

P. III. 696

REVISTA

REVISTA MEDICALĂ



P. H. 367

1

1981



Redactor responsabil: prof. dr. László Ioan
Redactori adjuncți: prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian
prof. dr. Goină Teodor
prof. dr. doc. Puskás Ghêorghe
Secretari de redacție: prof. dr. Olosz Egon
prof. dr. Cristoloveanu Radu

COLEGIUL DE REDACȚIE :

prof. dr. doc. Ander Zoltán, prof. dr. doc. Barbu Zeno, dr. Becuș Mirela
prof. dr. Cojocaru Aurel, prof. dr. doc. Dóczy Paul, prof. dr. Duda Corneliu,
dr. Munteanu Ioan, conf. dr. Popovici Gabriel

U.M.F. Târgu-Mureș



Biblioteca Centrală

REVISTA MEDICALĂ

PUBLICAȚIE

A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN TG.-MUREȘ
ȘI A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE,
FILIALA MUREȘ

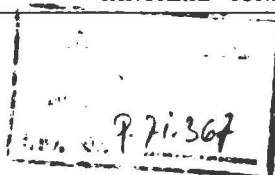
Redacția: Tîrgu Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

ANUL XXVII (1981)

Nr. 1

IANUARIE—IUNIE

SUMAR



E. V. Bancu, A. K. Keresztessy, C. Copotoiu, S. Bancu: Cauza și evoluția a unei H. D. S. grave	3
F. Fodor: Concepții actuale referitoare la ereditatea tumorilor retiniene la copil	5
C. Dudea, I. Kifor, P. Kikeli, Gabriela Zegrean: Corelații între infarctul miocardic și concentrația serică a lipoproteinelor cu densitate mare	9
Szabó I., László J., Szabó Ágnes: Extravasculáris testnedvek fehérjeinek eredete-re vonatkozó vizsgálatok	12
L. Ieremia, P. Dragoman, I. Mafteti, Elisabeta Soós: Importanța examinării complexului muscular cranio-vertebro-hio-linguo-mandibular în disfuncția ocluzală	16
Dienes S., Szóts G.: Az idült ölommergezés okozta szivizom károsodásról	20
V. Bota, Alexandrina Őșan, Iulia Kovács, I. Máthé, Mărioara Țumbrea: Cercetări asupra activității aldolazei serice și hepatice în anemia feriprivă experimentală la cobai	23
Tókéş B., Fülöp L., Kocsis R. Mária: A guajakol és a káliumguajakolszulfonát polarográfiás minőségi és mennyiségi vizsgálata	27
Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz, Rozalia Bartha: Acțiunea antihipertensivă a extractelor de Leonurus quinquelobatus și L. Turkestanicus	32
G. Sima, A. Fazekas, I. Gábos, L. Vojth, Niculina Tănăsescu, Eugenia Onea: Diagnosticul microscopic și semnificația clinică a limfoamelor nodulare	35
L. Róna: Valoarea endoscopiei în diagnosticul cancerului gastric	39
Fazakas B., Kerestély J.: A lambliașis kezelésével kapcsolatos megfigyeléseink	42
R. Deac, M. Liebhart, D. Bratu, S. Brădișteanu, I. Benedek: Cardiac valve replacement with pericardial xenograft	45
I. Máthé, Lenke Kosch: Dozarea spectrofotometrică a acizilor uronici și a polizaharidelor cu conținut în acizi uronici	49
Șt. Hobai, T. Goina, M. Rocsin, Maria Făgărășan, Eugenia Goina, Ana Iazigian: Determinarea spectrofotometrică directă a calciului ionic cu tetrametil-murexid	54
Olga B. Metz, Bianca Indig, Gh. Puskás, Vera Nussbaum, O. Nussbaum: Date în legătură cu controlul de lungă durată al copiilor cu diabet zaharat	58

<i>Blazsek V. S., Buksa K.: A nukleoszomák tiol csoportjainak oxido-redukciós állapotja és a génműködés közötti kapcsolat tanulmányozása. I. Önemész-tett egér májkrómatin SH'SHox értékének meghatározása</i>	61
<i>Ana Bratu, C. Duda, I. Kifor, I. Bucur, Maria Repolszki: Studiul lipoproteine-ilor cu densitate mare in cardiopatia ischemică</i>	67 <i>5</i>
<i>A. Incze, S. Cotoi, I. Benedek, I. Jancsó: Ecocardiografia Doppler in diagnosti-cul cardiopatiilor valvulare. Descriere tehnică — rezultate preliminare</i>	70
<i>A. Ureche, I. Jung, L. Hecser, Z. Ander, V. Molnár: Aspecte patogenetice ale cardiopatiei ischemice. Nota VI. Modificări miocardice în asfixii meca-nice prin inec</i>	75 <i>7</i>
<i>Susana Bordy, M. Kerekes, Elza Tatár: Studii comparative asupra unor metode de dozare a proteinemiei, bazate pe reacția biuret</i>	78 <i>8</i>
<i>L. Bukaresti, Gabriela Sikó, Ileana Nagy, Ana Erdélyi, Cs. Hadnagy, E Módy, A. Kovács: Posibilități de aplicare a determinării capacității antitripsin-ice serice în laborator clinic (Nota II)</i>	81
<i>Spielmann J., Szabó Gy.: Adalékok az 1831-es első hazai kolerajárvány törté-netéhez. I. Moldova</i>	86
<i>Probleme actuale de imunologie celulară, imunochimie și imunopatologie în discuția celui de-al IV-lea Congres Internațional de Imunologie (A. Cojocaru)</i>	90
<i>Consfătuirea științifică interjudețeană de stomatologie din 22 noiembrie 1980 cu tema: „Traumatismul ocluzal“ (L. Ieremia, A. Monea)</i>	94



Clinica chirurgicală nr. 1 (cond.: prof. dr. E. V. Bancu, doctor docent)
din Tirgu Mureş

CAUZA ŞI EVOLUŢIA DEOSEBITĂ A UNEI H.D.S. GRAVE

E. V. Bancu, A. K. Keresztessy, C. Copotoiu, S. Bancu

Bolnavul M. P. de 57 ani se internează în Clinica chirurgicală nr. I. la 18 IV 1979. F. O. 946 1979 cu diagnosticul de hemoragie digestivă superioară exteriorizată prin melene. Din antecedente reiese că în 1976 bolnavul a mai avut un episod hemoragic grav cu care a fost internat tot în clinica noastră pe care a părăsit-o după reechilibrare. Pe parcursul celor 3 ani între internări a mai avut în 3 rânduri melene.

După prima internare bolnavul a părăsit clinica cu diagnosticul de ulcer duodenal hemoragic pe baza unui examen radiologic care arată semne indirecte de ulcer.

Operaţia a fost aminată din cauza unor situaţii obiective defavorabile. Bolnavul era supraponderal (aproximativ 110—120 kg).

După o pregătire preoperatorie de câteva zile intervenim la 23 IV 1979. Protocol op. 873 1979. Echipa operatorie: prof. dr. E. V. Bancu, dr. T. Grozescu, dr. M. Baghiu, dr. S. Bancu. Soră instrumentară Nagy Ileana. Anestezie I.O.T. (dr. M. Chioreanu). Laparotomie mediană supra- şi subombilicală. La explorarea cavităţii peritoneale remarcăm obezitatea excesivă a bolnavului. Undeva foarte profund o splină mărită iar în teritoriul splenic al stomacului circulaţie foarte evidentă cu vase dilatate, intens anastomozate care se observă bine în grosimea peretelui gastric. Incizia nu ne permite să efectuăm decît o gastrotomie care nu ne evidenţiază nimic şi apoi o dublă ligatură vasculară pe coronară şi gastroepiploică stîngă. Refacem planurile.

În noaptea zilei a 12-a postoperator bolnavul face hemoragii enorme manifestate prin hematemeze de mare cantitate şi este menţinut în viaţă pînă în dimineaţa zilei de 6 V 1979 prin administrarea a 48 flacoane de sînge pre- şi intraoperator.

Reintervenim. Protocol op. 945/1979. Echipa operatorie: prof. E. V. Bancu, dr. A. Keresztessy, dr. I. Gálffy, dr. C. Copotoiu. Soră instrumentară Nagy Ileana. Anestezie I.O.T. (dr. M. Chioreanu). Incizie Marshal şi toracofrenolaparotomie (incizie de 75 cm). Avînd un cîmp operator larg ne putem da seama de splenomegalia existentă şi de hipertensiune portală limitată strict la teritoriul splenic — fără tromboza venei splenice şi fără vreun obstacol pe traiectul ei, retropancreatic. Ficatul de aspect normal. Hotărîm splenectomia şi rezecţie esogastrică polară superioară pentru îndepărtarea întregului teritoriu de stomac care conţinea vasele dilatate. Se

ridica o singură problemă periculoasă. Scheletizarea gastrică făcută cu ocazia intervenției anterioare pune la îndoială irigarea bună polară inferioară a stomacului și deci securitatea anastomozei eso-antrale.

S-a făcut rezecția polară superioară și anastomoză esoantrală termino-terminală la nivelul curburii mari cu sutură monoplan.

Evoluție postoperatorie dificilă câteva zile din cauza unor episoade febrile, apoi evoluție în ameliorare ca să părăsească clinica în ziua a 23-a după reintervenție cu plaga operatorie vindecată.

Revăzut în mai multe ocazii, bolnavul se află în stare de sănătate deplină.

Discuții

Postoperator ne-a fost limpede faptul că bolnavul a sîngerat din varice ale regiunii fundice a stomacului chiar dacă mecanismul de efracție nu a putut fi observat pe piesa operatorie.

Limitarea în teritoriul splenic a hipertensiunii portale în lipsa unui obstacol evident (prin observație) pe trunchiul venei splenice (după decolarea splenopancreatică) ne face să ne gîndim la o hipertensiune portală prin hiperflux dat de o arteră splenică de mare calibru și foarte sinuoasă.

Sîntem convinși că evoluția postoperatorie favorabilă a bolnavului este o dovadă a justetei indicației unei astfel de operații care este cunoscută de multă vreme (Phemister-Humfry) ca una din operațiile de deco-nexiune cu efect bun, dar de mare gravitate la bolnavii cirofici. În cazul nostru operația a fost motivată și de integritatea macroscopică a ficatului — însă criteriul de gravitate era dat de reintervenția la un mare hemoragic cu o obezitate excesivă.

Sosit la redacție: 14 iulie 1980

E. V. Bancu, A. K. Keresztessy, C. Copotoiu, S. Bancu

THE CAUSE AND PARTICULAR EVOLUTION OF A SEVERE UPPER DIGESTIVE HAEMORRHAGE CASE

The authors have made an intervention for a digestive haemorrhage which was repeated in a patient with a radiological diagnosis of duodenal ulcer. The patient was extremely obese.

During the operation no ulcer was found, but there were venous dilatations in the splenic area of the stomach. Ligatures of gastric pedicles were made. On the 12th day after the operation excessive haematemesis occurred. A new intervention was carried out by thoraco-frenolaparotomy (Marshall). Superior polar esogastric resection with splenectomy was performed.

There was a favourable evolution after the operation.

The case is interesting due to a portal hypertension in the splenic area without any obstacle on the splenic vein — beside the existence of a great and sinuous splenic artery (hyperaffluxion of arterial blood).

CONCEPȚII ACTUALE REFERITOARE LA EREDITATEA TUMORILOR RETINIENE LA COPIL

F. Fodor

Localizarea bilaterală a retinoblastomului, pe lângă posibilitatea aprecierii incidenței, are o însemnătate și în privința șanselor studierii caracterului acestuia. Caracterul ereditar al retinoblastomului, accentuat de o serie de autori (*Leber* 1937, *Reese* și *Dolfuss* 1949, *Auvert* 1953, *Vancea* 1957, *Păcurariu* 1972) a devenit și mai evident în urma progreselor însemnate de diagnostic și de tratament care asigură supraviețuirea într-un număr mai mare al copiilor cu tumoare.

Privind bilateralitatea retinoblastomului datele statistice prezintă o diversitate mare. *Papolczy* (1937) dă o proporție de 18,5%, *Duke-Elder* (1949) între 20 și 30%, *Thiel* și colab. (1961) 33%, *Păcurariu* și colab. (1962) 41%. În materialul Clinicii de oftalmologie din Tîrgu Mureș, în 1971, bilateralitatea retinoblastomului a fost observată în 20,7%, majoritatea copiilor fiind în vîrstă de 2-3 ani.

Pînă ce în cazurile sporadice bilateralitatea este între 18-25%, în cazurile familiale ea se ridică pînă la 49%. În prima generație este de 33%, în a doua de 62%, iar în a treia de 75%. Aceste fapte arată că bilateralitatea este o manifestare care devine mai frecventă la generații succesive.

În această ordine de idei s-a presupus că în caz de bilateralitatea este vorba de metastaza tumorii de la un ochi la celălalt, aceasta dovedindu-se prin observarea foarte frecventă a propagării neoplasmului în nervul optic și în sistemului vascular. O altă observație care sprijină verosimilitatea metastazării este aceea că tumoarea la ochiul congener, în dese cazuri, apare cu luni sau cu ani mai tîrziu de la manifestarea ei la primul ochi *Vogen* 1965, *Schappert* și colab. 1966.

Majoritatea autorilor de azi, *François* 1958, *Yoneda* 1963, sînt însă de părere că în caz de bilateralitate este vorba de formarea simultană, multi-insulară a tumorii la cei doi ochi și nu de metastazarea ei.

Presupunerea aceasta este dovedită clinic și histologic prin constatarea mai multor focare tumorale la același ochi, și din faptul că oftalmoscopic, în caz de retinoblastom monolateral la ochiul congener, se văd focare retiniene suspecte pentru o leziune similară (*Reese* 1963, *Fodor* 1968).

Teng și *Katzian* presupun că multiplicitatea focarelor se datorește inducției factorului producător.

Prima observație de caracter familial este a lui *Lerche* care a semnalat retinoblastomul la trei copii din cei 7 aparținînd unei singure familii. *De Gauvea* descrie primele cazuri de transmitere ereditară: doi copii din cei 7, ai unui bărbat, căruia i s-a enucleat un ochi pentru tumoare retiniană. Din aceste descrieri s-a adunat un material clinic vast care dovedește în multe cazuri apariția familială a bolii, precum și caracterul ereditar al ei.

Leber (1937) investighează 25 de familii, în care mai mulți frați și surori sufereau de această boală, iar *Bell* studiind 36 de arbori genealogici, tumoarea retiniană o găsește la mai multe generații.

Dolfuss și *Auvert* (1953) studiat 123 de cazuri publicate în literatura de specialitate, în care tumoarea a fost transmisă ereditar. Aceste cazuri totalizează 357 de tumori dintre care 172 bilaterale (49%).

În literatura oftalmologică românească problema tumorilor retiniene familiale și ereditare a fost studiată de *P. Vancea* (1957) de *Felicia Margescu* și colab. (1962), *Rodica Pop* (1977) pe baza constatărilor personale.

Apariția gliomelor familiale în raport cu cele sporadice, care reprezintă majoritatea cazurilor observate (96%), a fost studiată mai de aproape de *Hemmes* (1951) și de *Reese* (1963). Cel din urmă găsește o incidență familială de 3,92%, față de cazurile sporadice, adică cazul în care nici o rudă a bolnavului nu pare să fi avut tumoare și părinții aveau ochi normali. Incidența apropiată, 3,4%, amintește și *Rodica Pop* (1977). Evident că acest procentaj nu are decît o valoare relativă. În materialul clinicii din Tîrgu Mureș, 38 de observații, nu am pus în evidență caracterul familial al bolii. Pentru a obține cifre valabile ar fi necesară cunoașterea tuturor ascendenților, rudelor colaterale și a descendenților retinoblastomatoșilor. În această privință sînt mai multe dificultăți și anume: cu tot tratamentul aplicat (chirurgical, radiologic, medicamentos) numărul cazurilor letale este însă tot ridicat și într-o familie unde deja s-a născut un copil cu retinoblastom tendința la limitarea nașterilor este mare, precum și antecedentele cazurilor publicate sînt incomplete. Pentru acest motiv în legătură cu un retinoblastom identificat pentru prima oară într-o familie se pune problema: dacă este un caz sporadic sau dacă el constituie primul dintr-o serie familială.

Cazurile de retinoblastom familial le putem împărți în trei categorii:

1. Familii în antecedenta cărora găsim retinoblastom la părinți sau la bunici. Nu sînt citate cazuri în care boala să fi sărit mai mult de o generație.

2. Familii în care mai mulți frați sînt atinși fără ascendenți sau descendenți bolnavi.

3. Bolnavi cu părinți aparent sănătoși însă purtători de gene morbide. În posesia datelor acumulate *Mawas* (1923) a dat prima formulare a legilor, transmiterii, după cum urmează:

- transmiterea poate să fie directă sau indirectă;
- ea nu este legată de sex;
- tumoarea monolaterală poate să fie bilaterală la descendenți;
- consanguitatea favorizează transmiterea;
- cazurile monolaterale și bilaterale pot să varieze și tumoarea poate să se asocieze cu anomalii congenitale (coloboame, microftalmie, miopie). Acest ultim caracteristic al bolii a fost constatat și de *Cernea* și colab. (1970).

În ultimii ani progresele obținute în genetică, analiza a multor sute de cazuri a permis formularea anumitor considerațiuni generale în privința procesului eredității retinoblastomului. În acest sens sînt importante lucrările lui *Franceschetti* (1956), *François* (1958), *Reese* (1969).

Care este concepția actuală despre ereditatea tumorilor retiniene înțelnite la copii?

a) Se admite ereditatea bolii prin mutații de gene pe baza caracterului ei bilateral, apariția familială și a frecvenței mari la gemeni.

b) Ereditatea tumorii retiniene nu este recesivă, cu toate că unii, ca *Krause* (1939), *Hemmes* (1951) admit recesivitatea în puține cazuri, pentru a explica marea frecvență a cazurilor sporadice și a celor familiale fără ascendenți și descendenți interesați.

Existența numărului mare de cazuri sporadice, printre care se încadrează și cazurile studiate la clinica noastră se explică prin:

— mortalitatea ridicată a copiilor cu retinoblastom, care nu permite să atingă vârsta maturității sexuale;

— penetrația incompletă și foarte variabilă a genei mutante și a unei simple mutații somatice, ce nu se transmite la descendenți.

Localizarea genei mutante nu este cunoscută, iar datele literaturii de specialitate privind analiza cariotipului în retinoblastom nu sînt concludente. *Cernea* și colab. (1970) semnalează că neoplazia este mai frecventă la subiecții cu unele anomalii congenitale de origine genetică: de 10 ori mai frecventă la copii cu sindrom Down.

c) Tumoarea prezintă o ereditate autosomală dominantă, cîteodată iregulată.

Schappert-Kimmijser (1966) este de părere că forma ereditară a retinoblastomului nu este legată de modificări grosolane ale cromozomilor, privind numărul sau forma lor, transmiterea afecțiunii la generațiile următoare depinzînd de locul mutației. Dacă mutația a fost somatică, nu se transmite la descendenți, dar dacă mutația a afectat și gameteii, afecțiunea se transmite dominant autosomal. În cele 137 de familii din literatura de specialitate în 71 s-a constatat transmiterea directă a bolii la generația următoare. În sprijinul caracterului dominant al eredității retinoblastomului se pot cita cîteva fapte demonstrative: în cazul lui *Towsend* (1939) o femeie, purtătoare evidentă de gene, fiind căsătorită de două ori în familii străine, a avut trei copii retinoblastomatoși; în cazul lui *Lukens* (1958) doi frați perfect sănătoși s-au căsătorit cu 2 femei neconsanguine și ambele au avut copii cu retinoblastom.

În cazul publicat de *Cecchi* (1968) un bărbat a avut 2 copii retinoblastomatoși de la prima soție, necesar purtătoare de gene, și trei copii sănătoși de la a doua soție. În cazul lui *Masson* (1926) s-au născut trei copii sănătoși din primele două căsătorii, și doi băieți cu retinoblastom, un băiat normal din a treia căsătorie.

d) Sexul nu are influență asupra caracterului ereditar al bolii.

e) Un retinoblastomatos vindecăt are 45 % șanse să aibe descendenți vicioși, dacă nu clinic, genotipic.

f) Părinții sănătoși, care au avut un copil cu retinoblastom, au numai 4—6 % șanse de a avea un al doilea copil atins.

g) Părinții aparent sănătoși care au doi copii cu retinoblastom, sînt necesar purtători de gene.

Privind sfaturile genetice ce trebuie acordate familiilor în care s-au constatat retinoblastoame, acestea diferă de la caz la caz, după caracterul sporadic, familial al bolii. În acest sens majoritatea autorilor acceptă concepția exprimată de *Schappert-Kimmijser* și colab. (1966) privind atitudinea oftalmologului în privința retinoblastomatoșilor vindecați:

1. Bolnavii vindecați de retinoblastom unilateral și cu cazuri similare în familie, să nu aibă descendenți, riscul de îmbolnăvire al acestora fiind mare (40 %).

2. Bolnavii cu retinoblastom unilateral sporadic. vindecat au o șansă crescută de a avea descendenți sănătoși, deoarece numai 20 % din aceștia prezintă mutații ereditare.

3. Controlul periodic, regulat al foștilor bolnavi vindecați, al fraților și surorilor, precum și al descendenților acestora în primii 3—4 ani de viață este indicat.

4. Tumorile bilaterale sînt în mod cert ereditare și contraindică nașterile.

Bibliografie

1. Bell J.: The treasury of human inheritance. Cambridge, 1922, vol. II;
2. Cernea P. și colab.: 1970. Oftalmologia. (1970), 4, 299;
3. Dollfuss M. A., Auvert B.: Le gliome de la rétine et les pseudogliomas. Ed. Masson, Paris, 1953;
4. Duke-Elder S.: System of Ophthalmology, vol. VIII. Ed. H. Kimpton, London, 1963;
5. Dunphy E. B.: Am. J. Ophth. (1964), 58, 539;
6. Fodor F.: Contribuțiuni la studiul anatomo-clinic al tumorilor retiniene la copil. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1968;
7. Franceschetti A.: Arch d'Opht. (1956), 31, 322;
8. François J.: L'hérédité en ophtalmologie. Ed. Masson, Paris, 1958;
9. Gauvea: citat după Dunphy, 1964;
10. Hemmers G. D.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1951), 91, 331;
11. Krause K.: Untersuchungen über die Verebung des Neuroepitheiloma retinae. These, Tübingen, 1939;
12. Leber W.: Graefe-Saemisch's Handbuch. Ges Augenheilk. Leipzig, 1937;
13. Lerche: citat după Dunphy, 1964;
14. Lukens K.: J. Oft. Oto. (1938), 2, 1;
15. Margescu Felicia, Stanca V., Marinescu I.: Oftalmologia (1962), 2, 97;
16. Masson P.: Ann d'Anat. Paht. (1926), 3, 417;
17. Mawas J.: Bull. Soc. Fr. Opht. (1951), 908;
18. Păcurariu I., Giurgiu-Bogdan Maria, Vasinca M.: Oftalmologia (1962), 2, 97;
19. Păcurariu I., Pop Rodica: Oftalmologia (1973), 3, 201;
20. Papolczy K.: Orvosképzés (1938), 28, 242;
21. Pop Rodica: Oftalmologia (1977), 3, 223;
22. Reese A. B.: Arch. of Ophthalm. (1949), 42, 119;
23. Reese A. B.: Tumors of the Eye, sec-ed. Ed. Hoeber, New York, 1963;
24. Schappert-Kimmijser J., Hemmes G. D., Nijland R.: Ophthalmologica (1966), 161, 197;
25. Yoneda C., Herich W.: Amer. J. Ophthal. (1963), 55, 987;
26. Teng C., Katzian H. M.: Amer. J. Ophth. (1964), 58, 868;
27. Thiel O., Toppel J.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1961), 5, 692;
28. Townsend: citat după Dunphy, 1964;
29. Vancea P.: Oftalmologia (1957), 3, 3988;
30. Vogen F.: Formelen Genetic und augenische Beratung bei Retinoblastom. Genetic in Ophthalmology, Bruo, 1965.

Sosit la redacție: 4 februarie 1981

F. Fodor

PRESENT-DAY CONCEPTS REGARDING THE HEREDITY OF RETINAL TUMOURS IN CHILDREN

According to the data in special literature and his own experience, the author has discussed the problem of bilateralism and the familial character of the retinoblastoma. He underlines the hereditary character of the disease, and then he passes on to the presentation of the ways of transmission of the retinoblastoma in children. He has drawn the conclusions regarding the physician's tasks as for giving genetic advice to those with retinoblastoma in their family.

CORELAȚII ÎNTRE INFARCTUL MIOCARDIC ȘI CONCENTRAȚIA SERICĂ A LIPOPROTEINELOR CŪ DENSITATE MARE

C. Dudea, I. Kîfor, P. Kikeli, Gabriela Zegrean

Lipoproteinele cu densitate mare (LDM — în notare convențională în literatura de specialitate: HDL — high density lipoproteins) din plasmă au un rol deosebit de important în „circuitul“ colesterolului în organism și, prin aceasta, în toate procesele patologice care sînt corelate cu tulburări ale metabolismului colesterolic, așa cum este cazul aterosclerozei. LDM asigură vehicularea colesterolului din țesuturi, transportîndu-l apoi spre ficat, acesta fiind unicul organ capabil să metabolizeze și să elimine colesterolul din organism (9, 10, 11). În acest sens pledează, spre exemplu, constatarea corelației negative dintre concentrația LDM din plasmă și concentrația colesterolului din țesuturi în general sau a colesterolului din miocard în special (13, 6).

Astăzi este bine stabilit, inclusiv prin lucrări personale, că dintre toți parametrii referitori la lipide, corelația negativă dintre concentrația LDM din plasmă și frecvența manifestărilor majore ale aterosclerozei (infarct miocardic și cardiopatie ischemică în general, atacuri ischemice cerebrale etc.) este cea mai semnificativă (1, 2, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14).

În studiul nostru am căutat să verificăm nu numai faptul că scăderea concentrației LDM este pentru cardiopatia ischemică un indicator de risc foarte semnificativ — într-o măsură mai mare decît nivelul colesterolului plasmatic total sau nivelul colesterolului din lipoproteinele zise „aterogene“ (lipoproteinele cu densitate joasă — LDL — și foarte joasă — VLDL), — ci și alte aspecte mai nuanțate. Astfel, am relevat că valoarea LDM este net mai scăzută în cazurile care au repetat infarctul miocardic, în raport cu pacienții care au făcut un singur infarct. De asemenea, am demonstrat că există o corelație între scăderea nivelului plasmatic al LDM și gravitatea clinică a cazurilor de infarct, apreciată după indici convenționali și utilizați în practică.

În lucrarea de față am studiat corelația dintre concentrația colesterolului din LDM ca indicator al nivelului LDM în plasmă și extinderea (mărimea) infarctului miocardic. Extinderea infarctului a fost apreciată indirect, după criteriile de „localizare“ electrocardiografică (ECG), știut fiind că numeroase studii comparative anatomopatologice și de ECG au stabilit măsura în care anumite criterii electrice „topografice“ corespund anumitor localizări și extinderi ale zonei infarctate. În funcție de localizare s-au stabilit și corelații cu gravitatea clinică a infarctului.

Material și metodă

S-au studiat 121 de cazuri care au avut în antecedente recente (cîteva săptămîni sau cîteva luni) un infarct miocardic acut (IMA). În funcție de datele ECG au fost grupați în 5 loturi corespunzătoare unor „localizări“

și, în același timp grade de extindere a zonei infarctate. 5 cazuri au avut IMA anterior + posterior, apreciat ca fiind cel mai extins. 26 cazuri au avut IMA anterior și 40 cazuri, IMA posterior, acestea reprezintă cazurile cu extindere de „grad mijlociu” a infarctului. În fine, 16 cazuri au avut IMA anteroseptal, iar 34 de cazuri IMA subendocardic, — aceste loturi corespunzând cazurilor cu zona cea mai puțin extinsă de infarct.

S-a determinat concentrația colesterolului LDM prin metoda descrisă într-o lucrare anterioară (2). În fiecare lot s-a determinat valoarea medie și eroarea standard, precum și distribuția (frecvența) relativă a valorilor. S-a analizat semnificația statistică (testul Student) comparativ cu valorile unui lot martor de 78 adulți fără boli cardiovasculare evidente.

Rezultate și discuții

Rezultatele comparației între lotul martor și loturile de IMA privind valoarea medie a colesterolului din LDM, ca și semnificația statistică în raport cu lotul martor sînt reprezentate în fig. nr. 1. Se vede că cea mai

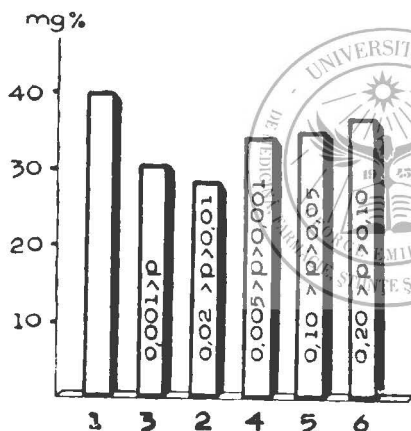


Fig. nr. 1: Valoarea medie și deviația standard a concentrației colesterolului HDL (din lipoproteinele cu densitate mare) în diversele loturi studiate. 1 = martor; 2 = infarct miocardic anterior + posterior (cel mai extins); 3 = infarct miocardic anterior; 4 = infarct miocardic posterior (ambele cu extindere medie); 5 = infarct miocardic antero-septal; 6 = infarct miocardic subendocardic (ultimele două avînd extinderea cea mai mică). Este indicată și semnificația statistică (p) a deosebirilor față de lotul martor.

scăzută valoare medie a colesterolului — LDM se constată în cazurile de IMA anterior + posterior, care prezintă zona infarctată cea mai extinsă. Se constată valori mai puțin scăzute în cazurile de IMA anterior și IMA posterior, apreciate ca avînd o extindere medie. Valorile cele mai puțin scăzute ale colesterolului — LDM se constată în loturile cazurilor cu IMA anteroseptal și subendocardic, care au cea mai limitată extindere a zonei de infarct. Deosebirile statistice față de lotul martor sînt semnificative în cazul primelor 3 loturi de IMA și nesemnificative în ultimele 2.

În fig. nr. 2 este reprezentată frecvența procentuală relativă a cazurilor în cadrul fiecărui lot de IMA (ca și a lotului martor), în funcție de concentrația colesterolului din LDM. Graficul relevă câteva fapte:

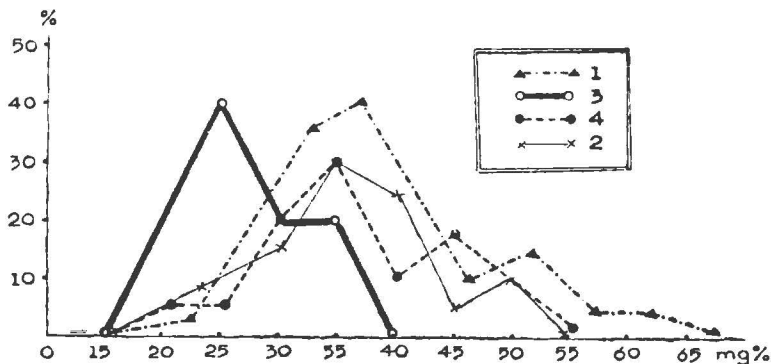


Fig. nr. 2: Frecvența procentuală relativă (în cadrul lotului) în funcție de concentrația colesterolului-HDL (din lipoproteinele cu densitate mare). În raport cu lotul martor, se observă în toate loturile de infarct miocardic o deviere spre stînga (spre valori mai mici ale HDL), cea mai exprimată deviere fiind în cazul infarctului miocardic anterior + posterior, cel mai extins. (Numerotarea curbelor ca la fig. nr. 1)

a) Față de lotul martor, care are o distribuție omogenă în jurul valorii de 40 mg⁰., în toate loturile de IMA se constată o deviere oarecare spre stînga (spre valori mai mici ale colesterolului — LDM).

b) Lotul de IMA cel mai extins (anterior + posterior) prezintă curba cea mai mult deplasată spre stînga și cu o distribuție destul de omogenă în jurul valorii de 25—30 mg⁰..

c) Celelalte loturi de IMA prezintă o distribuție mai largă cu majoritatea cazurilor în zona valorilor subnormale, dar uneori (IMA posterior, IMA septal), apărînd și virfuri suplimentare în zona valorilor mai mari.

Concluzii

Studiul nostru relevă faptul că există o corelație semnificativă nu numai între scăderea concentrației LDM din plasmă și frecvența IMA în general, dar și în raport cu gravitatea clinică, repetabilitatea infarctului și chiar extinderea („localizarea“) zonei de infarct. Constatarea are, se înțelege, valoarea unui factor „indicator de risc“, cu caracter orientativ și valoare statistică. Corelația între incidența manifestărilor aterosclerozei și scăderea concentrației LDM este, în orice caz, nu numai cea mai semnificativă dintre corelațiile cu parametrii referitori la lipidele sanguine, dar permite în plus și unele evaluări de ordin prognostic, toate acestea putînd avea importanță în acțiunile de depistare și combatere a riscului pentru ateroscleroză în diferite loturi și colectivități.

Bibliografie

1. Berg, K., Boessen Anne Lise, Dahlen G.: The Lancet (1976), 6, 499;
2. Ducea C., Kifor I., Kikeli P.: Rev. med. (1979), XXV, 1—2, 17;
3. Jenkins P. J., Harper R. W., Nestel J. P.: Brit. Med. J. (1978), 2, 388;
4. Loutan L.: Schweiz. Rundschau Med. (1979), 35, 1109;
5. Miller N. E., Nestel P. J., Bligh C. P.: Atherosclerosis (1976), 23, 535;
6. Miller N. E.:

Lipids (1978), 13, 914; 7. Miller G. J., Miller N. E.: Lancet (1975), I, 16; 8. Moore R. A., Simpson R. W., Mann J. I.: Lancet (1979), 8111, 334; 9. Stein Y., Stein O.: Klin. Wschr. (1979), 57, 857; 10. Stein Y., Stein O.: Triangle (1976), 15, 2 3, 63; 11. Stein Olga, Vanderhoek J., Stein Y.: Atherosclerosis (1977), 26, 465; 12. Streja D., Steiner G., Kwiterovich P. O.: Ann. Int. Med. (1978), 89, 871; 13. Pometta D., Micheli H.: Schweiz. med. Wschr. (1979), 109, 1926; 14. Williams P.: Lancet (1979), 8107, 13 I.

Sosit la redacție: 20 noiembrie 1980

C. Dudea, I. Kifor, P. Kikeli, Gabriela Zegrean

CORRELATIONS BETWEEN MYOCARDIAL INFARCTION AND THE SERUM CONCENTRATION OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

Note II. Correlations with the extent (localization) of myocardial infarction

In 121 patients with previous myocardial infarction, the authors have determined the level of cholesterol in high density lipoproteins (HDL) and the relative frequency of cases (in each group) concerning this level. The patients were divided in 5 lots differentiated by the extent and localization of the involved areas of the myocardium. In more extensive infarctions (anterior, posterior and especially in the combined anterior-posterior ones) the lowest levels of HDL occurred, whereas the less extensive (antero-septal and subendocardial) cases, showed only a non-significant lowering of HDL as compared to the normal.

Thus, the plasma concentration of HDL offers not only a valuable "risk indication" for atherosclerosis and ischaemic heart disease, but it is also a marker for the severity and the extent of the possible complications.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Élettani Laboratórium
(vezető: dr. Szabó István egyetemi tanár, docens-doktor)
és Biokibernetikai Laboratórium (vezető dr. László József adjunktus,
az orvostudományok doktora)

EXTRAVASCULARIS TESTNEDVEK FEHÉRJÉINEK EREDETÉRE VONATKOZÓ VIZSGÁLATOK

Szabó I., László J., Szabó Ágnes

Az érpályán kívüli biológiai nedvek fehérjei általában két forrásból származnak: egy részük a kérdéses folyadékteret határoló struktúrákban termelődik, más részük a vérből vándorol át passzív vagy aktív transzport révén. A bronchusváladékban található immunglobulinok helyi szintézisét *Deuschl* és *Johansson* (1) a következő képlet alkalmazásával számította ki:

$$\text{helyi termelés } \% = 1 - \frac{\text{Ig B S}}{\text{Alb B S}} \cdot 100,$$

melyben Ig B S a bronchusnedvben és vérsavóban talált immunglobulin töménységének a hányadosa, Alb B S pedig az albumin-koncentrációk viszonya. A képlet szerint a helyileg termelt fehérjék mennyisége egyenlő a folyadék teljes fehérjetartalmának és a vérből származó proteinnennyi-

ségnek a különbségével. A vérből történő fehérje-szállítás megítélésére az albumin viselkedése szolgál alapul, mert ez a fehérje kizárólag a májban termelődik, s így csak a vérből juthat a többi testnedvbe. Amelyik proteinnak a B S hányadosa nagyobb, mint az albuminé, az a vérből való szűrés mellett helyileg, esetünkben a légutak nyálkahártyájában is képződik. A szerzők a számításaikban nincsenek tekintettel a fehérjék molekula-méretére, ami a filtrációt jelentős mértékben befolyásoló tényező.

Közleményünkben olyan számítási eljárást ismertetünk, melyben differenciáltan értékeltük a különböző molekulásúlyú fehérjék szállítását. Alapul a nyirok és a vér protein-tartalmának a viszonyát vettük, mert a normális perifériás nyirok fehérjei a vérből származnak a hajszálerek falán keresztül történő szűrés útján.

Anyag és módszer

Vizsgálataink során a következő anyagot dolgoztuk fel: 1. perifériás lymphá, melyet a láb felületes nyirokereiből vettünk lymphographia kapcsán (12 eset), 2. a nyirokvételt 7 betegen megismételtük hisztamin helyi befecskendezése után, 3. normális bronchusváladék, melyet bronchoscopia kapcsán vettünk 8 egyéntől, 4. chronicus obstructiv bronchitises betegek ultrahanggal feltárt és liofilizálással besűrített köpete (14 eset), 5. chronicus rheumatoid arthritisben szenvedő betegek térdizületi nedve (20 eset). A felsorolt nedvekben, s ezzel párhuzamosan a betegek vérsavójában a következő fehérjék koncentrációját határoztuk meg: IgG, IgA, IgM, albumin (Alb), alfa₁-savas glikoprotein (aGP), alfa₁-antitripszin (aAT), transferrin (TF), ceruloplazmin (Cp), haptoglobin (Hp) = a komplement C3 frakciója (C3), alfa₂-makroglobulin (aM). A módszereket és a részleteredményeket más dolgozatainkban közöltük (2—8).

Számítások, eredmények

A lymphá- és a szérum-fehérjék töménységének a hányadosa, törve az albumin megfelelő hányadosával ($\frac{\text{Pr L/S}}{\text{Alb L/S}}$), igen szignifikáns negatív korrelációban van a proteinek molekulásúlyának a logaritmusával (log MS). Ezt az összefüggést a következő regressziós egyenlet fejezi ki:

$$y = 2,41 - 0,298 \cdot x$$

melyben y = a koncentrációk hányadosai, x = log MS.

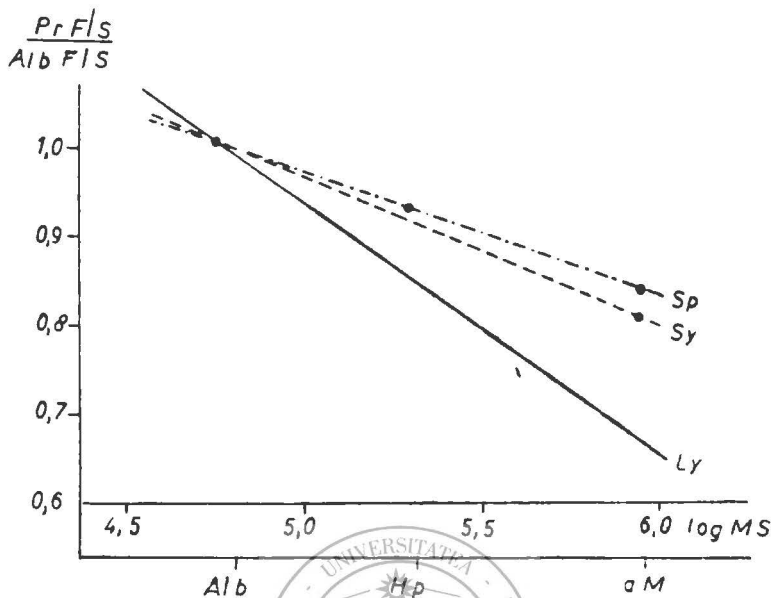
A korreláció azt bizonyítja, hogy a fehérjék vér—nyirok szállítása erősen függ a molekula-mérettől, ami filtrációs mechanizmus mellett szól (1. ábra).

Hisztamin hatására a viszonyok a következőképpen módosulnak:

$$y = 0,336 - 0,061 \cdot x$$

vagyis a regressziós egyenes kevésbé meredekké válik, ami azt jelenti, hogy a capillarisfal áteresztő-képessége a nagyobb molekulájú fehérjék számára kifejezettebben fokozódik, mint a kisebb molekulájúak esetében (1. ábra).

