

Baza de cercetări științifice a Academiei R.P.R. (director: Acad. D. Miskolczy), Catedra de anatomie patologică (cond.: conf. Fr. Gyergyay, candidat în științe medicale) și Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gh. Puskás, doctor în științe medicale) ale Institutului de medicină și farmacie din Tîrgu Mureș

CONTRIBUȚII LA PATOGENIA HEMOSIDEROZEI PULMONARE ESEȚIALE

F. Gyergyay, I. Szentkirályi, L. Nagy

Pe lângă siderozele pulmonare exogene și de stază întîlnim din ce în ce mai des o formă particulară, numită *hemosideroză pulmonară esențială (h. p. e.)*. Încă *Virchow* (62) a observat un caz de hemosideroză pulmonară fără viciu cardiac, considerîndu-l sifilis pulmonar congenital. Al doilea caz a fost descris de *Abrikosov* (1) (1924). Boala a fost definită de *Ceelen* (11, 1931) în legătură cu două cazuri. Înainte însă *Libmann* și *Ottenberg* (20) au observat o formă particulară dominant ereditară, etichetată drept „hemoptizie ereditară”, identică din punct de vedere clinic cu h. p. e. O atenție deosebită i s-a acordat h. p. e. abia în ultimele două decenii, astfel încît pînă în 1957 au fost publicate 75 de cazuri (5). În ultimii ani au fost relatate în țara noastră mai multe cazuri (2, 23, 29, 38, 49, 50, 55, 56).

În materialul nostru am întâlnit două cazuri, pe care le prezentăm pe scurt:

Observația Nr. 1. fată de 7 ani, este internată de trei ori în Clinica de pediatrie din Tg. Mureș, între anii 1954 și 1956. Boala debutează cu paloare, oboseală progresivă și dureri abdominale. În timpul primei internări (9. X. 1954, bolnava, de altfel bine dezvoltată, este somnolentă, palidă, dar nu icterică, transpiră puternic. La examenul fizic și radiologic al plămînilor și cordului nu se observă nimic deosebit. VSH: 7/12 mm. R. Pirquet: negativă; hematii: 1,240.000; hemoglobina: 20%; leucocite: 6,200; neutr.: 70%; eo.: 8%; mo.: 2%; li.: 20%; reticulocite: 65‰, trombocite: 784.000. Bilirubina serică: 0,5 mg% directă. În scaun se găsesc ouă de enterobius. În cursul internării de 36 zile se administrează transfuzii, vitamine, fier. În primele 20 zile este subfebrilă, apoi afebrilă. Hemograma la ieșire: hematii: 3,840.000, Hb.: 71%; leucocite: 5.600;

După ieșirea din clinică bolnava s-a simțit bine, însă cu două săptămîni înainte de a doua internare prezintă iarăși oboseală progresivă, paloare. La a doua internare (4. V. 1955) se aude deasupra plămînilor un murmur vezicular aspru. Pulsul: 140/min. Ficatul palpabil cu trei lături de deget iar splina cu o lățime de deget sub rebordul costal. Radioscopia arată opacifierea omogenă a plămînilor, iar în hilul stîng o umbră cît o nucă, avînd marginile șterse. Probele tuberculice sînt negative. Hematii: 2.060.000; hemoglobina: 55%. În urină urobilinogenul e crescut. Fecalele conțin ouă de triuris și ascaris. Pe radiografia executată cu trei săptămîni în urmă se vede în cîmpul mijlociu o infiltrație moale, cu structură nodulară, în plămînul stîng mai multe focare mici asemănătoare, iar hilul este mai lat. Cîmpurile apicale sînt libere, opacifierea difuză a dispărut. Sub efectul medicației antianemice tabloul sanguin se ameliorează repede. (Bolnava părăsește clinica avînd o stare generală destul de bună).

