

BOLILE OSTEOGENE *

dr. A. Huttmann, dr. P. Pásztor, dr. V. Frincu, dr. G. Malene-Lucan,
dr. F. Vajda, A. Mayerbüchler

Calcificările patologice, împărțite în trecut în calcificări distrofice și metastatice, cresc în frecvență paralel cu vârsta. Mult timp nu s-a știut pentru ce calciu se depune de preferință în unele organe. Astăzi, în urma cercetărilor lui H. Selye (48), privind calcifilaxia se știe că, există unele substanțe „provocatoare“, care atrag calciul și se combină cu el, cum ar fi zincul, plumbul, bismutul, ceriul, manganul, aluminiul, siliciul, fierul și altele. Concentrația acestor elemente poate crește în unele organe cu vârsta, spre exemplu o astfel de creștere a conținutului în zinc (26) și magneziu (33), atrăgând după sine și o creștere a conținutului în calciu, s-a găsit în peretele aortei.

Proveniența calciului, care se găsește la vîrstnici în unele organe și țesuturi sub formă de calcificări, s-a elucidat de curind. Acesta nu poate proveni decît indirect din alimentație, organismul resorbînd sub influența vitaminei D calciul din alimente la nivelul intestinului, depunîndu-l apoi la nivelul oaselor și menținînd astfel tot timpul o calcemie aproape constantă. Numai în rarele cazuri de hipercalcemie, provocate de hiperparatiroidism, intoxicația cu vitamina D sau alte stări de de asemenea rare, hipercalcemia poate explica unele depuneri calcare în organe.

Depozitul principal de calciu al organismului fiind sistemul osos, ar fi posibil ca în calcificările patologice calciul să provină de la acest nivel. Giese (17), în 1932, arată că în aproape toate cazurile sale de calcificări cardiace studiate a găsit simultan și o osteoporoză senilă. Recent alți autori (1, 11), au găsit pe radiografiile de profil ale coloanei vertebrale dorsale, în cazurile de calcificări ale aortei abdominale, simultan și o osteoporoză a coloanei vertebrale.

În studii începute în anul 1952 (22, 23, 24) am constatat că unele calcificări ale aparatului cardiovascular sau calcificări de la alte nivele, se asociază într-un procent foarte ridicat cu o osteoporoză a coloanei vertebrale.

În marea majoritate a acestor cazuri, calcemia, fosferemia și fosfatazele sanguine au indicat o comportare normală, în schimb, eliminarea calciului suferă unele modificări. Precum se știe, eliminarea calciului din organism se face în primul rînd prin urină, iar în cantitate mai redusă prin materiile fecale, de asemenea, paralel cu vârsta se reduce funcția renală, astfel pînă la vârsta de 80 de ani această reducere este de aproximativ 50 %. În aceleași timp se reduce și numărul nefronilor (15), iar ischemia rinichilor duce la o creștere a reabsorbției de apă, sodiu și calciu la nivelul tubilor (41).

Reducerea eliminării de calciu nu se observă însă numai la vîrstnici de altfel sănătoși, ci și la tineri în cazul insuficienței renale acute și cronice, cînd pot apare calcificări la nivelul mușchilor, părților moi, conjunctivei și corneei, cît și în miocard (44, 27, 47, 21, 4).

Osteoporoza este un proces frecvent la oamenii în vîrstă. Afară de osteoporozele secundare, cauzate de hiperparatiroidism, boala lui Cushing, tireotoxicoză, displazia osoasă, osteodistrofia renală, mielomul multiplu, metastazele osoase etc., care sînt mai rare, osteoporoza aparent primară este un proces des întîlnit mai ales la sexul feminin, purtînd denumiri ca: osteoporoză de menopauză sau osteoporoză senilă. Pînă nu de mult s-a crezut că această osteoporoză senilă nu produce decît simptome locale (dureri, deformări osoase, fracturi patologice), mai ales că spre

* Lucrare prezentată la „Zilele medicale ale Brașovului“, la data de 30 octombrie 1970.

deosebire de osteoporozele secundare, ea prezintă aproape întotdeauna o calcemie normală și probe serologice nemodificate.

Cauzele osteoporozei senile sînt multiple, cele mai bine cunoscute fiind inactivitatea fizică, alimentația săracă în proteine, expunerea prea redusă la razele solare sau concentrația redusă în fluor a apei potabile (20).