Mivel a $\frac{\text{Pr L/S}}{\text{Alb L/S}}$ hányados az egyes fehérjék szűrésének a mértékét fejezi ki a molekulásúly viszonylatában, a Deuschl—Johansson-féle kép-



1. ábra: A fehérjék molekulásúlya és a $\frac{Pr F S}{Alb F S}$ érték közötti viszonyt kifejező regressziós egyenletek. Sp = sputum, Sy = synovia, Ly = lymph. A rövidítésekét l. a szövegben.

letet a normális folyadékokra vonatkozó számításokban e viszony reciprójával, mint korrekciós faktorról egészítettük ki.

Gyulladásos folyamat alkalmával, így a bronchitisben és polyarthritiben a permeabilitás fokozódik, de a histamin-hatáshoz hasonlóan a különböző molekulásújú fehérjékkel szembeni áteresztőképesség nem egyforma mértékben módosul. Ilyen esetekben a filtráció mértékének a kiszámítására nem a normális permeabilitás-viszonyok alapján megállapított faktort alkalmaztuk, hanem az albumin mellett felhasználtuk más, helyileg szintén nem termelődő fehérjék adatait is, mint a haptoglobint és az alfa₂-makroglobulint, amelyek molekulásúlya eltér az albuminétól.

A bronchitises sputum esetében az albumin, haptoglobint (2—1 típus) és az alfa₂-makroglobulint molekulásúlya és $\frac{Pr F S}{Alb F S}$ viszonya (F = bronchialis folyadék, illetve sputum) közötti összefüggést a következő regressziós egyenlet mutatja:

$$y = 1,784 - 0,163 \cdot x$$

A polyarthritiben szenvedő betegek gyulladásos synoviája esetében az egyenlet a következőképpen alakul:

$$y = 0,913 - 0,018 \cdot x$$

A fenti egyenletekből kiszámítottuk a többi fehérje molekulasúlyának megfelelő elméleti $\frac{Pr F S}{Alb F S}$ értékeket, s ezek reciprókjait alkalmaztuk korrekciós faktorként (KF) a Deutsch—Johansson-féle képletben (1. táblázat).

1. táblázat

Sor-szám	Fehérje	log MS	Korrekciós faktor		
			normális bronchus nedv*	bronchitises sputum	synovia
1	Alfa ₁ -savas glikoprotein	4,61	0,95	0,98	0,96
2	Alfa ₁ -antitripszin	4,73	0,89	0,99	
3	Albumin	4,81	1,0	1,0	1,0
4	Transzferrin	4,88	1,08	1,01	1,02
5	Haptoglobin 1—1	5,0	1,11		
6	Ceruloplazmin	5,18	1,2		
7	IgG	5,2	1,13	1,06	1,08
8	IgA	5,2	1,17	1,06	1,08
9	C3	5,25			1,08
10	Haptoglobin 2—1	5,3	1,2	1,0	
11	Haptoglobin 2—2	5,6	1,31		
12	Alfa ₂ -makroglobulin	5,86	1,62	1,0	1,0
13	IgM	5,98	1,5	1,23	1,27

* a normális lymphá adataiból

A kiegészített képlet a normális folyadék esetében:

$$\text{helyi termelés } \% = 1 - 1 : \frac{Pr L S}{Alb L S} \cdot KF \cdot 100$$

Ugyanaz gyulladós folyadékoknál:

$$\text{helyi termelés } \% = 1 - 1 : \frac{Pr F S}{Alb F S} \cdot KF \cdot 100$$

Megbeszélés

A regressziós egyenletek, illetve az egyenesek dőlési szöge a kérdéses biológiai gátak fehérje áteresztő-képességét tükrözik, a molekulaméret függvényében. A normális nyirok és a kóros folyadékok adatainak az összehasonlítása céljából az alfa₂-makroglobulin $\frac{Pr L/S}{Alb L S}$, illetve $\frac{Pr F/S}{Alb F/S}$

értékei közötti különbséget vizsgáltuk. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a normális nyirok és a bronchitises köpet között ($t = 4,57$, $P < 0,01$), valamint a normális nyirok és a gyulladós synovia között ($t = 2,53$, $P < 0,02$). A fenti adatok azt mutatják, hogy a kérdéses gátak fehérje áteresztő-képessége eltérő, ami indokolttá teszi azt, hogy az egyes biológiai folyadékok esetében az átszűrt és helyileg termelt fehérjék viszonyának a kiszámítására szolgáló képletben külön korrekciós faktorokat használjunk.

Következtetések

A szerzők a helyileg termelt extravascularis fehérjék mennyiségi meghatározására szolgáló Deuschl- és Johansson-féle képletet módosították. Azt egy korrekciós faktoralal egészítették ki, mely kifejezi a proteinek molekulasúlyának a befolyását a szűrés mértékére. A faktort a vérplazmában és a vizsgált nedvekben levő fehérjék és az albumin koncentrációjának a viszonyából számították ki.

1. Deuschl H., Johansson S. G. O.: Clin. exp. Immunol. (1974), 16, 401;
2. Szabó I., Bakos I., Krepsz I., Módy E., Szabó A.: XXVI-th Internat. Congr. Physiol. Sci. New Delhi; Proc. IUPS (1974), 11, 157;
3. Szabó I., Barbu Z., Lakatos L., László I., Szabó A., Molnár V.: Pneumoftiziologia (1979), 28, 159;
4. Szabó I., Barbu Z., Lakatos L., László I., Szabó A.: Respiration (1980), 39, 172;
5. Szabó I., Dandel M., László I., Módy E., Szabó A.: XXVII-th Internat. Congr. Physiol. Sci. Paris; Proc. IUPS (1977), 13, 732;
6. Szabó I., László I., Szabó A., Iazigian A., Módy E.: XXVIII-th Internat. Congr. Physiol. Sci. Budapest; Proc. IUPS (1980), 14, 727;
7. Szabó I., Szabó P., Ciugudean C., Szabó A.: Rev. Med. (1978), 24, 112;
8. Szabó I., Szabó P., Iazigian A., Ciugudean C.: Med. Int. (1979), 31, 283.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. március 4-én.

I. Szabó, J. László, A. Szabó

QUANTITATIVE INVESTIGATIONS ON THE ORIGIN OF PROTEINS IN SOME EXTRAVASCULAR LIQUIDS

The authors have modified the formula proposed by Deuschl and Johansson for the assessment of the amounts of locally synthesized proteins at the level of the bronchial mucosa. The formula was added a factor of correction, which for each individual protein was calculated from the regression equation of the correlation between the molecular weight and the ratio $\frac{Pr \cdot L \cdot S}{Alb \cdot L \cdot S}$ of the proteins of reference:

albumin, haptoglobin (type 2-1) and α_2 -macroglobulin. The latter expression represents the ratio between the protein concentration in the studied liquid and in the blood serum, on the same ratio of the albumin. The factor of correction is represented by the reciprocal value of this expression. Using this factor, the influence of the molecular weight of the proteins upon the process of filtration through the biological membranes is taken into consideration.

Disciplina de protetică dentară (cond.: prof. dr. L. Ieremia, doctor in medicină)
a I.M.F. din Tirgu Mureş

IMPORTANȚA EXAMINĂRII COMPLEXULUI MUSCULAR CRANIO-VERTEBRO-HIO-SCALPULO-LINGUO-MANDIBULAR ÎN DISFUNȚIA OCLUZALĂ

L. Ieremia, P. Dragoman, I. Maftעי, Elisabeta Soós

Din literatura de specialitate, se cunoaște faptul că disfuncțiile oculuzale și parafuncțiile, îndeosebi de tipul bruxismului, suprasolicită complexul muscular al aparatului dento-maxilar (A.D.M.), traducându-se clinic prin hipertrofia unor mușchi interesați, apărând mialgii, miozite, cu senzații dureroase și chiar spasme ce pot fi declanșate în timpul palpării unor inserții musculare.

După J. J. Barrelle (1), în bruxism starea de tonicitate și de hiperactivitate a mușchilor spasmodizați, pot să declanșeze un lanț întreg de alгии, prin antrenarea mai multor teritorii musculare. În acest context autori ca: J. Travell (7), N. A. Shore (6), K. Poulsen (4), au stabilit dia-

grame ce permit schematizarea tehnicilor de palpate a inserțiilor musculare responsabile de declanșarea unor zone dureroase („gachette“ = trăgaci „trigger areas“).

După J. Lejoyeux (5), un mușchi nu acționează niciodată singur, încât contractia lui întotdeauna își are un răspuns direct și indirect din partea altora.

În cadrul disfuncției ocluzale iatrogene protetice, atit punctele de contact precoce, cât și interferențele ocluzale, vor suprasolicita anumite unități odonto-parodontale, aceste stresuri repercutându-se direct asupra complexului neuromuscular al A.D.M.

Pentru a se putea asigura o terapie protetică eficientă, se impune efectuarea unei relaxări musculare, fie prin intermediul miogimnasticii, a unei medicații spasmolitice, fie prin aplicarea fizioterapiei. Numai în contextul sus-menționat, se poate trece la etapa a doua, de executare a gutierelor de inhibiție ocluzală, pentru ca în condițiile de reabilitare a tonicității musculare să se realizeze eliminarea obstacolelor ocluzo-articulare prin șlefuire selectivă a dinților interesați, și în final la o reconstrucție protetică corectă a arcadelor dentare.

În cadrul acestei conduite ce se impune a fi respectată, un rol deosebit pentru elucidarea diagnosticului unui „handicapat“ de disfuncție ocluzală îl deține examenul complex muscular cranio-vertebro-hio-scapulo-linguo-mandibular.

De la început trebuie să subliniem că în ceea ce privește palparea mușchilor ea se încadrează într-o ordine sistematizată după cum urmează (3, 5):

A) Palparea extraorală

1. Mușchii meseteri

Se cere bolnavului să strângă dinții pentru a se obține contractia mușchilor ce se delimitează foarte ușor. În situația când asistăm la o hipertrofie a acestor mase musculare, palparea este mai ușoară, decelându-le în unghiurile obrazilor. În continuare solicităm pacientul să nu mai strângă dinții, obținând astfel o destindere. În asemenea condiții se trece la palparea bilaterală a *capătului superficial* al mușchiului maseter, presându-l cu indexul și degetul mare. Se poate de asemenea palpa și prin prinderea în sens antero-posterior a masei musculare. Adeseori numai o ciupire a obrazului la nivelul amintit poate da un răspuns pozitiv, ceea ce ne va determina să suspectăm prezența unei tensiuni constante anormale în ușoară propulsie asupra incisivilor. Această presupunere va fi confirmată în situațiile clinice când depistăm și fațete de abraziune de propulsie ce se produc selectiv la dinții ce suportă ghidajul anterior.

Fasciculul profund al mușchiului maseter poate fi examinat exercitându-se o presiune cu degetul mare înaintea capsulei articulației temporo-mandibulare (A.T.M.) — la un cm și jumătate înaintea tragusului.

Orice senzație dureroasă percepută de către pacient se datorează unei presiuni anormale exercitate de fasciculul profund al mușchiului maseter, într-o poziție de intercuspidare a dinților.

2. Mușchii temporali

Se palpează la nivelul fosei temporale, de fiecare parte, examinându-se regiunile anterioare, mijlocii și posterioare ale evantaiului acestor mușchi. Manopera se aplică cu ambele mâini prin intermediul degetelor index și

mediu, efectuindu-se o presare a celor 3 fascicule musculare în zona squamei osului temporal. În cazul declanșării unei dureri la palparea fascicului posterior al mușchiului temporal, aceasta reprezintă dovada prezenței unui bruxism la care sînt decelate totodată și fațete dentare de abraziune de retruzie.

3. Mușchii vertexului

Sînt examinați exercitînd cu indexul, degetul mare și inelarul o presiune pe creștetul capului. La acest nivel aponevroza craniană este solidară cu mușchii frontali, temporali și occipitali. Efectul dureros resimțit este expresia unui bruxiem în retruzie.

În asemenea situație se impune un examen complementar palpatoric al

4. *mușchilor frontali*, a căror palpăre se efectuează cu cea descrisă la vertex și a

5. *mușchilor ceței* între police, index și degetul mare, urmată de examenul,

6. *mușchilor trapezi* care vor fi prinși bimanual simetric în regiunea cuprinsă între umăr și gît.

Palpărea complexă poate pune în evidență o sensibilitate musculară unilaterală, ea fiind de obicei expresia unei contracții reflexe a tuturor mușchilor din același teritoriu, cauzat de un contact ocluzal prematur.

7. Mușchii sterno-cleido-occipito-mastoidieni

Sînt foarte ușor de reperat prin ciupirea lor între police și index, avînd grijă de a detașa bine masa musculară. Declanșarea unei dureri este caracteristica unui bruxism manifestat prin fațete de abraziune la nivelul caninilor.

După Nilles F. *Guichet* (3) un contact ocluzal prematur în relație centrică la nivelul molarilor va produce o contracție cronică a mușchiului pterigoidian extern, deplasînd astfel spre anterior condilia și mandibula, în vederea evitării impactului ocluzo-articular și instalării unei intercuspidări maxime de conveniență. Concomitent cu acest spasm se va antrena prin tracțiune și inserția occipitală, apărînd așa-zisa durere indusă în ceafă a mușchiului sterno-cleido-occipito-mastoidian. Acest răspund reciproc între cei doi mușchi poate fi controlat palpatoric prin tehnica descrisă de către autorul amintit.

8. *Capătul extern al mușchiului pterigoidian intern* se palpează extraoral cu indexul și cu degetul mare în regiunea de inserție tendinoasă, pe unghiul mandibulei.

9. *Pintecel mușchilor digastrici* vor fi palpați cu indexul de o parte și de alta, înaintea mușchiului sterno-cleido-occipito-mastoidian.

10. *Mușchii supra- și subhioidieni* vor fi palpați bimanual cu indexul și degetul mare. Orice reacție dureroasă ne obligă să întrebăm pe subiect dacă deglutiția nu este însoțită de o anumită jenă, a cărei prezență semnalează spasmul provocat de un impact ocluzo-articular.

B) Palpărea intraorală

1. *Mușchii limbii* sînt apreciați sub raportul tonusului, prințînd masa musculară cu ajutorul unui tampon steril între police și index.

2. *Tendonul mușchiului temporal* este palpat în regiunea paratuberozitară, în timp ce mandibula face o mișcare de coborîre maximă.

3. *Palpărea capătului inferior al pterigoidianului extern* se face alu-

necind indexul de-a lungul tuberozității maxilarului, iar *capătul superior* va fi atins mai greu tot printr-o mișcare de alunecare a indexului dar puțin mai lateral și în sus.

După J. *Lejoyeux* (5) depistarea acestor inserții se face prin aplicarea progresivă a indexului în regiunea paratuberozitară și în cea retrotuberozitară, dirijându-se în spre șanțul pterigo-maxilar. Adeseori durerea declanșată la palparea este unilaterală, ea reflectând un spasm sau o contracție permanentă a unui singur pterigoidian extern, ca rezultat al unei propulsii unilaterale prelungite.

4. *Palparea capătului intern al mușchiului pterigoidian intern*

În condițiile cavității bucale deschise la maximum, cu pulpa indexului urmărind marginea anterioară a ramurii ascendente a mandibulei, până ce se ajunge la scobitura sigmoidă, după care vârful aceluiași deget va fi orientat perpendicular pe marginea anterioară a mușchiului pterigoidian intern cu aproximativ 1 cm de la luetă, aplicind o presiune dirijată în afară spre conductul auditiv extern.

După P. *Dawson* (2) orice contracție a pterigoidianului extern, mai mult sau mai puțin se asociază cu spasmul mușchiului pterigoidian intern, încît practic este imposibil de a palpa separat mușchii fără a-i influența pe amîndoi. Uneori se depistează o consistentă dură a mușchilor pterigoidieni, aceasta fiind mărturia unor contracții intense, putîndu-se ajunge pînă la prezența unor nodozități.

În contextul unor spasme puternice, este inadmisibil de a se efectua o palparea prea violentă, deoarece însăși manopera va putea să mărească intensitatea contracției și implicînd cea a durerii. În alte cazuri acute, simplul tușeu intraoral antrenează un răspuns dureros, pentru care motiv examinarea obiectivă prin palparea trebuie să se facă cu multă blîndețe.

În concluzie, se poate afirma că orice algie musculară sau contracție trebuie să fie depistată printr-o analiză metodică și fiziologică prin intermediul palpării inserțiilor musculare, stare patologică care este cauzată în mare măsură de contactele premature ocluzoarticulare, în cadrul disfuncției ocluzale adeseori fiind prezente parafuncții de autodistrucție pentru A.D.M., în special bruxismul cu cele două forme clinice: centric (diurn) și excentric (nocturn).

În încheiere dorim să subliniem că prin palparea complexului neuromuscular în cadrul unei ocluzii traumatogene se poate aprecia doar informativ suprasolicitarea anumitor mușchi, impunîndu-se pentru precizarea diagnosticului folosirea unor mijloace moderne de tipul electromiografiei și a studiilor de cinematică mandibulară efectuate cu ajutorul pantografului.

Bibliografie

1. *Barrelle J. J.*: Dynamique des Occlusions. Ed. Julien Prélat, Paris, 1974;
2. *Dawson P.*: Les problèmes de l'occlusion. Ed. Julien Prélat, Paris, 1977;
3. *Guichet N. F.*: J. Pros. Dent. (1977), 37, 6, 648;
4. *Krogh-Poulsen W. B.*: Rev. Odonto-Stomat. (1971), 4, 453;
5. *Lejoyeux J.*: Restauration prothétique amovible de l'édentation partielle. Ed. Meloine, Paris, 1973;
6. *Shore N. A.*: Temporomandibular joint dysfunction and occlusal equilibration. Ed. J. P. Lippincot Co, Philadelphia, Toronto, 1976;
7. *Travell J.*: J. Pros. Dent. (1960), 10, 745.

Sosit la redacție: 19 decembrie 1980

THE IMPORTANCE OF THE EXAMINATION OF THE CRANIO-VERTEBRO-HYO-SCAPULO-LINGUO-MANDIBULAR MUSCLE COMPLEX IN OCCLUSAL DYSFUNCTION

Based on new data in special literature and from their own experience, the authors underline the necessity of the palpation of contracted dento-maxillary muscles brought about by some occlusal-articular obstacles characteristic of the syndrome of dental occlusion. With regard to the application it has been pointed out that only in the conditions of obtaining a muscular relaxation through complex means (myogymnastics, spasmolytic medication, physiotherapeutics, and use of occlusal inhibition bite-guard), the effectiveness of eliminating the occlusal-articular impacts by selective grinding followed by a proper prosthesis will be able to annihilate all the noxious effects present in a traumatogenic occlusion.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Munkaorvostani Tanszék
(vezető: dr. Dienes Sándor egyetemi tanár, az orvostudományok doktora),
1. sz. Belgyógyászati Klinika (vezető dr. Ducea Corneliu egyetemi tanár,
az orvostudományok doktora)

AZ IDÜLT ÓLOMMÉRGEZÉS OKOZTA SZÍVIZOM KÁROSODÁSRÓL

Dienes S., Szóts G.

Az ólom-ion szívizomra gyakorolt hatása része a szervezetet érintő sokoldalú, ólom okozta károsodásnak. E jelenséget elsősorban az ólom enzim tevékenységet és anyagcserét gátló képessége magyarázza. Állatkísérletekben szövettani vizsgálatok segítségével sikerült igazolni az ólom szívbeltartására és szívizomra gyakorolt káros hatását.

Klinikánk utóbbi két évtizedes tapasztalata alapján a következő kérdésekre óhajtottunk választ adni:

— A szívizom megbetegedéseinek gyakorisága meghaladja-e az ólommal dolgozó személyeknél az ólommenyes környezetben munkát végző egyének hasonló megbetegedését?

— ólommérgezés esetén meghatározható-e megközelítőleg az a szint, mely felett az oki tényező jelenlétét kimutató objektív vizsgálatok alapján igazolható lenne az ólom nyilvánvaló káros hatása?

— terheléses próbák segítségével fokozható-e a feltételezett károsító hatás felismerése?

— az ólommérgezés alatt, illetve következtében fellépett szívizom károsodás reverzibilisnek tekinthető-e a sikeres kezelés után?

— a vizsgált személyek életkora (konvencionálisan 55 éves életkorig kiválasztva) befolyásolja-e lényegesen a szívizom megbetegedések gyakoriságát és súlyosságát?

Vizsgálati anyag és módszer

Húszéves beteganyagunkból 200, azonos (K.) helységről származó, szervesen ólomvegyületekkel szennyezett környezetben dolgozó, fazekas mesterséget űző egyént választottunk ki. Életkoruk 31 és 55 év között

volt. A klinikánkon kezelt betegek 5 évtől 34 évig voltak kitéve szervezetlen ólomvegyületek hatásának. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a fazekas családok gyermeke rendszerint 6—8 éves kortól kezdve segít szüleinek a mesterségben, így a valóságos ólomexpozíciós idő valamivel hosszabbnak tekinthető, mint azt a hivatalos felmérések alapján értékelik. Nem elhanyagolható az a tény sem, hogy a környezetet szennyező ólom elsősorban az ivóvíz és táplálék útján már kisgyermekkortól kifejezhető károsító hatását. Ellenőrző csoportként száz, egyazon községből, hasonló életkorú személyt vizsgáltunk meg; akik azonos geoklimatikus környezetben élnek, táplálkozási, életmódi körülményeik egyeznek, hasonlóképpen civilizációs szintjük is megközelítőleg azonos, de mivel nem üzik a fazekas mesterséget, nincsenek kitéve az ólom károsító hatásának.

Elektrocardiografiás vizsgálattal cardiomiopathiásnak tekintettük azokat az eseteket, ahol az ecg. görbén repolarizációs zavar jelentkezett. Valamennyi betegnél meghatároztuk a spontán és provokált plumburiát, utóbbit 1 g edetamin (etiléndiamin-tetraecetsav-dinátrium, monokalcium sója) i.v. adás után három óra múlva. Az ólomnak kitett egyéneknél az ecg. vizsgálatot elvégeztük nyugalomban, valamint 2 perces — megközelítőleg 200 Wattnak megfelelő — terhelés után kerékpárgométeren.

Eredmények és megbeszélés

A cardiomiopathia gyakoriságának előfordulását az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat		ellenőrző csoport	
ólommal dolgozó fazekasoknál			
nyugalomban	11 %		2 %
terhelés után	14 %		4 %

Az életkor szerinti megoszlást fazekasoknál a 2. táblázat szemlélteti (cardiomiopathia gyakoriság).

2. táblázat					
	31—35 év	36—40 év	41—45 év	46—50 év	51—55 év
nyugalomban	0	1 %	2,5 %	3,5 %	4,0 %
terhelés után	0	1 %	3,0 %	4,0 %	6,0 %

Az eredmények nyilvánvalóan igazolják a cardiomiopathiák nagyobb gyakoriságát ólmos környezetben dolgozóknál; az életkort illetően a százalékos előfordulás 40 év felett kifejezetten növekedik, terheléses próba alkalmazásával legkifejezettebben 50 év felett mutatható ki.

Mivel klinikai tapasztalataink szerint az ólommérgezetek klinikai tüneteivel a provokált plumburia szintje függ össze legszorosabban, a cardiomiopathiák százalékos előfordulását ezzel az objektívnek tekintett laboratóriumi adattal vetettük össze (figyelembe véve, hogy három órás provokált plumburia esetén az élettani felső szint 1000 mikrogrammnak, a kifejezetten kóros szint 3000 mikrogrammnak felel meg). A számszerű összefüggést a 3. táblázatban közöljük.

3. táblázat

provokált plumburia szintje	1000 mikrog. alatt	1000—3000	3000—4000 m i k r o g r a m	4000—5000	5000 felett
cardiomiopathia előfordulása					
nyugalomban	0 %	0 %	2 %	3 %	6 %
terhelés után	0 %	0 %	3 %	3,5 %	7,5 %

Számszerű adataink arra utalnak, hogy 3000 mikrog/l provokált plumburiaszint alatt gyakorlatilag a rizikó faktor minimális, viszont 5000 mikrog/l érték felett kifejezetten emelkedik.

Valamennyi mérgezésnek kitett dolgozó vizsgálatait elvégeztük komplexon (edetamin) vagy D-penicilaminos kezelés után is; eredményeinket a 4. táblázatban ismertetjük.

4. táblázat

	életkor — év					összesen
	31—35	36—40	41—45	46—50	51—55	
nyugalomban	0 %	0 %	0,5 %	1 %	2,5 %	4 %
terhelés után	0 %	0 %	0,5 %	1 %	5,0 %	6,5 %

A kezelés utáni értékeket a provokált plumburia szintjének függvényében az 5. táblázatban tüntetjük fel.

5. táblázat

prov. plumburia 3 h	1000 alatt	1000—3000	3000—4000 m i k r o g r a m	4000—5000	5000 felett	összesen
cardiomiopathia előfordulása						
nyugalomban	0 %	0 %	0 %	1,5 %	2,5 %	4,0 %
terhelés után	0 %	0 %	0,5 %	2,0 %	4,0 %	6,5 %

A számszerű adatok arra utalnak, hogy a szívizom károsodására utaló tünetek arányszáma kezelés után lényegesen csökken mind nyugalomban, mind terhelés után, ami a kórforma *reverzibilis* jellegére utal. Az ólom hatásmódjának ismeretében, úgy véljük, hogy a cardiomiopathia az alapbetegség kezelése után, az enzimizavar okozta sejthipoxia megszűnése, valamint az ólom érszűkítő hatásának kiiktatása következtében javul. Az 50 év feletti életkorban fennmaradt, aránylag magasabb százalékos előfordulást a már kialakult érlemeszesedés magyarázza. Az 5000 mikrog/l provokált plumburia érték feletti kifejezetten gyakoribb előfordulás meggyőzően igazolja, hogy az ólom szív- és érrendszerre gyakorolt hatása csak magasabb ólomszint esetében következik be.

Következtetések

A dolgozatunk elején felvetett kérdésekre az ismertetett objektív adatok alapján a következőkkel válaszolhatunk:

— ólommal szennyezett környezetben dolgozóknál a cardiomiopathiák gyakrabban fordulnak elő, mint ólommentes környezetben élő, illetve munkát végző személyeknél;

— az ólom szívizom károsító hatása 3000 mikrogramm l provokált plumburia szint alatt gyakorlatilag jelentéktelen; 5000 mikrogramm l szint felett viszont hatása meggyőzően igazolható;

— a szívizom okozta károsodás — főleg 50 éves korig — reverzibilisnek tekinthető és az ólom okozta sejthipoxiával, illetve érszűkülettel magyarázzuk;

— terheléses próbák alkalmazásával a kórismezés könnyebb mind a kezelés előtt, mind a kezelés után, ami a betegek munkaképességének megítélése szempontjából jelentős;

— az ólom okozta szívizom károsodás 50 éves korig gyakorlatilag független az életkortól, 50 év felett a minden bizonnyal már kialakult érelmeszesedési folyamat miatt gyakoribb.

Dolgozatunkat előzetes közleménynek szántuk, minthogy K. községben végzett vizsgálataink alkalmával csak az ecg. kritériumra lehettünk figyelemmel. További — folyamatban levő — vizsgálatainkkal azonban biokémiai és egyéb meghatározásokkal is bizonyítani kívánjuk az ólom szívizom okozta károsodásának sajátosságait.

Irodalom

1. *** Blei und Umwelt. Verlag Deutsche Gesellschaft für Arbeitsschutz E. V., Frankfurt am Main, 1967; 2. Blohmke M., Reimer F.: Krankheit und Beruf. Hüthig Verlag, Heidelberg, 1980; 3. Kehoe R. A.: The Metabolism of Lead in man Health and Disease. Journal of the Royal Institute of Public Health and Hygiene, 1961; 4. Manu P.: Medicina muncii. Ed. medicală, București, 1975; 5. Manu P.: Igiene (1977). 26. 193; 6. Pilat L., Gavrilescu N.: Bolile profesionale. Ed. medicală, București, 1966; 7. Schäfer H., Blohmke M.: Herzkrank durch psycho sozialen stress. Hüthig Verlag, Heidelberg, 1977; 8. Schlegel H.: Die Praxis der Verhütung von Bleischäden in der metallverarbeitenden industrie Blei um Umwelt. Verlag Kommission für Umweltgefahren, Berlin, 1972.

A szerkesztőségbe érkezett 1981. március 23-án.

Disciplina de biochimie-chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota, doctor in chimie)
a I.M.F. din Tîrgu Mureș

CERCETĂRI ASUPRA ACTIVITĂȚII ALDOLAZEI SERICE ȘI HEPATICE ÎN ANEMIA FERIPRIVĂ EXPERIMENTALĂ LA COBAI

V. Bota, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé, Mărioara Țambrea

Aldolaza (D-fructozo-1,6-difosfat: D-gliceroaldehid 3-fosfat-liaza EC 4.1.2.13, M = 156 000) (1, 2) se găsește în toate celulele în care are loc metabolizarea glucidelor avînd rolul de a cataliza scindarea fructozo-1,6-difosfatului și a altor cetozo 1-fosfați. Aldolazele izolate din bacterii, drojdii și fungi necesită pentru activitatea lor ioni bivalenți: Zn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} . Warburg și Christian au evidențiat pentru prima dată această enzimă în

serul șobolanilor cu sarcom. *Sibley și Lehninger* (3) au observat valori crescute în serul bolnavilor cu neoplasm. Valori ridicate au fost descrise în infarctul miocardic, în anemii, în anemii hemolitice, în anemia pernicioasă, în distrofia musculară progresivă (1, 4).

Există păreri diferite în privința modificării activității unor enzime glicolitice în anemia feriprivă (5, 6). Într-o lucrare anterioară am arătat creșterea activității glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei eritrocitare la cobai ținuți la un regim sărac în fier în timp ce la animalele tratate în paralel cu un sirop îmbogățit în Fe II valoarea activității acestei enzime a fost practic aceeași cu a animalelor martor.

Avind în vedere că în celulele neoplazice are loc o creștere a catabolizării glucozei pe calea glicolică față de celulele normale și că în anemia feriprivă paralel cu scăderea hemoglobinei se produce și o mișcare a aportului de oxigen este posibil ca unele enzime implicate în scindarea anaerobă să prezinte activitate crescută. În lucrarea prezentă am urmărit activitatea aldolazei serice și hepatice la cobai hrăniți timp de 4 săptămâni cu alimente sărace în fier și la cobai care au fost alimentați ca și precedenții dar care au fost tratați în paralel cu un sirop obținut din extracte vegetale și îmbogățit cu fier și acid ascorbic.

Material și metodă

Experiențele s-au efectuat pe un lot de 24 cobai masculi cu greutate medie de 680 g împărțiți în 3 grupe. O grupă de 8 animale a servit drept martor pentru determinarea valorilor normale ale aldolazei serice și hepatice. A doua grupă de 8 cobai a fost hrănită timp de 4 săptămâni cu alimente sărace în fier cu scopul de a se provoca anemie feriprivă. Animalele au fost hrănite zilnic cu o pastă umedă obținută din 50 g lapte praf degresat și 25 g făină de orez în care s-au încorporat 20 mg acid ascorbic. A treia grupă a fost hrănită la fel cu a doua primind în plus zilnic prin sondă un sirop obținut din extracte vegetale și îmbogățit cu Fe II și acid ascorbic. Cantitatea de sirop administrată a fost corespunzătoare unui conținut de 5 mg Fe II kg corp.

La sfârșitul acestei perioade animalele au fost sacrificate prin secționarea venei jugulare, iar din serul recoltat s-a determinat activitatea aldolazei prin metoda cu 2,4 dinitrofenilhidrazina (1). Din ficatul proaspăt izolat s-a preparat un omogenat 10 %, în apa distilată utilizând un omogenizator cu cuțite la o turație de 9000 rot./min. timp de 10 minute. În omogenat s-a determinat activitatea aldolazei după diluare a 1 ml la 20 ml apă.

Rezultate și discuții

Rezultatele experimentale obținute la determinarea activității aldolazei din ser și rezultatele calculului statistic (testul t) sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 2 cuprinde rezultatele experimentale obținute la determinarea activității aldolazei din omogenizat de ficat.

Rezultatele cuprinse în tabelele 1 și 2 arată o creștere cu semnificația statistică a aldolazei serice la animalele anemiate cu 23,2% ($p < 0,001$; calculat prin testul t) în timp ce animalele ținute la același regim sărac în fier, dar care au primit zilnic sirop îmbogățit cu Fe II, nu au prezentat diferență față de martor.

Activitatea aldolazei hepatice a fost cu 15% mai mare la animalele anemiate comparativ cu animalele martor, însă această creștere se încadrează în limita erorilor experimentale. La animalele tratate cu sirop cu Fe II s-au găsit practic aceleași valori ca la animalele martor. Determinarea activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei în eritrocitele aceluiași animale a arătat creșteri semnificative statistic (7). Având în vedere că

Tabelul nr. 1

Activitatea mU/ml ser la 37°C

Nr. crt.	Animale martor	Animale ținute la regim sărac în fier	Animale ținute la regim sărac în fier tratate cu sirop cu Fe II
1.	9,66	15,31	17,05
2.	12,18	15,35	16,55
3.	16,11	16,55	17,38
4.	14,53	20,01	13,27
5.	17,52	17,66	13,52
6.	14,22	19,20	12,72
7.	13,10	18,05	18,06
8.	17,88	19,50	13,04
Valori medii	14,36 ± 2,69	17,70 ± 1,82	14,94 ± 1,98
Diferența față de animalele ținute la regim sărac în fier tratate cu sirop Fe II - 4,03% p > 0,1		+ 23,25% p < 0,001	- 18,47% p < 0,001

amîndouă enzimele studiate au importanță în degradarea glucidelor și că în eritrocite glicoliza reprezintă o cale de metabolizare importantă din punct de vedere energetic (38 μ Mol ac. lactic oră $\cdot 10^{11}$ eritrocite față de numai 2,7 μ Mol CO_2 oră $\cdot 10^{11}$ eritrocite) se poate presupune că paralel cu scăderea cantității de hemoglobină la animalele ținute la regim sărac în fier, are loc o oxigenare mai scăzută a țesuturilor. Pentru a suplini nevoile energetice ale celulelor, are loc o degradare a glucozei pe calea glicolitică și a ciclului pentozo-fosfaților care necesită un consum mai mic de oxigen comparativ cu degradarea oxidativă. Aceasta ar avea ca urmare creșterea activității enzimelor implicate în căile de degradare amintite implicat a

Tabelul nr. 2

Activitatea mU g ficat la 37°C

Nr. crt.	Animale martor	Animale ținute la regim sărac în fier	Animale ținute la regim sărac în fier, tratate cu sirop cu Fe II
1.	1104	1264	1230
2.	993,6	1242	906
3.	1076,4	1267	950
4.	993,6	995	828
5.	1214,0	975	1236
6.	966,0	1562	1104
7.	1021,0	949	1216
8.	883,2	1243	949
Valori medii	1031 ± 10,14	1186 ± 20,5	1052 ± 16,34
Diferența față de animalele ținute la regim sărac în fier tratate cu sirop Fe II - 2,1 % p > 0,1		Diferența față de animalele martor + 15,06 % p > 0,1	Diferența față de animalele ținute la regim sărac în fier - 11,34 p < 0,001

aldolazei și glucozo-6-fosfat dehidrogenazei la animalele ținute la regim sărac în fier. Creșterea aldolazei serice a fost arătată în neoplasme când are loc de asemenea o intensificare a proceselor glicolitice.

Faptul că la animalele tratate cu sirop activitatea aldolazei și glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei s-a menținut la valori normale demonstrează că siropul cu Fe II și acid ascorbic prin contribuția la sinteza hemoglobinei, transportul oxigenului la țesuturi a avut loc în cantitate suficientă și nu a fost necesară o creștere a activității enzimelor implicate în glicoliza sau în oxidarea directă a glucozei.

Menționăm că valoarea medie găsită pentru activitatea aldolazei serice la cobai este de $\frac{1}{2}$ din valoarea menționată în literatura de specialitate: 14,3 mU/ml față de 31,2 mU/ml (1).

Bibliografie

1. *Bergmeyer H. U.*: Methoden der enzymatischen Analyse. Academic Verlag, Berlin, 1970, vol. I, 391, 52, 56, vol. II, 1057; 2. *Lehninger A. H.*: Biochemistry. Worth Publishers Inc. 1980, 320; 3. *Sibley J. A., Lehninger A. H.*: J. nat. Cancer Inst. (1949), 9, 303; 4. *Amelung D.*: Diagnostical enzymatic al bolilor interne. Ed. medicală, București, 1965, 141; 5. *Veveva V.*: Fiziopatologia și clinica fierului. Ed. medicală, București, 1978, 165; 6. *Symes A. L., Missala K., Sorkes T. L.*: Science (1971), 147, 153; 7. *Bota V., Kovács I., Oșan A., Máthé I., Țambrea M.*: Cercetări asupra activității catalazei și glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei în anemia feriprivă experimentală la cobai. Lucrare prezentată la Congresul Național de Farmacie, București, 1979.

Sosit la redacție: 22 ianuarie 1981

RESEARCHES ON THE ACTIVITY OF SERUM AND HEPATIC ALDOLASE IN EXPERIMENTAL IRON-DEFICIENCY ANAEMIA OG GUINEA PIGS

The determinations of the serum and hepatic aldolase in guinea pigs having had a diet poor in iron showed an increasing activity of serum aldolase. The administration of a syrup enriched with Fe II and ascorbic acid maintained the activity of serum aldolase at normal values.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Fizikai-Kémiai Tanszék
(vezető: dr. Goina Teodor egyetemi tanár, vegyész doktor),
Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék (vezető: dr. Rocsin Mircea egyetemi előadótanár,
gyógyszerész doktor)

A GUAJAKOL ÉS A KÁLIUM-GUAJAKOLSZULFONÁT POLAROGRFÁIÁS MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI VIZSGÁLATA

Tökés B., Fülöp L., Kocsis R. Mária

A guajakol és a kálium-guajakolszulfonát (Tiokol), enyhe hatású anti-szeptikumok és expektoránsok, a IX. Román Gyógyszerkönyvben is hivatalos szerek maradtak (1), így fizikai-kémiai vizsgálatuk nem vesztett időszerűségéből. Jelenleg a guajakol mennyiségi meghatározására hivatalos módszer nem ismeretes. A tiokol, valamint a tiokoltartalmú szirupok esetében a Gyógyszerkönyv nehézkes és kevéssé pontos gravimetriás eljárást ír elő.

Dolgozatunkban egy új, pontosabb módszert ajánlunk ezeknek az anyagoknak minőségi és mennyiségi elemzésére és szerkezeti vizsgálatára.

A módszer azon a felismerésen alapszik, hogy az aromás gyűrű könnyen merkurálható és a keletkezett higanyarilek C-Hg kötése polarográfias szempontból aktív, tehát analitikailag hasznosítható (2, 3).

Módszer

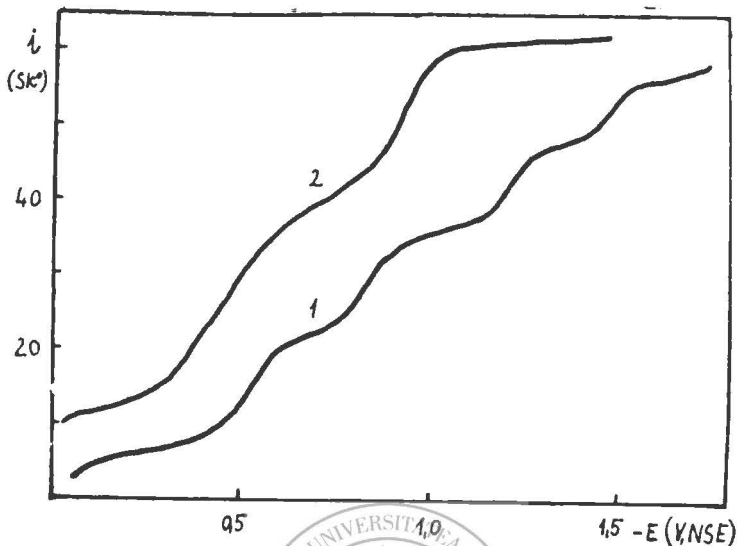
A higanyguajakol-acetátot és a higanytiokol-acetátot a kiinduló anyagok közvetlen merkurálásával előző dolgozatainkban már leírt eljárással állítottuk elő (3).

A polarográfias vizsgálatokat LP—60 és LP—7 e típusú készülékekkel végeztük. A mérőcella hőmérsékletét U—10 típusú termosztáttal $\pm 0,05$ °C pontossággal állandó értéken tartottuk. A csepegő higanyelektrod potenciálját $\text{Hg}|\text{Hg}_2\text{SO}_4, 1 \text{ N K}_2\text{SO}_4$ oldat összetételű viszonyelektrodra vonatkoztattuk. Alapoldatként 0,1 N, illetve 30⁰‰ ecetsav-oldatot használtunk, a polarográfias maximumot pedig 0,01⁰‰-os töménységű zselatinoldattal nyomtuk el.