La ultima internare (4. XII. 1956) bolnava prezintă o stare profund alterată, e palidă, vomitează des. Degete hipocratice. Ganglionii limfatici sînt măriți. Reacțiile funcționale hepatice sînt pozitive, în prezența hepatosplenomegaliei. Radioscopia arată hilul pulmonar drept mai lat, cu opacifieri în jur, care după cîteva zile devin mai accentuate. Anemia nu este pronunțată (3,680.000 hematii). Rezistența osmotică 0,48—0,28; curba Bence-Jones normală. În ziua a 9-a bolnava devine febrilă, dispneea și cianoza se accentuează apare exoftalmie. Survine o insuficiență circulatorie și bolnava moare la 21. XII. 1956 prezentînd simptome de dispnee gravă.

Diagnosticul clinic: Cord. pulmonar. Insuficiență circulatorie. Fibroză pulmonară? (Sarcoidoză?) Bronhopneumonie miliară?

La autopsie (525/1956) plămînul stîng de 410 g, cel drept de 440 g, măriți, conștiți, greu friabili, de culoare roșie brună difuză. Seroasa este netedă, pe suprafața de secțiune se văd focare mici albicioase, neproeminente. Plămîni sînt aproape complet lipsiți de aer. Bronhiile mari sînt ușor dilatate, mucoasa lor este hiperemică și acoperită de un exsudat mucos. Ganglionii din hil, cît și cei subdiafragmatici sînt măriți. Cordul are 200 g, miocardul este îngroșat în ambii ventriculi (6 și 4 mm), ventriculul drept este dilatat. Splina: 275 g, cu foliculi bine vizibili. Examenul bacteriologic din sînge și splină dă un rezultat negativ. Celelalte organe fără leziuni importante.

La examenul *histologic* majoritatea alveolelor sînt pline de un ser omogen, în care găsim hematii, celule alveolare descuamate, celule histiocitare și gigante de tip corp străin, încărcate cu pigmenți siderotici. Se pun în evidență pigmenți fier-pozitivi și în teritoriile extracelulare. Epiteliul alveolar este deseori cubic. Septurile interalveolare sînt îngroșate și infiltrate cu plasmocite, mai rar se găsesc și mastocite. Într-o parte a alveolelor se observă infiltrație granulocitară și exsudat seros și fibrinos. Fibrele elastice din peretele alveolelor și din vase sînt impregnate cu fier și calciu, fiind fragmentate în formă de Y și V. În ganglionii limfatici din hil și în cei subdiafragmatici găsim la fel celule siderofage și fragmente de fibre elastice. Miocardul prezintă o infiltrație în focar, iar măduva osoasă hiperplazie.

Diagnosticul anatomo-patologic: Hemosideroză pulmonară esențială Hemosideroză ganglionilor mediastinali și subdiafragmatici. Anemie. Bronșiectazie, traheobronșită cata-

rală cronică. Dilatația cordului. Hiperplazia splinei. Stază venoasă în rinichi. Chisturi foliulare ale ovarelor. Ascaridoză.

Epicriză. Bolnava în vîrstă de 7 ani, suferă de la vîrstă de 4 ani de o anemie aparent hemolitică, asociată cu leziuni micronodulare ale plămînilor. La autopsie am constatat h. p. e., hemosideroză ganglionară, cu fragmentarea fibrelor elastice și semne de inflamatare.

Observația Nr. 2. D. J. băiat de 9 ani, avînd un tată bolnav de tuberculoză pulmonară, a fost tratat cu 5 ani în urmă pentru dureri abdominale. Cu 10 luni înainte de internare este febril, însă se vindecă repede. Cu trei luni mai tîrziu accesul dezaglobulizant se repetă și medicația antianemică are din nou un efect favorabil. În cursul unui al treilea acces numărul hematiilor scade la 600.000; leucocite: 2.600. La 4. II. 1959 este internat în clinica de pediatrie în stare dispneică gravă. La auscultație se observă la baza plămînilor drept suflu tubar. Hepatosplenomegalie. Bolnavul sucombă la cîteva ore după internare, înainte de a se putea executa examenele necesare.