Calciul eliberat în aceste cazuri de la nivelul sistemului osos s-ar elimina în totalitate prin urină, afară de cazurile cînd cu vîrsta puterea de eliminare a rinichiului se reduce și astfel organismul depune calciul devenit disponibil în organele care îl atrag conform calcifilaxiei lui *Selye*, cîutînd să mențină o calcemie normală. Noi am denumit acele boli, care sînt caracterizate prin acest transfer de calciu de la sistemul osos la diferite alte organe, boli osteogene, în sensul unor boli generate de sistemul osos (24).

Paralel cu vîrsta se produc simultan patru procese: 1. osteoporoza senilă, 2. reducerea eliminării calciului prin rinichi, 3. tendința organismului de a menține în cadrul homeostaziei o calcemie normală și 4. depuneri de calciu, în unele țesuturi sub formă de calcificări patologice.

Am studiat pînă în prezent 6 boli osteogene, făcînd următoarele constatări:

1. *Stenoza aortică calcificată*: A fost cunoscută și pînă acum tendința valvulelor aortice de a se calcifica, atît în stenoza aortică congenitală (30), cît și în cea reumatismală (25, 42). Dar și la nivelul valvulelor aortice indemne crește conținutul în calciu paralel cu vîrsta (5), putînd să ducă cu timpul la așa numita „stenoza aortică cu procese sclerotice-calcifiante primare”, descrisă în 1904 de *Mönckeberg* (36), purtînd astăzi denumirea de stenoză aortică calcificată.

Pe un număr de 52 de cazuri de stenoză aortică calcificată (23 bărbați și 29 femei), cu o vîrstă medie de 69,1 ani, am constatat cu ajutorul radioscopiei sau radiografiei toracice, a kymografiei sau tomografiei cardiace in vivo, în 12 din 37 de cazuri (32,4%) calcificări ale valvulelor aortice. Întrebunțînd metode moderne și „image converterul”, *Glancy* și colab. (18) au găsit în stenoza aortică calcificări în 90% a cazurilor. Efectuînd în 8 cazuri letale radiografia directă a inimii izolate, am găsit în toate cazurile calcificări foarte avansate ale valvulelor aortice (vezi fig. 1).

Diagnosticul osteoporozei întîmpină și el unele dificultăți deoarece, biopsia osoasă și unele metode cu radioizotopi nu ne stau la dispoziție. Metoda radiografiei dă, precum se știe (2), numai atunci rezultate pozitive, cînd conținutul în calciu al oaselor s-a redus cu cel puțin 30%. Radiologia ne-a indicat deci numai prezența cazurilor avansate de osteoporoză, cazurile ușoare sau incipiente rămînd deocamdată nedecelate.

În această situație, ne-a ajutat mult metoda statistică. Examinînd un lot de 16 persoane bătrîne sănătoase, cu o vîrstă medie de 72,1 ani, am găsit prezența unei osteoporoze senile în 31,2% a cazurilor, în timp ce la suferința de stenoze aortice calcificate, osteoporoza a fost prezentă într-un procentaj de 69,2%. Diferența între cele două loturi a fost net semnificativă ($P < 1\%$), permițîndu-ne supoziția, că legăturile între osteoporoză și calcificările valvulare aortice nu sînt întîmplătoare în această boală. Calciuria cazurilor cu stenoză aortică a fost cu aproximativ 50% mai redusă (0,086 g/l în medie), decît la lotul celor sănătoși (0,128 g/l).

2. *Scleroza aortică*: Ținînd sub observație timp de 19–26 ani trei cazuri (2 femei și 1 bărbat, de 77–82 de ani), am putut constata pe inimi inițial normale și fără antecedente de reumatism poliarticular acut, instalarea la un moment dat a unei scleroze aortice (diagnosticată după criteriile lui *Weber*, 53), care după cîțiva ani s-a transformat în stenoză aortică calcificată, putînd fi verificată anatomo-patologic.

Am ajuns deci la convingerea că scleroza aortică, cu un suflu sistolic la nivelul orificiului aortic și cu accentuarea zgomotului II aortic, este stadiul premergător al stenozei aortice calcificate. În consecință am examinat 70 de cazuri de scleroză aortică (24 bărbați și 46 femei), cu vîrsta medie de 61,2 ani și am găsit în aceste cazuri o calciurie medie mai mică (0,103 g/l) decît la cei sănătoși, dar mai ridicată decît la cei cu stenoze aortice. Osteoporoza s-a găsit în aceste cazuri în 68,5% deci

practic cu aceeași frecvență ca în stenozele aortice calcificate, diferența față de cazurile normale fiind și aici net semnificativă.