Az oldott oxigént a vizsgálandó oldatokból tisztított metán 5 percig tartó átbuborékolatásával távolítottuk el.

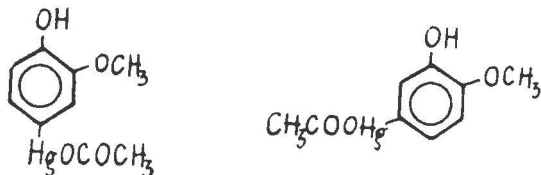
Eredmények

0,1 N ecetsavas alapoldatban a higanyguajakol-acetát négy, a higanytiokol-acetát két lépcsőt képez (1. ábra). Előző kísérleteinkből (3, 4, 5) és



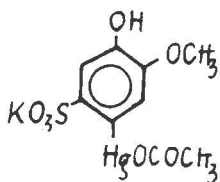
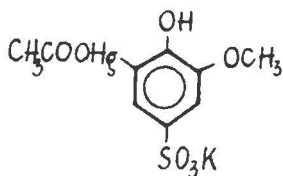
1. ábra: A higanyguajakol-acetát (1) és a higanytiokol-acetát (2) polarográfiás lépcsői 0,1 N ecetsavoldatban, $c = 5 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 293$ K.

a szakirodalomból (2) ismeretes, hogy a $RHgX$ típusú higanyorganikus vegyületek, polarográfiás viszonyok között két lépésben redukálódnak. A kísérleti adatok egybevételére arra utal, hogy a vizsgált oldat a higanyguajakol-acetát két izomér elegyét tartalmazza; az izomérek a C-Hg kötés helyzetében különböznek egymástól. A guajakol két szubsztituense (OH és OCH_3) hatásának mennyiségi figyelembevételével (6), valamint a szubsztituált aromás gyűrű, különböző helyzetű szénatomjainak egymástól eltérő jellegű és mértékű bázisossága, illetve a higanyion „soft” sav jellege alapján (7, 8) arra a következtetésre jutunk, hogy a merkurálás a 4., illetve az 5. helyzetben történik, azaz a vizsgált izomérek a következők:



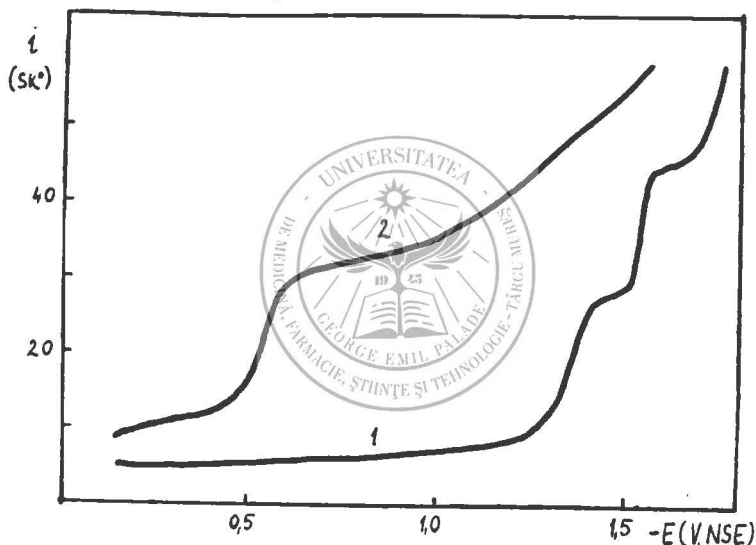
Ezt a következtetésünket alátámasztja az a tény is, hogy a higanyguajakol-acetát köztitermékéből nyert jóduajakolnak ugyancsak két, a fentiekkel megegyező helyzetekben szubsztituált izomérjét ismerik (9).

A higanytiokol-acetát esetében legalább két izomér képződése várható, mivel már a nem merkurált alapvegyületnek is két izomérje van. Az előzőekben vázolt gondolatmenet és adatok alapján ezek a következők:



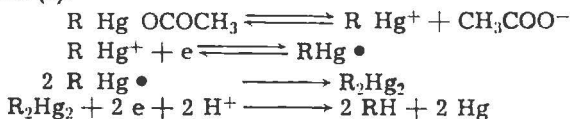
A kísérleti adatok arra utalnak, hogy az izomerek elektrokémiai szempontból nem különböznek lényegesen, s ezért a polarogrammon csak két lépcső észlelhető. Az első megnyúlt alakú hullám, feltehetően három közeli féllépcső-potenciálú lépcső egymásratevődéséből származik.

A mennyiségi analízis szempontjából jobban észlelhető lépcsőket kaptunk 30%-os ecetsav közegben, itt azonban az izomerek kevésbé meg-



2. ábra: A higanyguajakol-acetát (1) és a higanytiokol-acetát (2) polarográfiai lépcsői 30%-os ecetsavas oldatban.
 $c = 5 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 293$ K.

győző módon mutathatók ki (2. ábra). A kétlépcsős redukció mechanizmusa a következő (2):



Mindkét depolarizátor esetében a polarográfiai határáramok — Ilkovič egyenletének megfelelően — egyenes arányban változnak a koncentrációval, ami lehetővé teszi mennyiségi meghatározásukat. A higany-

guajakol-acetát esetében a két lépcsőnek megfelelő korrelációs egyenletek 10^{-4} – 10^{-2} M koncentráció határok között a következők:

($\langle i \rangle = \mu\text{A}$, $\langle c \rangle = \text{mM}$):

1. lépcső: $\bar{i}_h = (2,38 \pm 0,22) C - (3,9 \pm 1,6) \mu\text{A}$

$n = 5$; $r = 0,987$; $S = \pm 1,6 \mu\text{A}$

$C = 0,419 \bar{i}_h + 1,65 \text{ mM}$

2. lépcső: $\bar{i}_h = (1,85 \pm 0,14) C - (4,62 \pm 1,06) \mu\text{A}$

$n = 5$; $r = 0,991$; $S = \pm 1,00 \mu\text{A}$

$C = 0,541 \bar{i}_h + 1,49 \text{ mM}$

A félépcső-potenciálok ugyancsak függenek a koncentrációtól, ami az elektród folyamatok irreverzibilis jellegére utal.

Ez a függés, amelyet a minőségi elemzés során szem előtt kell tartani, a vizsgált koncentráció tartományban a következő:

1. lépcső: $E_{1/2} = -(0,746 \pm 0,068) - (0,647 \pm 0,079) \lg C \text{ V}$

$n = 5$; $r = -0,985$; $S_0 = 0,068 \text{ V}$

2. lépcső: $E_{1/2} = -(0,716 \pm 0,039) - (0,780 \pm 0,045) \lg C \text{ V}$

$n = 5$; $r = -0,997$; $S_0 = \pm 0,039 \text{ V}$

A transzportfolyamatok természetének eldöntésére tanulmányoztuk a higanyoszlop nyomásának hatását a határáramra. Az összarám tartalmagasság-függése a következő korrelációs egyenlettel írható le ($C = 5 \text{ mM}$):

$\lg \Sigma \bar{i}_h = (0,597 \pm 0,033) \lg h_{\text{Hg}} + (0,682 \pm 0,058)$

$n = 7$; $r = 0,992$; $S_0 = \pm 0,014$

$\Sigma \bar{i}_h = 4,81 \cdot h_{\text{Hg}}^{0,60}$

Mint látható a transzportfolyamatokban a diffúzió részaránya a döntő.

A higanytiokol-acetát mérhetőbb második lépcsőjének megfelelő regressziós egyenletei a következők:

$\bar{i}_h = (1,225 \pm 0,021) C - (0,079 \pm 0,093) \mu\text{A}$

$n = 6$; $r = 0,99994$; $S_0 = \pm 0,14 \mu\text{A}$

$C = 0,816 \bar{i}_h + 0,0796 \text{ mM}$

$\lg \bar{i}_h = (0,810 \pm 0,026) \lg h_{\text{Hg}} - (0,253 \pm 0,046)$

$n = 7$; $r = 0,997$; $S_0 = \pm 0,011$

$\bar{i}_h = 0,558 h_{\text{Hg}}^{0,81}$

$E_{1/2} = -(0,455 \pm 0,017) - (0,121 \pm 0,029) \lg C \text{ V}$

$n = 7$; $r = 0,997$; $S_0 = \pm 0,011$

A lineáris kapcsolat a határáram és a koncentráció között a higanytiokol-acetát esetében is kitűnő.

A transzportfolyamatban a diffúziós összetevő mellett egy jelentős adszorpciós komponens is megjelenik. Az elektródreakció ez esetben is irreverzibilis, habár a félépcső-potenciálok koncentráció függése nagymértékben különbözik: míg a higanyguajakol-acetát esetében a koncentrá-

ció tízszeres növekedése a féllépcső-potenciált 700—800 mV-tal tolja el a negatív értékek irányába, addig a higanytiokol-acetát megfelelő értéke mindössze kb. 120 mV.

Következtetések

1. A polarográfiás módszer lehetővé teszi a guajakol és a tiokol közvetett minőségi és mennyiségi meghatározását, a megfelelő higanyorganikus vegyület redukciója útján. A módszer pontossága megfelel a polarográfiában elfogadott követelményeknek (2—3 %-os relatív hiba).

Előnye a fenolok mennyiségi meghatározására általában alkalmazott Rupp-féle közvetett módszerrel (10) szemben, hogy kevesebb munkaszakaszt — tehát hibaforrást — tartalmaz, kivitelezése egyszerűbb és a mikromódszereknek megfelelő anyagmennyiségekkel dolgozik.

2. A polarográfiás adatok segítségével tanulmányozni lehetett a higanyzott guajakol és tiokol izomériáját. Ezek az izomerek más módszerekkel nehezen különböztethetők meg.

Irodalom

1. *** Farmacopeea Română, ed. IX. Ed. med., București, 1976;
2. Majranovszkij S. G.: Uszpekhi khimii (1976). 45, 604;
3. Albert L., Tökés B., Fülöp L.: Corelații între structura, parametrii polarografici și comportarea spectrală a unor derivați mercurorganici din clasa fenolilor. Sesiunea anuală a Centrului de cercetări medicale, Tîrgu Mureș, 23 apr. 1978;
4. Tökés B., Fülöp L., Kovács V.: Date privind determinarea polarografică, potențiometrică și cronopotentiometrică a ionilor Hg^{2+} sub formă de complexe acetonici. OTT közlemény, Gyógyszerészeti Szakosztály, Marosvásárhely, 1974. május 30;
5. Tökés B., Fülöp L.: Studiul cineticii și mecanismului reacției dintre ionii de Hg^{2+} și cetone și aplicațiile ei în scopuri analitice. OTT közleménye, Gyógyszerészeti Szakosztály, Marosvásárhely, 1977. május 11;
6. Hammett L. P.: Physical Organic Chemistry. Mc Graw-Hill Book Comp., New York, 1970;
7. Pearson P. G.: J. Amer. Chem. Soc. (1963), 85, 3533;
8. Klopman G., J. Amer. Chem. Soc. (1968), 90, 223.
9. Lebeau P., Janot M.: Traité de pharmacie chimique, vol. 2, Ed. Masson et C-ie. Paris, 1901;
10. Morait Gh.: Controlul analitic cantitativ al medicamentului. Ed. med., București, 1977, 508.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. január 16-án.

B. Tökés, L. Fülöp, Maria R. Kocsis

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE POLAROGRAPHIC ANALYSIS OF GUAIACOL AND POTASSIUM GUAIACOL SULFONATE

An indirect polarographic method was made for the qualitative and quantitative analysis of guaiacol and thiocol through the electroreduction of the corresponding organic compounds containing mercury. Studying the action of experimental factors, conclusions were drawn regarding the internal mechanism of the electrochemical processes discussed. The method has important advantages in comparison with those known from the special literature (e.g. Rupp's method) both as for the working technique and the accuracy of the determinations. The structural chemical parameters were also correlated with the polarographical ones, and thus, the authors succeeded in pointing out the isomers of the depolarizing agents investigated.

ACȚIUNEA ANTIHIPERTENSIVĂ A EXTRACTELOR DE LEONURUS QUINQUELOBATUS ȘI L. TURKESTANICUS

Elisabeta Răcz-Kotilla, G. Răcz, Rozalia Bartha

Părțile aeriene de *Leonurus cardiaca* L. (Labiatae) sînt folosite în terapeutică datorită acțiunii lor sedative mai ales în acuze cardiace la nevrotici (4). Acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central a fost considerată de noi o particularitate farmacotaxonomică a familiei *Labiatae* (9), fiind urmărită experimental și la reprezentanți ai genului *Leonurus* (8).

Bazîndu-ne pe rezultatele obținute în cursul examinării efectului antihipertensiv la diferite produse vegetale (7, 10), am extins cercetările noastre asupra unor specii de *Leonurus*. În pofida discrepanțelor dintre rezultatele experimentale și valoarea terapeutică a agenților antihipertensivi (3), urmărirea acțiunii antihipertensive în model farmacodinamic este primul pas în fitoterapia experimentală și poate prezenta interes practic în cazul unui factor de siguranță (indice terapeutic) ridicat.

Material și metodă

1. Materia primă vegetală provine din Grădina de plante medicinale și aromatice I.M.F. Tirgu Mureș. S-au recoltat părțile aeriene ale speciilor: *Leonurus cardiaca* L., *L. quinquelobatus* Gilib. (sin.: *L. villosus* Desf.), *L. lanatus* (L.) Spr. și *L. turkestanicus* Krecz. et Kupr. Pentru a asigura reproductibilitatea rezultatelor, materia primă vegetală este reprezentată de ansamblul frunzelor de pe fiecare exemplar și fragmentele de tulpină cu inflorescențele (nu au intrat în componența probelor tulpinile mai groase, de sub nivelul inflorescențelor). Uscarea s-a făcut la temperatura de 35 °C.

2. Extractele primare au fost aduse la titrul de 1 ml = 1 g produs vegetal uscat. Extractele au fost izotonizate.

3. Ca animal de experiență s-a folosit cîinele narcotizat cu tiopental (Thiopentalum natrium, administrare intravenoasă în vena safenă, doza de 35 mg/kg corp). Tensiunea s-a înregistrat în aorta carotidiană ținînd cont de parametrul stabiliți de Blower și colab. (1). Rezultatele au fost exprimate prin factorul hipotensiv (f.h.) în accepțiunea noastră (5) folosînd pentru fiecare determinare 3 animale.

Acțiunea antihipertensivă a fost stabilită în urma administrării de levarterenol (Levarterenoli bitartras) în perfuzie continuă (10 micrograme/kg corp/minut) în condițiile stabilite de Dubey și colab. (2). Rezultatele înregistrate la cîte 3 animale s-au exprimat prin factorul antihipertensiv (f.a.h.).

4. Toxicitatea acută a fost determinată la șoareci albi, masculi, prin administrare intraperitoneală și citire după 24 ore, calcularea rezultatelor făcîndu-se după Farmacopeea Română, ediția a IX-a (1976).

Rezultate

Acțiunea hipotensivă poate fi pusă în evidență începînd cu doza de 50 mg/kg corp, așa cum rezultă din tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1
Acțiunea hipotensivă a extractelor de Leonurus

Specia	Doza mg/kg	Durata acțiunii (minute)	Factorul hipotensiv
L. cardiaca	50	1—2	1,02
	100	2—3	1,10
	150	5—8	1,35
	200	6—8	1,65
L. quinquelobatus	50	5—6	1,15
	100	5—6	1,45
	150	10—15	2,25
	200	15—20	2,80
L. lanatus	50	1—2	1,00
	100	1—2	1,08
	150	3—4	1,25
	200	5—6	1,25
L. turkestanicus	50	5—6	1,25
	100	6—8	1,75
	150	10—15	2,80
	200	15—20	3,30

Acțiunea antihipertensivă față de levarterenol se instalează de asemenea începînd cu doza de 50 mg/kg corp, conform datelor cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Acțiunea antihipertensivă față de levarterenol a extractelor de Leonurus

Specia	Doza mg/kg	Durata acțiunii (minute)	Factorul hipotensiv
L. cardiaca	50	2—3	1,02
	100	2—3	0,98
	150	5—6	1,20
	200	5—10	1,85
L. quinquelobatus	50	9—10	1,20
	100	10—12	1,45
	150	15—20	2,10
	200	20—22	2,65
L. lanatus	50	1—2	1,00
	100	1—2	1,02
	150	2—3	1,10
	200	2—2	1,08
L. turkestanicus	50	8—10	1,25
	100	10—12	1,65
	150	12—15	2,30
	200	20—25	2,85

Între efectul hipotensiv și respectiv antihipertensiv (tabelele nr. 1 și 2) și doza letală există un raport direct, așa cum rezultă din tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Doza letală (șoareci, intraperitoneal, 24 ore, mg/kg corp)

Specia	DL ₀	DL ₅₀	DL ₁₀₀
<i>L. cardiaca</i>	8000	15600	20000
<i>L. quinquelobatus</i>	4000	10800	16000
<i>L. lanatus</i>	10000	18400	26000
<i>L. turkestanicus</i>	4000	11200	14000

Concluzii

Acțiunea hipotensivă și respectiv antihipertensivă este pronunțată la speciile *Leonurus turkestanicus* Krecz. et Kupr. și *L. quinquelobatus* Gilib. În doza de 150 mg/corp (intravenos) factorii hipotensivi (f.h. = 2,80, respectiv 2,25) și factorii antihipertensivi (f.a.h. = 2,30, respectiv 2,10), precum și durata acțiunii (10—20 minute) sînt suficient de pronunțate pentru a putea prezenta interes terapeutic. Factorul de siguranță calculat din raportul dintre doza letală 50% și doza eficientă 100% este de 72—74.

Avînd în vedere că atît acțiunea sedativă descrisă anterior (8), cît și cea hipotensivă-antihipertensivă stabilite în prezenta lucrare sînt semnificativ mai puternice la *L. quinquelobatus* Gilib. în comparație cu *L. cardiaca* L. considerăm că cei doi taxoni din flora noastră spontană pot fi acceptați ca specii distincte.

Bibliografie

- Blower P. R., Poyser R. H., Robertson M. I.: *J. Pharm. Pharmac.* (1976) 28, 437; 2. Dubey M., Verma V. K., Shanker K., Sinha J. N., Bhargava K. P., Kishor K.: *Pharmazie* (1978) 33, 640; 3. Gross F., (Ed.): *Antihypertensive Agents*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1977; 4. Rácz G.: *Farmacia* (1959) 7, 387; 5. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Zágoni E.: *Progress in the Field of Plant Drugs*, Poznan, 1970, 49; 6. Rácz-Kotilla E.: *Herba Hungarica* (1975) 14, 58; 7. Rácz-Kotilla E., Darabont E., Józsa J., Rácz G.: *Note botanice* (1979) 15, 77; 8. Rácz-Kotilla E., Rácz G., Bartha R., Józsa J.: *Note botanice* (1980) 16, 74; 9. Rácz-Kotilla E., Rácz G., Józsa J.: *Acta Horticulturae* (1980) 96, 49; 10. Rácz-Kotilla E., Rácz G., Zágoni E. în „Comunicări prezentate la primul simpozion al medicamentului românesc“, Editura medicală, București, 1979, 627.

Sosit la redacție: 23 februarie 1981

Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz, Rozalia Bartha

ANTIHYPERTENSIVE ACTION OF LEONURUS QUINQUELOBATUS AND L. TURKESTANICUS EXTRACTS

The action of the fluid extracts (1 ml = 1 g dry vegetal substance) has been determined in dogs before and after intravenous Norepinephrine administration. The acute toxicity has been determined in mice by intraperitoneal administration (recorded after 24 hours).

Out of the four species investigated: *Leonurus quinquelobatus* Gilib., *L. turkestanicus* Krecz. et Kupr., *L. cardiaca* L. and *L. lanatus* (L.) Spr. the first two have antihypertensive action beginning with the dose of 50 mg/kg body weight. In the 150 mg/kg dose the antihypertensive factor is 2.10–2.30 antagonizing the pressor effect of Norepinephrine given intravenously in continuous perfusion (10 microgrammes/kg body weight minute).

The 50% lethal dose in the two species is $LD_{50} = 10800$ mg and 11200 mg/kg body weight, respectively. The safety factor calculated from the ratio between the 50% lethal dose and the effective 100% dose is 73 ± 1 .

Disciplina de morfopatologie (cond.: conf. dr. G. Simu, doctor in medicină)
a I.M.F. din Tirgu Mureş

DIAGNOSTICUL MICROSCOPIC ŞI SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A LIMFOAMELOR NODULARE

G. Simu, A. Fazekas, I. Gábos, L. Vojth, Niculina Tănăsescu,
Eugenia Onea

Una din contribuțiile capitale ale anatomiei patologice la progresul general al patologiei în ultimii ani este concepția după care tumorile maligne ale țesuturilor limfactice, *limfoamele maligne*, reprezintă forme particulare de neoplazii. Ele sînt expresia unor reacții imune prelungite blocate într-un anumit stadiu al desfășurării lor, rezultatul escaladării proliferării celulare caracteristice reacției imune într-o proliferare neoplazică. De aici denumirea de *procese limfoproliferative* sau *imunoproliferative* propusă de Lukes și Collins (1974) pentru aceste leziuni.

Concomitent au fost imaginate noi clasificări care punînd în acord terminologia anatomopatologică cu rezultatele cercetărilor moderne de imunologie, au reușit să dea o caracterizare mai diferențiată a diferitelor forme de limfom, fapt cu deosebită importanță prognostică și terapeutică. În acest sens se remarcă în special clasificările lui Rappaport (1966), Lukes și Collins (1974) sau Lennert (1975) pentru limfoamele comune, ne Hodgkiniene și clasificarea lui Lukes și Butler (1966) în modificarea comitetului de nomenclatură din Rye (1966) pentru limfoamele Hodgkin.

În cazul limfoamelor comune, în special Rappaport (1966) a subliniat importanța surprinderii lor într-un stadiu nodular, cînd proliferarea neoplazică nu interesează decît parțial structura organului limfoid. Acest stadiu implică o leziune timpurie și care evoluează mai lent, presupunînd implicit un prognostic mai favorabil și un tratament mai blind. Deși foarte probabil un stadiu obligator de debut al oricărui limfom, aspectul nodular, nu este surprins în formele de limfom cu evoluție rapidă, fiind excepțional, de exemplu la copii. Deși reprezintă și o variantă a tipului cu predominanță limfocitară de limfom Hodgkin, nu se atribuie o semnificație deosebită formei nodulare a acestui limfom (Kaplan, 1980).

Importanța practică a recunoașterii limfoamelor nodulare ne-a determinat să studiem mai atent condițiile tehnice optime și criteriile microscopice cele mai adecvate stabilirii diagnosticului acestor leziuni.

Material și metodă

Din materialul examinat în laboratorul nostru în ultimii 3 ani s-au reținut 124 cazuri în care s-a stabilit diagnosticul de limfom malign pe piese fixate în formol neutru 12 % sau lichid Herovici (alcool 96 % 65 ml, cloroform 20 ml, formol concentrat 10 ml, acid acetic 5 ml) și colorate, după includere în parafină și secționare, cu hematoxilina-eozină, tricrom van Gieson pentru fibre conjunctive, impregnare argentică Gömöri pentru fibre reticulare, verde metil-pironină Brachet pentru acizi nucleici și Hotchkiss-Mac Manus PAS pentru mucopolizaharide neutre.

Rezultate

Utilizarea metodologiei menționate a permis stabilirea diagnosticului de *limfom comun* în 63 cazuri, care au prezentat următoarele tipuri microscopice în ce privește extensiunea leziunilor, ca și natura sau gradul de diferențiere ale celulelor neoplazice, în conformitate cu criteriile lui Rappaport (*Rappaport*, 1966; *Nathwani* și colab., 1978):

Limfoame nodulare	11
limfocitare (aparent) bine diferențiate	2
limfocitare puțin diferențiate	9
histiocitare	—
mixte	—
Limfoame difuze	52
limfocitare bine diferențiate	10
limfocitare puțin diferențiate	27
histiocitare	13
mixte	2

Discuții

Experiența acumulată cu ocazia studiului acestor cazuri permite recomandarea următoarelor condiții tehnice și criterii de diagnostic microscopic al limfoamelor nodulare:

1. *Condiții tehnice.* În cazurile curente de hipertrofii limfoganglionare se recomandă recoltarea, pe cât posibil, a unui ganglion cervical, integral, cu capsula intactă. O fixare de calitate se obține prin utilizarea lichidului Herovici timp de 24—48 ore. Este bine ca introducerea în fixator să fie precedată de secționarea piesei în sens longitudinal și executarea de amprente și frotiuri care se vor colora cu May-Grünwald-Giemsa.

O informație convenabilă se obține prin colorarea secțiunilor cu hematoxilina-eozină, tricrom van Gieson, impregnare argentică Gömöri, verde metil-pironină Brachet și Hotchkiss-Mac Manus PAS, fiecare din aceste metode avându-și importanța în stabilirea diagnosticului pozitiv și diferențial, ca și în tipizarea corectă a limfomului nodular.

2. *Criterii de diagnostic microscopic.* Diagnosticul de limfom nodular este stabilit în cazul unei proliferări celulare nodulare de cele mai multe ori evident atipică care tinde să șteargă structura normală a limfoganglionului, structură care mai persistă însă în unele porțiuni, mai ales în medulară. Proliferarea se face în majoritatea cazurilor pe seama foliculilor

limfatici care cresc în dimensiuni și se extind în regiunea subcorticală și medulară, devenind mai numeroși, de forme și dimensiuni variate și prezentând evidente tendințe de confluență. Este caracteristică subțierea și dispariția coroanei de limfocite adulte care delimitează în mod normal periferia foliculilor.

Sinusul cortical este obliterat în cea mai mare parte sau complet de expansiunea acestei proliferări, care poate infiltra și depăși capsula; mai rar, invazia țesuturilor pericapsulare produce apariția de noduli extracapsulari. Este foarte caracteristică dislocarea și fragmentarea rețelei de reticulină la nivelul nodulilor, cu condensarea ei la periferia lor; rețeaua de reticulină continuă însă să deseneze sistemul de capilare limfatice din zonele încă indemne, demonstrând caracterul nodular al leziunii.

Natura neoplazică a celulelor care formează nodulii, reiese din prezența atipiilor citologice din majoritatea cazurilor, în special din caracterul atipic al mitozelor. În alte cazuri, tocmai caracterul monomorf al proliferării atrage atenția asupra naturii leziunii. Este foarte caracteristică, de asemenea, lipsa figurilor de fagocitoză la nivelul nodulilor, aspect constant întâlnit în limfadenite.

În funcție de particularitățile citologice ale elementelor proliferate se apreciază natura limfocitară, histiocitară sau mixtă a limfomului nodular, care condiționează într-o măsură importantă evoluția acestei leziuni relativ mai benigne. Merită de remarcat faptul că, spre deosebire de clasificarea originală a lui *Rappaport* (1966) care recunoștea existența unei forme nodulare cu caracter limfocitar bine diferențiat, se consideră astăzi că toate formele nodulare limfocitare au un caracter puțin diferențiat, ceea ce nu contrazice prognosticul mai favorabil; formele aparent bine diferențiate sînt constituite de fapt dintr-o proliferare de celule cu dimensiuni identice cu cele ale limfocitelor normale sau puțin mai mari, dar prezentînd nuclei atipici, de formă neregulată, incizați, zbîrciți, cu cromatină neregulată. Întrucît această problemă nu este definitiv rezolvată, am utilizat termenul de limfom nodular limfocitar aparent bine diferențiat în 2 cazuri în care gradul înalt de diferențiere a celulelor neoplazice a fost confirmat de evoluția favorabilă (lipsa semnelor de recidivă după 3 ani de la tratament). Am fost reținuți în identificarea formei histiocitare sugestionate de faptul că determinările histioenzimatice și imunologice indică această formă ca fiind mult mai rară.

3. *Diagnosticul diferențial* trebuie făcut în primul rînd cu limfadenitele subacute și cronice de natură variată, infecțioasă (rujeolă, herpes, monocitoză) sau parazitară (toxoplasmoză) și imunoalergică (reacții postvaccinale, diferite medicamente), caracterizate prin hiperplazie limfocitară difuză cu hipertrofia centrilor germinali și anumită tendință de ștergere a structurii limfoganglionare; conservarea arhitecturii reticuline este un element esențial de diagnostic. În cazurile dificile, am urmat totdeauna sugestia lui *Ackerman* (1964) de a amîna cu cîteva luni stabilirea diagnosticului ferm de malignitate, această amînare în instituirea tratamentului nemodificînd esențial evoluția dar evitînd supunerea unui inocent tratamentului agresiv al limfomului (deși astăzi se știe că diagnosticul de limfom nodular are un prognostic relativ mai favorabil și necesită un tratament mai blînd).

Identificarea unor forme particulare de limfadenită, cum sînt limfadenitele cronice cu histiocitoză sinusală sau cu reacție epitelioidă și cele plasmocitare, ca și a leziunilor situate la limita dintre reacția imună și limfomul malign, numite în ultimul timp de *Lennert* și colab. (1979) pre-limfoame, cum sînt limfadenita angioimunoblastică (limfogranulomatoza X), limfadenita angiofoliculară Castleman (hamartomul limfoid), diferitele forme de boală cu lanțuri grele de imunoglobuline, leziunile limfoepiteli-iale de glandă salivară, lacrimală sau tiroidă trebuie de asemenea avută în vedere.

4. *Importanța practică a diagnosticului de limfom nodular* este subliniată de mai multe observații care arată supraviețuirea mai îndelungată, uneori vindecare, ca și intervale mai lungi lipsite de recidivă după aplicarea tratamentului (*Jones* și colab. 1973; *Quazi* și colab., 1976; *Mandard* și colab., 1977); chiar și persistența unor zone nodulare pe lângă cele difuze poate fi asociată cu o evoluție mai favorabilă (*Warnke* și colab., 1977). Sînt sugestive datele recente furnizate de *Gattiker* și colab. (1980) după care în 12% din limfoamele nodulare s-au observat remisiuni spontane, în contrast cu mai puțin de 3% în cazul limfoamelor difuze.

Evoluția este condiționată de tipul citologic al limfomului nodular. Formele limfocitare și chiar cele mixte (multe din ele probabil forme limfocitare pleomorfe) au o evoluție sensibil mai favorabilă decît cele difuze; în formele histiocitare evoluția se menține gravă, dar întrucîtva mai lentă decît în corespondentele difuze. Implicit, tratamentul necesitat de formele nodulare este mai puțin agresiv (*Rosenberg*, 1979). Toate aceste considerații subliniază importanța diagnosticului microscopic corect al acestor leziuni, care, printr-o executare mai timpurie a biopsiei și prin perfecționarea anatomopatologului trebuie să fie făcut în aproape 50% din cazurile de limfom malign (44% pe materialul Centrului Medical al Universității Stanford publicat de *Jones* și colab., 1973, față de 17,5% pe materialul nostru).

Bibliografie

1. *Ackerman L. V.*: Surgical Pathology, C. V. Mosby, St. Louis. 1974;
2. *Gattiker H. H., Wiltshaw E., Galton D.A.G.*: Cancer (1980), 45, 2627;
3. *Jones S. E., Fuks Z., Bull M., Kadin M. E., Dorfman R., Kaplan H. S., Smithers D. W.*: Cancer (1973), 31, 806;
4. *Kaplan H. S.*: Cancer (1980), 45, 2439;
5. *Lennert K.*: Eur. Div. Int. Soc. Haem. Milan (1975), 31, 193;
6. *Lennert K., Knecht H., Burkert M.*: Verhandl. Deutschen Gesellschaft Path. (1979), 170;
7. *Lukes R. J., Butler J. J.*: Cancer Res. (1966), 26, 1063;
8. *Lukes R. J., Collins R. D.*: Cancer (1974), 34, 1488;
9. *Mandard A. M., Tanguy A., Vernhes J. C., Abbattucci J. S., Mandard J. C.*: Bul. Cancer (1977), 64, 347;
10. *Mann R. B., Jaffe E. S., Berard C.*: Am. J. Path. (1979), 94, 105;
11. *Tathwani B. N., Kim H., Rappaport N., Solomon J., Fox M.*: Cancer (1978), 41, 303;
12. *Quazi L. N., DeVita V. T., Kun L.*: Cancer (1976), 39, 481;
13. *Rappaport H.*: Tumors of the hematopoetic system. Armed Forces Inst. Path., Washington, 1966;
14. *Rosenberg A.*: New Engl. J. Med. (1979), 301, 924;
15. *Warnke R. A., Kim H., Fuks Z., Dorfman R. F.*: Cancer (1977), 40, 1221.

Sosit la redacție: 5 februarie 1981

MICROSCOPICAL DIAGNOSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF NODULAR LYMPHOMAS

The criteria for the microscopical diagnosis of nodular lymphomas, and — related to the biological significance of these lesions — the clinical, prognostic, as well as therapeutic implications resulting from the study of 11 such cases out of 63 cases of common malignant lymphomas are discussed.

The nodular lymphoma appears as an early form of the common diffuse lymphoma, having a more favourable prognosis and requiring a less aggressive therapy. Some technical conditions of collecting, processing and examination of the specimens are recommended.

Clinica medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Ducea, doctor în medicină)
din Tîrgu Mureş

VALOAREA ENDOSCOPIEI IN DIAGNOSTICUL CANCERULUI GASTRIC

L. Róna

Importanța studierii cancerului gastric este subliniată de faptul că atît pe plan mondial cît și în țara noastră această afecțiune ocupă primul loc în mortalitatea produsă de tumori maligne. La noi cancerul gastric formează circa 22% din mortalitatea produsă de cancer, cu mari variații geografice, cu incidență mare în unele părți ale județului nostru și a unor județe limitrofe.

Unica posibilitate terapeutică eficientă la ora actuală este cea chirurgicală. Radio- și polichemoterapia au o eficiență scăzută, paliativă, aplicabilă în cazuri inoperabile, cu metastaze sau recidive. În formele incipiente, localizate pe mucoasă-submucoasă, supraviețuirea minimă după intervenție este de cel puțin 5 ani, dar se cunosc și vindecări definitive. În formele constituite (vegetante, exulcerante și infiltrative), deși se cunosc cazuri rare de supraviețuire postoperatorie de mai mulți ani, procentajul cazurilor inoperabile este mare și supraviețuirea medie după intervenție nu depășește durata de 1—1,5 ani. Pe baza celor de mai sus este evident că atenția este îndreptată către efectuarea unui diagnostic cît mai exact și în faze cît mai precoce.

Pe lângă mijloacele diagnostice clasice, cum ar fi examenul radiologic și diferitele teste de laborator, în cursul ultimilor ani se aplică pe o scară din ce în ce mai largă fibrogastroscopia, asociată cu endobiopsia dirijată. Această metodă, bine tolerată de bolnavi, nu are practic contra-indicații, asigură explorarea întregului stomac de la cardie pînă la pilor, dă o imagine clară, înregistrabilă (foto) și asigură efectuarea biopsiilor țintite pentru examenul histopatologic.

În cursul ultimelor 20 de luni în serviciul de endoscopie din cadrul Clinicii medicale nr. 1 Tîrgu Mureş am efectuat un număr de 234 de fibrogastroscopii pentru suspiciune de cancer gastric, număr care formează aproape o treime din totalul endoscoپیilor superioare efectuate în această perioadă. Bolnavii examinați provin din secțiile de interne și de chirurgie,

policlinicii, dispensare de întreprindere din orașul nostru, precum și spitale orășenești din județ și alte județe limitrofe. Motivele examinării endoscopice au fost următoarele: a) buletin radiologic pozitiv pentru cancer (confirmare); b) buletin radiologic suspect pentru neoplasm, dar neconcludent; c) existența unui ulcer gastric, în vederea stabilirii benignității, respectiv malignității; d) existența unei suspiciuni clinice pe lângă un buletin radiologic negativ și e) endoscopie de urgență pentru stabilirea cauzei unei hemoragii digestive superioare.

Tabelul nr. 1
Fibrogastroscopii executate pentru suspiciunea de cancer gastric.
234 examinări (20 luni, 1979-1980)

Motivul fibrogastroscopiei	Nr. caz	Endoscopie			
		CC confirmat		CC infirmat	
		Nr. caz	%	Nr. caz	%
Rtg. cc. gastric (pentru confirmare)	58	45	77,6	13	22,4
Rtg. suspect cc. gastric (neconcludent)	38	18	47,4	20	52,6
Rtg. ulcer gastric (benign? malign?)	32	7	21,9	25	78,1
Suspiciune clinică rtg. negativ	21	14	66,6	7	33,4
Endoscopie de urgență (pentru hemoragie digestivă superioară)	85	7	8,2	78	81,8
Total	234	91	38,8	143	61,2

Existența cancerului gastric a fost confirmată la un număr de 91 de bolnavi (38,8% din cazuri). Așa după cum reiese din datele incluse în tabelul nr. 1, fibrogastroscopia cu biopsie țintită are o eficiență mare, înregistrând în mod decisiv examenul radiologic, absolut necesar și util înaintea unei explorări endoscopice, furnizând date importante din punct de vedere al concentrării atenției asupra anumitelor părți suspecte ale stomacului.

Posibilitățile de eroare ale examinărilor endoscopice efectuate de noi sînt: cancerul gastric a fost infirmat intraoperator în 2 cazuri (2,9%), într-un caz fiind vorba de un polip benign, iar într-un alt caz de un ulcer gastric benign, doar cu semne de metaplazie intestinală. Din totalul de 25 de ulcere considerate de noi benigne, intraoperator 2 cazuri s-au confirmat ca fiind maligne. În privința coeficientului de eroare endoscopică în cazurile considerate de noi drept negative nu ne putem pronunța încă în momentul de față, observația lor clinică fiind încă în curs, desigur în majoritatea lor lipsa cancerului gastric a fost deja confirmată clinic și sau intraoperator.

Cauzele eșecului endoscopic, care procentual este destul de mic, dar totuși existent, se poate explica prin: numărul insuficient de biopsii efectuate, recoltarea biopsiei dintr-un loc neadecvat, de exemplu din țesut necrotic, lipsă de experiență, respectiv greșeli în prelucrarea și evaluarea histopatologică.

În cazurile diagnosticate de noi predomină ca frecvență localizarea antrală a cancerului, urmată de localizarea pe corp, fornix-cardie și bont gastric. Morfopatologic pe primul loc se situează ca frecvență formele vegetante, urmate de cele exulcerate, infiltrative și limfoame. Forma incipientă de cancer, cu localizare pe mucoasă-submucoasă, a fost găsită de

noi doar într-un procentaj de 3,4% (3 cazuri). Acest fenomen regretabil se explică prin faptul că în marea majoritate a cazurilor formele de debut nu ajung la specialiști în fază utilă.

Care ar fi posibilitățile de schimbare a acestei situații? Examinări de depistare în masă, anuale, la bărbați peste vârsta de 50 de ani, dar după cum arată experiențele făcute în alte țări ele sînt practic irealizabile. Rămîn în schimb alte două posibilități practicabile și anume:

1. Dispensarizarea și controlul periodic al persoanelor cu „risc mare” pentru cancer gastric, ca: polipul gastric, atrofia gastrică cu metaplasie intestinală, bolnavii cu anemie Biermeriană, ulcerul gastric, grupa sanguină A II cu antecedente familiale pozitive și stomacul rezecat după 10 ani de la intervenție. Bolnavii cu astfel de leziuni, descoperite de noi, sînt urmăriți periodic prin examene endoscopice; numărul lor este însă prea mic față de incidența reală a acestor leziuni.

2. O altă posibilitate ar fi dată de efectuarea examenului radiologic și endoscopic la toate persoanele peste vârsta de 50 de ani, cu acuze epigastrice care durează mai mult de 8—10 zile.

Schema organizatorică, necesară pentru realizarea acestor deziderate ar fi: prima treaptă: circumscripția medicală + dispensarul de întreprindere; treapta a doua: policlinica județeană sau orașenească cu cabinet de gastroenterologie; treapta a treia: spitalul județean sau clinica universitară — cu posibilități de endoscopie.

Concluzii

1. Fibrogastroscoopia cu endobiopsie dirijată este o metodă diagnostică valoroasă în cancerul gastric.

2. Metoda întregeste în mod armonios metodele de investigație clasice.

3. Posibilitățile de eroare sînt mai mici decît cele obținute prin metodele clasice de examinare.

4. Este o metodă bine suportată de bolnavi, practic fără contraindicații.

5. În materialul clinic obținut formele incipiente de cancer gastric se depistează într-un procentaj mic, 3,4%.

6. Depistarea în timp util a formelor incipiente în procentaj mai mare ar fi posibilă: a) prin dispensarizarea și controlul periodic al persoanelor cu „risc mare”; b) prin endoscopie precoce la persoanele peste vârsta de 50 de ani, care prezintă acuze gastrice cu o durată de peste 8—10 zile.