Diagnosticul clinic: Anemie (hemolitică?). Pneumonia lobului inferior drept.

La autopsie (7/1959, Vincze L.) se constată că plămînul drept este fixat prin aderențe. Plămîni sînt măriți, bruni, de pe suprafața de secțiune se obține un ser gălbui. Fragmentele din plămîni se scufundă în apă. Lobul inferior este hepatizat, friabil, roșu închis. Cordul are 144 g, ventriculul drept fiind dilatat. Măduva osoasă este hiperplaziată.

La examenul *histologic* se observă că alveolele pulmonare sînt pline de hematii și ser bogat în albumine. Pe lîngă acestea se găsesc celule alveolare, celule siderofage și gigante de tip corp străin. Septurile alveolare sînt îngroșate, infiltrate plasmocitate. Vasele și fibrele elastice sînt în general intacte. În alveolele din lobul inferior drept găsim exsudat fibrinos cu infiltrație granulocitară abundentă. În bronhii se pune în evidență exsudat mucinos cu celulele siderofage. Sinusurile ganglionilor sînt dilatate și pline de celule încărcate cu pigmenti siderotici.

Diagnostic anatomo-patologic: Hemosideroză pulmonară esențială. Anemie gravă. Hiperplazia măduvei hematogene. Icter. Hipertrofia ventriculului stîng, dilatarea ventriculului drept. Bronhopneumonia lobului inferior drept. Aderențe pleurale. Hemosideroză și inflamația ganglionilor din hil. Endocardită verucoasă recentă. Ascaridoză.

Epicriză: Bolnavul în vîrstă de 9 ani a suferit în ultimele 10 luni trei accese febrile cu dezaglobulare și dispnee. Cauza morții a fost bronhopneumonia lobului inferior drept, care poate fi de origine gripală (epidemie). La autopsie se constată o h. p. e., însă fără leziunea fibrelor elastice. Endocardita verucoasă are un caracter terminal.

Discuții.

Pe baza datelor din literatură, și a cazurilor noastre putem constata că h. p. e. este o boală caracteristică atît din punct de vedere clinic, cît și anatomo-patologic. Faptul că în cele mai multe cazuri diagnosticul se pune numai la autopsie se explică prin raritatea bolii. Imbolnăvirea este mai frecventă în copilărie, dar a fost observată și sub vîrstă de un an (52), cît și la adulți (7, 9, 17, 29, 31, 37, 46, 63, 64, 65).

Din punct de vedere clinic boala se caracterizează prin accese repetate de febră (39—40°), stare de colaps, oboseală progresivă, dezaglobulare, anorexie, dispnee, tahipnoe, tahicardie și dureri toracice. Bolnavii au spută hemoragică și hematemeză — aceasta din urmă fiind prezentă întrucît e vorba de copii, care își înghit sputa. La început pe primul plan stă anemia ușor influențabilă terapeutic, iar mai tîrziu domină simptomele din partea organului respirator cu leziuni pulmonare în focar. Pentru diagnosticul precis al h. p. e. trebuie să excludem prezența unei leziuni cardiace congenitale sau dobîndite. Boala are o evoluție 1—3 ani, însă poate duce la moarte într-un timp mai scurt (cazul nr. 2, (52). sau mai îndelungat (12, 14, 52). Pe de altă parte, nu putem exclude existența formelor nediate diagnosticate care se vindecă (15).

La început s-a presupus că anemia este leziunea primară (7, 63) și procesul a fost etichetat drept „anemie hemosiderotică”. Anemia pare a fi hemolitică (4, 29, 26, 42, 59, 56) însă probele sînt în general negative (32) și lipsesc de asemenea simptomele care să indice o diateză hemoragică (32, 41) (anemia pseudohemolitică 67). Reacția Coombs și de aglutinare la rece sînt la fel negative (22, 24, 25, 33, 37, 65); numai unii autori au observat înmulțirea antitestelor în fazele hemoragice (66, 67). În fazele finale ale bolii anemia este mai puțin accentuată, putînd să apară și poliglobulie (1).

Tabelul Nr. 1.

Cantitatea de fier în substanța uscată a organelor (în mg%)

	Cazul Nr. 1.	Hemocromatoza	Insuficiență circulatorie
Miocard	28,8	200	24
Plămîni	420	23	17
Ganglion	201 (peribronșic)	200 (mezenterial)	44
Rinichi	16,7	50	41
Splină	23,7	59	14
Pancreas	94	197	16
Tiroidă	127	94	14
Ficat		437	55

Hemoragia pulmonară este un fenomen important. La început fiind mai redusă, nu influențează schimbul gazos. Hematiile sînt fagocitate de histiocite și transformate în pigmenți siderotici. Astfel în plămîni și în ganglionii regionali, cantitatea de fier crește mult. Punerea în evidență a celulelor siderofage în plămîni prin puncție sau biopsie poate fi de folos la stabilirea diagnosticului (15, 24, 40, 59, 65). În tabelul nr. 1. prezentăm valorile fierului găsit în țesuturi, comparîndu-le cu un caz de hemocromatoză și un martor, decedat în insuficiență circulatorie (30). Rezultă că plămînul conține de 40 ori mai mult fier, decît în mod normal. În serul sanguin fierul se găsește într-o cantitate mai redusă, ceea ce constituie un semn important în comparație cu anemiile hemolitice (23—56 gama%, 5, 24, 53). Cantitatea mare de fier este legată de țesutul pulmonar și astfel rămîne neutilizabilă pentru hematopoeză. Hemoragiile și sideropexia explică aspectul micronodular al plămînilor asemănător granulei, care în prezența probelor tuberculice negative relevă posibilitatea unei sarcoidoze (cazul. I. 22, 25, 26, 27, 46, 65, 66). Un aspect radiologic asemănător a fost observat de noi și de alți autori și în plămînul de stază (39, 13, 34, 35, 48). Aspectul radiologic se modifică zi de zi.

Atenția morfologilor s-a îndreptat la început asupra alterării fibrelor elastice, care poate fi de origine constituțională (11, 19, 20, 54, 63, 67) sau structurală (11, 44, 45, 67). Fragmentarea fibrelor elastice poate fi observată și în alte boli, iar în formele acute ale h. p. e. lipsește complet (cazul nr. 2, 52). Singurul ferment cunoscut, care joacă rol în descompunerea fibrelor elastice (elastaza 3), și substanțele inhibitoare ale lui nu sînt crescute în serul sanguin (37).

Cercetări mai recente presupun o origine alergică (22, 47, 51, 59, 66, 68), însă nici aceasta nu a fost încă dovedită.

Observații umane și experimentale arată că prezența hematiilor în alveole nu este suficientă pentru ca hemosideroza să apară: formarea ei este legată și de alți factori (36, 38, 60).

Experiențe. La 32 cobai am injectat intrapulmonar 0,1—1 ml sînge citratat homolog. În prima serie de experiențe animalele au fost sacrificate la diferite intervale după admi-



Fig. nr. 1. - Tabloul macroscopic al plămînului. În original prezintă o culoare brună-închisă.

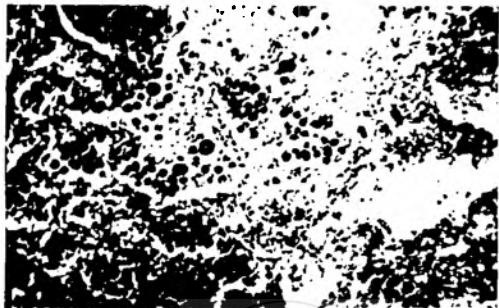


Fig. nr. 2. – Cazul nr. 1. Celule siderofage in alveolele pulmonare. De la mijloc la stinga, celule uriașe polinucleare. Țesut pulmonar infiltrat. Colorație cu H. E. Oc. 15x, Ob. 10x.

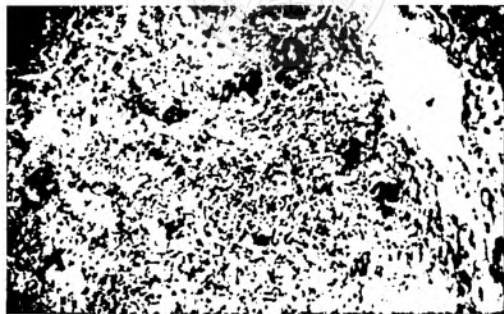


Fig. nr. 4. – Hemosideroză pulmonară experimentală la cobai. In partea de plămîn cu pneumonie acumulare de hemosiderină. Colorație cu H. E. Oc. 15x, Ob. 10x.

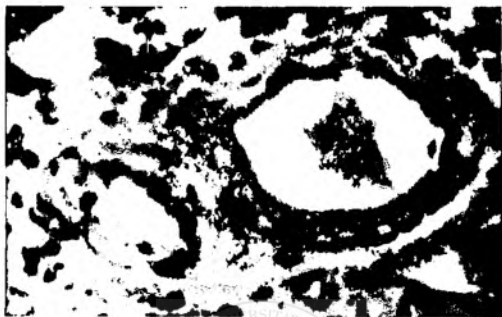


Fig. nr. 3. - Îngroșare elastică friabilitate și incrustare feroasă în vasele pulmonare. Colorație cu rezorcină-foxină Oc. 15x, Ob. 45x.

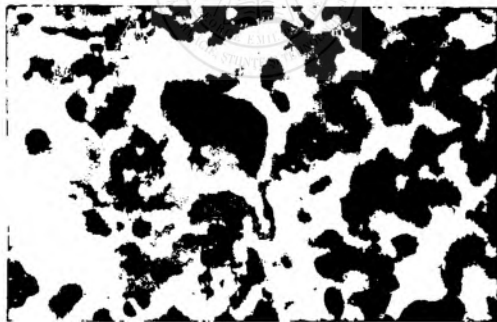


Fig. nr. 5. - Pneumonie cu celule uriașe de tip Hecht, după rujeolă. Oc. 15X, Ob. 45X colorație cu H. E.

nistrarea singelui ($1\frac{1}{2}$ ceas—14 zile). În a doua serie animalele au primit 10 injecții sanguine la intervale de 3—10 zile. La prelucrarea histologică a plămînilor am constatat că sîngele dispare în primele 24 de ore fără urme, adică fără o hemosideroză pulmonară sau ganglionară. Numai la trei cobai, la care în cursul experiențelor a intervenit o bronhopneumonie, am observat apariția pigmentilor siderotici.

Acest fapt ne îndreptățește să presupunem că în h. p. e. este vorba de o pneumonie sideropexică. Deoarece boala survine de obicei în copilărie, am căutat legătura dintre h. p. e. și pneumoniile particulare ale copiilor (pneumonia interstițială, pneumonia gigantocelulară). Cu toate că aceste forme de pneumonii sînt insistenț discutate în ultimele decenii, totuși în lipsa unei metode sigure de diagnostic intravital nu cunoaștem fenomenele care se petrec în parenchimul pulmonar în cazul formelor trenante sau vindecate. Astfel de pneumonii fac posibilă hemoragiile și sideropexia atît de caracteristică în h. p. e. În sideropexie, probabil că are rol și tulburarea circulației limfatice, însă în aceasta privesc înă nu avem încă date suficiente (18). Deoarece pneumonia gigantocelulară (tip Hecht) 28) se observă cel mai frecvent după infecții virotice, tuse convulsivă, avitaminoza A etc. am căutat frecvența acestor leziuni în anamneză și le-am găsit într-un procent mare (33, 49, 57, 59). Problema originii infecțioase a h. p. e. a fost ridicată și de alții (6, 40, 52).

Sosit la redacție: 27 octombrie 1960.

Bibliografie

1. ABRİKOSOV, A. I.: Gastnaia patologiceskaia anatomia. Vol. III. Moscova, (1947) Medgiz. 183—185, 270—271; 2. BABA, I., O. ROMAN, G. BERNEVIC: *Pediatrics* (1958) 7, 1, 35—43; 3. BALO J., BANGA I.: *Biochemical Journal* (1950), 46, 384; *Orvosi Hetilap* (1948), 89, 465; *Orvosi Hetilap* (1949), 90, 45; 4. BARLOW, A. D.: *Proc. Roy. Soc. Med.* (1945), 39, 131; 5. BASSLER, R., V. DIETEL: *Z. Kinderheilk.* (1957), 79, 328—254; 6. BELFRAGE, H.: *Nord. Med.* (1943), 19, 1302; 7. BORSOS—NACHTNEBEL, Ö.: *Zbl. allg. Path.* (1942) 79, 174; 8. BRĂȚIANU S., M. HURDUC, A. BRĂȚIANU: *Morfologia* (1956), 1, 122—130; 9. BROWNING R., K. J. D. HOUGHTON: *Amer. J. Med.* (1956), 20, 3, 374—382; 10. BUVAILO: *Arhiv. patologiceskaia anatomia i patologia* (1936) 1, 122—130; 11. CEELAN W.: *Handb. der speziellen path. Anat. u. Hist.* Vol. III/3, 20—26 (1931) Berlin, Springer; 12. CLIFF, J. M.: *Brit. J. Radiol.* (1953) 26, 102; 13. DIMITRIU, V., G. VREJOIU, S. CIOPACIU, AL. CIPLEA: *SSM. Secț. Morf. București* (1954) 29, 4; 14. ELGENMARK, O., S. R. KJELLBERG: *Acta Radiol.* (1958) 29, 32; 15. FLEISCHNER, F. G., A. L. BERENBERG: *Radiology*, (1954), 62, 522; 16. FLESCH I., SCHULER D., SZOKE GY.: *Gyermekgyógyászat* (1953), 4, 10, 300; 17. FLORIAN, J.: *Münch. Med. Wschr.* (1956) 98, 1957—1600; 18. FÖLDI, M., KEPES L., RUSZNYAK I., SZABO GY.: *Acta Med. Hung.* (1955), 7, 345; 19. GELLERSTEDT, N.: *Acta path. Scand.* (1939), 15, 386; 20. GLANZMANN, E.: *Einführung in die Kinderheilkunde. Ed. III.,* (1949) Berlin, Springer, 404—406; 21. GLANZ, A., SCHULER, D.: *Gyermekgyógyászat* (1953) 7, 212; 22. GLÜCK, E.: *Acta path. Scand.* (1955), 37, 3, 241—251; 23. GYERGYAY F., NAGY L., SZENTKIRÁLYI I.: *II. Sesiune științifică I.M.F., Tg.-Mureș* (1957) 29; 24. HALMAGYI D., FELKAI B., SÖVENYI E., WEBER A., CZIPIOTT Z., KOVACS G., STEINER B.: *Magyar Belorvosi Archivum* (1955), 6, 188; *Zschr. f. Kreislaufforsch* (1956) 45, 1—2; 25. HAMER, N. A. J.: *Brit. Med. J.* (1955) 4920, 1008; 26. HANSSEN, P.: *Acta paediatr.* (1947) 34, 103; 27. HANUSCH A.: *Zschr. Inn. Med.* (1956) 11, 2, 57—62; 28. HECHT, V.: *Beitr. path. Anat.* (1910), 48, 263; 29. HERISAN, S., I. MOSCOVICI, T. NICOLESCU, C. MAXIM, M. FOTINO: *Medicina Internă* (1957) 12, 1869; 30. HERMANN J., SCHULLER L., KÖZMA G.: *Revista Medicală Tg.-Mureș* (1957) 3, 3, 74; 31. HERZOG G.: *Ber. Ges. Natur-u. Heilk. Giessen* (1954) 27, 199; 32. JOHNSON B., VAHLQUIST, B., K. AGNER: *Blood*, (1951) 6, 665; 33. JOSEPH R., J. C. JOB, C. GENTIL: *Arch. fr. de Pédi.* (1957) 6, 665; 34. KEVES, L. E.: *Vestnyik roentgen. i radiol* (1956) 4, 27; 35. LASSERRE, R., M. CHAUVET: *Schweiz. Med. Wschr.* (1958) 88, 2, 38—41; 36. LAUBRY, C., J. LENEGRE, L. ALBAS: *Acta Cardiol.* (1948) 3, 91; 37. LÖ-

RINCZI K.: Gyermekgyógyászat (1958) 9, 70—78; 38. MAIORESCU M. O.: Teză de candidatură. București (1959); 39. MĂLNĂȘI G., GYERGYAY F.: Clinica et laboratorium Cluj, (1949) 6; 40. MARTY, J., M. ROUX, C. LAGARDE, J. J. NICOLAS, MOLLARET: Presse Med. (1957) 86, (1959), (1961); 41. MATZEL, W.: Dtsch. med. Wschr. (1957) 51, 2194; 42. MONTALDO, G.: Haematologica (1938) 19, 353; 43. NATANZON: Pediaatria (1940) 10; 44. PILCHER, I. D., O. EITZEN: Am. J. Dis. Child. (1944) 67, 387; 45. PROPST A.: Virchows Arch. (1955) 326, 633—663; 46. RAYRAUD R., CL. MOLINE, M. BROCHIER: Algerie Med. (1953) 57, 5, 415—417; 47. RICH: Harvey Lectures (1947) 42, 106, cit. Schuller; 48. ROSENHAGEN: Fortschr. Röntgenstr. (1928) 38, 353; 49. RUSESCU, A., L. BALABAN, A. BALAN, M. MAIORESCU: Spitalul (1956) 1, 60—72; 50. RUSESCU A., MAIORESCU M.: Peditrie (1960) 9, 6, 4979—509; 51. SANDÖE E.: Danish Med. Bull. (1954) 1, 175; 52. SCHEIDEGGER, S., A. DREYFUSS: Ann. Paediatr. (1945) 165, 2; 53. SCHULLER D., FLESCH I.: Acta Morph. Hung. (1954) 4, 1, 135, Ann. Paediatr. (Basel); 54. SELANDER, P.: Acta Paediatr. (1943) 31, 286; 55. ȘERBAN A., ROSENBERG A., BROTEA G.: Morfologia norm. și pat. sub tipar; 56. SIMON A., OPRIȘESCU E., BARABAS G., ILEA I.: Pediaatria 6/1959, 537; 57. SKVORTOV M. A.: Patologicescaia anatomia boleznyei detscovo vozrasta (1940) Moscova, Medgiz; Pediaatria (1943) 3; 58. STANCIU, S., T. NASTASE: Viața Medicală (1957), 12, 67; 59. STEINER B.: Orvosi Hetilap (1954) 41, 1120. Acta Med. Hung. (1954) 6, suppl. 1.79—82; Arch. Dis. Child. (1954) 29, 391, Orvosi Hetilap (1957) 98, 847; 60. STRASSMAN G.: Arch. Path. (1944) 38, 76—81; 61. TAIT, C. B., M. CORRIDAN: Thorax, (1952) 7, 302; 62. VIRCHOW R.: Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2.470. Berlin (1864); 63. WALDENSTRÖM, J.: Acta radiol (1954) 25, 149; 64. WALTON, M., A. A. WILLIAMS: Brit. med. J. (1952) 21, 390; 65. WEBER A., BARTÓK I.: Orvosi Hetilap (1957) 98, 413; 66. WIESMANN, W., D. WOLVIUS, M. C. VERLOOP: Acta Med. Scand. (1953) 146, 341; 67. WYLLIE, W. G., W. SHELDON, M. BODIAN, A. BARLOW: Quart. J. Med. (1948), 17, 25—48; 68. ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. med. Wschr. (1958) 18, 439—443).