3. *Calcificările parietale ale aortei*: Am examinat 42 cazuri de calcificări parietale ale aortei (23 bărbați și 19 femei), care s-au localizat la nivelul arcului aortic. Bolnavii au avut vârsta medie de 70,4 ani prezentând o calciurie foarte redusă (în medie 0,068 g l), în schimb osteoporoza s-a înregistrat în 76,1% din cazuri, diferența față de cazurile de control fiind net semnificativă ($P < 0,1\%$).

4. *Blocul de ramură*: Cunoșcându-se asocierea dintre calcificarea valvulelor aortice și blocul de ramură (35,8), ne-am ocupat și de această afecțiune. Se știe că în blocul de ramură se găsesc din punct de vedere anatomopatologic numai rareori infiltrate inflamatorii, care întrerup sistemul de conducere al inimii (46). Scleroza coronariană poate să fie moderată în aceste cazuri sau să lipsească aproape complet. În regiunea septului interventricular se găsește de obicei o degenerescență a fibrelor miocardice, fiind înlocuită cu un țesut de fibroză (55, 29, 28, 12), dar în unele cazuri s-au descris și calcificări ale fibrelor din fasciculul lui His (28, 12).

La două decese cu bloc de ramură, un bărbat de 82 de ani cu un bloc Wilson și un bărbat de 69 de ani cu un bloc de ramură stângă, am găsit la examenul histologic o fibroză interfasciculară difuză, la nivelul septului interventricular. În plus s-au observat depuneri calcare la nivelul porțiunii atrioventriculare a septului interventricular, dispuse în bulgări mari pe un fond de țesut conjunctiv (fig. 2). Fibrele miocardice au arătat modificări de hipertrofie și atrofie, iar cu colorația v. Kóssa, specifică pentru calciu la unele fibre miocardice s-au observat intracelular structuri fine granulare de calciu și săruri calcare. În amândouă cazurile s-a găsit o osteoporoză accentuată a coloanei vertebrale și prezența bolii lui Forestier.

În urma acestor rezultate, am examinat clinic 55 de cazuri de bloc de ramură (38 bărbați și 17 femei), cu o vîrstă medie de 68,8 ani și o calciurie de 0,073 g l în medie. Din aceste cazuri la 81,8% s-a observat o osteoporoză difuză, diferența față de procentul găsit la lotul de control fiind net semnificativă ($P < 1\%$).

5. *Boala lui Forestier*: Sub denumirea de hiperostoza anchilozantă vertebrală senilă, *Forestier și Rotés—Quérol* (16) au descris în 1950 o afecțiune, denumită astăzi în literatură și spondiloză hiperostotică (39) sau boala lui Forestier (3). Afecțiunea este caracterizată prin hiperostoze ale suprafețelor ventrale și ventrolaterale ale corpurilor vertebrale de partea dreaptă, cu formare de punți peste spațiile prediscale și cu calcificarea spațiului între fața anterioară a corpurilor vertebrale și ligamentul vertebral anterior, care și el se calcifică sau se osifică în cele din urmă.

În 73 de cazuri de boala lui Forestier (52 bărbați și 21 femei), cu o vîrstă medie de 69,6 ani și o calciurie medie de 0,087 g/l, am găsit în 100% a cazurilor o osteoporoză și o calcemie normală, dovedindu-se astfel că avem de a face și aici cu o boală osteogenă.

6. *Cataracta senilă*: În cazuri patologice se găsesc depuneri de calciu și la nivelul ochiului, respectiv al cristalinului. Este cunoscut că, în cataractă fibrele cristalinului arată procese degenerative accentuate, cu pierderea omogenității și tumefierea fibrelor și cu formare de granule între fibre (19). Prin depozitare de calciu și colesterol în cristalin acesta își pierde transparența (38).

Cristalinul normal conține o cantitate mică de calciu (fig. 3) și anume 0,1%, care după *Manolescu* (31) crește în cataractă aproximativ de 150 de ori, pînă la 15%. Folosind metoda Elliot, am determinat conținutul de calciu al cristalinelor operate pentru cataractă senilă și am putut confirma aceste observații, găsind la 80 de cristaline creșteri și mai mari ale calciului și anume pînă la 38,6% din greutatea acestuia, iar într-un caz de cataractă traumatică (o femeie de 59 de ani) o creștere de pînă la 48%.

Întrebuințind în examene histologice colorația după v. Kóssa pentru evidențierea compuşilor de calciu, am constatat în 126 de cazuri, că fibrele cristalinului (prelungiri ale celulelor ectodermice din epiteliul anterior) conțin în caz de cataractă cantități mari de săruri calcare, dînd citoplasmei o colorație care variază în-



Fig. nr. 1: Radiografia cordului izolat. Bărbat de 82 de ani cu stenoză aortică calcificată. Sondă introdusă din aortă în ventriculul stâng. Săgeata arată valvulele aortice calcificate



Fig. nr. 2. Bloc de ramură stângă la un bărbat de 69 de ani. Ob. 10, Oc. 10, colorația v. Kóssa. Sept interventricular: fibre miocardice cu calcificare secundară



Fig. nr. 3: Cristalin. Bărbat de 30 de ani fără cataractă, accident mortal de circulație. Secțiuni congelate pe material năfixat, colorația v. Kóssa. Ob. 29, Oc. 10. Fine depuneri citoplasmice de săruri calcare care nu împiedică vederea

Fig. nr. 4: Cataractă senilă. Colorația v. Kóssa. Ob. 29, Oc. 10. Bărbat de 75 de ani. Granule mari, bogate în săruri calcice, localizate intrafibrilar, împiedicând vederea

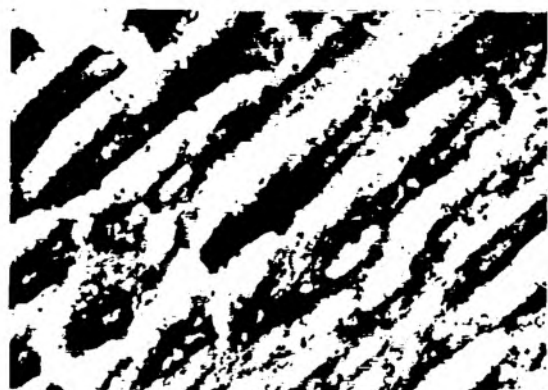
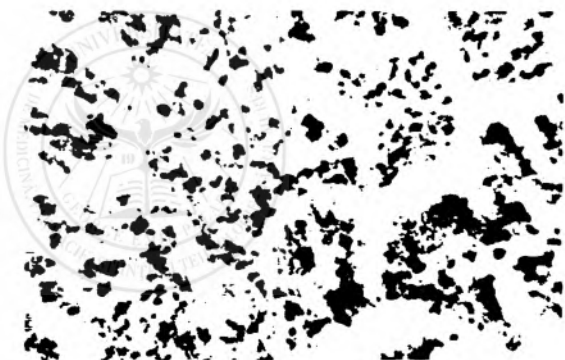


Fig. nr. 5: Cataractă senilă. Colorația v. Kóssa. Ob. 20, Oc. 10. Femeie de 64 de ani. Fibre calcificate ale cristalinului cu granule calcare intra- și interfibrilare, anihilând complet vederea

tre maro și negru închis. În numeroase cazuri se găsesc bulgări mari de calciu intracelular (fig. 4) sau fibre calcificate în întregime (fig. 5).

În plus am găsit extracelular o cantitate mare de granule interfibrilare cu un conținut mai bogat în săruri de calciu decât citoplasma fibrelor. De asemenea am constatat, că nivelul calciului din cristalin, determinat pe cale chimică, merge paralel cu îmbibarea cristalinului cu săruri calcare, determinată pe cale histologică.

Am căutat să constatăm proveniența cantității mărite de calciu, depozitat în cristalinul cataractelor. În acest sens am observat 193 de cazuri de cataractă senilă, avînd o vîrstă medie de 69.2 ani (112 bărbați și 81 femei) și am găsit o calcemie și o fosforemie normală, pe lîngă o calciurie medie de 0,109 g/l. Osteoporoza a fost prezentă într-un procent de 67.8%, diferența față de valorile lotului de control fiind net semnificativă ($P < 1\%$). Am observat, de asemenea, că osteoporoza a fost cu atît mai frecventă cu cît conținutul în calciu al cristalinului a fost mai ridicat. Putem deci conchide că și în cazul cataractei senile este vorba de o boală osteogenă.

Am mai stabilit că bolile osteogene se combină deseori între ele. Astfel, am găsit prezența bolii lui Forestier în blocul de ramură în 35%, în stenoza aortică calcificată în 29,6%, în calcificările aortice parietale în 28,5%, în cataracta senilă în 15%, iar în scleroza aortică în 8,5% a cazurilor.