Bibliografie

1. Gheorghiescu B.: Viața medicală (1979), 6, 14; 2. Demling L., Ottenjam H.: Endoscopy (1978), 1, 1; 3. Oproiu A., Oproiu C.: Valoarea endobiopsiei în diagnosticul cancerului gastric. Lucrare prezentată la simpozionul „Metode noi de investigație în gastroenterologie” Tîrgu Mureș, 24 octombrie 1980; 4. Ottenjam H., Classen M.: Gastroenterologische Endoskopie, Enke Verlag, Stuttgart, 1979; 5. Róna L.: Valoarea endoscopiei de urgență în diagnosticul hemoragiilor digestive superioare. Lucrare prezentată la simpozionul „Metode noi de investigații în gastroenterologie” Tîrgu Mureș, 24 octombrie 1980; 6. Stanciu C.: Gastroenterologie practică. Ed. Junimea, Iași, 1976, 76.

Sosit la redacție: 30 ianuarie 1981

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Parazitológiai Tanszék
(vezető: dr. Fazakas Béla egyetemi előadótanár, az orvostudományok doktora),
Fertőző Betegségek Klinikája (vezető: dr. Kasza László egyetemi előadótanár,
az orvostudományok doktora)

A LAMBLIASIS KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS MEGFIGYELÉSEINK

Fazakas B., Kerestély J.

A marosvásárhelyi Fertőző Betegségek Klinikája mellett működő parazitológiai osztályon 1961 és 1980 között 96.391 beteget kezeltünk. Ezek közül 10.560 bentfekvő, a többi 85.831 járóbeteg volt. E sok beteg kezelése során olyan tapasztalatokat szereztünk, amelyeket érdemesnek tartunk továbbadni.

A 10.560 beutalt beteg közül 5.942-nek, tehát a betegek 56⁰/₀-ának lambliasisa volt. Az 5.942 lambliasisos beteg közül 1.101-nél a GIARDIA LAMBLIA fertőzés mellett más élősködő által okozott fertőzést is találtunk (ascaris, oxiuris, trichuris, taenia, strongyloides, hymenolepis stb.); 871 betegnél a lamblías fertőzésen kívül egy jól elhatárolható kórkép is szerepelt (heveny vírushepatitis, bacilláris eredetű vérhas, heveny epehólyaggyulladás stb.) Tehát az 5.942 lambliasisos beteg közül 3.970-nél találtunk csak lamblías fertőzést. Ezt a csoportosítást azért hangsúlyozzuk, mert a betegek panaszai és a kezelési magatartásunk is így oszlott meg.

Közleményünkben csak az általunk alkalmazott kezelésről és az elért eredményekről szólnunk. Még mielőtt részleteznénk a kezelést, hangsúlyozzuk, hogy az utóbbi 10 évben lamblías betegeket csak akkor utaltunk a kórházba, ha járóbeteg rendelőn keresztül kivizsgáltuk a családtagokat is, hogy a kezelést az összes fertőzöttnél egyszerre végezhessük.

A kezelés eredményességéről úgy győződünk meg, hogy a kibocsátás után 6 hét múlva betegeinket visszahívtuk és náluk háromszor megvizsgáltuk a széletet (a cysta kimutatására) és a patkóbél váladékot (a vegetatív alakok végett). Dolgozatunkban csak azokról szólnunk, akik ezekre az ellenőrző vizsgálatokra jelentkeztek.

A lambliasis ellen az idők folyamán nagyon sok gyógyszert használtak, ezek közül számosat ma már nem alkalmazunk (arsen készítmények, carbason, salvarsan, neosalvarsan, stovarsol, bismut, kén, alumínium-acétat, tannin, methylenkék, gentiana ibolya, emetin, thymol, resorcin stb.). A legelső szerző, aki az atebtrin hatásosságáról tesz említést lambliasisban Galli Valerio volt (12). Vele egyidőben Martin és mtsai már úgy említik az atebrint, mint egyik leghatásosabb szert. Culberston (7) 1941-ben kísérletesen erősíti meg az atebtrin fajlagos hatását. Mások (Pershin és Novitskaya, majd Bemrick, 21,3) különböző atebtrin származékokat alkalmaznak.

Az atebtrin (synonima: chinacrin, mepacrin, acridin, metachin) egy biclorhidrát 2-meta-6 chloro-9 diethyl amino-pentil amino acridin. Sárga kristályos anyag, igen keserű ízű, amely 1:35 arányban oldódik vízben. A szer hatásmódját még ma sem ismerik pontosan. Sok szerző (Bagigalupo, Villamil, Martin, Vinnikov, 1, 16, 17, 26) úgy véli, hogy az atebtrin csak a vegetatív alakokra hat.

Cosar és *Julou* (6) 1959-ben alkalmazták először a metronidázolt protozoon fertőzésben. A metronidázol egy imidázol származék: (hidroxil-2-etil) 1-metil-2-nitro-5 imidazol. Először trichomoniasisban használták kiváló hatásfokkal, de széles körben alkalmazott gyógyszerrel szemben viszonylag rövid idő alatt rezisztens trichomonas törzsek alakultak ki. Már az 1960-as évek elején számos szerző azt tapasztalta (10, 15), hogy a trichomoniasis kezelésben használt metronidázol készítmények a lamblías fertőzésekben is jó eredménnyel adhatók. *Cosar* és *Julou* (6) tisztázták a szer toxicitását, megállapítva, hogy a DL_{50} 4,30 g/kg. Giardiásisban a metronidázol kúra 5—10 napos, gyermekek adagja 15—20 mg/kg, felnőtteknek 2—3×250 mg/die.

A metronidázolt követően számos rokonvegyület, elsősorban a metronidázol-izomerek: tinidazol, nimarozol, ornidazol stb., bizonyult hatásos antiparazitikumnak (*Fasigyn*, *Tinigyn*, *Simplotan*, *Tiberal*, *Acterol forte*). Ezek előnye, hogy egy adagban alkalmazva, hatásfokuk megfelel a kúraszerűen adagolható metronidázol hatásfokának.

Mi 5.942 lamblías beteget kezeltünk, ezek közül 4.907 jelent meg az ellenőrző vizsgálatokon, s így ezeknél tudtuk kiértékelni a kezelés hatásosságát. Kezelési módszereink a következők voltak: 1. a betegek egy része 5 napon keresztül atebrint kapott 0,015 g/kg-ként, maximális 0,30 g-os napi adagban; 2. a betegek másik csoportjánál megszakításos módszert alkalmaztunk, másodnaponként atebrint kaptak, az előbbi adagban, a közbeeső napokon pedig metronidázolt adagoltunk (0,02 g/kg, maximálisan 1 g/die); 3. betegeink harmadik csoportja 6—8 napig kapott metronidázolt; 4. egy másik betegcsoport *Fasigyn* vagy *Tinigyn*-ből 3 napig 2 g-ot kapott naponta, a gyermekek pedig 0,04 g/kg-ot; 5. egy kisszámú beteg 10 napon keresztül Paludrint kapott 0,02 g/kg-ra. Ezen az oki kezelésen kívül a betegek gombaölőszereket (*Stamicin*) is kaptak és más tüneti kezelésben is részesültek: trifermentet, acidopepszt és vitaminokat kaptak. Eredményeinket az 1. táblázatban összegeztük.

1. táblázat

Alkalmazott kezelés	Kezelt betegek száma	Ellenőrzésre jelentkezett betegek száma	Kezelés hatásossága			
			Eredménytelen		Hatásos	
			Absz. sz.	%	Absz. sz.	%
Atebrin	2012	1680	320	19,04	1360	80,96
Atebrin és metronidázol	1420	1102	98	8,89	1004	91,11
Metronidázol	2130	1820	172	9,45	1648	90,55
<i>Fasigyn</i> vagy <i>Tinigyn</i>	340	270	7	2,96	263	97,04
Paludrin	40	35	16	45,71	19	54,29
Összesen	5942	4907	613	—	4294	—

Az atebrin kezelés eredményességét tekintve az irodalmi adatok elentmondóak. *Schneider* (24) 55—70 %-os, *Wright* és *mtsai* (27) 91⁰/₀-os gyógyulási arányszámot közölnek. Mi 5 napos folyamatos kezeléssel 80,96⁰/₀-os gyógyulást észleltünk. Megszakításos módszerünk eredményei nagyjából azonosak az irodalmi adatokkal (15,19), azaz 91,11⁰/₀-os. Az ateb-

rinnel kezelt betegek 20%-ánál mellékhatásokat (étvágytalanság, hányinger, hányás, fejfájás, szédülés) észleltünk.

A metronidázollal 90,55%-os gyógyulást értünk el. Hasonló eredményekről számol be számos szerző (8, 15, 22, 27). *Bassily* (2) és *mtsai* kiemelik a mellékhatások teljes hiányát. *Lengyel Anna* és *Jankó Mária* (14) a metronidázollal 97,2%-os hatásfokot értek el. Megjegyezzük, hogy az általunk közölt 90,55%-os eredmény átlagérték, 20 évre visszamenőleg. Megfigyeléseink szerint az utóbbi években egyre több a metronidázol resistens lamblia törzs.

A tinidazol, megjelenése után rövidesen, használni kezdték a lamblialis ellen is. *Jokipiü* és *mtsai* (13), *Lengyel Anna* (14) és *Sawyer* és *mtsai* (23) főleg a metronidázollal szemben resistens esetekben alkalmazták eredményesen. Az általunk ismert adatok szerint, mellékhatásokról senki sem számolt be. Jelenleg mi azt a módszert alkalmazzuk, hogy először klaszszikus kezelést végzünk atabrinnel vagy metronidázollal és biztosító kezelésként adagoljuk a tinidazolt.

A lamblialis kezelésben az alábbi általános alapelveket hangsúlyozzuk. Minden fertőzött egyént kezelni kell, a klinikai tünetektől függetlenül. Vegyes parazitás fertőzések esetén először az ascaris vagy taenia fertőzést kezeljük, a többi parazitózisnál a lambliasist részesítjük előnyben. Heveny vírushepatitis és lamblialis együttes jelentkezésekor a lambliasist a lábadozás időszakában kezeljük. Hangsúlyozzuk a tüneti és oki kezelés kiegészítésének szükségességét. Általában minél hamarabb kell kezelni a lamblia fertőzést, addig, amíg csak működési zavarokat észlelünk.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. március 4-én.

Irodalom

1. *Bagigalupo A.D.A., Villamil C.F.*: Rev. Asoc. Med. Argentina (1956), 70, 207; 2. *Bassily S., Farid Z., Mikhail J. W., Kent D. C., Lehman J. S.*: J. trop. Med. Hyg. (1970), 73, 15; 3. *Bemrick W. J.*: J. Parasit. (1963), 49, 5, 819; 4. *Bouree P., Thulliez Ph., Cazin A.*: Congresul de parazitologie, Varsovia, 1978; 5. *Cavier R.*: Sem. Hôp. Paris (1960), 5, 399; 6. *Cosar C., Julou L.*: Ann. Inst. Pasteur (1959), 96, 238; 7. *Culberston J. T.*: J. Lab. clin. Med. (1941), 26, 1465; 8. *Darbon A., Portal A., Girier L., Pantin J., Leclaire C.*: Presse méd. (1962), 70, 15; 9. *Faur A., Butnaru M., Postolache V.*: Spitalul (1963), 76, 2, 133; 10. *Fazakas B., Kerestély J., Gyulai Anna*: Orvosi Szemle (1971), XVII, 3—4, 357; 11. *Fazakas B., Kerestély J., Tóth Mária*: Confătuirea „Enteroinfecții”, Tirnăveni, 1980; 12. *Galli Valerio B.*: Schweiz. Med. Wschr. (1937), 67, 1181; 13. *Jokipiü Liisa, Jokipiü A. M.*: J. Inf. Diseases (1979), 140, 984; 14. *Lengyel Anna, Jankó Mária*: Orv. Hetil. (1979), 120, 49, 2969; 15. *Lucian Otilia*: Lambliaza, Ed.: Acad. R.S.R. București, 1971; 16. *Martin C.*: J. Méd. Bordeaux (1962), 139, 12, 1766; 17. *Martin S. Wolfe*: R. from Comprehensive Therapy (1979), 5, 5, 7; 18. *Meyer E. A., Rădulescu S.*: Giardia and giardiasis, Oregon, 1978; 19. *Nitzulescu V., Gherman I., Popescu A. Feldioreanu T.*: Tratatamentul giardiiozei cu Fasigin. Kézirat, 1980; 20. *Panaiteanu D., Panaiteanu F.*: Microbiol. Parazit. Epidemiol. (1963), 8, 2, 159; 21. *Pershin G. N., Novitskaia N. A.*: Med. parazit. (1958), 2, 22; *Popescu Iași I.*: Pediatria (1962), 5, 443; 23. *Sawyer Ph., R. és mtsai*: Drugs (1976), 11, 423, id. 14; 24. *Schneider J.*:

Bull. Soc. Path. exot. (1961), 54, 1, 84; 25. Szorády I., Tápai T., Ember Magda: Gyermekgyógyászat (1967), 2, 214; 26. Vinnikov M. E.: Szov. med. (1949), 12, 18; 27. Wright S., Tomkins A. M., Ridley D. S.: Gut (1977), 18, 343.

B. Fazakas, J. Kerestély

OBSERVATIONS ON THE TREATMENT OF LAMBLIASIS

The authors treated 5942 cases of lambliasis between 1961 and 1980, and 4907 of them came to the check inspection, so the effectiveness of their treatment was appreciated. These patients were treated by five methods: 1. Atebrin, continuous administration for 5 days; 2. by a method of interruption the patients are given atebrin and metronidazol; 3. metronidazol administration for 6—8 days; 4. Fasigyn or Tinigyn therapy and 5. a small number of patients were treated with paludrine for 10 days. Fasigyn proved to be the most effective (97.04%), which was followed by the group with interruptions (91.11%). The result by paludrine was only as much as 54.29%. In addition to the detailed description of the above methods, the authors have mentioned a lot of principles they consider necessary to apply in infection with lambliasis in everyday practice.

Clinic of Cardiovascular Surgery (Head: lecturer Dr. R. Deac, M. D.)
Tirgu Mures

CARDIAC VALVE REPLACEMENT WITH PERICARDIAL XENOGRAFT *)

R. Deac, M. Liebhart, D. Bratu, S. Brădăsteanu, I. Benedek

Between May 1977 and May 1980 pericardial xenograft — Ionescu-Shiley valve — was used for cardiac valve replacement in 48 patients, 33 as single mitral, 8 as single aortic and 7 as mitral and aortic valve replacement. The procedures were done in hypothermic cardio-pulmonary by-pass at 25° C with cold cardioplegia for myocardial protection. During the valve insertion several precautions were taken — to match the valve size to LV dimensions, position the valve high up in the LA after suturing, use continuous suture to avoid entrapment of the prongs by isolated sutures and to place 2 prongs parallel to the outflow tract of the LV. There were 1 operative death due to myocardial failure and one hospital death with complications not related to the valve. The overall mortality was 4.1%. All 46 surviving patients were followed up from 1 to 37 months after the operation. There was no late mortality. The first 17 patients were off anticoagulants with 1 transient ischemic attack. 29 patients were anticoagulated for 6 weeks after the operation with Prothrombin depressant. No thrombo-embolic complications were noticed in this group. There was no instance of valve failure or valve dysfunction. One case had late endocarditis. In our group of patients the pericardial xenograft

* Presented at the 29th International Congress of European Society of Cardiovascular Surgery, Düsseldorf, 2—5 July, 1980

as cardiac valve replacement proved to meet the expected advantages—low valve related complications up to 34 months of follow-up.

Clinical material

From May 1977 to May 1980, 48 patients underwent cardiac valve replacement with Ionescu-Shiley pericardial xenograft^(1,2,3,4). There were 20 males and 28 females with age range of 20 to 56 years; 38 patients were class III (NYHA), 6 class IV and 4 class II. Mitral valve replacement vascular Surgery, Düsseldorf 2—5 July 1980. was required in 33 patients; 8 patients had isolated aortic valve replacement. Combined aortic-mitral valve replacement was required in 7 patients (Table 1). The common indications of tissue valve were applied for

Table 1

Heart valve replacement with Ionescu-Shiley pericardial Xenograft			
Valves replaced	No. of patients	Hospital deaths	Late death
Mitral	33	2	—
Aortic	8	—	—
Mitral & Aortic	7	—	—
TOTAL	48	2 (4.1 %)	

use of pericardial xenograft; contraindications for anticoagulant treatment, women at child bearing age, difficulties in the control of chronic anticoagulant treatment (patient unreliability, occupational hazard).

Operative Techniques

Standard cardio-pulmonary by-pass at 25°—30° C with disposable oxygenator was used with hemodilution, cold cardioplegia and local cooling for myocardial protection. The valves were rinsed thoroughly in saline with special care to remove the formaldehyde solution from the suturing skirt. During the valve insertion in mitral position few technical precautions were taken:

- match the valve size to annulus and LV dimensions,
- pull the valve up in LA following insertion,
- avoid entrapment of the prongs by using continuous suture,
- place two prongs astride to LV outlet.

For mitral valve replacement, as shown in table 2 the most common implantation diameter of the valve were 25 mm (14 patients) and 27 mm (21 patients). In 3 patients 29 mm valves were used; for aortic valve replacement — 21 mm and 23 mm (Table 2). For mitral valve replacement

Table 2
Ionescu-Shiley pericardial xenograft

Valve sizes	Implantation diameter (mm)				
	21	23	25	27	29
Mitral	—	—	14	21	3
Aortic	7	7	—	—	1
TOTAL	7	7	14	21	4

continuous suture was used in 31 cases, interrupted in 4 and mixed in 3 cases. For aortic valve replacement only interrupted sutures were employed (Table 3). Additional surgical procedures performed at the time of valve replacement are shown in table 4. After the operation, measures

Table 3
Ionescu-Shiley pericardial xenograft

Type of suture Valve replaced	Interrupted	Continuous	Mixed
Mitral	4	31	3
Aortic	15	—	—
TOTAL	19	31	3

Table 4
Additional surgical procedures performed at the time of valve replacement

Procedure	Mitral	Aortic
Tricuspid annuloplasty	4	—
Aortic valvuloplasty	1	—
Total correction Fallott's tetralogy	—	1
TOTAL	5	1

to obtain the optimum cardiac output were ensured as well as measures to maintain an adequate gas-exchange-ventilation, acid-base balance and fluid-electrolyte balance.

Results

In the group of 48 operated patients (Table 1) there was 1 operative death due to myocardial failure — patient with a thrombosed Björk-Shiley valve operated upon as an emergency after cardiac arrest and resuscitation. This death could not be related to any valve abnormality. One hospital death occurred 2 months after operation with complications not related to the valve itself (the integrity of the valve was confirmed at post-mortem examination). The hospital mortality was 4.1% (Table 1). All hospital survivors (46) were followed up from 1 to 37 months after the operation (mean follow-up 12.2 months): 404 patients/months for mitral valve replacement; 95 patients/months for aortic valve replacement and 75 patients/months for mitral and aortic valve replacement (Table 5). The majority of mitral patients were in class III before the operation (Table 6), and in class I after the operation. In the aortic group

Table 5
Follow-up of 46 hospital survivors

1 to 37 months (Mean 12.2 months)	
Valves replaced	Total months
Mitral	404
Aortic	95
Mitral & Aortic	75
TOTAL	574

Table 6

N.Y.H.A. classification

Class	Mitral		Aortic		Mitral & Aortic	
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.
I	—	25	—	8	—	3
II	1	5	3	—	—	4
III	28	1	4	—	6	—
IV	4	—	1	—	1	—
TOTAL	33	31	8	8	7	7

before the operation 3 patients were in class II, 4 patients in class III and 1 in class IV. After the operation all aortic patients were in class I. In double valve group, there were 6 patients in class III before operation and 1 in class IV; after the operation they were in class I and II. First 17 patients (15 mitrals, 13 in AF-atrial fibrillation; 1 aortic, 1 mitral and aortic) were not anticoagulated but under chronic Persantine and Aspirin treatment. There was 1 transient ischemic episode of lower limb in this first group. The following 27 patients (16 mitrals, 11 in AF; 7 aortics, 6 mitral and aortics-2 in AF) were on anticoagulants (Prothrombin depressant) for 6 weeks and chronic Aspirin and Persantine treatment. Two patients with double valve replacement were on chronic anticoagulant treatment for mechanical valves (BS) in mitral position. No thromboembolic complications occurred in the second group of 29 patients. No valve thrombosis occurred in the entire group of patients (Table 7). There was no instance of valve failure or dysfunction (Table 8). No paravalvular

Table 7

Embolism in 46 patients followed up for 574 months

Treatment	No. of patients	Emboli
Persantine & Aspirin	17	1 (M) Transient ischemic episode (lower limb)
Prothrombin depressant + Persantine + Aspirin for 6 weeks post op. long term	29 27 2	— — —
Absence of valve thrombosis		

Table 8

Complications in 48 patients with pericardial xenograft

Complication	Early	Late
Valve failure	—	—
Infective Endocarditis	1	—
Paravalvular Leak	—	—
Haemolysis	—	—

leaks were noticed. Two patients with apical systolic murmur were fully reinvestigated, but LV angiography showed competent mitral valves.

Conclusions

In our group of patients the pericardial xenograft proved to meet the expected advantages:

- low mortality and morbidity;
- very low embolic rate with limited anti-coagulation;
- absence of valve thrombosis;
- maintenance of structural and functional integrity over a period of more than 3 years.

We consider the pericardial xenograft as the valve of choice for patients in whom anti-coagulants are contraindicated and for patients with small aortic roots.

Addendum

Since May 1980 other 10 patients have been operated upon using pericardial xenograft valve (8 mitrals, 1 aortic, 2 mitral and aortics). From the first group of 48 patients, 1 mitral patient mentioned in table 8 with endocarditis required reoperation. One late death occurred in the double valve group also due to endocarditis.

For the entire group of 58 patients the hospital mortality is 3.4 % and late mortality 1.7 %.

References

1. Ionescu I. M., Tandon A. P., Mary D. A. S., Abid A.: J. Thorac. and Cardiovasc. Surg. (1977), 73, 31; 2. Tandon A. P., Smith D. R., Mary D. A. S., Ionescu I. M.: Ann. Thorac. Surg. (1977), 24, 149; 3. Tandon A. P., Smith D. R., Whitaker W., Ionescu I. M.: Brit. Heart J. (1978), 40, 602; 4. Tandon A. P., Smith D. R., Ionescu I. M.: Amer. Heart J. (1978), 95, 595.

Received on the 10th of March, 1981.

Disciplina de biochimie și chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota, doctor în chimie)
a I.M.F. din Tirgu Mureș

DOZAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A ACIZILOR URONICI ȘI A POLIZAHARIDELOR CU CONȚINUT ÎN ACIZI URONICI

I. Máthé, Lenke Kosch

Acizii uronici intră în compoziția multor polizaharide cu rol biologic și terapeutic cum ar fi heparina, acizii condroitinsulfurici, acidul hialuronic, mucilagiile vegetale și pectina, fapt pentru care dozarea lor prezintă o mare importanță.

Pentru determinarea lor cantitativă s-au propus diferite metode spectrofotometrice, dintre care noi ne-am orientat spre metoda cu carbazol descrisă pentru prima dată de Dische (2), reluată și modificată pe parcurs

de alți autori (1, 3, 4, 6). Metoda se bazează pe colorația obținută în urma reacției dintre carbazol și 5-carboxi-2 formil furan, rezultată din acidul uronic prin încălzirea acestuia cu acidul sulfuric.

Partea experimentală

Deoarece datele din literatura de specialitate indică diferite moduri de rezolvare a reacției, am studiat reacția acizilor uronici cu carbazolul în funcție de temperatură, timp de încălzire și am urmărit stabilitatea colorației obținută în funcție de timp. Metoda a servit la dozarea poliuronidelor (mucilagii și pectine) și la dozarea heparinei din soluție injectabilă.

Pentru a urmări efectul temperaturii asupra intensității colorației am efectuat determinările la diferite temperaturi și anume la 60°, 70°, 85° C respectiv 100° C. Am constatat, că odată cu creșterea temperaturii crește și intensitatea colorației în cazul ambilor acizi uronici studiați (fig. nr. 1).

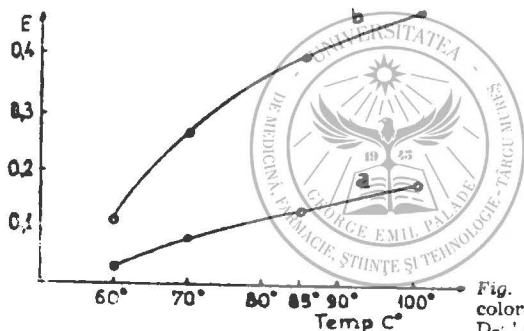


Fig. nr. 1: Dependenta intensității colorației de temperatură; a = Ac. D-glucuronic, b = Ac. D-galacturonic

Colorația cea mai intensă este la 100° C. La această temperatură extincția maximă se obține în 5 minute, însă aceasta scade foarte repede (fig. nr. 2).

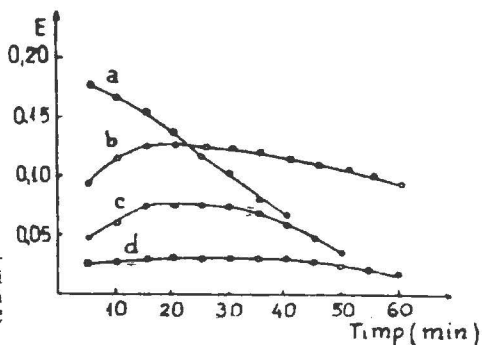


Fig. nr. 2: Stabilitatea în timp a intensității colorației în cazul acidului D-glucuronic; a = la 100° C, b = la 85° C, c = la 70° C, d = la 60° C

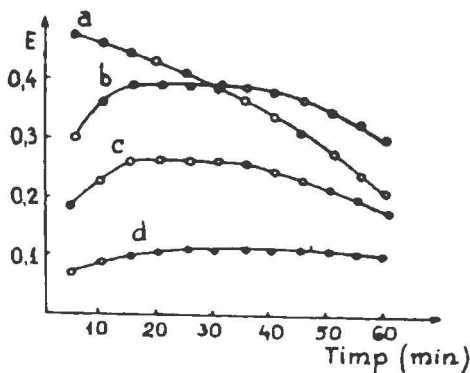


Fig. nr. 3: Stabilitatea în timp a intensității colorației în cazul acidului D-galacturonic; a = 100° C, b = la 85° C, c = la 70° C, d = la 60° C

La temperaturile de 85° C și 70° C extincția maximă se obține în 15 minute, colorația fiind stabilă timp de 20 de minute în cazul acidului D-galacturonic și timp de 15 minute în cazul acidului D-glucuronic, scăzând după aceea în mod treptat. La temperatura de 60° C extincția maximă se obține în 20 de minute, ea fiind stabilă timp de 30 de minute în cazul acidului D-galacturonic și timp de 20 de minute în cazul acidului D-glucuronic.

Pentru a urmări efectul timpului de încălzire, am efectuat reacția încălzind probe de 60 μg/ml timp de 10, 20 și 30 de minute. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Timpul de încălzire min.	Ac. D-galacturonic și calculul statistic al rezultatelor	Ac. D-glucuronic și calculul statistic al rezultatelor
	$A = \bar{X} \pm t s_{\bar{X}}$; K=4; a=95	$A = \bar{X} \pm t s_{\bar{X}}$; K=4; a=95
10	0,06 ± 0,016	0,03 ± 0,014
20	0,39 ± 0,023	0,125 ± 0,019
30	0,41 ± 0,056	0,245 ± 0,027

Intensitatea cea mai slabă se obține efectuînd încălzirea timp de 10 minute în cazul ambilor acizi uronici. După o încălzire de 30 de minute colorația este cea mai intensă, însă valorile nu sînt reproductibile. De aceea determinările le-am efectuat prin încălzirea amestecului timp de 20 de minute.

Pentru verificarea valabilității legii lui Lambert-Beer am studiat sensibilitatea reacției. Din datele experimentale reiese o liniaritate între concentrație și extincție în domeniul de concentrație de 5—90 μg/ml acid D-galacturonic, respectiv 5—140 μg/ml acid D-glucuronic, dar în ultimul caz extincția la concentrația de 5 μg/ml este foarte mică. Figurile 4 și 5

reprezintă curbele de calibrație, datele de pe curbă reprezintă media a 5 determinări.

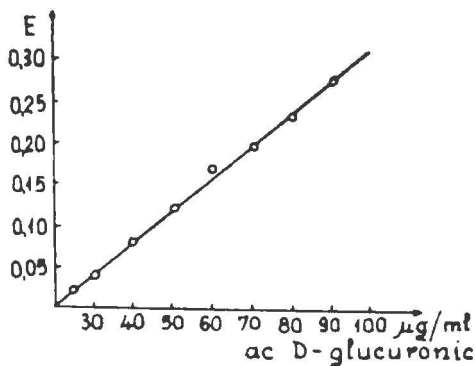


Fig. nr. 4: Curba de calibrație pentru acidul D-glucuronic

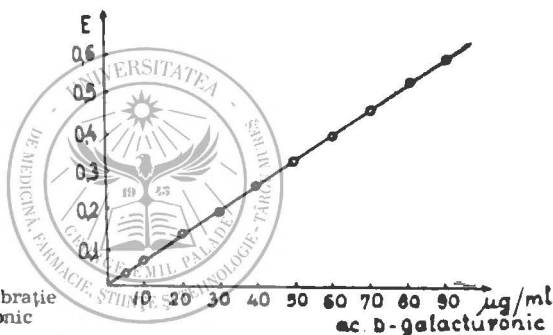


Fig. nr. 5: Curba de calibrație pentru acidul D-galacturonic

Determinarea poliuronidelor

Determinarea s-a făcut după hidroliza poliuronidelor și separarea cromatografică a produșilor de hidroliză. La hidroliza poliuronidelor și separarea cromatografică a produșilor de hidroliză am aplicat o tehnică descrisă de noi (5). Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Produsul	Ac. D-galacturonic și calculul statistic al rezultatelor
		$A = \bar{X} \pm t_{S_{\bar{X}}}$; $K=4$; $a=95$
1.	Pectina de mere (Fluka)	$69,20 \pm 0,67$
2.	Pectina din gem de prune	$0,92 \pm 0,08$
3.	Pectina din gem de caise	$0,65 \pm 0,08$
4.	Pectina din jeleuri de fructe	$6,46 \pm 0,77$
5.	Mucilagiu de Hibiscus trionum	$19,10 \pm 0,34$
6.	Mucilagiu de Helianthemum sp.	$18,40 \pm 0,34$

Determinarea heparinei

Determinarea acidului D-glucuronic s-a efectuat din soluție injectabilă de heparină (1 ml conține 5000 U.I.). Determinările s-au realizat atât din soluție nehidrolizată, cât și din soluție hidrolizată cu H_2SO_4 5%, în fiole închise, la 100 °C.

Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Nr. crt.	Produsul	Ac. D-glucuronic și calculul statistic al rezultatelor
		$A = \bar{X} \pm t_{\alpha} \frac{s}{\sqrt{X}}$; K=4; $\alpha=95$
1.	Heparină hidrolizată	49,44 ± 0,96
2.	Heparină nehidrolizată	49,68 ± 0,82

Rezultatele obținute în cazul soluției hidrolizate cu H_2SO_4 5% corespund cu cele obținute în cazul soluției nehidrolizate, deci nu este nevoie de o hidroliză prealabilă a heparinei pentru determinarea acidului D-glucuronic, ca în cazul determinării acizilor uronici din pectină și mucilagii.

Dozarea acizilor uronici din poliuronide se poate efectua numai după o hidroliză acidă sau enzimatică și separare cromatografică a componentelor.

Rezultatele reproductibile se obțin în domeniul de concentrație 5—90 $\mu\text{g/ml}$ acid-D-galacturonic, respectiv 5—140 $\mu\text{g/ml}$ acid D-glucuronic în cazul în care reacția se efectuează la 85° C timp de 20 de minute.

Bibliografie

1. Bitter T., Muir H. M.: Anal. Biochem. (1962), 4, 330; 2. Dische Z.: J. Biol. Chem. (1947), 167, 189; 3. Dósa E., Szejtli J., Kiss L., Zsador B.: Acta Pharm. Hung. (1977), 47, 102; 4. Kakač B., Vejdelek Z. J.: Handbuch der Kolorimetrie, Springer, Berlin, 1963, vol. III. 401; 5. Máthé I., Rác G., Csédő C.: Planta Medica (1976), 3, 295; 6. Mc Comb E. A., McCreedy R. M.: Analyt. Chem. (1952), 24, 1630.

Sosit la redacție: 16 februarie 1981

J. Máthé, L. Kosch

SPECTROPHOTOMETRICAL DETERMINATION OF URONIC ACIDS AND OF POLYSACCHARIDES WITH URONIC ACIDS

The authors have dealt with the assay of uronic acids (D-galacturonic acid and D-glucuronic acid) in vegetal mucilages, pectins and heparin by using carbazol method. The determination can be made only after the acid or enzymatic hydrolysis and the chromatographic separation of the components. They also followed up the factors determining the colour reaction between carbazol and uronic acids. The reproducible results were obtained in the concentration ranging from 5 to 90 $\mu\text{g/ml}$ of D-galacturonic acid and from 5 to 140 $\mu\text{g/ml}$ of D-glucuronic acid, respectively, where the reaction is carried out at 85° C for 20 minutes.

Disciplina de biochimie (cond.: prof. dr. A. Kóvács, doctor în chimie),
 Disciplina de chimie anorganică (cond.: prof. dr. T. Goina, doctor în chimie),
 Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. dr. M. Rocsin, doctor în chimie)
 Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină)
 ale I.M.F. din Tirgu Mureş

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ DIRECTĂ A CALCIULUI IONIC CU TETRAMETIL-MUREXID

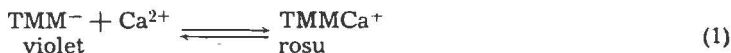
Şt. Hobai, T. Goina, M. Rocsin, Maria Făgărăşan, Eugenia Goina,
 Ana Iazigian

Interesul pe care practica medicală îl manifestă față de cunoaşterea concentraţiei calciului ionic în lichidele biologice ne-a orientat preocupările spre găsirea unei metode de determinare a acestuia pe care să o putem oferi laboratoarelor noastre. În ce priveşte metodele spectrofotometrice literatura de specialitate consemnează că după câteva încercări de folosire în acest scop a murexidului [1, 2], s-a introdus un nou indicator metalocromic: tetrametil-murexidul (TMM) [3], cu ajutorul căruia au fost făcute dozări de calciu ionic în plasmă [4, 5] şi urină [6, 7]. Alegerea acestui indicator se bazează pe faptul că spre deosebire de murexid şi de alţi indicatori metalo-cromici, TMM nu are şi proprietăţile indicatorilor acido-bazici, ceea ce îl recomandă pentru dozări în lichide al căror pH variază de la o probă la alta.

Principiul metodei

Datorită influenţei specifice exercitate de ioni de calciu asupra structurii electronice a TMM, acesta îşi schimbă culoarea. Maximele curbelor de absorbţie optică ale soluţiilor de indicator, în care se adaugă ioni de calciu, se deplasează spre lungimi de undă mai scurte. Deplasarea este cu atât mai pronunţată cu cât concentraţia calciului ionic prezent este mai mare şi acest fapt stă la baza metodei studiate.

Dacă într-o soluţie în care are loc un echilibru chimic între Ca^{2+} şi complecşi ai săi cu alţi compuşi (de exemplu biologici), se adaugă TMM, între ioni de calciu liberi şi indicator se realizează un nou echilibru:



Constanta acestui echilibru, la 20 °C şi forţa ionică $f \rightarrow 0$, este:

$$\frac{[\text{TMMCa}^+]}{[\text{TMM}^-] [\text{Ca}^{2+}]} = 1320 \quad (2)$$

Într-o exprimare mai exactă:

$$K = \frac{a_{\text{TMMCa}^+}}{(a_{\text{TMM}^-}) \cdot (a_{\text{Ca}^{2+}})} \quad (3)$$

unde factorii a sînt activităţile ionilor participanţi la echilibrul (1). Pentru ca perturbaţia determinată de echilibrul (1) asupra echilibrului dintre

* Autorii aduc mulţumiri prof. dr. docent Candin *Liteanu* de la Universitatea „Babeş-Bolyai”, Cluj-Napoca, prin a cărei bunăvoinţă s-a efectuat analiza elementară a indicatorilor.

Ca^{2+} și compușii biologici, cu care se asociază, să fie neglijabilă, trebuie să se calculeze cantitatea de TMM care adăugată unei probe să nu asocieze mai mult de 2% din calciul ionic prezent în aceasta.

$$\text{Din (1) rezultă: } [\text{Ca}^{2+}] = [\text{Ca}^{2+}_{\text{total}}] - [\text{TMMCa}^+] \quad (4)$$

$$[\text{TMM}^-] = [\text{TMM}^-_{\text{total}}] - [\text{TMMCa}^+] \quad (5)$$

$$\text{Punem condiția: } [\text{TMMCa}^+] = \frac{2}{100} [\text{Ca}^{2+}_{\text{total}}] \quad (6)$$

Înlocuind $[\text{TMMCa}^+]$ din (4) și (5) cu (6), apoi înlocuind $[\text{Ca}^{2+}]$ și $[\text{TMM}^-]$ din ecuațiile obținute și $[\text{TMMCa}^+]$ din (6) în (2) și dînd valoarea $[\text{Ca}^{2+}_{\text{total}}] = 10^{-3} \text{ M}$, după simplificări rezultă:

$$[\text{TMM}^-_{\text{total}}] = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ M} \quad (7)$$

La această concentrație de indicator se ajunge dacă, de exemplu, la 5 ml probă se adaugă 0,2 ml soluție TMM 30 mg%. Un gram de TMM este suficient pentru a analiza în acest fel 15 000 de probe.

Pentru ca erorile de măsurare ale volumelor de probe și indicator să nu afecteze rezultatele, citirea extincției E se face la două lungimi de undă: 1 și 2. Se calculează apoi rapoartele $R_p = \frac{E_1}{E_2}$ (8)

Acestea se reprezintă grafic în funcție de activitățile corespunzătoare ale calciului ionic, obținînd astfel curba de etalonare. Înlocuind valorile R_p cu $R_c = R_p - R_m$, unde R_m este raportul extincțiilor soluției lipsită de calciu, se plasează punctul de plecare al curbei în originea axelor de coordonate.

După cum va rezulta și din curbele de absorbție optică ale soluțiilor de indicator (fig. nr. 1), în extincția măsurată la o anumită lungime de undă participă ambele forme colorate ale acestuia.

$$E = (A_{\text{TMMCa}^+}) \cdot [\text{TMMCa}^+] + (A_{\text{TMM}^-}) \cdot [\text{TMM}^-] \quad (9)$$

unde factorii A sînt absorbțiile optice molare ale celor două forme. Împărțind (9) prin $[\text{TMM}^-]$ și înlocuind în (3) rezultă, pentru cele două lungimi de undă:

$$R_p = \frac{(K \cdot A^1_{\text{TMMCa}^+}) \cdot (a_{\text{Ca}^{2+}}) + (A^1_{\text{TMM}^-})}{(K \cdot A^2_{\text{TMMCa}^+}) \cdot (a_{\text{Ca}^{2+}}) + (A^2_{\text{TMM}^-})} \quad (10)$$

Se vede că R_p este o funcție neliniară de $a_{\text{Ca}^{2+}}$ ceea ce face ca curbele de etalonare să fie neliniare pe întreg domeniul de concentrație.

Activitățile calciului au fost calculate cu o formulă rezultată din teoria Debye-Hückel:

$$\log(a_{\text{Ca}^{2+}}) = \log[\text{Ca}^{2+}] - \frac{2,04\sqrt{f}}{1 + 1,97\sqrt{f}} \quad (11)$$

Partea experimentală. Rezultate și discuții

Întrucît TMM nu se comercializează, noi l-am sintetizat pornind de la 50 de grame de cafeină [9, 10]. Aceasta a fost oxidată cu hipoclorit de sodiu după care prin tratare cu clorura stanoasă s-a obținut tetrametil

aloxantină. TMM a rezultat prin tratarea acesteia cu carbonat de amoniu. După mai multe recristalizări ale TMM din soluții concentrate de clorură de amoniu au fost obținute circa 2 grame de substanță uscată. Ca substanță de comparație ne-am folosit de TMM livrat ca mostră de laboratoarele CALBIOCHEM, SAN DIEGO, CALIFORNIA, 92112, U.S.A. În tabelul de mai jos sint prezentate rezultatele analizei elementare ale celor doi indicatori&

Elementul	TMM (teoretic)	TMM (CALBIOCHEM.)	TMM (I.M.F. Tg. Mureș)
C %	42,3	42,9	41,9
N %	24,7	24,4	23,5
H %	4,7	5,2	5,0

Analiza spectrofotometrică a indicatorilor a constat în trasarea la un spectrofotometru Specord UV VIS a curbelor de absorbție optică ale soluțiilor de indicatori (curbele 1 și 1'), ale soluțiilor conținând fiecare indicator și 10 mg¹⁰⁰ Ca²⁺ (curbele 2 și 2'), respectiv 400 mg¹⁰⁰ Ca²⁺ (curbele 3 și 3'; fig. nr. 1).

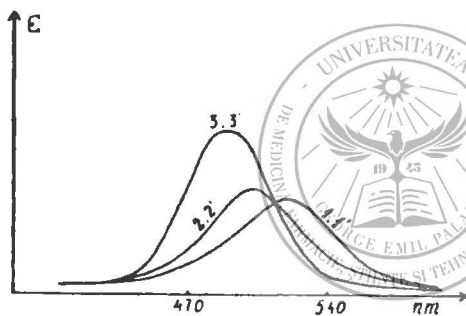


Fig. nr. 1

Din figură rezultă că curbele corespunzătoare celor doi indicatori se suprapun.

Pentru a obține curba de etalonare s-a folosit o serie de soluții standard de CaCl₂ de concentrații cunoscute ale căror activități au fost calculate cu formula (11). Ca indicator s-a folosit TMM sintetizat de noi.

La 5 ml soluție standard au fost adăugați 0,2 ml soluție TMM 30 mg¹⁰⁰. Extincțiile au fost măsurate la un spectrofotometru VSU2-P în cuve de 1 cm. Cele două lungimi de undă au fost: 470, respectiv 540 nm. S-au ales astfel deoarece maximele de absorbție optică ale celor două forme colorate ale TMM sint apropiate. Valorile R_C au fost reprezentate grafic în funcție de activitatea calciului (fig. nr. 2).

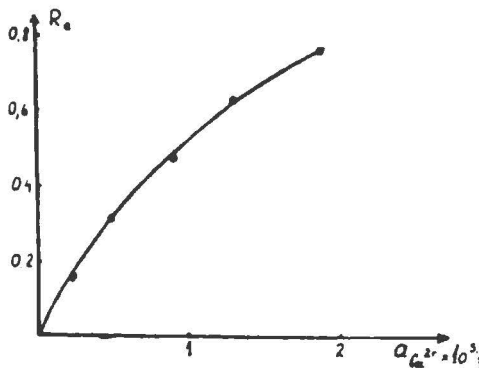


Fig. nr. 2

În figura 3 se vede că TMM nu este un indicator acido-bazic, cel puțin în intervalul de $\text{pH} = 5-9$. Pentru aceasta au fost folosite soluții, având aceeași activitate a calciului ionic, însă valori ale pH -ului diferite. În această figură apare și comportarea murexidului față de aceleași soluții.

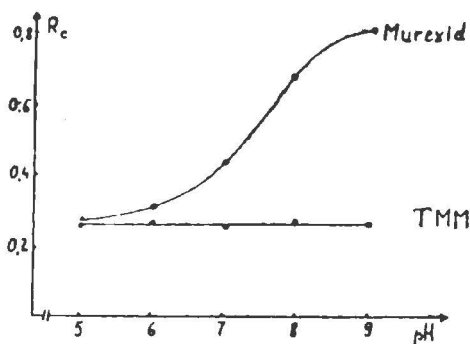


Fig. nr. 3

Răspunsul TMM la alți ioni metalici ca Mg^{2+} și Na^+ apare ilustrat în figura nr. 4. Se vede că dacă Mg^{2+} se găsește în concentrații comparabile cu cele ale calciului, el nu deranjează dozarea spectrofotometrică a calciului ionic cu TMM. La aceeași concluzie se ajunge în ce privește Na^+ . Uneori, mai ales în lichidele biologice, Na^+ , se găsește în concentrații incomparabil mai mari, decât cele ale calciului.

În aceste situații, pentru ca efectul Na^+ asupra răspunsului indicatorului să nu influențeze rezultatele, la obținerea curbei de etalonare se folosesc soluții standard, conținând NaCl în aceeași concentrație cu cea a probei. Dacă concentrația NaCl variază mult de la o probă la alta, concentrația calciului ionic se calculează cu formula (11).

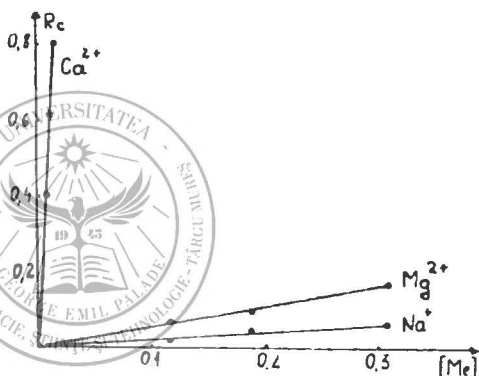


Fig. nr. 4

Practic se procedează astfel: se ia volumul dorit de probă la care se adaugă cantitatea de indicator corespunzătoare raportului 5 ml probă/0,2 ml indicator. Se măsoară extincțiile la 470 și 540 nm în cuve de capacitate convenabilă, folosind drept martor soluția necunoscută la care în locul indicatorului se adaugă apă. Se calculează valoarea R_c care se transformă cu ajutorul curbei de etalonare în activitate a calciului. Forța ionică se calculează pe baza concentrației NaCl din probă care la rîndul ei se poate afla folosind o metodă titrimetrică uzuală. Introducînd în formula (11) activitatea calciului și forța ionică se află concentrația calciului ionic.

Un mijloc mai practic de trecere de la activitate la concentrația calciului ionic l-ar putea constitui o nomogramă bazată pe formula (11).

În concluzie, lucrarea, care reprezintă o primă etapă în elaborarea unei tehnici de determinare a calciului ionic în lichide biologice, stabilește raportul dintre cantitatea de probă și cea de TMM, astfel încît indi-

catorul să nu perturbe sensibil echilibrele chimice la care participă ionii de calciu. Evaluarea efectului pH-ului și a altor cationi asupra TMM sintetizat de autori, arată că acesta nu este un indicator acidobazic, iar Na^+ și Mg^{2+} în concentrații mici nu deranjează determinarea calciului ionic.

Bibliografie

1. Raaflaub J.: Z. Physiol. Chem. (1951), 288, 228; 2. Lumb G. A.: Clin. Chim. Acta (1963), 8, 33; 3. Raaflaub J.: Z. Physiol. Chem. (1962), 328, 198; 4. Cham B. E.: Clin. Chim. Acta (1972), 37, 5; 5. Putman J. M.: Clin. Chim. Acta (1972), 37, 33; 6. Robertson W. G.: Clin. Chim. Acta (1969), 24, 149; 7. French T., Cham B. E., Cross R. B.: Lab. Pract. (1972), 21, 333; 8. Cope A. C., Heyl D., Peck D., Eide C., Arroyo A.: J. Amer. Chem. Soc. (1941), 63, 356; 9. French T. J., Cham B. E., Cross R. B.: Lab. Pract., (1971), 20, 424.

Sosit la redacție: 24 ianuarie 1981

Șt. Hobai, T. Goina, M. Rocsin, Maria Făgărășan, Eugenia Goina, Ana Iazigin

A METHOD OF DIRECT ASSAY OF IONIC CALCIUM WITH TETRAMETHYL-MUREXIDE

The paper presents the results of the first stage of creating a technique for the direct assay of ionic calcium in biological liquids.

After presenting some data on the purity of tetramethyl-murexide (TMM) synthesized by the authors, the calculation is shown, by which the ratio between the sample quantity and that of TMM is established in such a way that the indicator might not interfere considerably with the chemical equilibriums in which the calcium ion participate. It has been found that to 5 ml of solution with a calcium concentration near the values in biological liquids 0.2 ml solution of TMM 30 mg % can be added. The assessment of the pH effect and of other cations upon TMM shows that this is not an acid-base indicator in the pH interval: 5—9, and Na^+ and Mg^{2+} in low concentrations do not interfere.

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor docent,
membru corespondent al Academiei de științe medicale) din Tirgu Mureș

DATE ÎN LEGĂTURĂ CU CONTROLUL DE LUNGĂ DURATA AL COPIILOR CU DIABET ZAHARAT

Olga B. Metz, Bianca Indig, Gh. Puskás, Vera Nussbaum, O. Nussbaum

Periodic comunicăm date referitoare la experiența și studiile noastre privind controlul de lungă durată al copilului diabetic efectuat la nivelul dispensarului special în cadrul clinicii noastre. Acest dispensar funcționează de 20 de ani — din anul 1960. Din cei 158 copii actual dispensarizați prezentăm date și rezultate referitoare la 80 copii care se prezintă de cel puțin 6 ori anual la control.

Metode de lucru

După diagnosticarea bolii, copilul se internează la clinică pentru echilibrarea metabolismului și curînd se începe educarea lui și a aparținătorilor privind noțiunile esențiale pentru tratamentul de durată și adaptarea la condițiile noi de viață. După externarea din clinică, ei vin la conmai lungi, individual variabile.

La fiecare control se efectuează: — dozarea glucozuriei din urina colectată în 3 fracțiuni, — testarea acetonuriei, — determinarea glicemiei înainte meselor principale, — examenul clinic, — reîmprospătarea cunoștințelor referitoare la controlul metabolismului și a modului de viață, — *semestrial sau anual:* testări pentru depistarea amgiopatiei diabetice, afectării hepatice și a altor determinări specifice bolii.

Rezultate și discuții

Incidența cazurilor noi de diabet zaharat arată o creștere continuă: înainte de înființarea dispensarului în perioada 1945—1959 media anuală a cazurilor noi de diabet zaharat a fost de 2,2, iar după înființarea dispensarului în medie 6, în prima decadă și de 6,9 cazuri în a doua decadă.

Vîrsta copiilor la manifestarea bolii a fost sub 5 ani în 25 %, între 5—10 ani în 26,5 %, iar peste 10 ani în 48,5 %.

44 % din cazuri au fost de sex masculin, 56 % de sex feminin, 60 % provin din mediu rural, 40 % din mediu urban.

Diabet zaharat există în familiile copiilor în 38,75 %: în 22,5 % pe linie maternă, în 6,25 % pe linie paternă și în 10 % pe ambele linii.

Deregările metabolice acute grave sînt rare: stări comatoase au apărut în ultimii 10 ani doar de 22 ori la 12 copii: în 13 cazuri au fost cauzate de diferite infecții, iar în 4, respectiv 5 cazuri de neadministrarea insulinei sau abuzul alimentar. Șoc insulenic s-a înregistrat în ultimii 10 ani numai în 7 cazuri (8,75 %) declanșat aproape exclusiv de nerespectarea orarului meselor.

Dezvoltarea staturponderală este normală în 65 % din cazuri, 18,75 % a copiilor sînt grași, iar 16,25 % hipostaturali. Dezvoltarea sexuală este corespunzătoare vîrstei în 95 % a cazurilor.

Majoritatea copiilor — 55 % — urmează un regim bazat pe unități de piine calculat la HC, 40 % regim liber-reglat fără HC liber cu limitarea glucidelor cristaloide și a grăsimilor, în 5 % alimentația este anarhică, datorită condițiilor familiale precare.

83,52 % a copiilor primesc insulină repartizată în două prize. Tratamentele substitutive s-a efectuat timp îndelungat cu insulină Novo-lente asociat cu insulină de acțiune scurtă la 62,5 % a copiilor. Din anul 1979 la 17 copii (21,25 %) administrăm insulină Semilente Monocomponet Novo în 2 prize cu rezultate superioare față de tratamentul cu insulină Novo-lente. Notăm însă că trebuie acordată atenție la hipoglicemiile nocturne, mai frecvente în perioada de trecere de la insulina cu acțiune tardivă.

Stare metabolică îndelungată „ideală” am obținut doar în 18,75 % din cazuri, la copii care, ei și familia colaborează în permanență corect, în 64 % echilibrul metabolic a fost acceptabil fără dereglări metabolice majore, iar în 16,25 % labilitatea diabetului a fost excesivă.

Rezultatele educației le putem considera bune în 43 %, satisfăcătoare în 40 % și nesatisfăcătoare în 17 %, copiii din ultima categorie provin din

familiei dezorganizate. Tulburări de comportament s-au observat la 17,50 % a copiilor, mai ales în perioada pubertății. 31,25 % a copiilor efectuează regulat sport, sau muncă fizică adaptate la insulinoterapie și alimentație. Dezvoltarea intelectuală este corespunzătoare vârstei în 98 % din cazuri, majoritatea lor frecventează școli tehnice sau teoretice.

Intimpinăm dificultăți în profilaxia complicațiilor degenerative: nefropatie diabetică se constată la 18,50 % a cazurilor, retinopatie în 1,2 % și ficat gras în 8,75 %. Am constatat o strînsă legătură între apariția complicațiilor tardive și vechimea DBZ, precum și antepoziția acestora dacă boala a debutat sub vârsta de 10 ani sau dacă controlul metabolic este precar (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1
Complicații tardive

Durata diabetului	Nefropatie	Retinopatie	Ficat gras
1—2 ani	—	—	—
2—5 ani	1 = 1,25 %	—	—
5—10 ani	9 = 11,11 %	—	1 = 1,25 %
peste 10 ani	5 = 6,15 %	1 = 1,25 %	6 = 7,50 %
TOTAL	15 = 18,50 %	1 = 1,25 %	7 = 8,75 %

Concluzii

1. În urma dispensarizării copiilor diabetici tulburările acute grave de metabolism au devenit rare și s-a obținut o dezvoltare psihosomatică normală în majoritatea cazurilor.

2. Echilibrul metabolic în sensul unui tratament „ideal” de durată nu s-a putut realiza decât la un număr redus de copii, la cei mai mulți acesta fiind numai de scurtă durată din cauza lipsei de insulină corespunzătoare monocomponente intermediare, de lipsa facilitării controlului metabolismului individual în cadrul familiei (cu teste ușoare).

3. Rezultatele cele mai bune s-au înregistrat la copiii care primesc de două ori pe zi insulină și respectă regimul dietetic, iar rezultate excelente la cei care primesc insulină Semi-lente MC Novo.

4. Considerăm foarte importantă folosirea cât mai consecventă a perioadei de internare pentru educarea copilului și a mamei, la fel și realizarea unei colaborări strînse între copil, familie și personalul dispensarului în vederea profilaxiei complicațiilor acute și degenerative.

Bibliografie

1. Anghel I.: Orv. Hetil. (1973). 35, 2119; 2. Băcanu Gh.: Timișoara med. (1970). 2—3, 350; 3. Băcanu Gh., Angelescu Lucia: Medicația metabolică. Ed. Col. medicală. București 1978; 4. Bally C., J. Assal: Schweiz. Rundschau. Med. (1977), 66, 1495; 5. Barta L.: Gyermekgyógyászat, (1977). 26, 17; 6. Birău C. N.: Spitalul, (1968). 2, 157; 7. Chaptal J., Jean R., Guillaumont: Presse Med. (1964), 459; 8. Constam G. R.: Med. et Hyg. (1968),

- 839, 1037; 9. *Constam G. R.*: Med Welt. (1975), 26, 1082; 10. *Editorial*: Bull. de inform. de l-aide aux Jeunes Diabetiques, (1976), 1. 47; 11. *François B., Gillet P., Kresman P.*: Med. et Hyg. (1979), 1321, 598; 12. *Gerő L., Tamás Gy., Péterfi Gy.*: Orv. Hetil. (1977), 20, 1165; 13. *Gerő L., Petrányi Gy.*: Orvosképzés, (1980), 2, 103; 14. *Holman R., Turner R.*: Lancet (1977), 8009, 469; 15. *Konrad S., Eckhard U.*: Inn. Med. (1974) 9, 37; 16. *Lestradet H.*: Bull. d-inform. de l-aide aux Jeunes Diabetiques (1975). 4, 183; 17. *Neuendorf W.*: Dtsche. Gesundh. Wes. (1977), 5, 197; 18. *Magyar I.*: Orv. Hetil. (1978), 11, 627; 19. *Pavel I., Pieptea R.*: Diabetul. Ed. medicală, București 1965; 20. *Piraet J.*: Bull. d-inform. de l-aide aux Jeunes Diabetiques (1976), 3, 131; 21. *Puskás Gh. Indig Bianca, B. Metz Olga*: Rev. med. (1972), 3—4, 310; 22. *Rodriguez M.*: Münch. Med. Wschr. (1977), 38, 1215; 23. *Schliack V.*: Med. u Sport (1976), 16. 216; 24. *Somogyi M.*: Diabetes (1960), 9, 328; 25. *Willms B.*: Münch. Med. Wschr. (1975), 117, 1655; 26. *Woenckhaus J. W.*: Med. Klinik (1975), 50, 1401.

Sosit la redacție: 30 septembrie 1980.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Anatómiai és Műtéttani Tanszék (vezető: dr. Maros Tibor egyetemi tanár, docens-doktor, az Orvostudományi Akadémia levelező tagja); Marosvásárhelyi Orvostudományi Kutatóközpont (vezető: dr. Barbu Zeno egyetemi tanár, docens-doktor, az Orvostudományi Akadémia levelező tagja)

A NUKLEOSZOMÁK TÍOL CSOPORTJAINAK OXIDO-REDUKCIÓS ÁLLAPOTA ÉS A GÉNMIKÖDÉS KÖZÖTTI KAPCSOLAT TANULMÁNYOZÁSA I. Ünemésztett egér májkrromatin SH SH_{ox} értékének meghatározása*

Blazsek V. S., Buksa K.

A kromatin bázikus fehérjeivel — a hisztonokkal — kapcsolatos kutatások kimutatták ezek alapvető szerepét a genetikai folyamatokban (1). Az újabb eredmények felvetették annak a lehetőségét, hogy a génműködés szabályozása a hiszton molekulák konformációjának változásán keresztül valósulhat meg (2—5).

Az a régebbi megfigyelésünk, hogy a cisztein is jelen van a H₃-hiszton molekulájában (6), valamint az a tény, hogy a hisztonok intim kapcsolatban vannak a DNS-molekulával, arra utal, hogy a H₃-hiszton redukciós-oxidációs állapot is szerepet játszik a genetikai szabályozásban (2, 7). Ebben az összefüggésben különleges jelentőségű az az adat is, hogy csak egyetlen hisztonfajtában, a H₃-ban található cisztein (7, 8), továbbá, hogy ez az aminosav nemcsak a gerincesek H₃-hisztonjában (9, 10), hanem a törzsféjlődés alacsonyabb fokán is előfordul (10, 11).

Kimutatható, hogy a H₃ bioszintézise, a többi hisztonfajtaéhoz viszonyítva, a legintenzívebb (12), ugyanakkor a genetikai információk átadását is a legnagyobb mértékben ez a hiszton gátolja (13), különösen az oxidált forma (14). Az is ismeretes, hogy az eukromatin jelentősen több oxidált

* Ezúton mondunk köszönetet Publik Arankának az értékes technikai segítségért.

H₃-hisztont tartalmaz, mint a heterokromatin (15—17). Az inter-, illetve metafázisban található sejtekben a H₃-hiszton oxidációs állapota fajtaspecifikusnak látszik (11). A H₃-hiszton oxidoredukciós aktivitása igen kifejezett (18, 19). Azokban a sejtekben, ahol regeneráció következtében (20—21), hormonhatás miatt (22—26), megtermékenyülés után (20) vagy enzimidukció révén fokozódott a fehérjék bioszintézise, a H₃-hiszton redukált formájának a mennyisége nagyobb volt.

A kromoszómák szerkezetének újabban feltárt részletei további bizonyítékként szolgálnak a H₃-hiszton fontos szerepének a génműködésben. Kiderült, hogy a kromoszómák szerkezetét a DNS-duplex által (egy gyöngy-sorhoz hasonlóan) összekapcsolt globuláris hiszton-testek sorozata alkotja. Ilyen típusú szerveződését a kromoszómáknak az eu- illetve heterokromatinban (28, 29), valamint a nyugvó, illetve osztozó sejtekben is megtalálták (30—32). A kromoszómák felépítése nemcsak a magasabbrendűek sejtjeiben, hanem az alacsonyabbrendűeknél, így az egysejtűeknél, sőt a vírusoknál is hasonló képet mutat (33—36). Így például az SV₄₀ kromoszómája kör alakú és 21 nukleoszómából épül fel.

A sejtmagok vagy a tisztított kromatin részleges emésztése endonukleázokkal 11—14 S-el ülepedő nukleoszómákat eredményez. A már említett, gyöngy-sorhoz hasonló szerkezetben, az egyes „gyöngyszemeket” neveztek el nu-testeknek (26) vagy nukleoszómáknak (27). A részleges emésztéssel nyert nukleoszómák további kezelése endonukleázokkal egy 140 bázispárból álló DNS-alegységhez vezetett (40—41), ez viszont már ellenállónak bizonyult a nukleáz-hatással szemben. Az ilyen típusú DNS jelenlétét minden esetben nukleoszóma monomerek populációja kísérte és az összes-DNS felét képezte (42—45). Abban az esetben, ha a kromoszóma DNS 10—30 %-át hidrolizálták, akkor főleg nukleoszóma oligomerek voltak kimutathatók (46). A kromoszómák hiszton-testeket tartalmazó (nukleáz-rezistens) és ezeket összekapcsoló (nukleáz-érzékeny) DNS-ből álló szerkezetet az érintetlen sejtmagokban is megtalálták.

A részleges emésztéssel nyert nukleoszómák öt különböző hiszton (H₁, H_{2a}, H_{2b}, H₃ és H₄), valamint egy 200 bázispárból álló DNS-szakaszt tartalmaztak. A további enzimátikus kezelés során ez a részecske egy, négyféle hisztonból H_{2a}, H_{2b}, H₃ és H₄ és 140 bázispárból álló DNS-szakaszt tartalmazó, úgynevezett hiszton-testre és különböző hosszúságú DNS-törödékekre bomlott. Világossá vált tehát, hogy a hiszton-testeket 40—60 bázispárból álló DNS-láncok (internukleoszómális-DNS) kapcsolják össze (36, 40, 47—51). A hiszton-test tulajdonképpen az említett négyféle hiszton molekulából felépített oktamer és ennek felületén helyezkedik el a 140 bázispárból álló (intranukleoszómális-DNS) DNS-lánc (53—55). Úgy látszik, hogy a H₃—H₄ molekulákból álló tetramér az, ami a hiszton-test alegységét képezi és az intranukleoszómális-DNS tulajdonképpen ennek felületén helyezkedik el. Megállapították, hogy ez a tetramér eleget az eredeti nukleoszómához hasonló szerkezetek képződéséhez, ha ezt a megfelelő DNS-el hozták össze (53—56).

Elképzelhető tehát, hogy a H₃—H₄ hisztonpárnak lényeges szerepe van az élővilág genetikai folyamataiban, a nukleoszómák szerkezetének kialakításában és fenntartásában. Ezt megerősíti még az a megfigyelés is, hogy a H₃ és H₄ molekuláknál evolúciós szekvencia-konzervativizmus mutatható ki (50).

A kromoszomákban őrzött genetikai információk átadásának mechanizmusa, jóllehet, hogy ezekkel a szerkezetekkel kapcsolatban igen sok morfológiai és molekuláris adatot ismerünk, kevésbé feltárt, a szabályozása pedig ennek még ismeretlenebb. Az előbbieken felsorolt tények arra utalnak, hogy a *H₃-hisztonnak kitüntetett szerepe van a kromoszóma szerkezet kialakításában, míg ennek oxidációs állapota valamilyen módon a kromoszómák genetikai működésével kapcsolatos*. Kísérletsorozatunk a *H₃-hiszton genetikai szerepének a tisztázását kívánja elősegíteni*.

Jelen dolgozatunkban egérmáj-sejtekből önemésztéssel nyert kromoszóma alegységek oxidációs állapotát vizsgáljuk meg.

Anyag és módszer

A sejtmagokat normális étrenden tartott, 20—22 g súlyú, fehér ege-rek májszövetéből nyertük. A frissen kivett májat fiziológiás oldattal fagyasztottuk. Egy kísérlet keretében 10 állat máját egyesítve dolgoztuk fel. Minden műveletet 4 °C-ra hűtött helyiségben végeztünk. A fagyasztott májszövetet Ultra-Turrax típusú homogenizátorral, 60 V-nál 1 percig, majd 45 V-nál 4 percig roncsoltuk, 200 ml 10 %-os zaharóz, 0,1 % Tween 80, 0,1 mM NaEDTA és 10 mM Tris (pH 7,9) összetételű oldatban. Az így nyert homogenizátumot négy réteg gézen átszűrtük, majd 15 percen keresztül 1200 xg-nel centrifugáltuk. Az üledéket 100 ml 10 %-os zaharóz, 0,1 % Tween 80 és 10 mM Tris (pH 7,5) összetételű oldatban újra homogenizáltuk 45 V-al 1 percig, majd centrifugáltuk mint előbb. Az így nyert magüledéket háromszor mostuk 10 %-os zaharóz és 10 mM Tris (pH 7,5) összetételű oldattal, minden esetben az előbbihez hasonló módon eljárva.

A mosott magvakat először 10 mM glicin (pH 7,5) oldattal, majd 5 mM glicin oldattal és végül 1 mM NaEDTA (pH 7,5) oldattal homogenizáltuk 60 V-nál 10 percig, majd 40 V-nál újra 10 percig (vigyázva a hőmérsékletre). Az így kapott nyers kromatin készítményt 15 percen keresztül 3500 xg-nal centrifugáltuk.

Ezután a kromatin készítményünket (0,6—1,2 mg DNS/ml) endogén nukleázok hatásának tettük ki 10 mM glicin oldatban 37 °C-on 2 órán át (59). Az önemésztéssel nyert készítményt, tisztítása érdekében, zaharóz izokinetikus gradiensen keresztül ülepitettük (57).

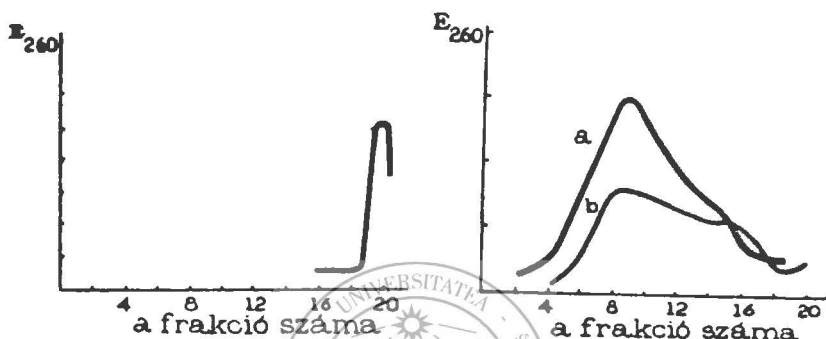
Ebből a célból 0,5—1,0 ml készítményt zaharózból Noll szerint (57) készített izokinetikus gradiensekre rétegeztük fecskendővel. A gradiens paraméterei: $C_T = 5\%$, $C_R = 40\%$, $V_M = 11$ ml (a nyers kromatin esetében), illetve $C_T = 15\%$ vagy 45% , $C_R = 60\%$ vagy 70% , $V_M = 11$ ml (emésztett kromatin). Az ülepitést MOM típusú ultracentrifugában 16 órán keresztül, 45 000 fordulattal, 4 °C-on végeztük. A gradienseket a következő

egyenlet alapján számítottuk: $C_V = C_R - (C_R - C_T) e^{-\frac{V}{V_M}}$. Minden gra-

dienst 20 frakcióra (0,5 ml) bontottunk (egy gradiens-adapter használatával) 70 %-os zaharóz oldat bevezetésével. A gradiens frakcióit 3,0 ml-re hígítottuk és optikai sűrűségüket 260 nm-nál MOM spektrofotométerrel mértük.

Eredmények és megbeszélés

A nyers kromatinunkat 5—24 %-os zaha-
róz gradiensen keresztül üle-
pítve, csak egyetlen csúcs jelentkezett a centrifugacső alján (1. ábra). Ez
az eredmény arra utal, hogy az általunk alkalmazott eljárás nem károsítja
kimutatható mértékben a kromatin makromolekuláris szerkezetet, mert
kisebb kromatin töredékek nem jelentkeznek a gradiens mentén.



1. ábra: A nyers kromatin üle-
pítése ultracentrifugában 5—24 %-os zaha-
róz gradiensen szemben 16 órán ke-
resztül, 45 000-es fordulattal, 4° C-nál.
A kromatin koncentrációja 0,25
mg/ml 10 mM glicin oldatban, pH
7,1. Ülepedési irány balról jobbra.

2. ábra: Az inkubációs idő hatása az
önemésztett kromatin ülepedésére
5—24 %-os zaha-
róz gradiensen szem-
ben, 45.000-es fordulattal, 16 órán
keresztül, 4° C-on. a görbe = 120
perc, b görbe = 15 perc. A kroma-
tin koncentrációja 0,30 mg/ml 10 mM
glicin oldatban, pH 7,0. Ülepedési
irány balról jobbra.

Az önemésztett kromatin, az üle-
pítés során már eltérő módon visel-
kedett (2. ábra). A gradiens mentén 4—16 ml között széthúzódva kroma-
tin töredékek észlelhetők, a súlypont 9 ml-nél figyelhető meg, 2 órás ö-
nemésztés után. A kromatin bomlástermékeinek sokkal heterogénebb elosz-
lása mutatható ki 15 perces önemésztés után, valószínűleg a még jelenlevő
kromatin multimerek miatt (2. ábra: b-görbe). A DNaze II-el emésztett
kromatinból nyert nukleoszomák ülepedési tulajdonságai (58) hasonlóak
az általunk önemésztéssel, egérmájból kivont kromatin-alegységek ülepe-
dési tulajdonságaihoz. A 9. ml-nél kivett frakció (amit nagyobb mennyi-
ségű kromatin — E₂₆₀ = 10,0 — frakcionálása után egy későbbi közlemé-
nyünkben közlendő eljárás segítségével analizáltunk) összetétele is meg-
erősíti ezt a megállapítást. Az analízisek (57) eredményeit az 1. táblázat-
ban tüntettük fel.

A táblázatból kitűnik, hogy a 9. sz. frakció fehérje és DNS aránya
megközelíti az egységet. Ismeretes, hogy a DNaze-val nyert nukleoszomák
P/DNS aránya (58) 1,03. Ez az érték jellemző a jelenlegi nukleoszoma
modellre (52). A másik következtetésünk, ami a készítmény oxidációs ál-
lapotára vonatkozik, hogy valószínűleg az összes nukleoszomáknak csak

1. táblázat

Minta	A ₂₃₀	Feh.	DNS tart.	Összes SH	Redukált SH	Red. SH	Oxidált SH
	A ₂₆₀	DNS				Oxid. SH	
		$\frac{g}{g}$	%	$\frac{\mu M SH}{100 \mu g DNS}$	$\frac{\mu M SH}{100 \mu g DNS}$		%
1.	0.61	1.22	45	7.2	6.0	5.0	16.6
2.	0.58	1.07	48	6.5	5.4	4.9	17.0
3.	0.46	0.96	50	6.8	5.4	3.8	20.8
Átlag	0.55	1.08	48	6.8	5.6	4.5	18.1

egy része, mintegy 20% van oxidált állapotban. Az SH'SH_{ox} csoportoknak hasonló eloszlását észleltük az intakt kromatinból kivont hisztonban is (18).

Még nem vethetjük el azt a lehetőséget sem, hogy a 9. sz. frakcióban talált kromatin-alegységek oxidációs állapota, biológiai realitás helyett (a használt eljárás során adódó műtermék). Ezt a problémát úgy kívántuk tisztázni, hogy vizsgálatainkat kiterjesztettük más típusú sejtekre is, valamint egyéb kivonási eljárást is használtunk. Ilyen irányú kutatásainkról a következő közleményünkben számolunk be.



- Bonner J., Garrad W. T.: *Life Sci.* (1974) 14, 209; 2. Blazsek V.: *Rev. med.* (1975) 21, 2; 3. Gurley L. R. és mtsai: *Subcell. Biochem.* (1978) 5, 37; 4. Levy-Wilson B., Watson D. C., Dickson G. H.: *Nucl. Acid Res.* (1979) 6, 259; 5. Moore M. és mtsai: *BBA* (1979) 561, 248; 6. Blazsek V., Bukaresti L.: *Experientia* (1964) 20, 369; 7. Blazsek V., Bukaresti L.: *Rev. med.* (1970) 16, 183; 8. Blazsek V. A.: *Rev. med.* (1971) 17, 44; 9. Panyam S. és mtsai: *BBA* (1970) 214, 216; 10. Blazsek V. A.: *Bukaresti L.: Anal. Biochem.* (1967) 18, 572; 11. Panyam S., Bilek B., Chalkley R.: *J. Biol. Chem.* (1971) 216, 4206; 12. Sadgopal A., Bonner J.: *BBA* (1969) 186, 349; 13. Ono T. és mtsai: *BBA* (1969) 179, 214; 14. Hilton J., Stocken L. A.: *Biochem. J.* (1966) 100, 210; 15. Ord M. G., Stocken L. A.: *Biochem. J.* (1966) 98, 888; 16. Gorovsky M. A., Eckhardt R. A.: *J. Cell Biol.* (1970) 47, 75a; 17. Sadgopal A., Bonner J.: *BBA* (1970) 207, 227; 18. Blazsek V. A.: *Revue Rom. Biochim.* (1972) 9, 95; 19. Hyde J. E., Walker I. O.: *Nucl. Acids Res.* (1974) 1, 203; 20. Ord M. G., Stocken L. A.: *Biochem. J.* (1970) 116, 415; 21. Fitzgerald P. J. és mtsai: *Biochem. J.* (1970) 117, 711; 22. Sekeris C. E. és mtsai: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* (1968) 349, 857; 23. Doenecke B. és mtsai: *Biochem. J.* (1972) 126, 1171; 24. Barker K. L.: *Biochem.* (1971) 10, 284; 25. Trachewsky L. A., Nandi-Majundar L. F., Congote L. F.: *Eu. J. Biochem.* (1972) 26, 543; 26. Olins A. L., Olins D. L.: *Sci.* (1974) 183, 330; 27. Oudet P., Gross-Bellard M., Cambon P.: *Cell* (1975)

4, 281; 28. Bostok C. J., Christie S., Hatch F. T.: *Nature* (1976) 70, 146; 29. Howse G. B., Hsie A. W., Olins A. L.: *Exp. Cell Res.* (1976) 100, 424; 30. Hosier J. C., Kaus R.: *Chromosoma* (1976) 57, 95; 31. Wogt V. M., Braun R.: *J. Mol. Biol.* (1976) 106, 567; 32. Wigler M. H., Aksel R.: *Nucl. Acid Res.* (1976) 3, 1463; 33. Gorovskiy M. A., Keevert J. B.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1975) 2, 3536; 34. Lohrn D., Van Holde K. E.: *Sci.* (1975) 188, 165; 35. Germoud J. E. és mtsai: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1975) 72, 1843; 36. Spadafora C., Noviello L., Geraci G.: *Cell Dif.* (1976) 5, 225; 37. Griffith J.: *Sci.* (1975) 187, 1202; 38. Hewish D. R., Burgoyne L.: *BBRC* (1973) 52, 504; 39. Van Holde K. E., Shaw B. R.: *Nucl. Acid. Res.* (1974) 1, 1579; 40. Axel R.: *Biochem.* (1975) 14, 2921; 41. Sollner-Webb B., Felsenfeld G.: *Biochem.* (1975) 14, 2915; 42. Axel R., Cedar H., Felsenfeld G.: *Gold Spring Harbor Symp.* (1974), 38, 773; 43. Clark R. J., Felsenfeld G.: *Nature (New Biol.)* (1971) 229, 101; 44. Weintraub H.: *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1975) 72, 1212; 45. Sahasrabuddha C., Van Holde K. E.: *J. Biol. Chem.* (1974) 249, 152; 46. Noll M.: *Nature* (1974) 251, 149; 47. lásd 43.; 48. lásd 39; 49. Kornberg R. D.: *Sci* (1974) 184, 868; 50. Elgin S. C., Weintraub H.: *Ann. Rev. Biochem.* (1975) 44, 725; 51. Pardon J. F. és mtsai: *Nucl. Acid. Res.* (1975) 221, 63; 52. Finch J. T., Noll M., Kornberg R. D.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1975), 72, 3320; 53. Camerina-Otero R. D., Sollner-Webb B., Felsenfeld G.: *Cell* (1976) 8, 333; 54. Binna-Stein M., Simpson R. T.: *Cell* (1977) 11, 609; 55. Simon R. H., Camerini-Otero R. D., Felsenfeld G.: *Nucl. Acid Res.* (1978) 5, 4805; 56. Jocarno J. L., Ruis-Carillo A.: *Biochem.* (1979) 18, 768; 57. Blazsek V. A.: előkészületben; 58. Gottesfeld G. M., Murphy R. P., Bonner J.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1975) 72, 4404; 59. Paul I. J., Durksen J. D.: *ABB* (1976) 174, 491.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. március 17-én.

V. S. Blazsek, K. Buksa

INVESTIGATIONS ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUCLEOSOMAL THIOL BISULPHIDE RATIO AND GENETIC ACTIVITY

I. Assay of the $\text{SH}:\text{SH}_{0x}$ value of chromatin autolysed from the liver of mice

The ultracentrifugation of chromatin autolysed from the liver of mice through a 5–25% sucrose gradient was performed. After a 2 hours' incubation at 37° C. the authors revealed a homogenous distribution of the chromatin particles autolysed in the middle of the gradient.

The value of the protein/DNA ratio shows a moderate oscillation round the value of 1.0, which is a figure comparable with that corresponding with the present nucleosome model.

The findings concerning the thiol/bisulphide equilibrium of the preparations analysed show that some (about 20%) of the nucleosomal thiol groups are oxidized in the bisulphide bridges.

STUDIUL LIPOPROTEINELOR CU DENSITATE MARE IN CARDIOPATIA ISHEMICA

Ana Bratu, C. Dudea, I. Kifor, I. Bucur, Maria Repolszki

Se știe astăzi că o parte din colesterolul plasmatic este vehiculat spre țesuturi de lipoproteinele cu densitate foarte joasă (very low density lipoproteins-VLDL) și lipoproteinele cu densitate joasă (low density lipoproteins-LDL). Aceasta se pretinde a fi colesterolul „aterogen“. O altă parte a colesterolului este „epurată“ din țesuturi spre ficat de lipoproteinele de densitate înaltă (high density lipoproteins-HDL), reprezentând colesterolul „neaterogen“, cu rol presupus „protector“ față de ateroscleroză.

În mod normal există un echilibru pe de o parte între cantitatea de LDL și VLDL pătrunse în pereții arteriali și pe de altă parte între cantitatea de colesterol dislocat din aceste țesuturi de HDL (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18). Pornind de la aceste considerente, ne-am propus să studiem modificările concentrației colesterolului-HDL la bolnavii cu cardiopatie ischemică decompensată (CID) și cardiopatie ischemică compensată (CIC), comparativ cu un lot de martori considerați sănătoși.

Material și metodă

Lotul cercetat a fost alcătuit din 75 de bolnavi cu cardiopatie ischemică, astfel selecționați încât să nu prezinte asocieri cu ateroscleroză cerebrală și sindrom de ischemie periferică decelabile clinic, diabet zaharat, obezitate, bronhopneumopatie cronică obstructivă, hepatopatii cronice, afecțiuni inflamatorii sau tumorale. S-a evitat folosirea anumitor droguri (propranolol, steroizi, fenitoină, neomicină etc.). Lotul martor a fost format din 38 de persoane donatori de sine.

Separarea lipoproteinelor s-a făcut prin centrifugare la 6000 de turații pe minut, după tratarea serului cu soluție de $MnCl_2$, 1,2 moli și heparină 40 % timp de 30 de minute la 0 °C. Frațiunea VLDL și LDL precipită cantitativ și se depune. Colesterolul din HDL rămas în supernatant a fost dozat cu o micrometodă standardizată, bazată pe metoda *Liebermann-Burchard*.

Lotul cercetat a fost împărțit în două grupe pe baza semnelor clinice:

1. CIC, 47 bolnavi, cu vârsta medie de $53,06 \pm 8,41$ ani și valoarea medie a colesterolului-HDL de $0,958 \pm 0,301$.
2. CID, 28 bolnavi, cu vârsta medie de $59,14 \pm 9,19$ ani și valoarea medie a colesterolului-HDL de $0,877 \pm 0,309$.

Lotul martor cu vârsta medie de 38,5 ani și media colesterolului-HDL de $1,097 \pm 0,328$.

La bolnavii cu CID vârsta medie este mai crescută față de cei cu CIC, diferența fiind statistic semnificativă ($0,005 > p > 0,0001$). Fig. nr. 1.

Se observă o deosebire statistic semnificativă între concentrația colesterolului-HDL la bolnavii cu CIC și lotul martor ($0,025 > p > 0,0125$). Deosebirea este și mai semnificativă între lotul bolnavilor cu CID și martori ($0,0025 > p > 0,0005$). Fig. nr. 2.

Concentrația colesterolului-HDL nu se modifică în funcție de vîrstă, astfel că deosebirile privind etatea martorilor nu influențează rezultatele obținute. Fig. nr. 3.

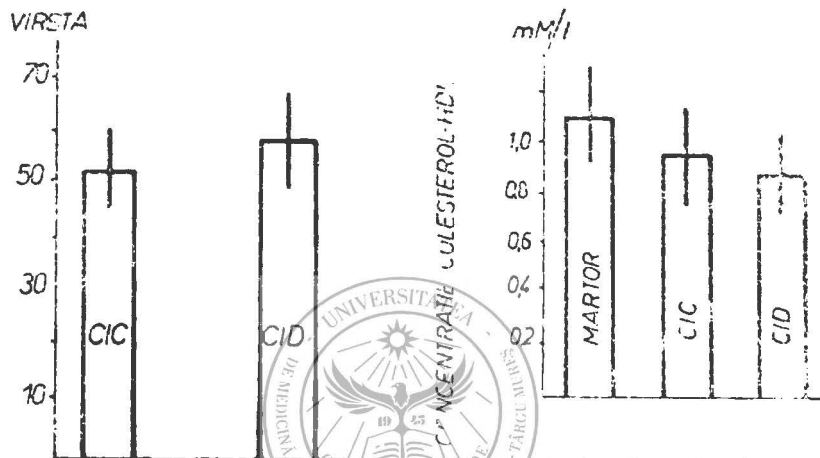


Fig. nr. 1: Vîrsta medie a loturilor de bolnavi cu cardiopatie ischemică. CIC = cardiopatie ischemică compensată, vîrsta medie $53,06 \pm 8,41$ ani; CID = cardiopatie ischemică decompensată, vîrsta medie $59,14 \pm 9,19$ ani

Fig. nr. 2: Valoarea medie a colesterolului-HDL la lotul bolnavilor cu CIC și CID comparativ cu lotul martor. Martor = valoarea medie a colesterolului-HDL $1,097 \pm 0,328$; CIC = valoarea medie a colesterolului-HDL $0,958 \pm 0,301$; CID = valoarea medie a colesterolului-HDL $0,877 \pm 0,309$

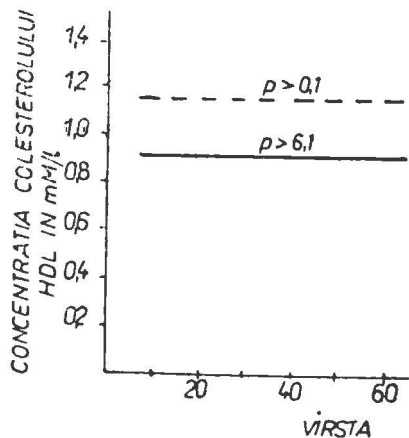


Fig. nr. 3: Corelația dintre vîrsta și concentrația colesterolului-HDL la lotul martor (---) și lotul bolnavilor cu cardiopatie ischemică (—). Se observă că vîrsta nu modifică valoarea colesterolului-HDL

Discuții și rezultate

Ținând seama de datele cunoscute astăzi, precum și de datele obținute prin investigațiile întreprinse de colectivul nostru, reiese, că nivelul colesterolului-HDL din plasmă trebuie considerat ca având un rol important în aterogeneză și prin aceasta în diagnosticul și prognosticul aterosclerozei. Existența unei concentrații mai mici a colesterolului-HDL în serul bolnavilor cu CID față de cei cu CIC și a tuturor bolnavilor cu CI față de lotul martor, pledează pentru posibilitatea ca această lipoproteină să aibă un rol „protector” față de ateroscleroză. Astfel, scăderea concentrației colesterolului-HDL ar putea servi drept „indicator de risc” pentru cardiopatia ischemică. În același timp, nivelul HDL poate da indicii asupra evoluției afecțiunii. Unii cercetători recomandă chiar determinarea colesterolului-HDL începând din copilărie (16) și apoi în adolescență, pentru a se putea lua din timp măsuri preventive: sport, regim alimentar bogat în fibre vegetale, interzicerea fumatului etc. Supravegherea valorilor lipoproteinelor serice este însă utilă la orice vîrstă. Trebuie luat în considerare necesitatea unui studiu dinamic al valorilor HDL, deoarece nivelul actual al colesterolului-HDL din plasma sangvină reflectă doar o situație momentană. În fond, nu concentrația absolută a colesterolului-HDL contează, ci viteza sa de metabolizare, dar este greu de stabilit dacă nivelul HDL se datorește unui turn-over crescut sau scăzut (16).

Bibliografie

1. Olsson A. G. și colab.: Acta Med. Scand. (1980) suppl. 637, 5;
2. Assman G., Schriewer H.: Klin. Wschr. (1980) 58, 15, 749;
3. Assman G., Schriewer H., Oberwittler W.: Klin. Wschr. (1980) 58, 15, 757;
4. Backer G. și colab.: Ann. Card. et. d'Angiol. (1980), 29, 6, 431;
5. Batellier L., Buneaux J. J.: Gazette Med. de France (1980) 87, 2, 163;
6. Gerg K. și colab.: The Lancet (1976) 6, 499;
7. Boulton T. J. C.: The. Med. J. of Australia (1980) 12, 20;
8. Carew T. E. și colab.: The Lancet (1976) 1, 1315;
9. Dudea C., Kifor I.: Conf. Cardiol. 1980;
10. Gordon T.: Am. J. Med. (1977) 62, 707;
11. Havel R. J.: Circulation (1979) 60, 1, 1;
12. Henry D. A., Bell C. D., Glithero P.: New Engl. J. Med. (1979) 300, 14, 789;
13. Keys A.: The Lancet II. (1980) 8195, 603;
14. Mantulin W. W., Gotto A. M., International Conf. Ather. New York, 1978;
15. Pometta D., Micheli H.: Schweiz. Med. Wschr. (1979) 109, 1926;
16. Sodhi H. S.: Atherosclerosis (1977) IV, 298;
17. Széplaki F.: Lancet (1978) 2, 1291;
18. Williams P.: The Lancet (1979) 1, 72.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1980.

Ana Bratu, C. Dudea, I. Kifor, I. Bucur, Maria Repolszki

STUDY ON HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS IN ISCHAEMIC HEART DISEASE

In 75 cases of ischaemic heart disease clinically and electrocardiographically confirmed, the authors have determined the HDL-cholesterol value. The cases were divided in two groups: 47 patients with compensated ischaemic heart disease (CIH), their average age being 53.06 ± 8.41 , with a mean value of HDL-cholesterol 0.958 ± 0.301 , and 28 patients with decompensated ischaemic heart disease (DIH), with an average age of 59.14 ± 9.19 years and the mean value of HDL-cholesterol 0.877 ± 0.309 . The control group was formed by 38 blood donors with an average age of 38.5 years and HDL-cholesterol mean value 1.097 ± 0.328 . There is no statistically significant

difference between the CIH and DIH groups ($0.40 > p > 0.30$). As compared with the control group, however, there is a significant difference in those with DIH ($0.0025 > p > 0.0005$) and a less significant one in the CIH cases ($0.025 > p > 0.0125$).

The HDL-cholesterol value may provide indications on the predisposition to ischaemic heart disease, as well as on the severity of this disease.

Clinica medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Dudea, doctor în medicină)
și Clinica de chirurgie cardiovasculară (cond.: șef de lucr. dr. R. Deac)
din Tîrgu Mureș

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER ÎN DIAGNOSTICUL CARDIOPATIILOR VALVULARE. DESCRIERE TEHNICĂ — REZULTATE PRELIMINARII

A. Incze, S. Cotoi, I. Benedek, I. Jancsó*

Pentru prima dată în medicină metoda Doppler cu ultrasunete a fost aplicată de *Satomura* în 1957 (12). Utilizarea metodei pentru diagnosticul bolilor arteriale și venoase a cunoscut o răspîndire după 1966 prin lucrările lui *Strandness* (13). Înregistrarea unor fluxuri sanguine în diferite puncte din interiorul cutiei toracice a fost posibilă după apariția lucrărilor lui *Johnson* 1973, respectiv *Burbakk* și *Angelsen* 1976 (2).

În cadrul Clinicii medicale nr. 1 din Tîrgu Mureș s-a construit după o concepție originală un fluxmetru ultrasonic cu efect Doppler, acceptat ca inovație. Aparatul este utilizat de 2 ani pentru diagnosticul bolilor arteriale și venoase (7, 8). În lucrarea de față dorim să prezentăm posibilitățile de utilizare a acestei tehnici în detectarea unor cardiopatii valvulare.

Material și metodă

Fluxmetrul ultrasonic cu efect Doppler utilizat funcționează pe principiul emisiei continue de unde. Cristalul emițător, de titanat de bariu, este excitat de un oscilator la frecvența de 2 Mhz realizînd o putere a undei ultrasonore de 100 mW^2 . Oscilațiile sînt conduse la piele prin intermediul unei pelicule gelatinoase (de metilceluloză), aerul fiind rău conducător de ultrasunete. Lîngă cristalul emițător se află un al doilea cristal avînd rol de receptor. Etajul receptor amplifică și detectează variația în frecvență a undelor reflectate, adică frecvența Doppler, care variază între 500—3000 Hz, fiind auzibil în difuzor ca sunet Doppler. În continuare, printr-un etaj de transformare frecvență-tensiune poate fi introdus într-un inscripitor (de ex. Cardior), obținîndu-se înscrierea sub formă de curbe.

Pentru calculul exact al vitezei maxime, aparatul a fost dotat cu un oscilator cu frecvență fixă de 500 Hz. Acest semnal aplicat la intrarea etajului de transformare frecvență-tensiune printr-un întrerupător, în mod intermitent, permite obținerea curbelor de etalonare.

* Asistența tehnică a fost asigurată de asist. *Etelka Urr* și asist. *Piroska Lázár*.

Aparatul a fost utilizat pentru înregistrarea vitezei de scurgere a sângelui în cavitățile inimii în condiții normale și patologice.

S-au efectuat înregistrări la 7 bolnavi cu cardiopatii valvulare cu diagnosticul stabilit prin cateterism cardiac și cineangiocardiografie, dintre care 2 cu stenoză aortică, 2 cu stenoză și insuficiență aortică și 3 bolnavi cu stenoză mitrală.

Înregistrările s-au făcut în poziție de decubit dorsal sau semișezând concomitent cu ECG și fonocardiograma, respectiv în unele cazuri cu pulsul carotidian.

Pentru detectarea fluxului în aortă, traductorul cu cele 2 cristale este plasat în fosa suprasternală (fig. nr. 1) după ce în prealabil pe piele s-a aplicat un strat de pastă conductoare de ultrasunete. În continuare i se imprimă o direcție înspre înapoi până ce se recepționează în difuzor sunetul Doppler caracteristic al jetului sanguin aortic. După ce s-a găsit poziția în care sunetul este cel mai puternic, se înregistrează pe hîrtie termosensibilă (4, 6, 10, 11). În fig. nr. 3 se prezintă curbele obținute la un sănătos (A) și în caz de stenoză aortică (B).

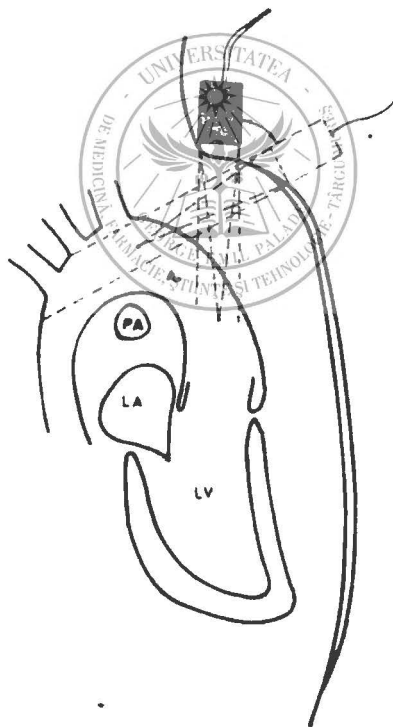


Fig. nr. 1: Schemă prezentînd poziționarea traductorului și direcția fasciculului ultrasunetului în detectarea fluxului aortic. LV = ventriculul stîng, A = aorta.

Pentru localizarea valvei mitrale traductorul este plasat în spațiul intercostal IV parasternal stîng sau în regiunea apexului, cu o direcție pe cît posibil paralelă cu axul inimii (fig. nr. 2) pînă ce se aude sunetul ca-

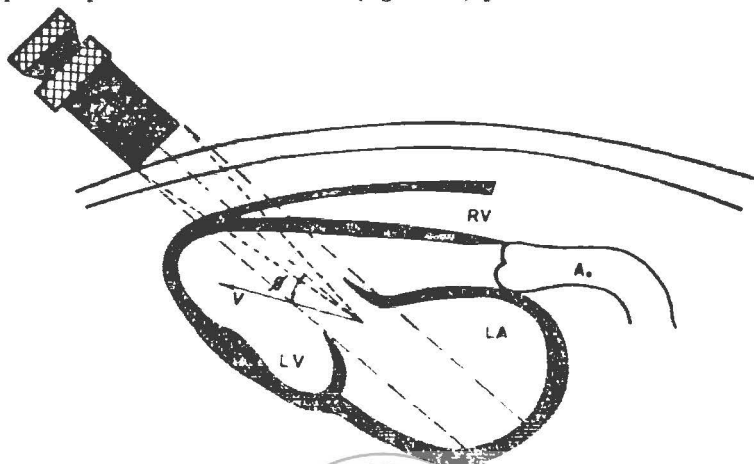


Fig. nr. 2: Schemă prezentînd poziționarea traductorului și direcția fascicului ultrasonor în detectarea fluxului mitral. LV = ventricul stîng. LA = atriu stîng. ⊗ unghiul dintre jetul sanguin și fasciculul ultrasonor.

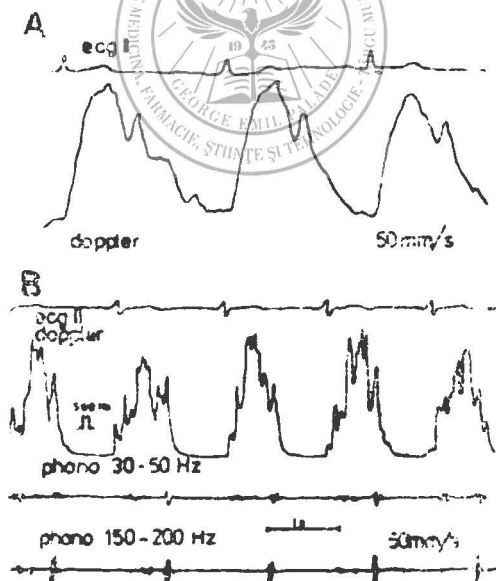


Fig. nr. 3: A = Înregistrarea simultană ECG II și curba fluxului aortic la un sînzătos. B = Înregistrarea simultană ECG, curba fluxului aortic și fonocardiograma la un bolnav cu stenoză aortică. Etalon 5 mm. Viteza de derulare a hirtiei 50 mm s.

racteristic al jetului sanguin mitral și pe osciloscop apare aspectul tipic al curbei. În fig. nr. 4 se prezintă curba fluxului mitral la un sănătos (A) și în cazul unei stenoze mitrale severe (B).

La bolnavii cu rotații ale cordului, cu hipertrofii ventriculare, mai ales drepte este necesară căutarea unor puncte de înregistrare mult mai laterale sau cu 1-2 spații intercostale situate mai jos (5, 9).

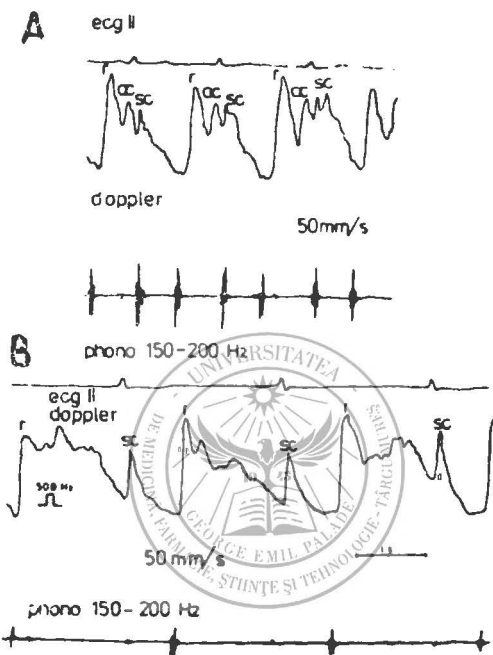


Fig. nr. 4: A = Înregistrarea simultană ECG II, curba fluxului mitral și fonocardiograma la un sănătos. r = jetul de umplere rapidă, ac = contracția atrială, sc = contracția sistolică a ventriculului stâng. B = Înregistrarea simultană ECG II, curba fluxului mitral și fonocardiograma în caz de stenoză mitrală severă. Etalon 5 mm. Viteza de derulare a hirtiei 50 mm s.

Discuții

Pînă la dezvoltarea metodei Doppler cu ultrasunete, înregistrarea neinvazivă a fluxului sanguin din interiorul inimii nu a fost posibilă. Metoda se deosebește de ecocardiografia convențională prin faptul că nu furnizează imagini ale vaselor sau ale inimii, ci curbe care reflectă viteza de scurgere a singelui, de unde și denumirea de velocimetrie-fluxmetrie (7, 8, 14).

Efectul Doppler constă în variația frecvenței unei ultrasunore reflectate de o suprafață aflată în mișcare și anume, dacă se apropie de sursa de emisie frecvența crește, dacă se depărtează frecvența scade. Variația este direct proporțională cu viteza de deplasare a suprafeței reflec-

tate. Ecourile ce sosesc de pe suprafețe staționare au frecvența identică cu a emițătorului. În cazul curentului sanguin rolul de suprafață reflectantă îl joacă eritrocitele (14). Viteza fluxului sanguin este proporțională cu frecvența unei ultrasonore reflectate conform formulei:

$$V = \frac{(f-f') V_0}{2 \cdot f \cos \Theta}$$

unde V -viteza fluxului sanguin, f -frecvența emisă, f' -frecvența reflectată, V_0 -viteza ultrasunetului în țesuturi ($1,54 \times 10^5$ cm/s) Θ unghiul dintre fasciculul ultrasonor și curentul sanguin. Pe baza acestei formule se poate calcula viteza ce corespunde frecvenței etalon; înlocuind în formulă ($f-f' = 500$ Hz) se obține $V = 19,25$ cm/s. Pentru ușurarea calculului, în mod convențional amplificarea inductorului a fost reglată ca semnalul etalon să fie de 5 sau 10 mm amplitudine, corespunzând unei viteze de 19,25 cm. Viteza maximă corespunzătoare curbei înregistrate se calculează după formula $V_{\max} = \frac{19,25 \times A \text{ semnal}}{A \text{ etalon}}$ unde A semnal este amplitudinea în mm a curbei înregistrate, iar A etalon este amplitudinea în mm a etalonului.

După determinările lui *Burbakk* și *Angelsen* valorile maxime ale vitezei fluxului mitral ce pot fi obținute în mod normal sînt cuprinse între 60—80 cm/s (2,5). Valorile ce depășesc această limită indică obstrucție-stenoză, rezultate ce au fost confirmate și de cercetările noastre. În fig. nr. 4 (B), viteza maximă a fluxului calculată pe baza formulei de mai sus depășește 90 cm/s, de asemenea și aspectul morfologic al curbei este patologic, cu unda r cu pantă descendentă lină neregulată, corespunzînd unui flux rapid și neregulat datorită orificiului mitral stenozat. Unda a a contracției atriale lipsește, bolnavul fiind în fibrilație atrială.

În stenoza aortică, sunetul Doppler obținut are vibrații neregulate de intensitate mare, date de fluxul turbulent, caracter care se deosebește net de cel al sunetului aortic normal. Acest aspect apare și pe înregistrarea din fig. nr. 3 (B) sub forma unei curbe neregulate, crenelate (1, 3, 6).

În cazul valvelor aortice, determinarea valorilor absolute a vitezei jetului sanguin are o importanță mai redusă. În schimb, determinări repetate în timp la același bolnav permit urmărirea agravării stenozei și în consecință stabilirea atitudinii terapeutice și în funcție de evoluția hemodinamică.

Prezenta lucrare a avut scopul să prezinte aparatul construit de noi și să semnaleze posibilitățile de investigație pe care le oferă. Urmează ca în continuare să efectuăm un studiu pe un număr mai mare de cazuri, astfel încît datele obținute să poată avea o semnificație clinică confirmată.

Bibliografie

1. Baker D. W.: Progress in cardiovascular diagnosis (1978), 21, 2;
2. Burbakk A. O., Angelsen B.A.J., Hatle L.: Cardiovascular research. (1977), 21,5;
3. Cserhalmi Livia, Kali A.: Magyar Belorv. Arch. (1976), 29, 261;
4. Feigenbaum H.: Progress in cardiovascular disease (1972), 14, 531;
5. Hatle L., Burbakk A., Tromsdal A., Angelsen B.: British Heart J. (1978), 40, 2;
6. Hatle L., Nagelsen A., Tromsdal A.: British Heart J. (1980), 43,3;
7. Incze A., Cotoi S., Kovács E., Jancsó I.: Sesiunea de comunicări a Cen-

trului de cercetări medicale din Tirgu Mureş, 1979, 38; 8. *Incze A., Cotoi S., Jancsó I., Kalakatroni Maria*: Sesiunea de comunicări a centrului de cercetări medicale Tirgu Mureş, 1980, 29; 9. *Kalmanson D., Veyrat Colette, Bouchariene E., Degrote A.*: British Heart J. (1977), 39,5; 10. *Kalmanson D., Veyrat Colette*: Echo-Doppler velocimetry in N.H.C. Hwang, D. R. Gross and D. J. Patel eds. Quantitative cardiovascular studies clinical and research applications of engineering principles. University Park Press. Baltimore, 1979; 11. *Lorsch S., Rubinstein S., Baker D., Dooley T., Dodge H.*: Circulation (1977), 56,4; 12. *Satomura S.*: J. Acoust. Soc. Am. (1957), 290, 1181; 13. *Strandness D. E., Schultz R. D., Summer D. S.*: Am. J. Surg. (1967), 113. 311; 14. *Wells P.N.T.*: British Journal of Clinica Equipment (1977), 11, 520; 15. *Incze A., Cotoi S., Kovács E., Jancsó I.*: Fluxmetru ultrasonic cu efect Doppler tip 002. Certificat de inovator nr. 2'1981.

Sosit la redacție: 15 ianuarie 1981

A. Incze, S. Cotoi, I. Benedek, I. Jancsó

DOPPLER'S ECHOCARDIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF VALVULAR HEART DISEASES. TECHNICAL DESCRIPTIONS - PRELIMINARY RESULTS

An ultrasonic apparatus is presented, based on Doppler's effect, conceived and constructed in an original manner, used to record the rate of blood-flow in the heart cavities under normal and pathological conditions. The technique of localizing the mitral and aortic valves based on the characteristic blood-flow curves, as well as on their relation to the chest wall has been described and exemplified. The echogrammes recorded reflect the maximal rates of the blood-flow, showing a good correlation with the data obtained through heart catheterism and kineangiocardio-graphy.

Disciplina de medicină legală a I.M.F. și Institutul medico-legal
„Prof. dr. Mina Minovici“, Laboratorul exterior
(cond.: prof. dr. Z. Ander doctor docent) din Tirgu Mureş

ASPECTE PATOGENETICE ALE CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Nota VI. Modificări miocardice în asfiii mecanice prin inec

A. Ureche, I. Jung, L. Hecser, Z. Ander, V. Molnár

În continuarea temei de cercetare propuse privind patogeniza leziunilor miocardice de tip ischemic am abordat această problemă la decadații cu asfizie mecanică prin inec.

Imersia sau asfizia prin inec produce trei fenomene: o agresiune termică, cu scăderea brutală a temperaturii interne; un șoc mecanic al apei asupra mucoasei nazofaringiene; un șoc reflex sau asfizie prin penetrarea lichidului în căile respiratorii, realizând un bloc alveolo-capilar tipic.

Primele două agresiuni produc o hipotensiune brutală la 20 % din cazuri (inecați albi). Această submersie sincopală, când apa nu intră în organism exprimă pierderea cunoștinței, căderea la fundul apei fără mișcări de respirație, căile respiratorii rămânând relativ libere. Este vorba de un sincopat submersat, cu realizarea la contactul cu apă a unui spasm laringian, care se opune pătrunderii apei în plămâni producându-se astfel un adevărat șoc vago-vagal letal cauzat de contactul cu apa rece. Această stare a fost numită și hidrocutie (asfixie uscată) în care și agresiunea termică (sindrom termodiferențial) a fost incriminată. Oprirea cordului de obicei survine după oprirea respirației.

În cazul înecului albastru (submersie asfixică; inecați umezi) apa intră în organism blocând căile respiratorii, ulterior producându-se o adevărată invazie (după pierderea coordonării mișcărilor). În înecul albastru crește adrenalina, fapt ce nu se observă la inecații albi (proba Berg).

Submersia mixtă presupune o sincopă inițială urmată de asfixie prin pătrunderea apei în plămâni. Hiperkalemia ce rezultă din eliberarea K celular în caz de înece în apa dulce, este generatoare de fibrilație ventriculară.

Material și metodă

Materialul cuprinde 30 cazuri de înece necropsiate la laboratorul de medicină legală din Tîrgu Mureș între anii 1974—1979. Aprecierea histopatologică s-a efectuat după colorații uzuale și speciale (col. Lie PAS-Alcian blue) pe secțiuni de țesut miocardic fixat în formol 10 % și inclus în parafină.

Rezultate și discuții

Cazurile studiate provin din asfixii mecanice prin înece în apă dulce; expertiza medico-legală stabilește în toate cazurile o submersie asfixică (asfixie albastră).

Colorația Lie (fucsino-filia) a indicat leziuni ischemice recente (anoxice-hipoxice) miocardice la 8 cazuri (26,6 %).

Evaluarea statistică a cazuisticii în funcție de unele date se prezintă astfel:

- | | |
|--|--|
| a) în funcție de vîrstă: | 32—75 ani (medie 49,5 ani) |
| b) în funcție de modalitatea submersiei: | — accident 6 (75 %) |
| | — sinucidere 2 (25 %) |
| c) în funcție de alcoolemie: | — negativă 2 (25 %) |
| | — sub 1 g ⁰ / ₁₀₀ 1 (12,5 %) |
| | — peste 1 g ⁰ / ₁₀₀ 5 (62,5 %) |

În aprecierea tipului de modificări ne-am ghidat după lucrările lui Gross și Sternberg (1939), Friedberg și Horn (1939), Miller și colab. (1951) cu apariția unei entități noi cea de „necroză microfocală“ („infarct like lesions“) pe lângă infarctul tipic sau zonal. Lucrarea recentă a lui Hecht (1979) conține o serie de precizări asupra vătămarilor vasculare-hipoxice ale miocardului.

De remarcat că în materialul cercetat nu s-au găsit leziuni ischemice (fucsinofilie) zonale, ci diseminativ multifocale cu localizare intramurală sau subendocardică. Nu s-au găsit modificări fucsinofilice miocardice subepicardice. S-a observat distribuția particulară a fucsinofiliei în sensul unor teritorii succesive sau izolate în cadrul aceleiași fibre sau cu diferență de tinctorialitate a acestora.

Leziunile ischemice de tip microfocal pot avea un substrat morfologic coronar și metabolic. După Poche (1958) ele se produc în urma tulburărilor în mecanismul oxidativ al fibrelor miocardice prin hipoxie, lipsă de substrat, defect enzimatic. Alterările submicroscopice ale fibrelor miocardice sînt identice în variate situații: hipoxie hipobarică, lipsa substratului energetic, defecte enzimatice etc. (Büchner și colab. 1959, 1968). Mediatorii simpatici pot produce necroze multifocale; în stres se incriminează această modalitate de acțiune (Selye 1958).

În producerea acestor tipuri de leziuni pot avea rol și hiperemia capilară și a venelor, agregarea hematiilor, precum și unele modificări de tipul „sludge“. Aceste leziuni însă nu se găsesc în tipul extins sau zonal ischemic. În observația noastră am întilnit un singur caz (7395—258.1978) la care am presupus pe imaginile histopatologice intervenția factorului vascular-hiperemic în determinarea fucsinofiliei miocardice.

Acțiunea toxică a alcoolului a fost demonstrată în experiențe acute (Mc Gregor și colab. 1964). Alcoolul etilic produce stop cardiac la cîine la o alcoolemie de 1,5 g⁰/₁₀₀. Lezarea reversibilă a fibrelor miocardice se datorește probabil tulburărilor intramitocondriale metabolice și ale întregii sarcoleme (Segal și colab. 1976). Acetaldehida, produsul metabolic al alcoolului are efect toxic asupra miocardului (James și Bear, 1967); această substanță determină de asemenea o descărcare de catecolamine.

În materialul nostru 75% dintre cazurile studiate au fost sub influență de alcool sau în stare de ebrietate. Modificările histopatologice privind fucsinofilia nu prezintă particularități tinctoriale-structurale la cazurile cu implicații de alcool sau cu alcoolemia negativă.

Sîntem de părere că este greu de specificat dacă fucsinofilia se datorește inecului sau acțiunii alcoolului. În 2 cazuri (25%) fucsinofilia a fost prezentă și la cadavre cu alcoolemia negativă.

Bibliografie

1. Ander Z., Molnár V., Ureche A., Jung I.: Curs de medicină legală. Curs litografiat. I.M.F. Tirgu Mureș, 1977;
2. Büchner F.: Herzinfarkt, Koronarthrombose und akuter Koronartod des Menschen. Urban u. Schwarzenberg Ed. München, 1973;
3. Friedberg G. K., Horn H.: JAMA (1939), 112, 1675;
4. Gross H., Sternberg W. H.: Arch. Int. Med. (1939), 64, 249;
5. Hecht A.: Med. Aktuell (1979), 5, 196;
6. James T. N., Bear E. S.: Amer. Heart J. (1967), 74, 243;
7. Jung I., Molnár V., Ander Z., Ureche A.: Rev. med. (1976), 22, 1, 58;
8. Jung I., Ildikó Fülöp, Ander Z., Molnár V., Ureche A.: Rev. med. (1979), 25, 1—2, 115;
9. Mac Gregor D. C., Schönbaum E., Bigelow W. G.: Can. J. Physiol. Pharmacol (1964), 42, 689;
10. Miller R. D., Burchell H. B., Edwards J. E.: Arch. Int. Med. (1951), 88, 957;
11. Poche R.: Arch. path. Anat. (1958), 331, 165;
12. Segal L. D., Chako K., Amsterdam E. A., Mason D. T.: Alcool and the heart; in: Rus-

sek H. J.: Cardiovascular problems, University Park Press, Baltimore—London—Tokyo, 1976; 13. Selye H.: The chemical prevention of cardiac necroses. Ronald Press Comp. 1958.

Sosit la redacție: 18 ianuarie 1981

A. Ureche, I. Jung, L. Hecser, Z. Ander, V. Molnár

PATHOGENIC ASPECTS OF ISCHAEMIC HEART DISEASE.

Note VI: Myocardial Modifications in Mechanical Asphyxia by Drowning

The authors have studied recent myocardial ischaemic lesions, making use of Lie's technique, in 30 cases of drowning. In 26.6 % of the cases they have pointed out the presence of fuchsinophilia. Six of the 8 cases (26.6 %) were under the influence of alcohol or just in a drunken state (75 %). The histopathological modifications concerning fuchsinophilia do not show tinctorial-structural characteristics in cases with implications with alcohol or negative alcoholaemia. The authors have concluded that it is difficult to specify if fuchsinophilia is due to immersion or to the presumed alcoholic action. In two cases (25 %) fuchsinophilia occurred in corpses with negative alcoholaemia, too.

Centrul de cercetări medicale (cond.: prof. dr. Z. Barbu, doctor docent, membru corespondent al Academiei de științe medicale) din Tîrgu Mureș

STUDII COMPARATIVE ASUPRA UNOR METODE DE DOZARE A PROTEINEMIEI, BAZATE PE REACȚIA BIURET

Susana Bordy, M. Kerekes, Elza Tatár

Metodele destinate dozării proteinemiei, bazate pe reacția biuret, se folosesc de mai multe decenii în laboratoarele medicale. În cursul reacției apare o colorație violetă care se datorează formării unui complex între ionii de cupru bivalent și legăturile peptidice din proteine. Aminoacizii precum și alți compuși azotați simpli nu interferează.

Dintre metodele chimice, cea mai precisă este metoda Kjeldahl; fiind însă prea laborioasă, este azi aproape complet abandonată. S-a mai propus utilizarea reacției Folin-Ciocalteu (Lowry), foarte sensibilă, însă și ea nespecifică, fiind mult influențată de variațiile fracțiunilor proteice din ser. Metodele fizice ca: calcularea proteinemiei din greutatea specifică a serului, refractometria și determinarea absorbției în ultraviolet la 210, respectiv 280 nm, s-au dovedit a fi și ele nespecifice și nesatisfăcătoare din punctul de vedere al preciziei, respectiv necesită parțial aparatură specială. Astfel, în ultima vreme, metodele bazate pe reacția biuret și care nu este influențată de compoziția proteinelor, este din nou aproape exclusiv utilizată.

Există o serie de variante în privința tehnicii metodelor bazate pe reacția biuret. Acestea se referă la natura ligandului (tartarat, citrat ș.a.), la concentrația sulfatului de cupru și a NaOH, precum la tehnica execu-

ției (raport reactiv-ser, durata dezvoltării culorii, temperatura ș.a.). Dintre numeroasele variante, cea mai răspândită este tehnica propusă de Weichselbaum (1). Aceasta este, dealtfel, recomandată ca metodă standard, pentru laboratoarele medicale.

Ne-am propus să efectuăm studiul comparativ al metodei Weichselbaum și a altor două metode bazate pe reacția biuret (2, 3), care folosesc tot un singur reactiv, pentru a le compara sensibilitatea și alte caracteristici, pentru a stabili care dintre acestea s-ar recomanda pentru uzul de rutină în laboratorul clinic.

Material și metodă

Ca standard de proteină, am utilizat seralbumină umană cristalizată (Fluka), seralbumină bovină cristalizată (Fluka), gamaglobulină din ser bovin cristalizată (Schuchardt) și ser uman standard (Precilip-Boehringer). Din aceste substanțe am preparat cu apă distilată, respectiv, cu solu-

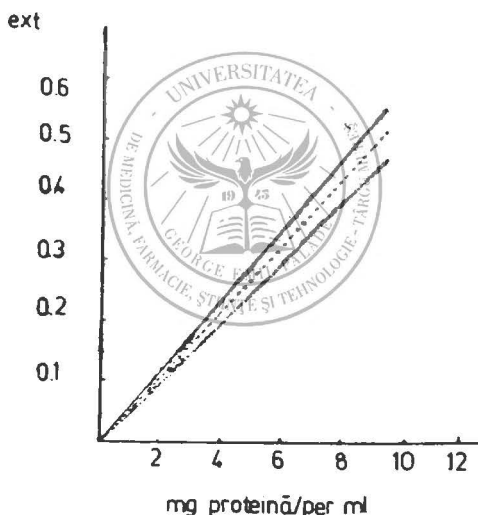


Fig. nr. 1: Etalonarea metodelor studiate, cu albumină bovină cristalizată. Linia plină — metoda (3); linia întreruptă — metoda (2); linia punctată — metoda (1).

ție fiziologică NaCl 0,9 % o serie de diluții cu un conținut în proteină de 2—10 mg/ml, luând în considerare că albuminele cristalizate conțin 10 % apă. Pentru a putea compara metodele, am utilizat o tehnică unitară: la 4 ml reactiv am adăugat 1 ml soluție proteică, determinând extincția probelor după timpul de așteptare indicat pentru fiecare metodă: 1—30 min., 2—15 min., 3—20 min., la lungimea de undă de 546 nm, în cuvă de 1 cm, față de blanc (4 ml reactiv + 1 ml apă distilată). Am stabilit curbele de etalonare pentru fiecare preparat de proteină în parte, respectiv, am mai studiat următoarele aspecte:

- coeficientul de extincție pentru proteine;
- efectul diluantului (apă, respectiv ser fiziologic);
- efectul raportului reactiv/diluant;
- intensitatea culorii la serurile umane.

Rezultate și discuții

Curbele de etalonare obținute pentru serumalbumina bovină cristalizată sînt redată în fig. nr. 1. Curbele obținute cu serumalbumina umană, respectiv cu serul standard sînt practic identice cu cele din fig. nr. 1. Se observă deci că metoda Velösy (3), care folosește ca ligand citrat, furnizează extincțiile cele mai crescute.

Extincțiile directe, precum cele calculate pentru 1 g proteină/100 ml, obținute cu serul standard, sînt redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Metoda	Proteine %	Ext.	Ext _{10%}
(1)	6	0,310	0,051
(2)	6	0,350	0,058
(3)	6	0,365	0,061

Ca diluant, respectiv solvent poate fi folosit în cazul serumalbuminelor atît apă, cit și ser fiziologic, obținindu-se practic aceleași rezultate (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Metoda	4 ml reactiv 0,9 ml apă 0,1 ml ser	4 ml reactiv 0,9 ml ser fiziol. 0,1 ml ser
Extincția probelor		
(1)	0,442	0,452
(2)	0,465	0,475
(3)	0,508	0,517

Avînd în vedere că unele metode execută reacția, folosind 5 ml reactiv și 0,1 ml ser, am comparat acest raport cu cel de 4 ml reactiv, 0,9 ml apă și 0,1 ml ser (tabelul nr. 3). Se observă că metodele Gornall (2) și Velösy (3) furnizează rezultate egale în ambele cazuri, în timp ce cu metoda Weichselbaum (1) se obțin valori mai scăzute în varianta cu 5 ml reactiv și 0,1 ml ser.

Tabelul nr. 3

Metoda	Extincția cu 5 ml reactiv 0,1 ml ser	Extincția cu 4 ml reactiv 0,9 ml apă 0,1 ml ser
(1)	0,383	0,407
(2)	0,421	0,420
(3)	0,475	0,475

Executând cele trei metode cu 0,1 ml ser, se constată același aspect, ca în cazul etalonării: valorile cele mai crescute ale extincției se obțin cu metoda Velösy (3).

Rezultatele obținute arată că metoda Velösy (3) este cea mai sensibilă, datorită citratului ca ligand și astfel ea permite și obținerea unei precizii mai bune. Reactivul este simplu (2 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ și 20 g acid citric dizolvate în 500 ml apă, la care se adaugă 500 ml NaOH N), costul lui fiind inferior celor folosite la metodele Weichselbaum (1) și Gornall (2). Timpul de așteptare este mai scurt decât la metoda Weichselbaum (1). Dozarea proteinemiei poate fi executată folosind 4 ml reactiv, 0,9 ml apă și 0,1 ml ser, sau și în varianta 5 ml reactiv + 0,1 ml ser, folosind un blanc corespunzător al reactivului (4 ml reactiv + 1 ml apă, respectiv 5 ml reactiv + 0,1 ml apă).

Pe baza acestor considerente, recomandăm metoda Velösy (3) ca metodă standard, pentru laboratoarele medicale.

Bibliografie

1. Weichselbaum T. E.: Am. J. Clin. Path. (1946), 10, 40; 2. Gornall A. G., Bardawill C. S., David M. M.: J. Biol. Chem. (1949), 177, 751; 3. Velösy G., Szabó A.: Kisérl. Orvostud. (1974), 26, 440.

Sosit la redacție: 24 aprilie 1980

Susana Bordy, M. Kerekes, Elza Tatar

INVESTIGATIONS ON SOME METHODS BASED ON THE BIURET REACTION, USED FOR THE ASSAY OF SERUM PROTEINS

The estimation of serum protein level is at present performed almost exclusively by methods based upon the biuret reaction which are used, however, in numerous variants. We carried out a comparative study of three of the most used techniques, in order to establish their sensitiveness and other peculiarities. The results obtained proved that the technique with citric acid as ligand is the most sensitive and simple one and, therefore, most suitable for current use in medical laboratories.

Disciplina de biochimie (cond.: prof. dr. A. Kovács, doctor în chimie),
Clinica medicală II (cond.: prof. dr. A. Herváth, doctor docent),
Clinica medicală I (cond.: prof. dr. C. Duda, doctor în medicină),
Laboratorul de biochimie (cond.: conf. dr. E. Módy, doctor în medicină)
ale I.M.F. din Tîrgu Mureș

POSSIBILITĂȚI DE APLICARE A DETERMINĂRII CAPACITĂȚII ANTITRIPSINICE SERICE ÎN LABORATORUL CLINIC (Nota II)

L. Bukaresti, Gabriela Sikó, Ileana Nagy, Ana Erdélyi, Cs. Hadnagy,
E. Módy, A. Kovács

Alfa₁-antitripsina (α_1 -AT), glicoproteină cu greutate moleculară relativ redusă (54 000 daltoni), componentă a fracțiunii de seromuroid este factorul preponderent de care depinde capacitatea antitripsinică a serului (CAT) în condițiile folosite în prezenta lucrare. Ea a fost mult studiată în

ultimul deceniu, datorită în primul rând legăturii între deficitul condiționat genetic al acestei antienzime și bronhopneumopatiile cronice obstructive, respectiv ciroza la copii (1, 3, 11, 12, 14, 18, 20). Prin urmare în majoritatea lucrărilor referitoare la valoarea clinică a determinării α_1 -AT din ser se studiază consecințele unui deficit congenital.

S-au efectuat mai puține lucrări privind deficitul sau surplusul de α_1 -AT cistigat în cursul, respectiv în urma unei îmbolnăviri. Cit privește deficitul cistigat este adevărat că și numărul bolilor este redus în care concentrația α_1 -AT ar fi scăzută. Până acum practic s-au obținut valori scăzute numai în nefroză (prin filtrare renală) și în unele hepatopatii (18). Rezultatele obținute în hepatopatii sînt însă contradictorii. Concentrația α_1 -AT a fost găsită de obicei crescută (15, 17, 21) și mai rar scăzută (19). Totodată deficitul congenital de α_1 -AT s-a dovedit a fi un factor de predispoziție pentru afecțiuni hepatice (3, 11, 18, 20). Într-o lucrare anterioară noi am constatat scăderea CAT în leziunea hepatică experimentală (4).

În procesele cu caracter inflamator sau de proliferare malignă concentrația serică a α_1 -AT — ca și cea a seromucoidului (5) — este screscută (2, 4, 10, 17).

În continuarea unei lucrări precedente (7), în scopul de a obține date orientative privind modificarea temporară într-o direcție sau alta a concentrației α_1 -AT ne-am propus determinarea CAT în diferite boli aparținătoare patologiei interne.

Folosind ca substrat N-benzoil-arginin-p-nitranilidă (BAPNA), CAT depinde în 90—95% de activitatea α_1 -AT (15) și astfel metoda folosită furnizează date evaluabile privind modificările de concentrație ale antienzimei din ser.

Material și metodă

Determinările au fost efectuate la 160 bolnavi suferind de variate boli interne și la 50 sănătoși. Grupul bolnavii noștri după capitolele patologiei interne, materialul se prezintă astfel:

Boli ale aparatului cardiovascular	53
Boli ale aparatului respirator	17
Boli ale aparatului digestiv	32
Boli renale	25
Afecțiuni hematologice	8
Afecțiuni endocrine	9
Boli ale aparatului locomotor	9
Intoxicații de natură diferită	7

160 de bolnavi

CAT s-a determinat după metoda descrisă de Fritz și colab. (tampon de trietilamină, substrat : BAPNA, rezultatul exprimat în miliunități inhibitor/ml) (13).

Concomitent s-au urmărit și modificările concentrației glicoproteinelor totale acidosolubile (seromucoid) estimate pe baza polarogramei filtratului obținut după tratarea serului cu acid percloric: 0,5 ml ser + 2 ml HClO_4 0,75 M; după 10 minute filtrare și 0,35 ml filtrat se adaugă la 5 ml soluție de bază: $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$ 0,001 M, NH_4Cl 0,1 M, NH_3 1 M; înregistrare grafică automată, timpul de formare a picăturii de mercur 3,33 s la 1,4 V.

Rezultate și discuții

Sintem conștienți de faptul că numărul bolnavilor din diferite grupe este redus pentru a trage concluzii definitive, dar lucrarea a avut numai un caracter orientativ și încercăm să analizăm rezultatele din acest punct de vedere.

Tabelul nr. 1

Denumirea bolii	Nr. cazuri	C A T		Polarograma	
		(m UI/ml)		(mm)	
		Valori extreme	Media	Valori extreme	Media
1. Boli ale aparatului cardiovascular					
Cardiopatie ischemică	13	411—1235	831	20—71	32,8
Sindrom de ischemie periferică	3	712—851	793	20—40	29,7
Infarct miocardic	6	516—1437	952	27—72	37,2
Miocardită	3	509—948	699	20—34	26
Endocardită lentă	1	1263	1263	33	33
Boală mitrală	6	682—1367	1014	20—38	28,5
Ateroscleroză	3	783—914	827	30—52	39,7
Tromboflebită	10	238—1233	637	21—58	33,9
Boală hipertonică	8	438—1060	718	25—52	35
	53		800		32,6
2. Boli ale aparatului respirator					
Bronhopneumonie	7	277—1373	800	19—98	39,7
Bronhopneumopatii cronice obstructive	7	265—1059	710	26—65	43,7
Pleurezie	2	1265—1401	1333	21—22	21,5
Infarct pulmonar	1	1610	1610	80	80
	17		873		41,6
3. Boli ale aparatului digestiv					
Boală ulceroasă	3	846—1051	919	26—42	33,3
Colecistită, colică biliară	7	514—1200	798	20—65	36,8
Pancreatită	2	1084—1333	1208	22—44	33
Colită	2	989—1505	1247	19—19	19
Hepatită cronică	7	410—1196	783	22—60	32,9
Ciroză hepatică	11	471—1530	1068	21—98	45,6
	32		953		37,3
4. Boli renale					
Pielonefrită	11	708—1293	972	22—85	43,7
Nefrită cronică	11	166—1283	873	14—100	47,4
Sindrom nefrotic	3	503—986	802	17—35	26
	25		908		43,2
5. Afecțiuni hematologice					
Leucemie	2	510—712	611	25—40	32,5
Diateză hemoragică	2	914—1516	1215	31—50	40,5
Anemie	4	376—1158	793	17—24	21
	8		853		28,7
6. Afecțiuni endocrine					
Hipertireoidism	2	411—848	629	22—22	22
Diabet zaharat	7	634—1022	870	31—73	52,6
	9		817		45,8

Denumirea bolii	Nr. cazuri	C A T		Polarograma	
		(m UI/ml)		(mm)	
		Valori extreme	Media	Valori extreme	Media
7. Boli ale aparatului locomotor					
Poliartrită	7	720—1373	1019	30—98	59,4
Poliartroză	2	575—905	740	30—36	33
	9		957		53,6
8. Intoxicații					
	7	271—1160	812	12—53	28,6
	160				
SĂNĂTOȘI	50	600—1100	820	20—40	30

Trecînd în revistă datele cuprinse în tabelul nr. 1 reiese că media CAT constatată în diferitele grupe de boli ori se situează în jurul mediei valorilor normale (boli ale aparatului cardiovascular, ale aparatului respirator, afecțiuni hematologice, afecțiuni endocrine și diferite intoxicații) ori ea este ridicată (boli ale aparatului digestiv, boli renale și boli ale aparatului locomotor).

Se dovedește și în această lucrare că o tendință accentuată de creștere a CAT, cu medii peste limita valorilor normale se poate constata în primul rînd în afecțiunile cu caracter inflamator sau degenerativ.

Cît privește frecvența valorilor scăzute, între bolile studiate nu s-a găsit nici una în care CAT ar fi fost în mod consecvent sub limite inferioare ale valorilor normale și astfel în nici una dintre aceste boli nu am obținut o medie sub această limită (600 m UI/ml). Menționăm totuși faptul că sporadic am obținut valori scăzute în variate afecțiuni în total de 29 ori, adică în 18,1 % a cazurilor. (Valori crescute am obținut de 38 de ori, adică în 23,7 % a cazurilor). Am obținut valori scăzute cu o frecvență relativ mai mare în tromboflebită (5 din 10), în hepatită cronică (3 din 7), bronhopneumopatii cronice obstructive (2 din 7), boală hipertonică (3 din 8) și nefrită cronică (3 din 11). Este de remarcat că în cazul mai multor boli (și îndeosebi în cardiopatie ischemică, intoxicații, infarct miocardic, tromboflebită, bronhopneumopatii acute și cronice, hepatopatii cronice, nefrită cronică) CAT s-a situat între limite foarte largi, de la valorile net subnormale pînă la cele mult crescute (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Diferența între limita inferioară și limita superioară a valorilor CAT

— Cardiopatie ischemică	824
— Intoxicații	889
— Infarct miocardic	921
— Tromboflebită	995
— Bronhopneumopatii acute și cronice	1108
— Hepatopatii cronice	1120
— Nefrită cronică	1117
— Alte afecțiuni (în medie)	435
— Sănătoși	500

Această oscilație mare a CAT în anumite boli s-ar putea să reflecte schimbări în activitatea procesului patologic respectiv.

Pe de altă parte luând în considerare rolul biologic al antiproteazelor descreșterea sau creșterea concentrației lor în cursul unei boli ar putea să reprezinte un semn de prognoză. După unele date de exemplu, o valoare scăzută în cursul unui icter hepatocelular acut poate prevesti o evoluție a bolii spre atrofia hepatică flavă (9). Acceptând părerea multora (15), după care sursa majoră a α_1 -AT este ficatul, fenomenul este ușor de explicat. Totodată se cunosc date conform cărora SRH contribuie la biosinteza antienzimei (6, 8, 16). Prin urmare modificările în concentrația α_1 -AT ar servi eventual ca indicator al modificărilor în activitatea SRH.

Polarograma s-a comportat, în general, ca și în cercetările noastre anterioare (5), cu excepția rezultatelor relativ ridicate ale cazurilor de hepatopatii cronice, ceea ce se explică în primul rând prin faptul că la majoritatea bolnavilor maladia era în fază stabilizată.

Comparând valorile CAT cu cele ale polarogramei (dependentă de concentrația seromucoidului) se constată lipsa unui paralelism strict.

Aceasta se explică prin faptul că α_1 -AT este numai un component (și din punct de vedere cantitativ nu cel mai important) al fracțiunii eterogene de seromucoid. Totuși poate tocmai lipsa acestui paralelism strict între modificările CAT și ale polarogramei ar putea caracteriza anumite stări morbide.

Toate aceste presupuneri ridică unele posibilități de aplicare a determinării CAT în laboratorul clinic și ne indică direcțiile în care trebuie să continuăm cercetările.

Bibliografie

1. Anastasatu C., Păunescu E., Morgenstern H., Burnea D., Mușățeanu R.: *Medicina internă* (1977), 29, 129; 2. Barbu Z., Szabó S., Barbu E., Szabó A., Lakatos L.: *Respiration* (Basel) (1980), 39, 121; 3. Brunt P. W.: *Gut* (1974), 15, 573; 4. Bukaresti L., Făgărășan M., Sikó G., Nagy I., Roșca S., Szövérfy A., Kovács A.: *Revista medicală* (1980), 26, 21; 5. Bukaresti L., Kasza L., Hadnagy Cs., Csiki N. I., Hantz A.: *Medicina internă* (1961), 13, 1027; 6. Bukaresti L., Sikó G., Făgărășan M., Nagy I., Roșca S., Szövérfy A., Kovács A.: Sesiunea științifică de valorificarea a cercetării medicale. Centrul de cercetări medicale, Tîrgu Mureș (1979), 5, 79; 7. Bukaresti L., Sikó G., Nagy I., Erdélyi A., Hadnagy Cs., Kovács A.: *Ibidem*; 8. Bukaresti L., Sikó G., Nagy I., Făgărășan M., Roșca S., Szövérfy A., Kovács A.: Sesiunea științifică anuală de valorificare a cercetării medicale. Centrul de cercetări medicale, Tîrgu Mureș (1980), 6, 164; 9. Campra J., Aschavai M., Peters R., Redeker A.: cit. 15; 10. Child J. A., Roberts B. E., Illingworth S., Cooper E. H.: *Biomed. Express* (1977), 27, 188; 11. Endre L.: *Orvosképzés* (1975), 50, 307; 12. Eriksson S.: *Acta Med. Scand.* (1964), 175, 197; 13. Fritz H., Trautschold J., Werle E.: *Methoden der enzymatischen Analyse*. Vol. II. sub red. Bergmeyer H. U., Acad. Verlag, Berlin, 1970,

1021; 14. *Karitzky D., Lasch R., Goedde H. W., Witt I., Boehm N., Beckmenn R., Jobke A., Künzer W.*: Dtsch. Med. Wschr. (1978), 103, 161; 15. *Laurell C. B., Jeppson J. O.*: The plasma proteins. Vol. I. sub red. Putman F. W., Acad. Press, N. Y., 1975, 229; 16. *Mehta N. G.*: Medical Hypothesis (1977), 3, 63; 17. *Miesch F., Bieth J., Metais P.*: Clin. Chim. Acta (1971), 31, 231; 18. *Şerban M., Vlădescu C.*: Medicina internă (1976), 28, 11; 19. *Störiko K.*: Blut (1968), 16, 200; 20. *Streulli R., Grob P. J.*: Dtsch. Med. Wschr. (1977), 102, 398; 21. *Szczeklik A., Stachura J., Szczudrava J., Sowa J., Wozny E., Bogdal J., Pietun R.*: Pol. tyg. Lek. (1977), 32, 1033.

Sosit la redacție: 27 februarie 1981

L. Bukaresti, Gabriela Sikó, Ileana Nagy, Ana Erdélyi, Cs. Hadnagy, E. Mody, A. Kovács

POSSIBILITIES OF APPLYING THE DETERMINATION OF THE ANTITRYPSIN CAPACITY OF SERUM IN THE CLINICAL LABORATORY (Note II)

In a study of orientation the authors have determined the antitrypsin capacity of the serum (CAT), using a substratum of N-benzoyl-arginine-p-nitranilide, in 160 patients suffering from various internal diseases and in 50 healthy persons.

A marked tendency of CAT increase has been observed first of all in affections with inflammatory and degenerative character. In several diseases (especially in ischaemic heart disease, myocardial infarction, thrombophlebitis, bronchopneumopathy, chronic hepatopathy, chronic nephritis, intoxications of various types) CAT showed a rather wide range from the distinctly subnormal to the most increased values.

They have discussed the possible use of CAT determination as a test of activity and prognosis, respectively, in some diseases, as well as the main directions of future researches.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Orvostörténeti Tanszék
(vezető: dr. Spielmann József, érdemes egyetemi tanár, docens-doktor),
kolozsvári „Babeş—Bolyai” Tudományegyetem, Román Irodalmi
és Világirodalmi Tanszék

ADALÉKOK AZ 1831-ES ELSŐ HAZAI KOLERAJÁRVÁNY TÖRTÉNETÉHEZ I. Moldva

Spielmann J., Szabó Gy.

1831 tragikus, megpróbáltatásokban gazdag év volt az európai és amerikai földrész lakóinak. Embermilliók pusztultak el egy eddig ismeretlen, súlyos kimenetelű, fertőző megbetegedésben, az ázsiai kolerában. A kolera-pandémia négyizben separt végig a földgömbön a XIX. és XX. század folyamán. A járvány első hulláma az 1827—37-és években bontakozott ki.

A betegség kórokozóját, a coma-bacilust, csupán 1880-ban derítette fel Robert Koch, annak őshazájában, Indiában. De a kórállapot tüneteit: a csillapíthatatlan hasmenést, a rizslészerű székletet, az ismétlődő hányást, a nagyfokú folyadékvesztést, a collapsust, a test és a végtagok lehülését, az elviselhetetlen görcsös állapotot már a kortársak is ismerték, s azt is tapasztalták, hogy a betegség olykor egy nap alatt végez az emberrel (1).

Ma már ismeretes, hogy a kolera legtöbbször közvetlen, a beteg egyén (illetve bacilushordozó) s az egészséges ember közötti érintkezés révén terjed; máskor a fertőzés közvetett, szennyezett ruhanemű, víz, gyümölcsök fogyasztása révén történik; a kórokozót a legyek is széthordhatják. A járvány rendszerint folyók, kereskedelmi vagy zarándokutak mentén, háborúban a hadseregek vonulási irányában terjed.

Az első európai kolera-pandémia Indiából (Bengáliából) indult ki, két évvel később elérte az ázsiai Oroszország egyes területeit, 1830-ban pedig az európai Oroszországot és Lengyelországot is. A lengyel felkelést leverő orosz csapatok behurcolták Galiciába, innen terjedt szélesebben a járvány mind kelet, mind Nyugat-Európa felé. Az általános morbiditás 0,1—1⁰/₁₀ volt (a nagy városokban 0,6—2,3⁰/₁₀), az elhalálozás mintegy 50⁰/₁₀₀-os (2).

Moldvában Kiseleff generális már az 1831-es év elején karantént állított fel a Pruton. Ennek ellenére, a határmenti községekben az első koleraesetek már februárban jelentkeztek. Iaşiban május 22-én jelezték az első megbetegedéseket. Rövidesen Moldva többi városaiba és falvaiba is széthurcolták a járványt.

Már az epidémia kitörését megelőzően a kormányzat intézkedett: az országrészt öt egészségügyi körzetre osztották fel; orvosokat kerestek azok élére. Iaşiból bojárokból, orvosokból, felcserekből, bábákból bizottságokat alakítottak a lakosság egészségének ellenőrzésére. De a bojárok elmenekültek a városból s így a lakosság egészségének felügyelete is a kisszámú orvosi és egészségügyi személyzetre hárult. Iaşiban a járvány borzalmas pusztításokat végzett. Június 4-én elrendelték, hogy a temetőben elhantolatlanul fekvő holttesteket, 100⁰/₁₀₀ erre a célra kirendelt ember minél hamarabb földelje el a Moara de Vinț temetőben. Novemberben intézkedtek, hogy minden kolerában elhunytat ugyanabban a temetőben mély gödörbe hantoljanak el, s azokba megelőzően fél fontnyi oltott meszet és szenet öntsenek. Július 25-én, amikor a járvány javában dült, a kormányzat (Divan) országos utasításokat bocsátott ki (*Povețe pentru curățirea epidemiceștei boli cholera morbus...*), az egyes városokat egészségügyi körzetekre osztották, ellenőrző közegeket neveztek ki, minden 20 ház lakosának egészségéért egy-egy hivatalnok felelt, a városok szélén „straja”-kat állítottak fel, a szomszédos tartományok felé megerősítették a határőrséget (3).

Az ismeretlen betegséggel szemben, akárcsak Európaszerte, a kis számú orvos-személyzet tehetetlennek bizonyult. A lakosság ki volt szolgáltatva a járvány dühének. Az erdélyi Gubernium 1831. június 24-éről származó jelentése arról számol be, hogy a moldvai lakosság a hegyekbe menekült, a magukra maradt csordák a mezőn pásztor nélkül legelnek, a holttestek temetetlenül hevernek (4). Langan, francia konzul, megrázóan festi le a kolera pusztításait Moldva fővárosában: „Iași olyan mint egy nyitott sir... Vannak házak, ahol mindenki meghalt, a hullák napok óta

ott hevernek, ahol elpusztultak; a városban nincs elég szekér elszállítá-
sukra. A bojárok, az orvosok és a gyógyszerészek zöme a járvány elől, ki
merre látott, elmenekült" (5).

Ha az országrész fővárosában ez volt a helyzet, még kétségbeesőbb
viszonyok uralkodtak a tartomány többi városaiban és falvaiban. Erről a
drámai helyzetről számol be öccsének a tordai származású, ez idő tájt Bo-
tosban tevékenykedő Szabó József gyógyszerész (6).

Bottoschán die 29 Julij 831

Szeretett Kedves Ötsém!

Testvéri szeretettel teljes tudósításod vettem, melyből jól láteteket értvén, tel-
jes szívből örvendek, én is most Istennek hála jobban vagyok, tudja Isten ennek
utánna hogy, hogy leszek. Itten rémítőn uralkodott és uralkodik még most is a' cho-
lera; nanjában számtalanok vesztették el életüket; a'kit reggel meg üt, estvét nem
ér; 's a'kit estve meg üt reggelt nem ér; számtalanon a'betegség még ütése utánis
fél órát sem élnek, naponként láttyuk a' fekete zászls Szekeret Patikánk előtt elő
menni meg rakodva halottakkal, a'kiket ki vivén a' mezőre, ott a' kutyák, Variak
és Disznók eszik meg, ugy temetik el... itt azoknak szomorú maradványát, a'kik
a' Cholera-ba vesztették el életüket, imitt amott az utcákon holt Testek hevernek,
és bűzhednek. Jasssiba két Hónapok alatt Nyoltz ezeren holtak meg; itt az eddig
meg holtak számát 4. 's 5. ezerre számlálják, 's most is minden napon halnak ra-
kással, nem tudom, hogy hogy leszek én is. Valami két héttel ez előtt feküdtem énis
a'Cholera-ba egy mással, a'ki is meg holt; magam is tsak közel állottam, a Sír szá-
jához; irtózatos egy Nyavalya, hányással és Hasmenéssel kezdődik, iszonyu Görtsök
fogják el a'Testet, 's olyan mint a' fekete pösztö, a'szemevilága el vész, a'láb ujjait
a'Szájához huzza a' görts, olyan lesz az ember, mint egy gombofog, ugy öszve
viszsa huzzák a'görtsök; elég, többet ezen dögletes nyavajáról nem írok, tsak azt
még, a'ki ebbe meg hal, fekete az egész teste, a szeméi ki pattannak a'hasa a'háta
gírintzihez van huzva; az ábrázattva olyan mint egy darab szén, fel van puffadva,
ki hasadnak, és vérzenek, a nyakán valami vízes folyag üt ki, és ki fokad, 's víz
foly ki belőlle; a bal oldalán egy fekete, mint az ember tenyere, petsét üti ki magát.
Isten mentse a'leg kegyetlenebb Pogányt is, a'mitől én ment nem lehettem. Ha az
Isten meg őriz, mihelyt egy kevéssé tsendesedik ezen irtóztató betegség, ki fogok
menni ezen nyomoruságos Országból, sokkal jobb hálunk, több pénz is vagyon,
mint itt, 's nem oly drága holmi, egyebbaránt kérlek, minthogy nem érkezem töb-
bet írni, küld ki ezen Levelem Atyáméknak, a'kiknek is Nagy Apámmal együtt ke-
zeket csókolva, nem külömben csókolom szeretett Testvéreinket is... minden róllam
jól emlékezőket, maradtam

Szeretett Kedves Testvérem holtig szerető Bátyád

Szabó József

NB...

Már három holnanja, hogy a' Patikát bé zártuk, az olta itt raboskodom, seho-
vát sem mégyek.

A levelem kívül... A'ki ezen levelet írta Tordai fi, Patikárius legény".

Szabó József megrázó levele a kolera tüneteit és a halál utáni elvál-
tozásokat hűen ábrázolja. A járvány méreteiről szóló, hallomásra alapozó
adatai azonban kiigazításra szorulnak. Ecaterina Negruzzi-Munteanu köz-
leményéből ismeretes, hogy az 1831-es moldvai kolerajárvány áldozatairól
megbízható hivatalos feljegyzések maradtak fenn, három község (Săveni,
Podul Turcului, Bucecea) kivételével, ahol feltehetőleg nem voltak áldo-
zatok. A Dorohoi-i, Vaslui-i és Tîrgul Nou-i adatok viszont későbbi idő-
pontban megsemmisültek. Az 1831-es kolerajárvány moldvai áldozatainak
száma 8814 volt..., vagyis a nyilvántartott lakosság 7,4%-a. A legmagas-
sabb halálozást (21,7%) az orosz határon fekvő Sculeni községben észlel-

ték, a legtöbb áldozat Iaşiban (2283), Galaţiiban (1000), Botoşaniban (700) volt. A Szabó közölte becslések tehát magasabbak a valóságosnál (7).

A kolera pusztításairól az országrész fővárosában, Iaşiban, az ugyan-csak erdélyi származású *Abrahámfi* Antal gyógyszerész közöl értékes adatokat. *Abrahámfi* — ahogy erre *E. Grigorescu* és *Cristina Ionescu* kutatásai derítették fényt —, külföldi kollégájának beszámolt a Iaşiban uralkodó drámái helyzetről. „Az üzletek egytől-egyig zárva . . . Az emberek fejvesztetten menekülnek. Mi a szőlősben húztuk meg magunkat, csak én járok le időnként a városba, hogy lássam mi újság. Isten tudja megmenekülök-e vagy sem? A gyógyszerterát zárva tartom, csak az ablakon, illetve a klór-gázzal (fertőtlenített) ajtón át szolgálom ki a közönséget“ — írja egyik levelében.

*Abrahámfi*ban azonban hamarosan felülkerekedik a hivatástudat, igyekszik az inséges lakosságon gyógyszerrel segíteni. Egyik erdélyi kollégájának írja, 1831. június 5-én, hogy különösen a mentololaj beszerzése okoz gondot: „éjt-nappallá téve sikerült 10 vedernyi mennyiséget lepárolnom; a két nap alatt beszerzett, friss nyersolajból előállított mentol pár nap alatt elfogy“.

Az olajat *Abrahámfi*, akárcsak kortársai, a hasmenés csillapítására javasolta. Ezenkívül forró teát itatott a beteggel, kezét és lábát posztóval dörzsölte, a hasra forró téglát rakatott, ecetes meleg vízben fürdette stb. A járvány csak az ősz végén csendesedett.

A hazai orvostudomány története szempontjából *Szabó* József és *Abrahámfi* Antal további moldvai tevékenysége nagy jelentőségű. *Abrahámfi* Bécsben képesített gyógyszerész, alapítója és első főtikára volt a „Societatea de Medici și Naturaliști din Iași“-nak (1833—1834), az első román akadémiai testületnek. Mihail *Zottával* együtt úttörő munkát végzett a moldvai ásványvizek vegyelemzésében (Șarul Dornei, Borcea, Hangu). Eredményeiről 1841-ben a *Büchner Chemisches Annales* német nyelvű folyóiratában is beszámolt.

Szabó József (1803—1874) Botoşaniból rövidesen Iaşiba költözött át. Hamarosan ő is bekapcsolódott a tudós Társaság munkájába. 1835-ben állította össze moldvai híres „Herbarium“-át, amelyről a bécsi „*Medizinischer Almanach*“ 1841-ben elragadtatással ír. A „Herbarium“ 2844 növényt, köztük 600 gyógynövény-féleséget gyűjtött össze. *Szabó* fő műve a monumentális három kötetes — az 1841—42-es években irt — „*Flora Moldavica*“ a tartomány mintegy 2000 növényét írta le *Linné* rendszere alapján, 20 osztályba sorolva azokat. A nyomdakész kéziratot mű, sajnos, elkallódott. Egy másolati példánya azonban néhány évvel ezelőtt előkerült s azt most egy Iași-i kutatócsoport tanulmányozza, Emanuel *Grigorescu* professzor irányításával.

Szabó Józsefet érdemei elismeréseként 1873-ban a Román Tudományos Akadémia tiszteletbeli tagjává választotta.

Abrahámfi Antal és *Szabó* József tudományos munkásságukkal elvülhetetlenül írták be nevüket a román—magyar tudományos kapcsolatok krónikájába.

1. *Ackernecht E.*: Geschichte und Biographie der wichtigsten Krankheiten. Enke Verlag, Stuttgart, 1963, 20—23; 2. *Lukács Agnes*: in: *Communicationes ex Bibliotheca Historiae Medicae Hungaricae* (1966), 40, 71; 3. *Ionescu Christina, Rodica Anghel*: in: *Din istoria luptei antiepidemice în România*. Editura Medicală, București, 1972, 259—269; 4. *Magyar Országos Levéltár Budapest*. Helytartótanácsi iratok. „Choleralia“ 16.134 1831 cf: in: *Dolgozatok*. Lechner Károly dr. negyedszázados tanári működésének emlékére. Kolozsvár, 1915. 464; 5. *Hurmuzachi*: XVII. 249; 6. *Kemény József*: *Chartofilatium Transsilvanicum*. Tomus XVIII. Az RSZK Akadémiája kolozsvári Könyvtárában. XIX. század eleji másolatok. 7. *Negruzzi-Munteanu Ecaterina*: in: *Populație și societate*. Studii demografice istorice. Sub redacția prof. S. Pascu, Cluj, 1972, 255—256; 8. *Botoșani-i Allami Levéltár*. Norbert Dombrowszky alap. 31. mappa, 33, 28, 35-ös okiratok. Cf. *E. Grigorescu—Christina Ionescu*: *Activitatea unui farmacist cu ocazia holerei din anul 1831 la Iași (kézirat)*; 9. *Bogdan N. A.*: *Societatea Medico-Naturalistă și Muzeul Istorico-Natural din Iași (1830—1914)*. Iași, 1929. passim; *Baicu Graziella Lygia*: *Tradiții de valorificare a plantelor medicinale în România*. Teză de doctorat. I.M.F. din Tirgu Mureș, 1974. passim.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. február 25-én.

J. Spielmann, Gy. Szabó

CONTRIBUTIONS TO THE HISTORY OF THE 1831 FIRST CHOLERA EPIDEMIC IN ROMANIA. I. Moldavia



In 1831, the cholera pandemic began to rage in Moldavia in February, it reached its highest point in May and June, and settled during the autumn months. Most of the 8814 death cases were in the towns: Jassy, Galați and Botoșani. The authors present the rages of the epidemic and the ways of fighting against it through the contemporary letters of two Hungarian pharmacists, J. Szabó and A. Árahámfy, who worked in Moldavia.

PROBLEME ACTUALE DE IMUNOLOGIE CELULARĂ, IMUNOCHEMIE ȘI IMUNOPATOLOGIE ÎN DISCUȚIA CELUI DE-AL IV-LEA CONGRES INTERNAȚIONAL DE IMUNOLOGIE

Cel de-al IV-lea Congres Internațional de Imunologie și-a desfășurat lucrările la Paris în Palatul Congreselor între 21—26 iulie 1980. Manifestare internațională de prestigiu succedând congreselor de la Washington (1971), Brighton (1974) și Sidney (1977), reuniunea de la Paris a pus în dezbaterea celor peste 6000 de participanți un vast repertoriu de subiecte ale imunologiei contemporane.

O primă temă supusă atenției congresului, de interes deosebit pentru fiziolog a fost cea referitoare la imunitatea naturală și macrofage. Sub președinția doctorilor B. R. Bloom, G. Cudkowicz, P. H. Lagrange și D. S. Nelson această secție a congre-

sului a abordat studiul citotoxicității naturale (R. B. Herberman), rolul interferonului în imunitatea naturală (I. Gresser), mecanismele litice ale celulelor fagocitare (S. J. Klebanoff), în fine reacția inflamatorie (R. M. Fauve). De asemenea au fost supuse discuției diferențierea macrofagelor și liniile continue de macrofage (R. van Furth și R. Steinman), rolul celulelor care prezintă antigenul în imunitatea mediată celular și al antigenelor Ia (E. M. Shevach și A. Singer), distrucția intra- și extracelulară a factorilor patogeni și relațiile cu distrucția tisulară (M. Baggiolini și S. Gordon), caracteristicile și funcțiile celulelor citotoxice naturale (NK) (G. D. Bonnard și R. Kiessling), celulele umane citotoxice (NK, K și fagocitele) în condiții normale și patologice (S. Petrányi și G. Riethmuller), inducția specifică și nespecifică a celulelor și moleculelor cu rol reglator și relațiile cu imunitatea naturală (M. L. Lohmann-Mattes și M.A.S. Moore), interferonul, modulator al răspunsului imunitar (H. M. Johnson și E. de Maeyer), în fine mecanismele rezistenței la infecție și acțiunea adjuvanților sintetici și naturali (R. J. North și G. H. Werner).

A. M. Kaplan și colab. din Richmond — Statele Unite ale Americii — au identificat un antigen specific macrofagelor distinct de sistemul MHC. Pentru identificare autorii au preparat antiseruri de iepure față de linia celulară U 937 a macrofagului uman activat de limfokine precum și față de macrofagele peritoneale umane. Utilizând tehnici imunologice de separare și identificare a constituenților antigenici, Kaplan și colab., conchid că ambele antiseruri permit definirea unui antigen comun pe membrana macrofagelor splenice și peritoneale și a monocitelor, distinct de antigenele din sistemele codificate HLA—A, —B, —C și —DR, precum și a unui antigen singular, exprimat selectiv pe membrana macrofagelor tisulare.

Se știe că macrofagele au un rol important în metabolizarea antigenului și în prezentarea acestuia către celulele imunocompetente. G. H. Sunshine și colab. de la Univ. College din Londra au preparat populații celulare din splină și ganglioni limfatici și au testat in vitro capacitatea acestora de a prezenta antigenul către celulele T. Cele mai active celule în prezentarea antigenului către limfocitele T și în determinarea proliferării celulare antigen-specifice s-au găsit atât în splină cit și în ganglionii limfatici. Aceste celule posedă proprietățile fiziologice ale unor celule reticulare dendritice (au densitate mică, sint Ia^+ și $Fc\gamma$) și sint rezistente la radiații.

C. Pruzzo și colab. din Genova plecând de la faptul că stafilococii produc enzime litice și că lizozimul purificat obținut din *S. aureus* are o varietate de efecte celulare, și-au propus să studieze rolul acestei enzime în procesul de fagocitoză bacteriană. Autorii au constatat că lizozimul din *S. aureus* reduce captarea și omorirea Klebsiellei pneumoniae de către fagocite. Specificitatea acestor efecte a fost evidențiată prin studiul fenomenului de inhibiție, utilizând anticorpi de iepure antilizozim *S. aureus* și citotrioză, un inhibitor specific al lizozimului.

O temă majoră supusă atenției congresului a fost structura imunoglobulinelor și organizarea moleculară a genelor imunoglobulinelor. Cu participarea doctorilor E. A. Kabat, J. D. Capra și M. Fougereau au fost puse în discuție structura regiunilor variabile ale imunoglobulinelor (J. C. Jaton și S. Rudikoff), structura și funcțiile regiunilor constante (H. Bennich, K. J. Dorrington), structura tridimensională a imunoglobulinelor (R. A. Dwek și R. J. Poljack), structura genelor imunoglobulinelor (F. Rougeon și I. Schlechter), modificările în conformația anticorpilor induse de liganzi (J. Gergely și I. Pecht), harta genetică a genelor imunoglobulinelor (T. Meo și R. J. Riblet).

S-a arătat că 1% din lanțurile ușoare murine (T. Azuma și colab. din Cambridge) au o regiune constantă care nu poate fi deosebită de a lanțului λ_2 a proteinei mielomatoasă MOPC 315, regiunile variabile λ_2 fiind diversificate printr-un proces somatic. M. Kojima, din Niigata (Japonia), a izolat din plasma unui bolnav cu mielom multiplu o proteină denumită MOT care aparține subgrupului IgG₁ (λ) și care nu precipită cu antiserul anti- λ . Analiza secvenței în aminoacizi a arătat că fenomenul este legat de o particularitate de structură și anume de faptul că reziduurile de aminoacizi din subgrupurile IV și V ale moleculei normale sint înlocuite în lanțul L al proteinei MOT de alți acizi aminați. Analizând rolul structural al grupărilor carboxil în exercitarea funcțiilor efectoare ale fragmentelor Fc și continuând lucrările mai vechi ale lui F. Vivanco și colab. cu privire la abolirea completă a capacității de activare a complementului prin modificarea grupărilor carboxil ale fragmentelor umane Fc γ , R. Bragado și colab. din Madrid au demonstrat că fixarea

acestor fragmente pe receptorii polimorfonuclearelor neutrofile umane se reduce substanțial (pînă la 30%) prin afectarea grupărilor carboxilice.

C. M. Amzel și colab. de la Catedra de biofizică din Baltimore au prezentat structura tridimensională obținută prin analiza cristalografică, corelată cu determinarea secvenței acizilor aminați a fragmentelor Fab ale imunoglobulinei umane mielomatoase IgG New, iar cercetătorii australieni Bernard și colab. au analizat secvența nucleotidelor din genele responsabile de sinteza lanțurilor grele ale imunoglobulinelor, stabilind corelațiile cu secvența acizilor aminați din proteinele implicate în sinteză.

O altă temă de mare actualitate care a suscitat interesul participanților a fost aceea a cooperării celulare. Simpozionul consacrat acestui subiect a beneficiat de prezența doctorilor J.F.A.P. Miller, W. H. Fridmann și D. W. Talmage. Au fost puse în discuție restricția MHC și cooperarea celulară (J.F.A.P. Miller), celulele T supresoare (R. K. Gershon), factorii celulari T, antigen-specificali (T. Tada) și non-antigen specifi (A. Schimpl). De asemenea, în contextul aceluiași subiect, pe secțiuni s-au discutat: receptori de membrană și cooperarea celulară (A. Kimura, D. E. Mosier, H. Waldmann), celulele T supresoare ale răspunsului prin anticorpi (R. W. Dutton și D. Eardley), cooperarea celulară stimulatorie și supresivă în răspunsul imun prin celule T (P. Beverley, L. Pilarski, R. R. Rich, M. Zembala), factorii T non-antigen specifi (C. Neupert-Sautès și I. Levkovits), rolul macrofagelor și al factorilor acestora în cooperarea celulară (M. Feldmann, R. H. Gisler), cooperarea celulară în modelele umane (J. Brochier și H. Hirschberg) și mecanismele toleranței imunitare (A. Basten și W. O. Weigle).

În contextul acestei teme, M. C. Mingari și colab. au făcut o constatare interesantă privind modificările receptorilor Fc la subpopulațiile de celule T umane drept consecință a funcției lor celulare. La om, receptorii Fc μ și Fc γ permit identificarea a două populații distincte de celule T periferice, cu proprietăți funcționale definite — subgrupurile T $_M$ și T $_G$. În vitro, în condiții particulare, celulele T pot să-și modifice fenotipul lor FcR. Astfel, după interacțiunea cu complexe imune IgG, celulele T $_G$ pierd receptorul Fc γ R și exprimă la nivelul membranei receptorul Fc μ R. Aceste celule nu dobîndesc totuși proprietățile funcționale ale limfocitelor T $_M$. Astfel, ele nu răspund eficient la stimularea cu fitohemaglutinină sau aloantigene. Celulele T $_M$ activate pot pierde receptorul Fc μ R și exprima în schimb receptorul Fc γ R.

K. Hayakawa și colab. din Tokio au stabilit coexistența regiunii variabile a lanțului greu de imunoglobulină și a produsilor regiunii genetice I, pe celulele T supresoare antigen-specifice cu a factorului celulei T supresoare. Factorul celulei T supresoare antigen-specifice a fost adsorbit pe coloane de imunoadsorbție cu anti-I-J și anti-V $_H$ și recuperat ulterior cu succes prin eluție cu acizi.

Abdul R. Al-Adra din Canberra studiind rolul reglator al celulelor derivate din limus în geneza celulelor T citotoxice și plecînd de la faptul că limfocitele T au un rol cheie în interrelațiile celulare imunoreglatorii cu caracter fie pozitiv (efect ajutător-„helper“), fie negativ (efect supresor) și-au pus întrebarea în ce măsură această diversitate de funcții se reflectă în eterogenitatea subpopulațiilor celulare T. Autorii au testat fenotipul Ly (lymphocytes differentiation antigens) al acestor celule cu rol în reglare. Din datele acestor autori rezultă că fenotipul celulelor „helper“ (ajutătoare) este Ly 1.1 $^+$, Ly 2.1 $^-$ și Ly 5.1 $^+$, pe cînd celulele inhibitoare sînt Ly 1.1 $^+$, Ly 2.1 $^+$ și Ly 5.1 $^+$. Testînd fenotipul Ly al celulelor citotoxice autorii au găsit că celulele citotoxice erau Ly 1.1 $^+$ și Ly 2.1 $^+$, pe cînd celulele inhibitoare din aceeași cultură exprimau fenotipul Ly 1.1 $^-$, și Ly 2.1 $^+$.

O lucrare interesantă cu implicații în practica clinică au prezentat M. P. Dabrowski și colab. din Varșovia care au studiat activitatea supresoare mediată de celulele T la om. S-a cercetat pe microculturi influența limfocitelor stimulate prin concanavalina A asupra răspunsului limfocitelor autologe stimulate cu PHA după amestecul ambelor populații limfocitare stimulate. Supresia mediată celular observată la limfocitele donatorilor sănătoși a fost măsurată prin incorporarea de timidină tritiată. Comparativ cu lotul martor, autorii constată că populațiile de celule T ale bolnavilor cu hepatită virală sau scleroză în plăci nu prezintă proprietăți su-

presive sau ele sînt atenuate. Dimpotrivă în culturile de limfocite ale unor bolnavi suferind de afecțiunile menționate se constată o activitate „helper“ crescută.

Congresul a acordat o atenție egală receptorilor de membrană limfocitari, atît receptorilor pentru antigen și mecanismelor activării celulare (K. Rajewsky, S. Atrameas, B. Askonas), cit și receptorilor non-antigen specifici. Sub președinția doctorilor N. Warner, J. L. Preud'homme și H. G. Kunkel s-au prezentat rapoartele privind analiza biochimică și structurală a receptorilor de membrană și limfocitelor (P. D. Gottlieb), receptorii Fc ai celulelor T, markerii ai subpopulațiilor funcționale de limfocite (L. Moretta), receptorii de membrană și sistemul MHC (J. Klein), receptorii de membrană pentru lectine — markerii ai subpopulațiilor limfocitare la șoarece și om (N. Sharon). Pe secții, în același context, s-au dezbătut: rolul funcțional al receptorilor Fc (P. Perlmann, W. J. Pichler), semnalele transmbranare și evenimentele intracelulare care conduc la activarea limfocitară (M. Inbar și F. Looz), receptorii pentru mitogeni și răspunsul imun (L. Hammarström și D. Jacobs), receptorii de hormoni (D. A. Insel și C. R. Kahn), caracterizarea biochimică a receptorilor de membrană (H. de Grey și H. L. Spiegelberg), utilizarea anticorpilor monovalenți în studiul compoziției chimice a membranelor celulei imunocompetente (J. C. Howard, R. Levy), markerii de membrană ai celulelor limfoide (M. Jondal, G. D. Ross) ș.a.

T. Godal și colab. din Oslo au arătat că subpopulațiile imunologic distincte ale celulelor B umane din limfoamele non-hodgkiniene pot fi identificate prin markerii de suprafață. Lucrînd pe culturi in vitro de celule B obținute de la bolnavi cu limfoame, autorii au arătat că anticorpii anti- μ și anti- δ și anticorpii anti-lanțuri ușoare (anti-L) activează celulele IgM⁺ + IgD⁺ determinînd proliferarea acestora, pe cînd anticorpii anti- γ nu activează celulele IgG pozitive. Studiul curbelor doză-răspuns și a cineticii activării s-a dovedit a fi în relație cu cantitatea relativă de imunoglobuline de pe suprafața acestor celule.

D. Primi și colab. din San Francisco au studiat la rîndul lor semnalele care induc activarea celulelor T. Celulele splenice murine au fost cultivate timp de 3 zile în prezența unor cantități mici de fragmente (Fab') de anticorpi antiimunoglobuline de scarece. Ulterior celulele au fost spălate și apoi au fost fie tratate cu tripsină, fie păstrate ca atare și recultivate timp de 18 ore. S-a constatat că au dat un răspuns policlonal în anticorpi după cultivarea cu imunoglobuline intacte sau fragmente de anticorpi antiimunoglobulinici numai celulele care au fost supuse tratamentului cu tripsină.

Acest răspuns a fost T-dependent. Celulele T, respectiv celulele T din supernatantul de cultură activate cu concanavalină A, au fost necesare pentru răspunsul imun prin celulele B. Mai mult, imunoglobulinele anti- δ au fost mai eficace decît anti- μ în inducerea sintezei de anticorpi. În final, utilizarea a trei antiseruri diferite anti-idiotipice, comparativ cu a reactanților anti-Ig activează selectiv, de fiecare dată, idiotipul specific. Cercetările autorilor menționați demonstrează că reactanții antiimunoglobulinici potențializează răspunsul celulelor B la semnalele furnizate de celulele T.

Pentru studiul markerilor limfocitari, E. J. Holborow și K. A. Brown din Londra și-au propus să obțină o fracționare a subpopulațiilor de limfocite umane prin electroforeză și au reușit să separe în funcție de mobilitatea lor electroforetică 3 subpopulații de celule, cu mobilitate crescută, intermediară și redusă. Studiul fenomenului de rozetare (rozete E și EAC) a arătat că celulele rapide sînt celule T, celulele lente-celule B, iar celulele cu mobilitate intermediară sînt heterogene cuprinzînd atît celule T cit și celule B.

O interesantă observație privind natura funcțională a receptorilor Fc au făcut J. Caraux și colab. din Montpellier. Prin cultivarea la 37°C în mediu lipsit de ser a limfocitelor umane, linia celulară T FcR⁺ eliberează în mediu o formă solubilă de receptor Fc (S-FcR). Această substanță S-FcR este capabilă să inhibe activitatea celulelor K, formarea rozetelor EA și să determine hemaglutinarea globulelor roșii învelite în IgG. S-FcR-ul poate fi recuperat de pe imunoadsorbanții IgG prin eluție cu acizi. S-FcR-ul purificat este compus din 2 lanțuri polipeptidice de 20 000 și respectiv de 40 000 daltoni.

În fine, C. Hardt și colab. din Mainz, au descoperit un inhibitor al interleukinei-2 (limfokină care provine din celulele T „helper“ Ly-1) prezent în serul normal

de șoarece dar absent din serul șoarecilor timentomizați. Inhibitorul interleukinei-2 a fost purificat de autorii citați pe Sephadex G-200. S-a constatat că el derivă din celulele T și inhibă interleukina-2 blocând cooperarea celulară T—T.

Congresul a abordat numeroase alte direcții de cercetare de importanță primordială și care reprezintă totodată împreună cu temele de cercetare menționate tot atâtea perspective de investigație în imunologia contemporană: ontogenia și diferențierea limfocitelor T și B, studiul allotipurilor și idiotipurilor, determinismul genetic al reacției imune, sistemul MHC și rolul său în apărarea imunitară, imunitatea virală, imunologia tumorală, relațiile funcționale gazdă-parazit, hipersensibilitatea imediată și întârziată, mecanismul bolilor autoimune, complementul și complexe imune, imunologia reproducerii, manipularea răspunsului imun, imunopatologia experimentală și clinică, tehnici de investigație în imunologie etc.

Delegația română la Congres a manifestat un interes constant pentru lucrările prezentate și a beneficiat de prezența cercetătorilor prestigioasei instituții bucureștene — Institutul „Dr. Victor Babeș”, personal a directorului acestui institut, prof. dr. doc. Ion Moraru, vicepreședinte al Academiei de Științe Medicale, a cercetătorilor Institutului de seruri și vaccinuri „Dr. Ioan Cantacuzino” precum și a altor instituții de cercetare sau de învățământ superior din țară.

Cercetătorii tirgumureșeni au prezentat două lucrări și anume: a) Proprietățile imunobiologice ale derivaților de benzoil-hidrazină (A. Cojocaru și colab.) și b) Rolul factorilor autoimuni în patologia distrofiei endemice tireopate (M. Hints și colab.).

Este evident că orice relatare despre un congres de imunologie, al cărui comitet științific s-a achitat pertinent de sarcina dificilă de a selecționa dintr-un număr cu mult mai mare, peste 5000 de lucrări științifice și ale cărui dezbateri s-au desfășurat timp de 6 zile în 20 de săli concomitent, lucrări repartizate pe 20 de teme și 140 de subteme de imunologie, fiecare subtemă beneficiind într-o ședință separată de avantajele discuției și controversei științifice, orice relatare, repet, nu poate decât să soneze spațiul imunologic al acestei prestigioase reuniuni internaționale, pe care comitetul de organizare, în maniera sa specific franceză, a făcut-o extrem de agreabilă și utilă totodată. Rapoartele și sintezele comunicărilor prezentate, care vor vedea în curând lumina tiparului la o editură de prestigiu, vor constitui neîndoiește, un punct de referință de prim ordin pentru toți specialiștii ale căror preocupări științifice sînt tangente sau intersecțiază domeniul științelor imunobiologice.

A. COJOCARU

CONSĂTUAREA ȘTIINȚIFICĂ INTERJUDEȚEANĂ DE STOMATOLOGIE DIN 22 NOIEMBRIE 1980 CU TEMA: „TRAUMATISMUL OCLUZAL”

Manifestarea științifică a avut loc în contextul existenței a două decenii a Facultății de stomatologie I.M.F. Tirgu Mureș, perioadă de timp în care cadrele didactice universitare s-au străduit să deponă o activitate susținută atât pe tărîm instructiv-educativ, cît și de creație medicală, fiind un răspuns față de grija pe care o acordă în mod permanent Partidul Comunist Român pentru învățămîntul superior în patria noastră.

Tematica abordată în cadrul sesiunii a constituit o premieră națională, problema „Traumatismului ocluzal” fiind prioritară în patologia stomatologică, polarizînd astfel interesul tuturor ramurilor de specialitate, fapt ce s-a remarcat și prin natura participării (prestigioase personalități universitare de la Facultățile surori din țară, medici stomatologi din numeroase orașe).

Scopul întregii manifestări a fost scoaterea în evidență a mijloacelor actuale de depistare precoce a variațiilor factori de risc cumulativi și insumativi responsabili de apariția bolii parodontale, de înțelegere a mecanismelor intime etiopatoge-

nice, a interpretării simptomatologiei complexe prin prisma gnatologiei moderne, de alegere a celor mai eficiente mijloace terapeutice cu pondere profilactică.

Consfătuirea a oglindit în mare măsură preocupările clinice și de cercetare ale colectivelor de cadre didactice medicale din centrul universitar Tîrgu Mureș, caracterul aplicativ al întregii munci de creație reflectîndu-se direct în asistența stomatologică de masă, ridicînd mult calitatea ei.

În vederea asigurării unei conduite unice atît în direcția terminologiei, cît și în privința celor mai actuale interpretări gnatologice, legate de disfuncția ocluzală cu toate consecințele ei clinice, deosebit de instructive au fost cele 3 rapoarte prezentate:

- „Traumatismul ocluzal în conceperea punților dentare”.
Prof. dr. L. Ene (Facultatea de stomatologie I.M.F. București);
- Traumatismul ocluzal în conceptul de medicină a sistemului dento-maxilar”.
Prof. dr. I. I. Gall, M. Cutcudache, Maria Tolea (Centrul de perfecționare București);
- „Semnificația aplicativă a disfuncției ocluzale, ocluziei traumatogene, traumatismului ocluzal și a dezechilibrului ocluzo-articular în protetica dentară”.

Prof. dr. L. Ieremia (Facultatea de stomatologie I.M.F. Tîrgu Mureș).

Din cele peste 21 de comunicări științifice prezentate, s-au evidențiat cercetările privind: „Modificările cementare în traumatismul ocluzal experimental”, prof. dr. Șt. Bocskay, dr. Ileana Roman, A. Vaszkó, I. Sită și „Rolul factorilor iritativi locali în parodontopatia experimentală”, dr. Al. Monea, prof. dr. Șt. Bocskay, M. Bucur, O. Manolache (I.M.F. Tîrgu Mureș); „Unele aspecte clinico-terapeutice ale traumatismului ocluzal”, prof. dr. V. Seperineanu, R. Nussbaum, Viorica Marcu, V. Cîrligeriu (I.M. Timișoara); „Traumatismul ocluzal, factor favorizant în apariția modificărilor parodontale la copii”, conf. dr. Mihaela Cîmpianu, Monica Robescu (I.M.F. Cluj-Napoca); „Unele probleme referitoare la traumatismul ocluzal”, dr. H. Șerb, dr. I. Rîndașu (I.M.F. București); „Efectele traumatismului ocluzal asupra funcției musculo-articulare a A.T.M.”, conf. dr. Olga Doroș, S. Popa (I.M.F. Cluj-Napoca); „Importanța examinării complexului muscular cranio-vertebro-hio-scapulo-linguo-mandibular în disfuncția ocluzală”, prof. dr. L. Ieremia, P. Dragomán, I. Maștei, Elisabeta Soós (I.M.F. Tîrgu Mureș); „Contribuția studiului pe model în realizarea refacerii morfologiei dinților și arcadei prin prisma creșterii”, Maria Tolea, C. Găucan, Dorina Tănăsescu (Clinica de perfecționare București); „Machetarea extemporanee în ocluziile ortognate, factor de reducere a traumatismului ocluzal”, A. Popa, Maria Munteanu (Ploiești); „Leziuni odontale provocate de ocluzia traumatogenă”, T. Botas, I. Nicolescu, I. Fridman, M. Mihăilescu (Arad) și altele.

Concluziile finale ale sesiunii științifice subliniate de către prof. dr. L. Ene, Președintele U.S.S.M.-ului pe țară, Secția de stomatologie, au scos în evidență următoarele:

1. Responsabilitatea medicului stomatolog față de problemele ce le ridică sindromul disfuncției ocluzale este deosebită. Nu se poate concepe o atitudine corectă de reabilitare a funcțiilor esențiale perturbate ale aparatului dento-maxilar generate de dizarmoniile intraarcale și interarcale (ce produc modificări evidente ale rapoartelor statico-dinamice interdentare), cu rol prioritar în determinismul patologiei parodontale, musculare și A.T.M., fără aplicarea unei metodologii speciale, diferențiate de schemele medicinei generale, în cadrul examinării bolnavilor dispenzarizați, în vederea stabilirii unui diagnostic complet și complex.

2. În cadrul pluricauzalității parodontopatiilor marginale cronice un rol important printre factorii de risc cumulativi și insumativi îl deține ocluzia traumatogenă, cu efectele ei nocive asupra elementelor aparatului dento-maxilar. Asistăm adeseori la un proces de codistrucție prin colaborarea traumatismului ocluzal cu componenta inflamatorie a parodontiului marginal, indusă de iritații loco-regionale de tipul plăcii dentare, a tartrului și a spinilor unor lucrări protetice incorect executate.

3. Caracterul complex etiopatogenic, simptomatologic cu manifestări nu numai directe în cavitatea bucală, ci și la distanță, ridică probleme deosebite de diagnostic diferențial și de tratament, polarizînd interesul și contribuția tuturor compartimentelor stomatologiei, uneori și colaborarea cu multiple ramuri ale medicinei interne.

4. În contextul mijloacelor variate și complexe de tratament ale sindromului disfuncției ocluzale, ce cuprinde acte conservative odontale, parodontale, ortodontice, chirurgicale și protetice, cadrul de specialitate trebuie să fie călăuzit de principiile profilactico-curative ancorate pe un raționament medical dialectic.

5. Prin aplicarea individualizată a unor metode și procedee de reechilibrare protetică orală, cu pondere profilactică, se pot exclude posibilitățile apariției unor complicații ale bolii parodontale, cu implicații asupra componentelor aparatului dento-maxilar (îndeosebi la nivelul unităților odonto-parodontale, mușchi și A.T.M.).

6. Stabilizarea efectelor terapeutice complexe ale parodonțiului bolnav prin intermediul diverselor mijloace protetice ce asigură reconstruirea arcadelor dentare dezorganizate în cadrul unei ocluzii traumatogene, aduce un aport important în reducerea morbidității parodontopatiilor marginale cronice.

Prin conținutul deosebit de actual al problematicii, precum și înalta ținută a consfătuirii, a rodului muncii de cercetare științifică în spiritul unei colaborări inter-instituționale și interdisciplinare, dorim ca toate rezultatele cit și concluziile aplicative să aducă un aport și mai substanțial la realizarea mărețelor obiective trasate de cel de al XII-lea Congres al P.C.R. în sectorul sanitar, la traducerea în viață a indicațiilor date de către secretarul general al Partidului Comunist Român, președintele Republicii Socialiste România, tovarășul Nicolae Ceaușescu, privind ridicarea nivelului calitativ al asistenței medicale a oamenilor muncii din patria noastră.

L. IEREMIA. A. MONEA



REVISTA MEDICALĂ

L. M. F. TIRGU-MOUREZ



2

1981



Redactor responsabil: prof. dr. László Ioan
Redactori adjuncți: prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian
prof. dr. Goina Teodor
prof. dr. doc. Puskás Gheorghe
Secretari de redacție: prof. dr. Olosz Egon
prof. dr. Cristoloveanu Radu

COLEGIUL DE REDACȚIE :

prof. dr. doc. Ander Zoltán, prof. dr. doc. Barbu Zeno, dr. Becuș Mirela,
prof. dr. Cojocaru Aurel, prof. dr. doc. Dóczy Paul, prof. dr. Dudea Cor-
neliu, dr. Munteanu Ioan, conf. dr. Popovici Adriana, prof. dr. Rác
Gabriel

U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 8 5 9 7 *

Biblioteca Centrală

REVISTA MEDICALĂ

PUBLICAȚIE

A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN TG.-MUREȘ
ȘI A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE,
FILIALA MUREȘ

Redacția: Tîrgu Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

ANUL XXVII (1981)

Nr. 2

JULIE—DECEMBRIE

SUMAR

- I. László, V. Filep, Iuliana Both: The action of adenovirus type 3 on the replication, pathogenicity and immunological properties of hepatitis A virus 99
- E. V. Bancu, T. Georgescu, T. Grozescu, A. Keresztessy Koszta, E. Bálint, C. Copotoiu, M. Baghiu: Reintervenții pentru complicații tardive ale tratamentului chirurgical în ulcerul gastric și duodenal (1970—1980) 105
- L. Adám, Éva Szánthó, Iolanda Csegedi, Zsuzsanna Csáth-Stinzel, M. Giurgiu, L. Domokos: Compatibilitatea sulfatului de polimixină B în soluție, cu unele substanțe auxiliare farmaceutice 108
- C. Boga, C. Rădulescu, E. Huszár, L. Nagy, J. Francu, L. Lázár, A. Kosztáczky-Markó, M. Tancáú: Cancerul de ovar în materialul de 18 ani al Clinicii de obstetrică-ginecologie din Tîrgu Mureș 113
- L. Ieremia: Certaines possibilités techniques de diminuer les risques d'erreurs dans l'enregistrement de l'occlusion en prothèse complète 117
- Módy J.: Agaróz gélelektroforézissel nyert lipoprotein-frakciók szabad zsírsav-és triglicerid-tartalmának kimutatása niluskék-szulfát előfestéssel 119³
- D. Nicolescu: Uretrotomia optică anterogradă 123
- B. Aşgian: A case of encopresis with EEG aspect of amyotonic petit-mal. The encopretic petit-mal 124
- Gh. Grecu: Unele aspecte legate de „marginalitate” în psihiatrie 129
- C. Rusnac, Catrinel Rusnac-Stan, Martha Adler, Lucia Horga, Ana Gáboş: Sindromul poststreptococic minor, cauză frecventă de eroare de diagnostic cu reumatismul articular acut 132³⁶
- C. Pană, L. Róna, G. Simu, C. Crăciun, A. Boţianu: Enterita segmentară ulceroflegmonoasă perforată după cobaltoterapie 135
- G. Badiu, A. Györffy, I. Dorgo: Studii sinergismelor funcţionale cardiorespiratorii în adaptarea la efort a cicliştilor de performanţă 138
- S. Cotoi: Right atrial ectopic rhythm (Case report) 145
- László J.: A biopotenciálok regisztrálásának módszertani kérdései. I. A jelsónt csökkentése 147
- I. Jung, Margareta Ovári: Tumorele maligne ale buzelor (Studiu anatomopatologic) 152

<i>M. Kerekes, Susana Bordy, E Mody</i> : Tehnică simplă pentru dozarea capacității serului de inhibare a tripsinei	157
<i>T. Feszt, Diana Pop Petre, M. Kerekes, C. Buksa</i> : Studiul acțiunii antilipemice a Ceaiului contra aterosclerozei, la șobolani	160
<i>Szabó E.</i> : Adatok a természetes földgáz (metángáz) radioaktivitásáról	164
<i>Györffy G., Boga K., Fráncu I., Nagy L., ifj. Györffy G.</i> : A koraszülöttek légzési distress-szindrómáját kísérő anyagcserezavarok	169
<i>Kisgyörgy Z., Csedő K.</i> : A csipőspaprika termések (Capsici fructus) belső felépítése és kapszaicin tartalma közötti összefüggés	175
<i>Altona Kiss, I. Oprean, O. Cojntz, G. Rácz</i> : Hidrocarburile monoterpene din fructele de Angelica archangelica L.	182
<i>G. Rácz, W. Voik</i> : Die Entwicklung der Phytotherapie zwischen (1880—1980)	185
Al IV-lea Simpozion internațional cu tema bolile orbitei (<i>F. Fodor</i>)	188
Probleme actuale de diagnostic și tratament în tumorile maligne (<i>G. Simu</i>)	191



THE ACTION OF ADENOVIRUS TYPE 3 ON THE REPLICATION, PATHOGENECITY AND IMMUNOLOGICAL PROPERTIES OF HEPATITIS A VIRUS

I. László, V. Filep, Iuliana Both

Viral hepatitis may be classified into three or more forms including type A hepatitis, type B hepatitis, and a group denoted as non-A non-B which represents viral hepatitis of more causes.

The extensive investigations regarding the etiology of viral hepatitis have pointed out some physical, chemical and biological attributes of the etiological agents of these forms of hepatitis (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Some of the HAV characteristics (size, morphology, resistance to physical or chemical agents, experimental infection in animals) revealed by the authors mentioned, were similar or identical to those pointed out by us between 1961—1980 (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

The identification of adenoviruses from acute hepatitis cases during 1960's — although their etiological role in hepatitis could not be proved — leads us to presume their intervention in hepatitis (16, 17, 18).

Zuckerman (19) has demonstrated in cell cultures of embryonic liver infected with San Carlos viruses, using electron microscopy, two types of viruses: particles with a diameter of approximately 65—70 nm and 30—40 nm, respectively.

The exact nature of these particles could not be precised, although the adenovirus type 3 antiserum neutralised the majority of the strains.

There are some differences between San Carlos and the prototype of the virus.

In the monographs of Popper & Schaffer (20) or Zuckerman (21) the opinion of some researchers is mentioned that the adenoviruses alone cannot produce a "typical hepatitis" and there might be possible a hybridisation between adenoviruses and the defective particle of hepatitis viruses.

In our results (16, 17, 18) we have noticed the replication of the hepatitis viruses in the presence of adenoviruses in Detroit-6 (VA) and KB cell lines. We have also mentioned that the simultaneous inoculation of adenoviruses and hepatitis viruses in hamsters induced the same histological picture of the liver as in severe human hepatitis cases.

This report summarizes the results of these investigations.

Material and methods

1. Cell lines.

In order to isolate the viruses from pathologic products as well as in order to study the simultaneous replication of hepatitis viruses and adeno-3, we have used Detroit-6 (VA) and KB cell lines (23). The growth medium was M 199 medium containing 10% calf serum, 100 µg/ml. penicillin and 10 µg/ml. kanamicyn, and the maintenance medium was M 199 medium with 10% calf serum and antibiotics, as well as Eagle's mi-

nimal essential medium containing 1% calf serum.

2. Viruses

The virus strains used in our experiments during 13 years (1966—1979) were: R, V, V/6, and 163S in 1962.

208, 226, 258, 270, 272 between 1966—1971

286, P 396, P 400, 439, 440, 441, HB 461 Hs 466,

F 467, 490, 493, Ha 497, F 502, F 501, F 503 between 1971—1977

and F 41, F 42, M—135, F 265, F 365, F 450, F 539 between 1978—1979.

All these strains had been characterised before, according to morphological picture, their resistance to heating, formaldehyde 1:4000, UV rays, ether, and their replication had been also followed up in the presence of HBB (hydroxybenzyl-benzimidazol) 45—90 mg/ml and BUDR (5 bromo-2 desoxyuridin) 100 µg/ml medium.

All strains except strains 226, and P 396 were characterised as hepatitis A virus (HAV).

Detroit-6 (VA) and KB cell lines were infected with 0.2 ml viral suspension ($ID_{50} = 0.2$ ml of 10^{-6} dil. virus) and then followed up as to cytopathogenic changes for 14 days.

3. Simultaneous cultivation of hepatitis viruses and adenovirus type 3.

In order to elucidate the role of adeno-3 in the replication of hepatitis viruses, Detroit-6 (VA) and KB cell lines were infected with adenovirus type 3 ($ID_{50} = 0.2$ ml from 10^{-6} dilution) and after 30 minutes reinfected with hepatitis virus strains (0.1 ml viral suspension to 1 ml maintenance medium).

Cultures were harvested when cell changes occurred, then they were fixed in glutaraldehyde 1.5% for 1 hour and in osmium tetroxyde according to Millonig technique, then they were embedded in Vestopal W or in a mixture of methyl and butyl methacrylate.

The electron microscopic examinations were made with a TESLA BS 613 microscope.

Some cultures with cytopathogenic changes were submitted to the effects of freezing and thawing for three times, centrifugated, the supernatant being treated with Genetron and then dialysed against polyvinylpyrrolidon 20%. This material was used for serological investigations.

4. Experimental inoculations

250 hamsters out of 657 animals used for experimental transmission of hepatitis, had been inoculated with a mixture of hepatitis virus and adenovirus, and with the material obtained after inoculation of cell lines with these two types of viruses, too.

The hamsters were divided into 5 groups:

— the first group of 107 hamsters were inoculated intraperitoneally with 0.5 or 1 ml adenovirus followed by a second inoculation with hepatitis virus (0.2 or 0.5 ml.) harvested from Detroit-6 (VA) or KB cell lines inoculated with hepatitis strains R, V 9, Rc 208, 258, 286, P 400, HB 461, F 490, F 493, F 41, F 42, F 450, HB 530, F 539, H 133, F 265, F 365.

— the second group of 44 hamsters were inoculated with strains 226 and P 396. These strains containing adenovirus particles of 70—90 nm

and 30 nm, whose replication was not inhibited by HBB, were named by us "normal hybrid of hepatitis viruses".

— 21 animals were inoculated with 0,5 ml. of an "artificial hybrid virus" obtained by simultaneous cultivation of adeno-3 and hepatitis virus (strains RH, 208 H, 442 H, 465 H and F 41 H).

— 27 hamsters were inoculated intraperitoneally with 0,5 or 1 ml suspension of adeno-3 virus.

— the last group including 51 hamsters were used to induce acute hepatitis by inoculation of 0,5 ml. of virus isolated from acute hepatitis cases (strains R, V 9, 208, 256, 286, P 400, F 461, F 490, F 493, F 41, F 42, F 450, F 539, M 133, F 265, F 365).

After 6—8 weeks we checked up the histological and electronoptical changes in the liver of all animals experimentally infected.

5. *Serological investigations* were carried out to prove the role of adenovirus in the replication of HAV.

Thus, 20 serum samples from patients with acute viral hepatitis were investigated for anti-HAV (strain 208), for antibody to "artificial hybrid virus" (strain 208 H) using PHA (Friedman and Benett).

By serum neutralization test we have followed up in serum of 10 patients the dynamics of anti-HAV (strain 208), of anti-adeno 3, and of antibody against strain 208 H.

283 serum samples harvested between 12—18 days of the illness were checked up for the antibody anti-adeno-3 against the "artificial hybrid viruses" (441 H, 208 H, 466 H), as well as against natural hybrid (P 396), using immunoprecipitation technique.

We have also investigated the presence of viral antigens in patients' serum, using antiserum anti-adeno 3, anti-208 H, anti-466 H and anti-P 396 prepared in hamsters, as well as the levels of antibodies (by PHA) against strains 441 H, 208 H, 286 H, P 400 H obtained by simultaneous cultivation of adeno-3 and virus strains 441, 208, 286, P 400.

Results

1. *Some aspects of the replication of HV in Detroit-6 (VA) and KB cell lines*

Seven to fifteen days after inoculation of cell lines we have noticed a moderate cytopathogenic effect: the appearance of foci of rounding cells and finally the cell detach from the tube walls.

These cytopathic modifications are not similar to those produced by enteroviruses, and sometimes the multiplication of HAV can be proved only by electronmicroscopic examination.

Our first study (1961—1965) revealed that the viral replication took place in cell's cytoplasm. when the viral particles can be arranged in symmetrical ranges or in clusters, having a size of 70 nm and being composed of particles of approximately 15—20 nm. Some of these complex particles were found in the vacuoles of the cytoplasm (10.).

Between 1966—1971, 4 out of 5 strains were identified as HAV and one (strain 226) as adenovirus. These viruses were localized in the cytoplasm as well as in the nucleus, being composed of 30 and 70 nm particles. Their replication was inhibited by HBB (18).

The virus strains isolated in the last period of time (1978—1980) were found by electron microscopy to contain particles with a diameter of 27—42 nm.

The viral agent is ether resistant and is not destroyed by heat at 60 °C for 30', the Genetron has no influence upon their pathogenity and BUDR does not interfere with its replication on KB cell lines.

On the basis of a lent replication, the disappearance of cytopathic modifications when the cultures were successively by-passaged, the high number of incomplete viral particles, we considered that virus a defective one.

2. Simultaneous cultivation of HAV with adenovirus type 3

According to the 30 experiments on cell lines, we are able to underline again the fact that adeno-3 acts as efficient helper for the replication of HV isolated by us, and is able to produce the following morphological modifications: five days after inoculation, the cells become swollen and the cell margins rounded, their size surpassing the magnitude of cells infected with adenovirus. Subsequently the damaged cells begin to detach from the tube walls after 7 days.

The cells infected only by adeno-3, cluster together and after about 4—5 days become rounded. The strains of HAV induced a tardive cytopathic effect (7—15 days) on the cell cultures, characterised by the appearance of small foci of rounding cells.

The simultaneous replication of these two viruses in the nucleus and more rarely in the cytoplasm could be proved by electronoptical examination. In the nucleus of the infected cells we can prove, also by electron microscopic examination, the presence of:

- adenovirus particles of 70—90 nm diameter, with a nonequal or crystal dispersion;
- spherical viral particles of 25—30 nm ranged in a compact mass or with a nonequal dispersion;
- spherical particles of 40—45 nm having irregular margins and without central core (incomplete viral particles?);
- sometimes in the infected cell nucleus, some ovular, spherical particles with irregular margins, having the size of about 120—140 nm, occur.

3. Experimental inoculation in hamsters

In 107 hamsters used in this experiment, the simultaneous association of HV and adenovirus type 3 revealed the following liver lesions: cellular necrosis, periportal and parenchymatous infiltration with monocytes, lymphocytes, fibroblasts or even the apparition of connective tissue.

The same histological picture has been produced by the 226 and P 396 virus strains in other groups of 44 hamsters. These strains resemble with adenoviruses, although they contain particles of 30 nm, being probably nonhomogenous mixed strains in the moment of the isolation from patients with hepatitis.

The presence of the connective tissue in hamster's liver inoculated with HAV and adeno-3 was found in 30%.

The "artificial hybrids" obtained in cell lines by successive passages and inoculated in hamsters induced important modifications of the liver: megalohepatia with rugged surface and thickened Glisson capsule, cell

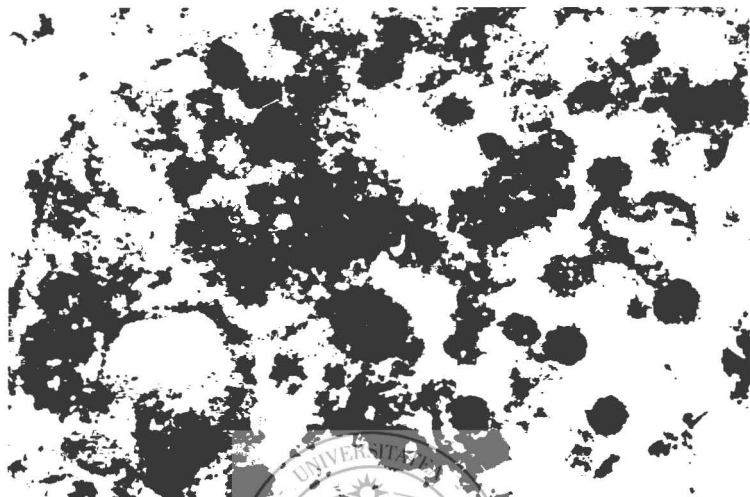


Fig. 1: Hepatitis A virus inside cytoplasmic vacuole. 180.000 X.

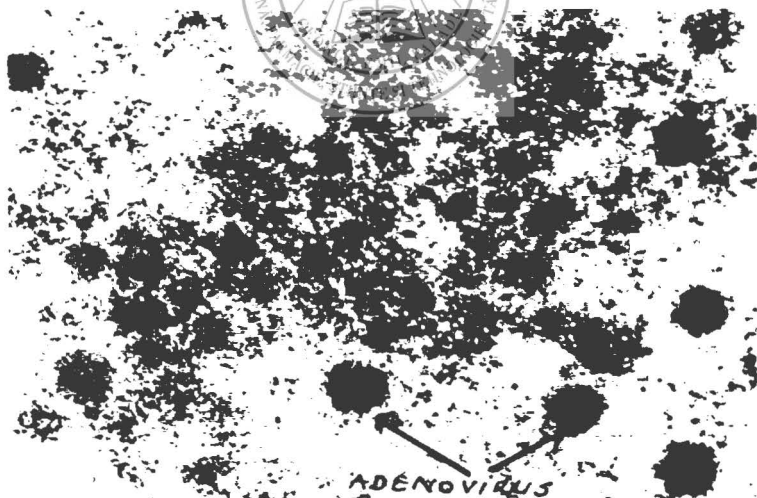


Fig. 2: Adenovirus and viral particles of about 33 nm intranucleus of KB cell line after simultaneous infection with adenovirus type 3 and hepatitis A virus. 120 000 X.

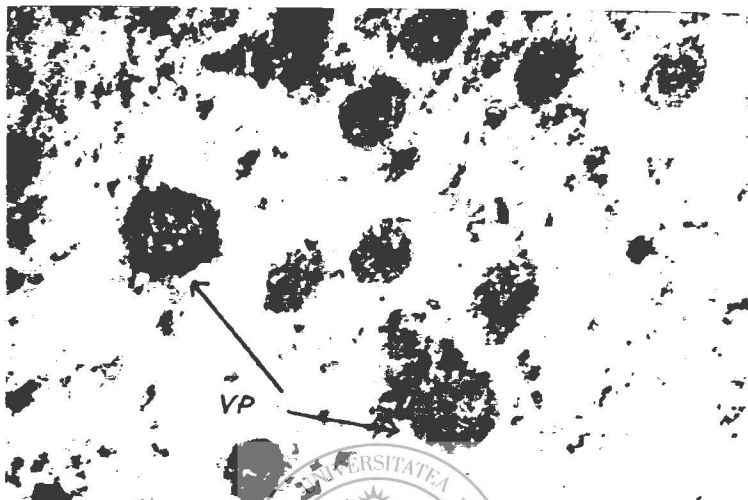


Fig. 3: Adenovirus and large viral particles (VP) in the nucleus of KB cell after simultaneous infection with adenovirus type 3 and hepatitis

A virus. 140 000 X.

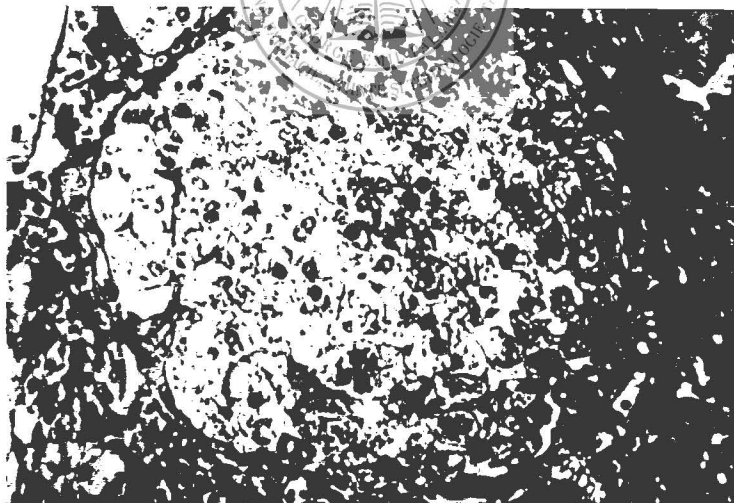


Fig. 4: Pseudolobules after simultaneous infection with adenovirus and hepatitis A virus. Ob. 20 X, Oc. 10 X.

necrosis, periportal and parenchymatous infiltration, accumulation of connective tissue.

Adenovirus type 3 induces also histological modifications, but the damage was not so severe as that noticed when we used the "hybrid viruses".

In 68,3% the viruses isolated from acute hepatitis cases without association of adenovirus, have induced in hamsters the following modifications of the liver: dislocation of the hepatic trabeculae, activation of the Kupfer cells, accumulations of the bile pigments, periportal or parenchymatous infiltration with lymphocytes, plasmocytes, hystiocytes and fibroblasts.

The most severe hepatic lesions comparable to those from human cirrhosis were observed after the inoculation of hamsters with the M 133 strain isolated from a case of icterus neonatorum.

The electron microscopical investigations of the hamster's liver infected with HAV strains acknowledged the presence of viral particles in the cytoplasm of the cells in the first weeks after inoculation.

4. Serological investigations

— Following up the dynamics of specific antibodies against "hybridized hepatitis virus" by PHA technique, we have noticed an increase of their incidence in 75% of the cases and a decrease in 25%, in the convalescents.

In contrast, the titre of anti-Adeno-3 decreases in 45% the cases in the same period of the illness, and increases in only 20% of the cases.

— Serum neutralization test revealed in 8 out of 10 persons a rise of antibody anti-hybrid virus during the acute phase of the illness, while the neutralizing antibodies against Adeno-3 virus after a slight rise decreased.

— Using gel immuno-precipitin technique (IP), antibodies against Adeno-3 were found in 12,01% and antibodies against HAV in 25%. The low incidence of antibody by IP is due to the fact that serum samples were obtained between 12—18 days of the illness.

— Investigations carried out in the presence of antigens in serum revealed a positivity of HA—AG in 25,86%, of adenovirus-Ag in 12,14% and of HBsAg in 6,6% of cases.

As regards the incidence of specific antibodies, anti-HAV were found in 40,7%, anti-Adeno 3 in 28,5%. This fact drew attention again to the possible role of adenoviruses in inducing hepatitis.

Discussion

1. According to the experiments made on cell lines, we are able to underline the fact that the virus strains isolated between 1957—1967 as well as those obtained in the last period of time, induced the same alterations on Detroit-6 (VA) and KB cell lines.

As for the replication of the viruses the appearance of cytopathic effect in foci and the instability of this modification in successive passage are characteristic.

That phenomenon is probably due to the presence of a high number of incomplete virions (defective, viral particles without core).

Human hepatitis A virus was reliably and repeatedly propagated in primary explant cell cultures of marmoset liver and in the normal fetal rhesus kidney cell line (FRHK—6) by *Provost* and *Hilleman* (3).

Although no cytopathic changes were observed, the identity of the virus was established in immunofluorescence, immunofluorescence blockade, serum neutralization, immune adherence, radioimmunoassay, immune electron microscopy and marmoset inoculation tests (3).

Recently *Frösner* et al. (7) reported the isolation of HAV directly from human feces on human hepatoma cell line, without cytopathic effects.

Similar results were obtained by *Daemer* et al. (8) using African green monkey kidney cell culture (AGMK) for primary isolation and serial passage of HAV. The virus appears to be cell-associated.

Our results proved also the replication of HBV on Detroit-6 (VA) cell cultures, the maturation of the virion taking place in the cytoplasm after 18 days (22). These results are in agreement with those of *Panouse-Perin* (23).

Concerning the different size of the HAV particles (15—17 nm) our opinion is that it is influenced by the conditions of cultivation and by the composition of the maintenance medium.

In the presence of adeno-3, the HAV replicates both in nucleus and cytoplasm of infected cells. Big particles of 120—140 nm seem to be aggregations of small 15—20 nm particles.

2. The hamsters' receptivity to the simultaneous infection with adenoviruses and HAV, is revealed by the histologic modifications similar or identical with those observed in humans.

The mild hepatic lesions noticed after inoculation of adenovirus or HAV alone and the severe lesions observed in case of administration of both viruses or of "hybrid viruses".

3. The role of adenoviruses in the pathogeny of hepatitis A is revealed by serological researches: the occurrence of antibodies against "hybridized strains" in high titres during convalescence (24), the presence of adenovirus antigen in 12.14 % at the beginning of the disease, respectively the presence of specific antibodies in 28.5 % of the cases.

Conclusions

1. Using Detroit-6 (VA) and KB cell lines it is possible to follow up the replication of HAV, but its cytopathic effect is not characteristic.

2. The size of viral particles ranges between 15—17 nm, the majority having 27—30 nm.

3. The adenovirus type 3 facilitates the replication of the HAV, the number of the virions in cytoplasm and nucleus being greater than in case of cell infection with A virus alone.

4. After the simultaneous inoculation of hamsters with adenovirus 3 and HAV or with "hybridized strains", serious lesions of the liver were observed.

5. The dynamics of the increase of antibodies against "hybrid virus", studied in serum samples from acute hepatitis cases, confirms the role of the adenoviruses in the pathogeny of hepatitis type A.

1. Feinstone S. M., Kapikian A. Z., Purcell R. H.: Science (1975), 182, 1026;
2. Dienstag J. L., Feinstone S. M., Kapikian A. Z. et al: Lancet (1975), 1, 765;
3. Provost J. P., Hilleman M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1979), 160/2, 213;
4. Dane D. S., Cameron C. H., Briggs M.: Lancet (1970), 1, 695;
5. Bradley D. W., Hollinger F. B., Hornbeck M. S., Maynard J. E.: Am. J. Clin. Path. (1976), 65/5, 876;
6. Purcell R. H., Alter H. J., Dienstag J. L.: The Yale J. of Biol. Med. (1976), 49, 243;
7. Frösner G. G. et al: Infection (1979), 6, 303;
8. Daemer R. J., Feinstone S. M., Gust I. D., Purcell R. H.: Infection and Immunity (1981), 32/1, 388;
9. László J. et al: Vopr. virusol. (1963), 3, 221;
10. László J., Filep Gy., Péter M., Ábrahám S., Almási Susanne: Nature (London), (1965), 207, 326;
11. László J. et al: Z. Ges. Inn. Med. (1966), 21, 174;
12. László I.: Rev. roum. d'infamicrobiol. (1969), 4/6, 263;
13. László I., Piros Sanda, Filep V., Kasza L.: Rev. Med. (1970), 16, 3—4, 337;
14. László I., Both Juliánna, Filep Gy., Palencsár A., Piros Sanda: Rev. Med. (1979), 25, 1—2, 6;
15. László I., Both Juliánna, Filep V., Piros Sanda: Rev. Med. (1980), 26, 2, 99;
16. László I., Muntean Sanda, Both Juliánna, Sebe B., Filep V.: Rev. Med. (1967), 13, 3—4, 266;
17. László I., Filep V., Muntean Sanda, Kasza L.: Al II-lea Congres Național de microbiologie medicală. București. 15—17 sept. 1971. 117;
18. László I., Both Juliánna, Filep V.: Rev. Med. (1977), 23, 2, 99;
19. Zuckermann A. J., Bird G. R., Dunkley L. J., Love G. J.: J. Clin. Path. (1969), 22, 40;
20. Popper H. Schaffner F.: Liver Diseases. Vol. III. Grune and Stratton Edit. New York—London, 1970;
21. Zuckerman A. J.: Virus Diseases of the Liver. Butterworths Edit. London, 1970;
22. László I., Kasza L., Muntean Sanda, