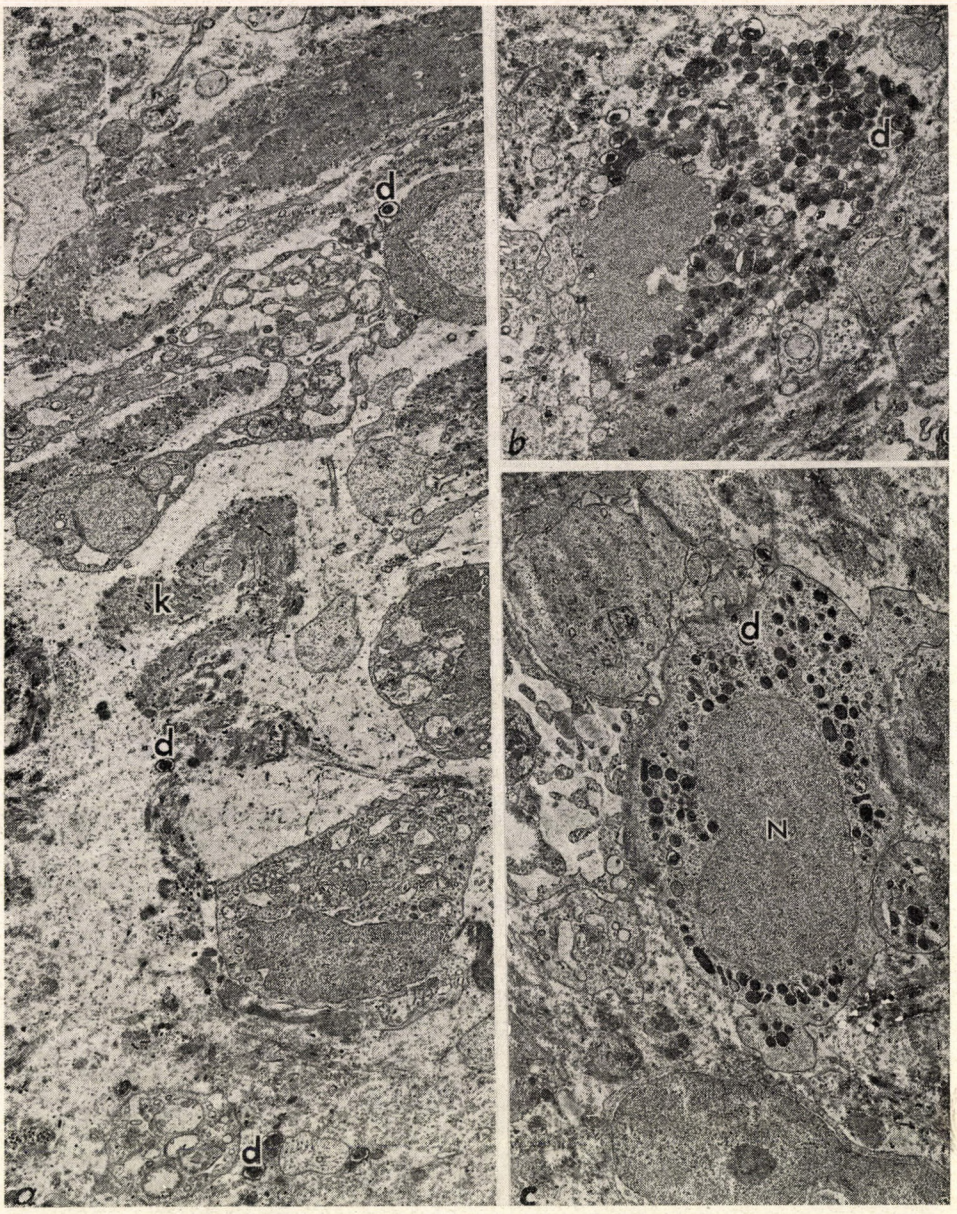


FIG. 4/a. Particles with electron dense nuclei surrounded by elementary membrane in the base substance. d = particles, k = collagen

FIG. 4/b and 4/c. Particles situated partly in cytoplasm and partly in the intercellular substance. d = particles, N = nucleus. Magnification: a) 9000×, b) 9000×, c) 9000×. Staining with uranylacetate and according to Karnovsky

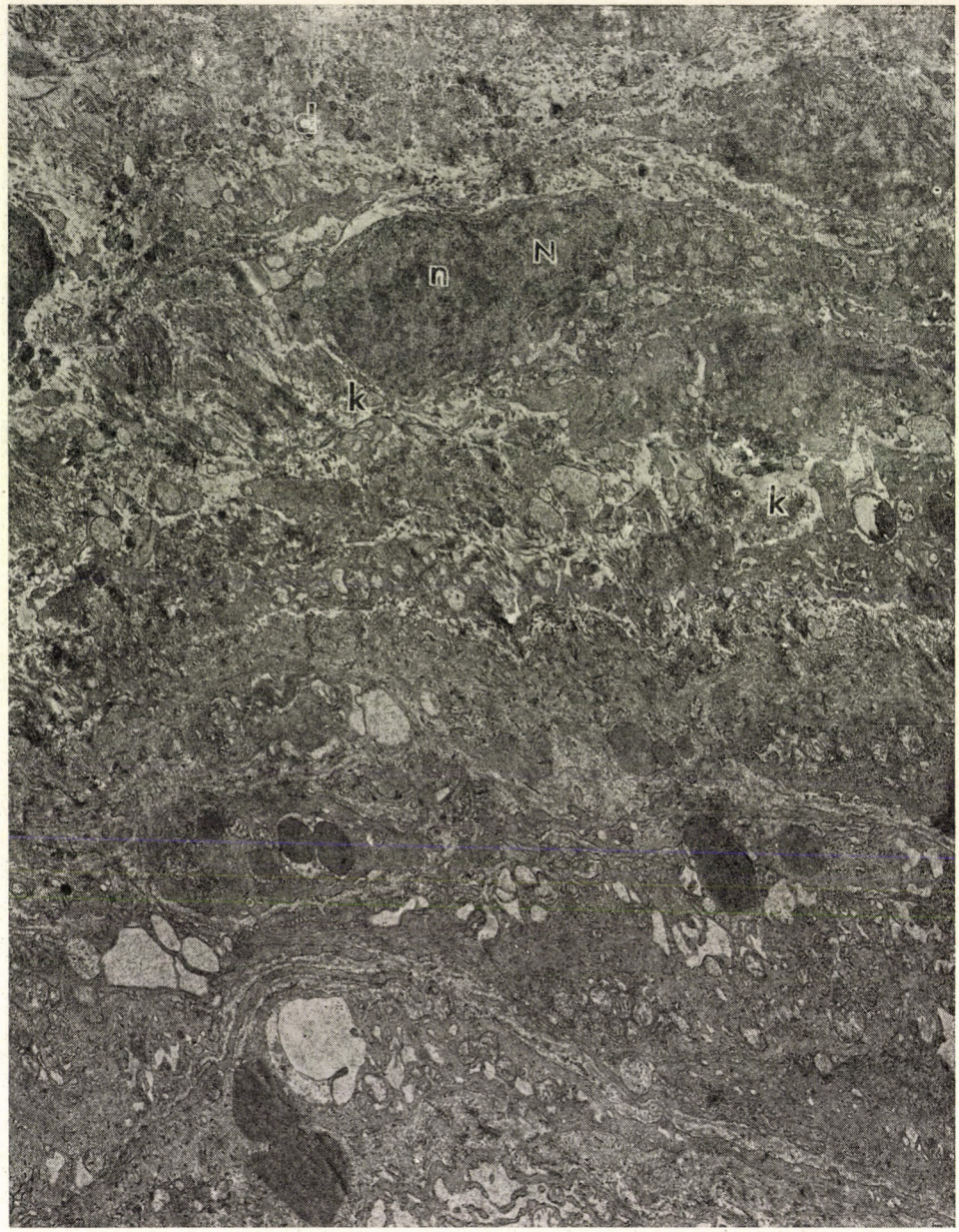


FIG. 5. The intercellular substance is made up of collagen fibres. Some electron dense particles can also be observed. k = collagen, d = particle, N = nucleus, n = nucleolus. Magnification 9000×. Staining with uranylacetate and according to Karnovsky

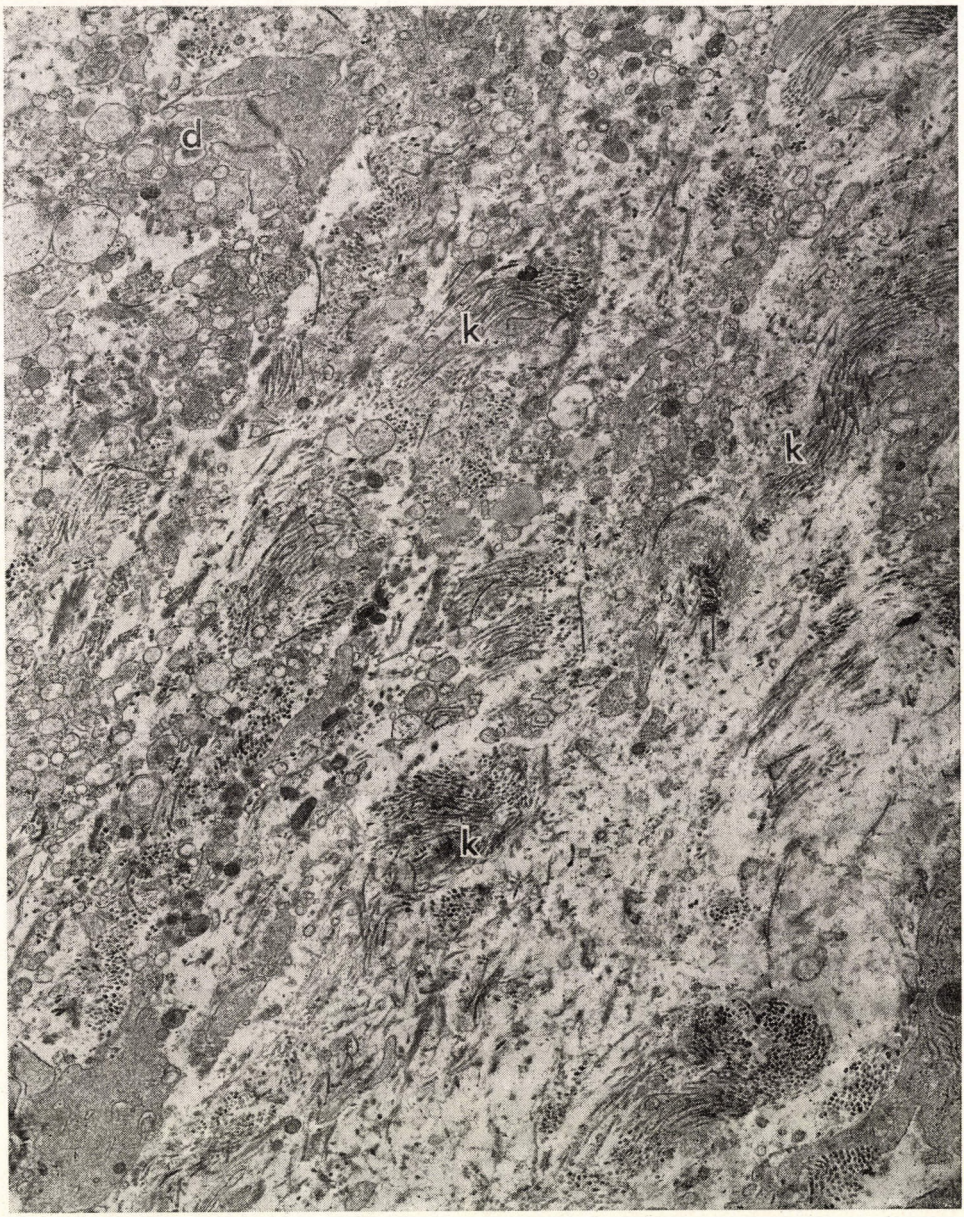


FIG. 6. Cytoplasmatic residues and an ample amount of collagen in the base substance. k = collagen, d = particle. Magnification 20,000×. Staining with uranylacetate and according to Karnovsky

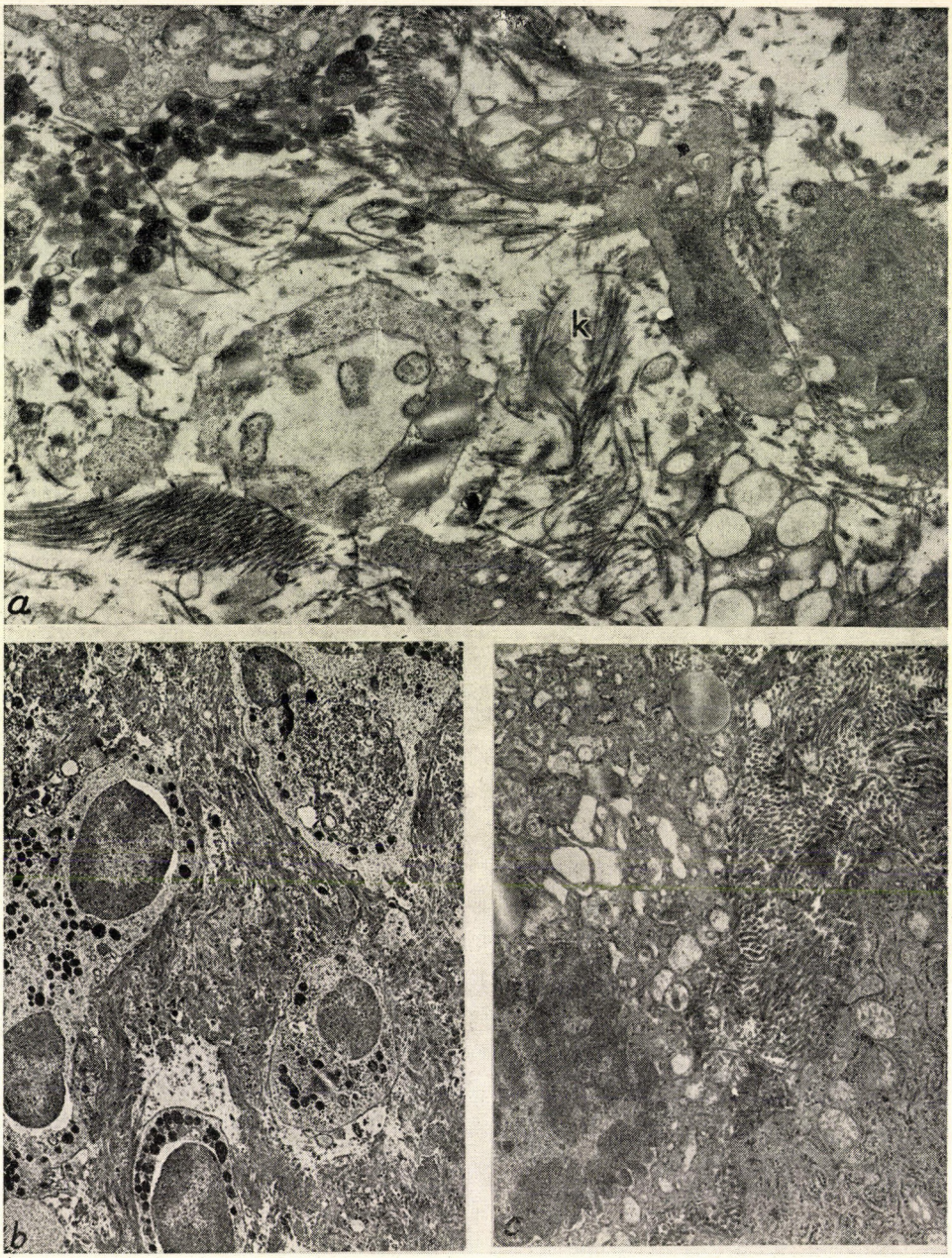


FIG. 7. The fine structure corresponds to that in Fig. 6. k = collagen, d = particle
FIGS 7/b and 7/c. Increased number of cells containing particles and many collagen fibres on the control side. Magnification: a) 50,000×, b) 6000×, c) 16,000×. Staining with uranylacetate and according to Karnovsky

effect of Laser rays on wound healing. Searching for an explanation, we measured the distribution of 2-^{14}C-glycine and ^{3}H-proline [9] and found that the probable site of the laser action was collagen synthesis. Consequently, we assumed that the stimulation affected primarily the collagen phase of wound healing. This has been confirmed by the electron microscopic findings described above. We therefore believe that structurally the process of healing is based on the production of activated collagen and a certain role must also be attributed to the vesicles with dense central nuclei. We now plan to detect the function of the latter structures which might contain substances which catalyze healing also in the non-irradiated areas. This has been supported by the fact that for achievement of a stimulation of wound healing it is not necessary to irradiate the entire surface of the ulcer.

Though our experiments and clinical tests are promising they must nevertheless be regarded as a first step in a new therapeutic procedure. Further experiments will have to clarify the indications and possibilities of Laser treatment.

References

1. Fine, S., Klein, E.: Biol. med. Phys. **10,** 149 (1965).
2. Hernandez-Richter, H. J.: Die Wundheilung. Thieme Verlag, Stuttgart 1970.
3. Korényi-Both, A.: Thesis, Budapest 1971.
4. Ludewig, R. M.: Surg. Forum **21,** 58 (1970).
5. Mester, E., Ludány, G., Sellyei, M., Szende, B., Tota, J.: Laser Rev. **1,** 3 (1968).
6. Mester, E., Gyenes, G., Tota, J.: Z. exp. Chir. **2,** 94 (1969).
7. Mester, E.: Arch. klin. Chir. **327,** 310 (1970).
8. Mester, E., Szende, B., Spiry, T., Scher, A.: Lyon Chir. **67,** 416 (1971).
9. Nagy, J. E., Mester, E.: Kísérl. Orvostud. **24,** 487 (1972).
10. Raekallio, J.: Enzyme Histochemistry of Wound Healing. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1970.
11. Ross, R.: Biol. Rev. **43**, 51 (1968).
12. Shoshan, S.: J. surg. Res. **10,** 485 (1970).
13. Siegel, G.: Strahlentherapie **124,** 588 (1964).

Über die Förderung der Wundheilung mit Laserstrahlen

(Eine klinische und elektronenmikroskopische Studie)

Von

E. Mester, A. Korényi-Both, T. Spiry, A. Scher und S. Tisza

mit der technischen Mitarbeit von L. Varga

Unter den erläuterten sechs Fällen waren für die Entstehung des Geschwürs in zwei Fällen eine mechanische Einwirkung, in drei Röntgenbestrahlung + Elektrokoagulation und in einem Fall eine venöse Kreislaufstörung verantwortlich. Laut der

elektronenmikroskopischen Untersuchungen beruht die die Heilung fördernde Wirkung auf einer Aktivisierung der Kollagenproduktion. Auch den beschriebenen, über einen Denz-Kern verfügenden Vesikulen ist eine gewisse Rolle beizumessen. Die Erklärung der verschiedenen Wirkungen der angewandten Laser liegt wahrscheinlich in den Absorptionsverhältnissen. Die zweifelsohne vielversprechenden experimentellen und klinischen Erfahrungen dürfen nur als anfängliche Ergebnisse eines neuen therapeutischen Verfahrens betrachtet werden. Die endgültige Klärung von Indikationen, Vorbedingungen und Möglichkeiten wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Стимулирование заживления раны при помощи лазеровых-лучей Клиническое и электронномикроскопическое исследование

Э. МЕШТЕР, А. КОРЕНИ-БОТ, Т. ШПИРИ, А. ШЕР, Ш. ТИСА и Л. ВАРГА

У двух из шести больных авторов язвы возникли вследствие механического воздействия, у трех — вследствие рентгеновского облучения и электрокоагуляции, и в одном случае язва была вызвана расстройством венозного кровообращения. По данным электронномикроскопического исследования основой стимулирования заживления раны служит активация образования коллагена. Следует приписать значение также описавшимся авторами пузырькам с центральным плотным ядром. Причинна различного эффекта двух типов лазеровых-лучей предположительно кроется в условиях абсорбции. Несмотря на обнадеживающие данные экспериментов и клинических наблюдений это только начальные результаты нового терапевтического вмешательства. Для окончательного выяснения области показаний, условий и возможностей применения приходится провести еще дальнейшие исследования.

Dr E. Mester
Dr A. Korényi-Both
Dr T. Spiry
Dr A. Scher
Dr S. Tisza

1088 Budapest, Baross utca 21.
Hungary

Recensiones

Developments in Biomedical Engineering

Edited by M. M. Black. Chatto and Windus Ltd, London 1972. 192 pages. £6.00

The book comprises a collection of papers presented by engineers and medical authors at a meeting held at the University of Sussex in 1970.

The volume covers a wide range of subjects. These are grouped under three particular headings.

In the section of Prosthetic Valves (Part I) the papers deal almost entirely with heart valves. The final conclusion from the medical point of view is the continuing question of prosthetic versus biological replacement.

Membranes and Pumps (Part II) discussing indicates the need for the development of a new generation of pump oxygenators and dialysis apparatus which could make better use of the highly sophisticated membranes produced in recent years.

In the final section on Biological Stimulation and Measurements (Part III), no particular conclusion have been reached. The use of digital computers to stimulate body functions is, to some researchers, still in its infancy. Much has to be done before the usefulness of this form of analysis were obvious providing the cost, effectiveness, and reliability of the system, could be proved.

The book is aimed to offer information for both engineers and doctors, concerning the present trends and problems in the particular aspects of biomedical engineering.

Z. Szabó

Bier, Braun, Kümmell

Chirurgische Operationslehre

Bd. 4/1: Operationen am Bauch
Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1972. 528 Seiten mit 574 Abbildungen. M 95,—

Dieser, die Operationen am Bauch enthaltende Band wohlbekannten des Handbuches wurde neu konzipiert, um in allen seinen Abschnitten die modernsten Ansichten zu vermitteln. Das Werk enthält 7 Kapitel (26—32).

Kapitel 26 befaßt sich mit der allgemeinen Technik der Bauchoperationen (Vorbereitung, Eröffnung der Bauchhöhle, operative Technik, Nachbehandlung usw.).

Kapitel 27 erörtert die Operationen an der Bauchdecke und bei Unterleibsbrüchen.

Kapitel 28 ist den Operationen am Netz, Mesenterium und im Retroperitoneum gewidmet.

Kapitel 29 umfaßt die Operationen am Magen und Zwölffingerdarm.

Im Kapitel 30 sind die Operationen am Pankreas vorzufinden.

Kapitel 31 behandelt die Operationen an der Milz.

Kapitel 32 enthält die Operationen an den Gallenwegen (Lagerung zur Operation, intraoperative Diagnostik, Untersuchungsgang, transduodenal Eingriffe usw.).

Der Text bevorzugt eine knappe, aber übersichtliche und erschöpfende Darstellung. Das Nachschlagewerk darf weder in der Krankenhausbibliothek noch im Bücherschrank des Chirurgen fehlen.

A. Szécsény

U. Heim und K. M. Pfeiffer

Periphere Osteosynthese

unter Anwendung des Kleinfragment-Instrumentariums der AO
Springer Verlag Berlin—Heidelberg —New York, 1972.
314 Seiten mit 157 Abbildungen. DM 120,—; US $ 38,10

Bei der Behandlung der Frakturen der langen Röhrenknochen findet die stabile Osteosynthese eine stets häufigere Anwendung. Bei distalen Knochenbrüchen konnte bisher keine entsprechende innere Fixation gesichert werden. Dank der Entwicklung der AO-Technik lassen sich jedoch — nebst entsprechender Indikation — auch auf den peripheren Abschnitten der Extremitäten gute Ergebnisse erzielen. In vorliegender Arbeit werden das sog. »Kleinfragment-Instrumentarium« und seine vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten erörtert.

Der allgemeine Teil beginnt mit der präzisen Beschreibung der verwendbaren Schrauben, Platten und anderer Instrumente; dieses, mit genauen technischen Abbildungen bereicherte Kapitel, würde auch die Ansprüche eines Katalogs erfüllen.

In dem operationstechnischen Kapitel werden nach einem Überblick der Grundprinzipien der stabilen Osteosynthese, die Anwendungsregel der Instrumente erläutert. Der auch die kleinsten technischen Momente erörternde Abschnitt ist mit zahlreichen Abbildungen illustriert. Hiernach folgt die kurzgefaßte Besprechung der Fragen der operativen Vor- und Nachbehandlung, sowie die Erörterung der Grundprinzipien der Methode auf dem Gebiet der Wiederherstellungschirurgie.

Im ausführlichen Abschnitt werden die Anwendungsformen der neuen AO-Instrumente bei Ellenbogen-, Handgelenk-, Hand-, Knöchel- und Fußbrüchen dargelegt. Das Bildmaterial zeigt die einzelnen Frakturtypen, Freilegungen sowie die empfohlenen bzw. durchgeführten Operationen. Besonders wertvoll ist das handchirurgische Kapitel, in dem nebst den erfolgreichen Behandlungsmethoden auch die statistische Bewertung des eigenen Krankenmaterials Platz findet. Im Zusammenhang mit der Behandlung der Knöchelbrüche wird betont, daß sich im Gegensatz zu den großen Spongiosaschrauben, die zur Verfügung stehenden kleinen Implantate besser bewährt haben. Am Ende des zweiten Teiles findet sich die Anführung von im Falle spezieller Frakturlokalisationen und Indikationen durchgeführten Eingriffen.

Die lehrbuchartige, didaktische Einteilung bietet einen guten Überblick des mit reichem Abbildungs- und Bildmaterial ausgestatteten Buches. Das Werk kann als eine Ergänzung der unter dem Titel »Manual der Osteosynthese« erschienenen Arbeit betrachtet werden und darf als solches den auf dem Gebiet der stabilen Osteosynthese gewandten Fachärzten aufrichtig empfohlen werden.

J. Rupnik

H. Zippel

Meniskusverletzungen und -schäden

Johann Ambrosius Barth, Lepzig 1973. 367 Seiten mit 126 Abbildungen. M 63,—

Das vorliegende Buch erörtert ausführlich die Biologie, Pathologie, Diagnostik, Differentialdiagnose und Behandlungsmöglichkeiten des Kniegelenks und seiner Erkrankungen.

Die Monographie gliedert sich in 10 Kapitel.

Im ersten Kapitel werden Anatomie, die Rolle des Mechanismus des Kniegelenks und der Menisken, schließlich die Wichtigkeit der Intaktheit der Gelenkknorpel behandelt.

Das zweite Kapitel enthält den Pathomechanismus der Meniskusverletzungen. Außer den einzeitigen Unfallereignissen wird die Rolle der eine Läsion verursachenden Mehrfachverletzungen hervorgehoben.

Die interessantesten Teile des Buches sind die Kapitel III, IV und V, die die Pathologie, Differentialdiagnose und Begleitschäden enthalten. Ausführlich werden die Möglichkeiten der Verletzungen der Kniegelenkgebilde und die Gelenkdegeneration erörtert. Der Verfasser analysiert mit

zahlreichen Abbildungen und Skizzen die klinischen, röntgenologischen und diagnostischen Zeichen der Meniskusverletzungen. Dieser Teil ist nicht nur dem Facharzt, sondern auch dem in der Praxis tätigen Arzt von Nutzen.

Kapitel VI ist der konservativen und operativen Behandlung gewidmet. In diesem Teil der Monographie sind Nachbehandlung, Möglichkeiten der Meniskusregeneration und einer eventuellen Reoperation, ferner die Rehabilitation zu finden.

Die folgenden Kapitel befassen sich mit dem Scheibenmeniskus, den Meniskuszysten und -tumoren und mit der Begutachtung von Meniskusschädigungen.

Das Buch wird dazu beitragen, die Behandlung der zahlreichen Patienten mit Meniskusverletzungen und -schäden weiter zu verbessern.

GY. BENDER

G. KÖNIG und W. SCHULT

Der Antetorsions- und Schenkelhalsschaftwinkel des Femur

Bücherei des Orthopäden. Band 10
F. Enke Verlag, Stuttgart 1973. 88 Seiten mit 73 Abbildungen. DM 33,20

Die räumliche Stellung des Schenkelhalses, die Größe des Schenkelhalsschafts- und Antetorsionswinkels unter normalen und pathologischen Verhältnissen ist ein klassisches Problem der Orthopädie.

Nach einem historischen Überblick wird der Antetorsionswinkel definiert. Nach der allgemein anerkannten Definition ist der Antetorsionswinkel jener Winkel, der zwischen der Horizontalebene der Schenkelhalsachse und der Femur-Kondylenachse gebildet wird. Die Definition der Verfasser ist: »Der Antetorsionswinkel ist der Winkel zwischen Schenkelhalsachse und ihrer lotrechten Projektion auf die Kondylenebene (reeller Antetorsionswinkel anstatt projizierter Antetorsionswinkel).«

Der reelle Antetorsionswinkel entspricht dem Wert des projizierten Antetorsionswinkel, wenn der Schenkelhalswinkel 90° beträgt. In anderen Fällen ist der Wert niedriger. Je größer die Coxa vara, desto bedeutender ist der Unterschied zwischen den Winkelwerten. Nach dieser neuen Erkenntnis schließt eine Coxa valga eine gesteigerte Antetorsion aus.

Ausführlich wird die Bestimmungsmethode des neuen Antetorsionswinkels beschrieben.

Der zweite Teil des Buches enthält praktische Beziehungen. Zur präzisen Korrektur der Schenkelhalsstellung empfehlen die Verfasser anstatt der queren Osteotomie die varisierende Derotationsosteotomie mit Keilentnahme. Die neue Antetorsionswinkelbestimmung ermöglicht die geometrische Darstellung der Schenkelhalsstellung. Die Verwendbarkeit dieser Methode in der Ortopädie ist zur Zeit fraglich.

K. SZEPESI

Anaesthesie mit Gamma-Hydroxybuttersäure

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 68
Herausgeber: BUSHARDT, W., RITTMEYER, P. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 93 Seiten mit 21 Abbildungen. DM 24,—; US $ 8,90

Im Jahre 1952 wurde festgestellt, daß die Gamma-Aminobuttersäure auf das Zentralnervensystem hemmend wirkt und evtl. mit dem Schlaf in Zusammenhang steht. Diese Substanz hat nur einen lokalen Effekt. 1960 haben LABORIT und Mitarb. über die narkotischen Eigenschaften der Gamma-Hydroxybuttersäure berichtet.

Vorliegender Band enthält die sieben Vorträge und Diskussionsbeiträge, die am Colloquium über experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Gamma-Hydroxybuttersäure (Hamburg 1970) gehalten wurden.

Die Untersuchungen sprachen dafür, daß der Äthylester dem Natriumsalz der Gamma-Hydroxybuttersäure überlegen ist und daß man die klinische Anwendung daher auf diesen beschränken soll.

Ein weiterer Punkt ist, daß die Prämedikation stets Dehydrobenzperidol enthalten sollte, um den günstigen antiemetischen Effekt dieses Mittels auszunützen.

Der Blutdruck bleibt bei Narkosen mit Gamma-Hydroxybuttersäure auch in der Kombination recht stabil. Es ist fragwürdig, ob eine vorliegende Hypertonie eine echte Kontraindikation darstellt.

M. PÁSZTOR

Ketamin

Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 69
Herausgeber: GEMPERLE, M., KREUSCHER, H. und LANGREHR, D. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 464 Seiten mit 159 Abbildungen. DM 68,—; US $ 25,20

Das Buch ist ein Bericht über das II. Mainzer Ketamin-Symposium, 1972.

Drei Hauptthemen wurden besprochen:

I. Das Verhalten des Herz-Kreislauf-Systems unter Ketamin (17 Vorträge).

II. Das Verhalten des Nervensystems unter Ketamin (14 Vorträge).

III. Die klinische Anwendung von Ketamin (27 Vorträge).

Als pharmakologische Schlußbetrachtung kann gesagt werden, daß durch das Ketamin die Narkosemöglichkeiten eine Bereicherung erfahren haben, weil ein Mittel dieses Typs vorher nicht bekannt war. Gerade weil die Wirkungen und Nebenwirkungen des Ketamin bekannt sind, ist es möglich, das Mittel für die Narkose in allen geeigneten Fällen einzusetzen und in Fällen mit besonderem kardialen Risiko zu vermeiden.

Die klinischen Vorträge sprechen dafür, daß das Ketamin bei verschiedenen chirurgischen (Geburtshilfe, Orthopädie, Augenheilkunde, Herzchirurgie usw.) Eingriffen gut anzuwenden ist.

Das Buch bringt zahlreiche Informationen und auch neue Erkenntnisse über Ketamin.

M. PÁSZTOR

P. G. SPIECKERMANN

Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 66
Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 116 Seiten mit 32 Abbildungen. DM 38,—; US $ 12,10

Das vorliegende Buch wendet sich in erster Linie an den klinisch tätigen Anästhesisten, Herzchirurgen und Kardiologen, um einen Überblick über Funktion, Stoffwechsel und Struktur des Myokards im Sauerstoffmangel darzubieten.

Das Buch gliedert sich in 10 Kapitel.

Es wird betont, daß, da der Energiebedarf des Myokards während Ischämie nur zu 65—70% durch Glykolyse gedeckt werden kann, kommt es zur Ausbildung eines Energiedefizits mit Beeinträchtigung aller energieverbrauchenden Prozesse. Es entwickeln sich Störungen, die nach einer bestimmten Schädigungsdauer schließlich irreversibel werden. Das Organ ist dann nicht mehr wiederbelebbar.

Den nach funktionellen Kriterien aufgestellten Phasen der Wiederbelebungszeit lassen sich bestimmte metabolische und strukturelle Veränderungen zuordnen. Die Überlebungszeit (d. h. die Dauer des störungsfreien Intervalles zusammen mit der Phase der abnehmenden Funktion) ist beendet, wenn das Phosphokreatin auf Werte unter μmol/g gefallen ist. Die theoretische Grenze der Wiederbelebungszeit, die definitionsgemäß mit einer langen Erholungszeit einhergeht, ist etwa bei einem myokardialen ATP-Gehalt von 1—2 μmol/g erreicht. Während des ATP-Zerfalls entwickeln sich feinstrukturelle Schäden, die besonders die Mitochondrien betreffen. Unterhalb 1—2 μmol ATP/g ist das Myokard schwer destruiert.

Die Dauer der Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Myokards wird aufgrund des Ausgangswertes der energiereichen Phosphate vor der Ischämie und der Abbaugeschwindigkeit dieser Verbindungen während der anoxischen Belastung bestimmt. Der myokardiale Energiebedarf bestimmt weiterhin die Resyntheserate der energiereichen Phosphate während der postischämischen Erholung.

Die gewählte Anästhesiemethode wird neben der Belastung des Herzens durch die Dauer der Phasen der Wiederbelebungszeit modifiziert. Die Ischämietoleranz des Myokards nimmt in folgender Reihenfolge ab: Halothan, Neuroleptanalgesie, Chloralose-Urethan-Äther, Chloroform, Methoxyflüran, Pentobarbital, Ketamin.

Das Buch kann sowohl dem Kliniker als auch dem Forscher empfohlen werden.

Z. SZABÓ

Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens in Narkose

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 67
Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 53 Seiten mit 24 Abbildungen.
DM 24,—; US $ 7,70

An intakten Hunden wurde der Einfluß der Äther-, Halothan-, Ketamin-, Methoxyfluran-, N_2O- und Piritramidnarkose sowie der Neuroleptanalgesie auf den Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels untersucht.

Für jede Narkose wurden Messungen im steady-state durchgeführt. Der Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels wurde einmal in konventioneller Weise gemessen; zum anderen erfolgten Parallelbestimmungen des O_2-Verbrauchs mit Hilfe eines neuen komplexen hämodynamischen Parameters. Zwischen beiden Werten ergab sich im Mittelwert eine gute Übereinstimmung. Nur bei der Ketaminnarkose lag der Wert für $V_{cor.} \cdot avD-O_2$ 15% über dem E_g-Wert.

In Äther-, Ketamin- und N_2O-Narkose sowie nach der alleinigen Injektion von Dehydrobenzperidol wurden an der oberen Grenze des physiologischen Bereichs liegende Werte gemessen.

Bei Äther-, Ketamin-, N_2O- und Piritramidnarkose sowie bei der NLA überwiegt der Energiebedarf der Spannungsentwicklung. Halothan- und Methoxyfluran-Anästhesie führen dagegen zu einem relativ großen Anteil des Energiebedarfs der Haltebetätigung infolge stärkerer Beeinträchtigung der Spannungsentwicklung.

Bei stärker negativ inotrop wirkenden Anästhetika (Halothan und Methoxyfluran) fand sich ein geringer, bei Piritramid- und N_2O-Narkose sowie bei der NLA ein hoher Wirkungsgrad des Herzens.

Aus den Resultaten ergeben sich eine Reihe von Schlußfolgerungen für die Klinik, z. B.: Stärker negativ inotrop wirkende Anästhetika müssen bei Vorliegen einer Koronarsklerose vorsichtig dosiert werden (Druckabfall !).

Aufgrund der guten Übereinstimmung zwischen dem konventionell gemessenen und dem mittels des hämodynamischen Parameters bestimmten O_2-Verbrauch läßt sich ein quantitativ bedeutender — nicht hämodynamisch bedingter — Effekt der Narkosen, mit Ausnahme der Ketaminnarkose, auf den Energiebedarf des Herzens zuschließen.

Diese Untersuchungen werden bei alten Patienten — bei denen oft eine Einschränkung der Koronarreserve vorliegt — zu einer differenzierten Anwendung der Narkotika bzw. zu speziellen Indikationen der Anästhesiemethoden führen.

M. Pásztor

Spezielle Chirurgie für die Praxis

Herausgegeben von F. Baumgartl, K. Kremer und H. W. Schreiber
Band 1/Teil 1
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973. 758 Seiten und 364 Abbildungen. DM 298,—

Zeitlich nach dem Erscheinen des II. Bandes der »Speziellen Chirurgie für die Praxis« erschien der I. Band, der in Aufgabe, Inhalt und Didaktik nach den gleichen Grundsätzen wie die bereits vorliegenden Teile des Gesamtwerkes konzipiert ist.

Der allgemeine Teil befaßt sich mit der Chirurgie und Recht, Dokumentation in der Chirurgie, mit der elektronischen Datenverarbeitung in der Chirurgie, Thromboembolieprophylaxe, Bluttransfusion, mit den freien Transplantationen usw.

Der spezielle Teil wird der Chirurgie des Kopfes, der Erkrankungen des Halses, der Schilddrüse, des Mediastinums und Ösophagus gewidmet.

Die Herausgeber des Buches haben dem praktisch tätigen, insbesondere dem Krankenhauschirurgen ein Werk in die Hand gegeben, das ihm Aufschluß über die Fragen der Indikation, der Operationstechnik bzw. -taktik gibt, dabei wird auch auf die speziellen Untersuchungsmethoden und Probleme der Vor- und Nachbehandlung eingegangen.

Das Buch wird den Chirurgen eine nützliche und griffige Hilfe sein.

Z. Szabó

R. Dzúrik

Uraemia

Pathophysiology of carbohydrate metabolism
Publishing House of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava 1973. 115 pages with 37 figures. Kčs 26,—; $ 4,90

In the past, studies of the zonal metabolic activity were always obscured by studies of the metabolic processes in the liver, because the considerably more homogeneous tissue of the latter organ lends itself to such investigations. Although the first monographs on the metabolic activity of the kidney have been published in the thirties, clinicians treated renal diseases from the aspect of excretory function and thus paid attention to metabolic processes only if these were related to the excretory function of the kidney.

The monograph at issue elucidates the metabolic importance of the kidney in a most comprehensive way. The book falls into seven parts.

The first part deals with the biochemical changes in uraemia.

The second part discusses the problems of glycaemia. Fasting hyperglycaemia occurred in one third of the authors, uraemic patients glucose tolerance was impaired in more than half of these patients. A correlation has been found between the fasting blood sugar level and disturbed glucose tolerance. After an intravenous glucose load, the insulin level increased less in uraemic patients than in healthy subjects.

The third part deals with the relationship of renal function to abnormal carbohydrate metabolism. A disorder of glucose utilization always develops in the late stage of uraemia and therefore, the hypertension is usually associated with carbohydrate intolerance. A correlation existed between the abnormal carbohydrate metabolism and the urea level.

The fourth part discusses the metabolites in the blood. The increased pyruvate level is increased while there is no change in the blood lactate level. The concentration of alpha-ketoglutarate and malate is increased, that of citrate is usually decreased.

The fifth part describes the properties and the mechanism of action of toxic substances; significant is the accumulation of guanidines. The clinical significance of the toxic effect of urea and indole compounds is probably unimportant.

The sixth part is devoted to the defects of tissue metabolism. The initial stages of glucose utilization are inhibited in the liver, uraemia stimulates gluconeogenesis from lactate, but not that from fructose.

The work represents a wide and thorough source of biochemical information in the field of uraemia for every research worker and clinician.

F. Rényi-Vámos

Lokalanästhese und Lokalanästhetika

zu operativen, diagnostischen und therapeutischen Zwecken

Herausgegeben von K. Killian. 2. neugearbeitete und erweiterte Auflage. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973. 813 Seiten mit 493 Abbildungen, DM 248,—

In den letzten Jahrzehnten hat die Anästhesiologie eine rapide Entwicklung erlebt. Wenn auch der Fortschritt während der letzten 14 Jahre sich besonders auf die Allgemeinnarkose, Hibernation, die kontrollierte Blutdrucksenkung, die Wiederbelebung mit Intensivbehandlung Verunglückter erstreckte, so ist doch viel Neues auf dem theoretischen und technischen Gebiet der Lokal- und Leitungsanästhesie hinzugekommen. Zwar ist der Verwendungsbereich der Lokalanästhesie zu operativen Zwecken durch die Verbesserung der Allgemeinnarkose eingeengt worden, dafür aber hat ihre therapeutische Bedeutung in vieler Hinsicht zugenommen.

Das Werk gliedert sich in 5 Hauptabschnitte, von denen Abschnitt 2, nach einer kurzen historischen Übersicht die chemischen, pharmakologischen, pharmazeutischen und humantoxischen Grundlagen mit einer Gesamtübersicht der spezi-

fischen und unspezifischen Komplikationen der Lokalanästhesie und deren Beherrschung enthält.

Im 3. Abschnitt sind die Standardmethoden der großen Leitungsanästhesien dargestellt.

Der 4. Abschnitt enthält die Lokalanästhesien nach Regionen und Fachgebieten.

Der 5. Teil umfaßt nicht nur die Lokalanästhesie zu diagnostischen Zwecken, die Heilanästhesie, sondern auch die Beherrschung chronischer Schmerzzustände aller Art.

Das Buch wird dazu beitragen, das Wissen über dieses wichtige Teilgebiet der Anästhesiologie zu vervollkommnen und dem praktisch-operativ tätigen Arzt eine nützliche Orientierungshilfe zu leisten.

M. PÁSZTOR

A. COLOMBI

Hämodialyse — Kurs

(für Ärzte und Pflegepersonal, mit Fragen und Antworten)

F. Enke Verlag, Stuttgart 1973. 90 Seiten mit 27 Abbildungen. DM 12,80

Im Laufe eines Jahrzehnts hat sich die Hämodialyse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu einer routinmäßigen Behandlungsmethode entwickelt.

Der programmierte Text dieses Buches, dem Anfänger die zahlreichen Probleme der technischen Details, pathophysiologischer Überlegungen, klinischer Besonderheiten und ärztlicher Fragen vermitteln.

In sieben Kapiteln werden die Themen des Kurses erörtert: Nierenfunktion, Nierenversagen, Dialysatoren, Gefäßzugang, Auswahl und Vorbereitung des Dialysepatienten, Überwachung und Komplikationen der Dialyse, Kontrollen der Dialyse, Heimdialyse, Organisation eines Dialysezentrums, Dosierung verschiedener Medikamente, usw.

Der Vorteil des programmierten Unterrichtes besteht darin, daß eine große Zahl gesicherter Tatsachen in unterhaltsamer Form mitgeteilt werden. Diese Form des Unterrichtes wird zahlreichen Ärzten und dem Dialysepersonal von Nutzen sein.

F. RÉNYI-VÁMOS

Operative treatment of scoliosis

Edited by G. CHAPCHAL. 4th International Symposium, Nijmegen, Netherlands 1971. G. Thieme, Stuttgart 1973. 170 pages, 273 illustrations. DM 54.—

The lectures and contributions presented in the three chapters of the book are grouped around three main topics, viz., indications for operative treatment, Harrington's operation and other methods of operative treatment. In the first chapter, convincing evidence is presented concerning the need for operative treatment of scoliosis in the case of the failure of conservative therapy, cardiopulmonary complaints caused by the deformity, and for cosmetic reasons. Some interesting observations about the fate of untreated aged scoliotic patients are presented. Beyond the age of 50 years, the mortality of scoliotics with curvatures greater than 90° is three times higher than in the non-scoliotic group of the same age. The vital capacity of the lung is 50% lower and there is a similar decrease in the ability to work. In the age group over the incidence of spinal pain is the same in the non-scoliotic as in the scoliotic group. The papers report also on a thorough investigation of the problems of pulmonary capacity and blood supply.

The second chapter is devoted to Harrington's operations and their possible results. The introductory paper was presented by HARRINGTON himself who gave a detailed description of his operative technique and of the rods and instruments applied for the first time by him for the reduction of the curvature. The basic condition for a successful operation is the proper choice and appropriate preparation of the site which will support the rod. The

other lectures on operative technique were concerned mainly with modifications of Harrington's operation and with the results achieved by the authors. They stressed the importance of the proper choice of the tensile-compression strength which can be enforced by the Harrington-rod. For this, NACHEMSON recommanded his own telemetric method. Some papers discussed the importance of pre-operative conservative procedures for reducing the curvature.

The papers in the third part of the volume are devoted to operative treatments other than Harrington's operation, with their combinations, technical performance and with the results of these operations.

We have to thank Mr. G. CHAPCHAL for the organization of the Symposium and for the publication of its material. This has greatly contributed to knowledge concerning the treatment of scoliosis and the results of the operations. The book is a living proof of the fact that orthopaedic surgery possesses methods for preventing aggravation of the deformity or for reducing spinal deformations. The book is a must for the library of those engaged in the treatment of scoliosis.

A. GLAUBER

Orthopädisch-chirurgischer Operationsatlas

in sechs Bänden

Band V: Unterschenkel und Fuß
Bearbeitet von A. RÜTT. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
315 Seiten mit 231 Abbildungen. DM 248,—

Der vorliegende Atlas ist kein Lehrbuch, sondern Wegweiser und Hilfe für operativ tätige Orthopäden.

Die Darstellung gliedert sich nach Zielsetzung, Indikation, Technik der verschiedenen Methoden, und nach der Nachbehandlung.

Im ersten Teil des Buches werden die Osteotomien, Resektionen, Lösungen der Frakturen, die Operationen bei Pseudoarthrosen und Mißbildungen, schließlich die Verfahren bei Osteomyelitis und Varizen erörtert.

Der zweite, größere Teil des Atlas befaßt sich ausführlich mit den Operationen am oberen Sprunggelenk, den Eingriffen an Muskeln, Sehnen und Nerven, ferner mit der Tuberkulose, Knochentumoren und Amputationen.

Neue Operationen werden nicht dargestellt, die gut ausgearbeiteten Eingriffe sind aber gut und didaktisch zusammengefaßt.

GY. BENDER

Therapie innerer Krankheiten

Herausgeber: E. BUCHBORN, H. JAHRMÄRKER, H. J. KARL, G. A. MARTINI, W. MÜLLER, G. RIECKER, H. SCHWIEGK, W. STICH und W. SIEGENTHALER Springer Verlag, Berlin —Heidelberg—New York 1973. 650 Seiten mit 25 Abbildungen.
DM 48,—; US $ 17,00

Das Buch ist ein Nachschlagewerk für den praktischen Arzt, entsprechend übersichtlich und straff gegliedert. Jeder Beitrag (96 Einzelbeiträge) enthält einen allgemeinen Teil, Indikationen und Kontraindikationen der einzelnen Maßnahmen, Angaben über Sofortmaßnahmen und Dauertherapie sowie kurze Hinweise auf weiterführendes Schrifttum. Pharmaka und therapeutische Techniken mit breiter Indikation werden in Spezialkapiteln ausführlich dargestellt.

Im ersten Teil des Werkes wird die Therapie der Organerkrankungen besprochen, der zweite Teil befaßt sich mit den allgemeinen Behandlungsmethoden. Angegliedert ist ein Pharmakaverzeichnis, das sowohl chemische Kurzbezeichnungen als auch die handelsüblichen Bezeichnungen anführt.

Das Buch wird dem Allgemein- und Facharzt als ausgezeichnete Informationsquelle dienen.

F. RÉNYI-VÁMOS

Röntgendiagnostik der Skeleterkrankungen

Teil 2

Herausgegeben von BIERLING, G., BÜRGEL, E., FISCHEDICK, O., HAAGE, H., RENNIGER, K., SOMMER, F. und WEISS, J.-W. Handbuch der medizinischen Radiologie. Band 5, Teil 2. Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1973. 650 Seiten mit 560 Abbildungen. DM 336,–; US $ 106,60

Im vorliegenden Buch sind vier Probleme der Skeletdiagnostik zusammengefaßt.

Im ersten Teil des Werkes werden die Fragen des Osteolysesyndroms behandelt: essentielle, familiäre, posttraumatische Osteolyse, Osteolysen bei Dysraphie und verschiedenen Krankheiten (Syringomyelie, Tabes dorsalis, Zuckerkrankheit usw.), das Gorham-Syndrom.

Der zweite Teil befaßt sich mit den entzündlichen Knochenerkrankungen: unspezifische, spezifische Entzündungen und parasitäre Erkrankungen der Knochen.

Der dritte Teil analysiert die PAGETsche Knochenerkrankung.

Der vierte Teil wird der Arthrographie gewidmet. In diesem Teil des Buches wird das Gebiet der Gelenkbinnen- und Kapselverletzungen in den entsprechenden Gelenken dargestellt.

Der Bedarf an einer solchen röntgenologischen Darstellung ist besonders groß, da in der Chirurgie und in der Orthopädie den korrigierenden Operationen am Skelet und den operativen Eingriffen in der Umgebung der Knochen zunehmendes Interesse entgegengebracht wird.

E. HAJÓS

Palliativ-chirurgische Eingriffe bei malignen Tumoren

Herausgegeben von K. SCHULTIS, H. ECKE und H. R. SCHOEN. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973. 200 Seiten mit 69 Abbildungen. DM 69,–

Palliative Operationen sind in allen Fällen indiziert, in denen sie die Lebensbedingungen der Kranken und ihnen ein menschenwürdiges Dasein und neue Hoffnung ermöglichen. Das vorliegende Buch behandelt in sachlicher Reihenfolge die Möglichkeiten palliativer Eingriffe an verschiedenen Organen und Organsystemen.

31 Mitarbeiter berichten über 26 Themen.

LAUSBERG betont, daß die Bedeutung der Hypophyse in der Palliativchirurgie maligner Tumoren nicht in ihrem primären oder sekundären Tumorbefall sondern vielmehr in ihrer sekundärer Auswirkung auf hormonabhängiges Tumorwachstum besteht.

Nach BÖRGER hat EISELSBERG schon 1901 nachgewiesen, daß Metastasen einer malignen Struma unter bestimmten Voraussetzungen hormonell aktiv werden können.

BIKFALVI ist der Meinung, daß palliative Eingriffe am Tracheobronchialsystem das Ziel haben, einerseits die drohende Gefahr einer akuten Ateminsuffizienz zu beseitigen, anderseits eine ausreichende Lungenventilation zu sichern, auch in den Fällen, in denen aus allgemeinen oder lokalen Gründen eine Tumorexstirpation nicht mehr vorgenommen werden kann.

Nach RÜHL ist die Indikation zur Rezidivoperation der Mamma gegeben, wenn eine plastische Deckung des Hautdefektes möglich ist und wenn unter der Voraussetzung eines komplikationslosen Wundheilverlaufes eine Nachbestrahlung durchgeführt werden kann.

WAGNER und VOSSKÖHLER äußern die Meinung, daß die eigentliche Bedeutung der Palliativmaßnahmen bei Ösophagus-, Kardia-, Magen- und Duodenumtumoren in ihrem funktionellen Ergebnis liegt. Man sollte deshalb diejenige Methode bevorzugen, die den besten symptomatischen Erfolg sichern.

EISENREICHT schreibt, daß die Überlebenszeit nach Palliativoperationen an den Gallenwegen von den Leistungsreserven der Leber, von der Ausdehnung des malignen Prozesses und seiner Wachstumtendenz abhängt.

Nach ROTHAUGE und Mitarb. können bei inoperablem Blasentumor folgende Maßnahmen erwogen werden: Zystostomie, transurethrale Elektroresektion, Elektrokoagulation der blutenden Tumorteile, Kryotherapie, Hochvolttherapie; bei Pro-

statakarzinom: Orchidektomie, ferner Adrenalektomie oder Hypophysektomie.

PIA und Mitarb. sind der Ansicht, daß bei inoperablen Tumoren des Zentralnervensystems sowohl die äußere als auch die innere Dekompression, außerdem die Ausschaltung der Begleiterscheinungen, wie z. B. der Schmerzen in Frage kommen kann.

Das vorliegende Buch wird dem Leser viele Hinweise und Anregungen vermitteln und ihm einen Überblick über die palliativen Operationsmethoden geben.

A. SZÉCSÉNY

Georg Thieme Verlag
Stuttgart

A New Journal 1973

Journal of Maxillo-Facial Surgery

Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery

Volume 1 (1973)
Editor-in-Chief: H. L. OBWEGESER, Zurich
Assistant-Editors: H. P. Freihofer, Jr., Zurich, L. A. Nwoku, Dusseldorf
Editorial Board: P. Cernéa, Paris, J. Conley, New York; I. Cupar, Zagreb; P. Egyedi, Utrecht; R. J. Corlin, Minneapolis; I. R. H. Kramer, London; O. Neuner, Bern; G. Pfeifer, Hamburg; V. Popescu, Bukarest; R. Roccia, Torino; N. L. Rowe, Woking; P. Tessier, Paris
Published quarterly, Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
(Special price for members of the European Association for Maxillo-Facial Surgery approx. **DM 61,60)** plus forwarding charges

The JOURNAL will publish articles in the following areas: Original reports of high professional quality, reviews as requested by the editor, case reports of special interest, books and literature on valuable contributions, and announcements of the European Association for Maxillo-Facial Surgery.

The JOURNAL will publish only manuscripts of high scientific quality covering the whole field of maxillo-facial surgery and its related and adjacent specialities. It will promote the knowledge of maxillo-facial surgery and the communication between all colleagues who are interested in its various fields of work: maxillo-facial trauma, tumors, congenital and acquired anomalies (cleft-lip and palate, maxillo-mandibular disharmonies, cranio-orbital-facial anomalies etc.), syndroms (involving maxillo-facial area), infections, pathology, aesthetic surgery, reconstructive surgery of oral-facial soft tissues and bones, preprosthetic surgery, research etc.

GEORG THIEME Publishers, D 7000 Stuttgart, W-Germany, P. O. Box 732

We should like to order:
Journal of Maxillo-Facial Surgery
Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery
Volume 1 (1973)
☐ Subscription starting from ..... Published quarterly. Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
☐ Speciman copy of „Journal of Maxillo-Facial Surgery" (free of charge)

Full address: .....

.....

.....Signature .....

KS

CHIRURGIE BEI DIABETIKERN

von J. Lazarits, O. Alánt und *W. Kothe*

Da die Zahl zuckerkranker Menschen in allen hochentwickelten Ländern ständig ansteigt, ist auch mit einer Zunahme chirurgischer Eingriffe — besonders in der geriatrischen Chirurgie — zu rechnen. Anliegen des Buches ist es, allen an der Thematik interessierten Kollegen bei der vielschichtigen Problematik Hilfe zu leisten und die mitunter divergierenden Meinungen in der Literatur durch eigene praxisbezogene Erfahrungen auszurichten. In erster Linie beschäftigt sich das Werk mit der Vorbereitung, der Nachbehandlung sowie mit den Fragen der Narkose bei Operationen von Diabetikern. Das Buch macht den Leser neben den praktischen Fragen auch mit den neuesten Forschungsergebnissen bekannt.

In deutscher Sprache · 222 Seiten · 11 Abbildungen · 15 Tabellen · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest

VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT
Berlin

Eine Gemeinschaftsausgabe — vertrieben in der DDR, der BRD, in Österreich, in der Schweiz und in allen sozialistischen Ländern, ausgenommen Ungarn, vom Verlag Volk und Gesundheit, Berlin; in allen anderen Ländern von Kultura, Budapest

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója. — Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária
A kézirat nyomdába érkezett: 1973. IX. 26. – Terjedelem: 6,3 (A/5) ív 40 ábra

74.75504 Akadémiai Nyomda, Budapest – Felelős vezető: Bernát György

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

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

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 24.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (1389 Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

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

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

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

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Le prix de l'abonnement est de $ 24.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

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

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 24. за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

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

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5

Du Monde Entier
162, Rue du Midi
1000 *Bruxelles*

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2

Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2

Mad'arska Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
SLOVART A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701

Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford

Collet's Subscription Import Department
Dennington Estate
Wellingsborough. Northants.

Robert Maxwell and Co. Ltd.
4—5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—487
Amsterdam C.

Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano

Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

Techna
Via Cesi 16.
40135 Bologna

JAPAN

Kinokuniya Book-Store Co. Ltd.
826 Tsunohazu 1-chome
Shinjuku-ku
Tokyo

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

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo 1

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

F. W. Faxon Co. Inc.
15 Southwest Park
Westwood Mass. 02090

Stechert Hafner Inc.
31. East 10th Street
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad

Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

4. III. 1974

Index: 26.008