Afară de cele 6 boli osteogene, descrise de noi, există cu siguranță încă și alte localizări, care necesită în continuare observații în acest sens. Din studiul literaturii rezultă că depuneri de calciu și osteoporoze simultane se găsesc la nivelul pielii în faza avansată a sclerodermiei (9. 37. 43); la nivelul mușchilor în miozita osoficantă progresivă (50); la nivelul articulațiilor în poliartrita cronică evolutivă (14, 52) și în boala lui Behterev (40), iar la nivelul oaselor în boala lui Paget (51).

În ceea ce privește un eventual tratament al bolilor osteogene, problema este încă foarte puțin studiată, totuși există unele posibilități. Astfel Carrier și colab. (7, 6, 54) au constatat în 1967 că la animale rezerpina reduce conținutul de calciu al peretelui vascular și previne în aortă calcificarea medie. Clower și colab. (10) în 1969 au reușit să reducă cu rezerpina la șoarece conținutul în calciu al miocardului ventricular și atrial.

Deoarece diureticele convenționale elimină mai ales apa, iar salureticele în primul rînd sodiul, potasiul și clorul, putînd reduce chiar eliminarea calciului prin urină (49), ar fi posibilă sintetizarea unor calciuretice, care forțează eliminarea ionului calciu. Pînă în prezent sînt cunoscute numai trei substanțe, care duc la o eliminare mărită de calciu și anume clorura de amoniu (32), furosemidul și acidul etacrinic (45, 13, 34).

În prevenirea osteoporozei senile ar putea juca un rol combaterea la bătrîni a inactivității fizice, a regimului sărac în proteine, a expunerii reduse la razele solare și poate, acolo unde apa potabilă este prea săracă în fluor, fluorizarea acesteia.

Există deci încă un vast cîmp de activitate în direcția recunoașterii, tratamentului și prevenirii așa numitelor boli osteogene, care necesită încă studii aprofundate, dar care pot aduce medicului în caz de reușită multe satisfacții, iar bolnavilor alinarea unor suferințe, care nu sînt incurabile.

Sosit la redacție: 10 noiembrie 1970.

Bibliografie

1. ANDERTSON J. B., BARNETT E., NORDIN E. C.: J. Radiol. (1964), 37, 910;
2. BABAIANTZ L.: Radiol. Clin. (Bâle), (1947), 16, 295; 3. BALLA L.: Magyar Radiol. (1964), 16, 329; 4. BERLYNE G. M., SHAW A. B.: Lancet (1967), 1, 4; 5. BOUVRAIN Y., BESCOT-LIVERSAC J.: Arch. Malad. Coeur: (1950), 4, 289; 6. CARRIER O. Jr., CLOWER B. R., WHITTINGTON P.: J. Athero-scler. Res. (1967), (sub tipar); 7. CARRIER O. Jr., SHIBATA S.: J. Pharm. exp. Ther. (1967), 155, 42; 8.

CHAVEZ I.: Principia Cardiol. (1956), 3, 3; (Ref. in Exc. Med. 18 Cardiovasc. Dis. 1. 733, 1957, nr. 3038); 9. CIOCALTEU V.: Oncologia și Radiologia (1962), 1, 337; 10. CLOWER B. R., WILLIAMS W. I., MATHENY J. L.: Cardiovasc. Res. (1969), 3, 64; 11. DENT C. E., ENGELBRECHT H. E., GODFREY R. C.: Brit. Med. J. (1968), 4, 76; 12. DOERR W.: Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1959), 63, 459; 13. DUARTE C. G.: Metabolism (1968), 17, 867; 14. DUNCAN H., FROST H. M., VIL-LANUERA A. R., SIGLER J. W.: Arth. and Rheum. (1965), 8, 943; 15. * * * Editorial: Führende Wissenschaftler: Nathan W. Shock Triangel (1968), 8, 343; 16. FORESTIER J., ROTES—QUÉROL: Ann. Rheumat. Dis. (1950), 9, 321; 17. GIESE: Beitr. path. Anat. (1932), 89, 16 cit. ROTH F.: Zeitschr. Kreislaufforsch. (1951), 40, 554; 18. GLANCY D. L., FREED TH. A., O'BRIEN K. P., EPSTEIN S. E.: Ann. Int. Med. (1969), 71, 245; 19. GUILLAUMOT L., SCHIFF-WERTHEIMER S., OFF-SET G., DUBOIS-POULSEN A.: Ophthalmologie. Paris (1953), 751; 20. HEGSTEDT D. M.: Med. Tribune (1967), 2, 10, 25; 21. HENNING H. V., QUELLHORST E., SCHULER F.: Med. Klin. (1969), 64, 1591; 22. HUTTMANN A., PÁSZTOR P., COJOCARU L., GROSSBERG S.: Rev. Șt. Med. Int. (1952), 4, 6, 58; 23. HUTTMANN A., PÁSZTOR P.: Cardiopatiile calcifiante de origine osoasă. Comunicat la U.S.S.M. Filiala Brașov, Secția de medicină internă, 9 VI 1967; 24. HUTTMANN A., PÁSZTOR P.: Zeitschr. f. d. ges. Inn. Med. (1968), 23, 145; 25. KLATTE E. C., TAMPAS J. P., CAMPBELL J. S., LURIE P. R.: Amer. J. Roentgenol. (1962), 88, 57; 26. KÜHNERT A., BREINING H.: Fortschr. Röntgnstr. (1965), 103, 138; 27. LANGE H., GOSSMANN H. H., SEYBOLD D., VOGT O., PFAB R., DOMBROWSKY H.: Dtsch. med. Wschr. (1969), 92, 2155; 28. LANGERON L., GIARD P., DESTOUCHES A.: Arch. Malad. Coeur (1950), 43, 1107; 29. LENÈGRE J., CHEVALIER H., JACQOT R.: Arch. Malad. Coeur (1949), 42, 1081; 30. LOOGEN F., BOSTROEM B., GLEICHMANN U., KREUZER H.: Aortenstenose und Aorteninsuffizienz. Forum cardiologicum, Boehringer, Mannheim 1969, 11; 31. MANOLESCU D.: Oftalmologia, București (1958), 537; 32. MARTIN H. E., JONES R.: Amer. Heart. J. (1961), 62, 206; Ref. in Exc. Med. Cardiovasc. Dis. (1962), 6, 995, 225; 33. MAYER A. C., MAYER B. J., VERSTER F., PEPLER W. J.: S. Afr. J. Clin. Med. (1964), 10, 99; 34. MENG K.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 2089; 35. MOIA B., BATTLE F. F.: Rev. Argent. Cardiol. (1939), 6, 108; Ref. Zeitschr. Kreislaufforsch. (1941), 33, 296; 36. MÖNCKEBERG J. G.: Arch. path. Anat. (1904), 176, 472; 37. MÜLLER S., BRUNSTING A.: Arch. Dermatology (1959), 79, 669; Ref. Zeitschr. Rheumaforsch. (1960), 19, 365; 38. NORDMANN, REISS cit. GUILLAUMOT și colab. (19); 39. OTT V. R., SCHWENKENBECHER H., ISER H.: Zeitschr. Rheumaforsch. (1963), 22, 278; 40. PÁLL I.: Orv. Hetil. (1967), 108, 973; 41. PERFITT A. M., LUKIN L.: Clin. Sci. (1968), 35, 479; 42. ROCKOFF S. S., AUSTEN W. G.: Amer. Heart. J. (1963), 65, 458; 43. SCHACHERL L., HOLZMANN H.: Fortschr. Röntgenstr. (1967), 107, 483; 44. SCHELLHORN W.: Med. Klin. (1967), 62, 1232; 45. SCHENKEL R., SCHMID A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. (1966), 255, 66; 46. SCHMIDT A. P., CORMOLLY D. C., TITUS J. L.: Mayo Clin. Proc. (1969), 44, 169; Ref. Exc. Med. 18 Cardiovasc. Dis. (1970), 14, 1567, 282; 47. SCHUMACHER H., SCHELER F. Kl. Mbl. Augenheilk. (1969), 154, 815; 48. SELYE H.: Orv. Hetil. (1965), 106, 817; 49. SOÓS L., BRASSAI Z., FORIKA G.: Rev. Med. (1970), 16, 2, 158; 50. STEPHAN H., GOTSEL L.: Münch. med. Wschr. (1967), 109, 1117; 51. STOIA I., STROESCU D., STROESCU I., STĂNESCU P., DUMITRIU M.: Med. Int. (1963), 15, 59; 52. WAGENHÄUSER F. I.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 126; 53. WEBER A.: Herzschallregistrierung. Ed. Theodor Steinkopff, Dresden—Leipzig, 1944, 49; 54. WHITTINGTON P. J., CARRIER O., CLOWER B. R.: J. Pharm. exp. Ther. (sub tipar); 55. YATER W. M.: Arch. int. Med. (1938), 42, 1.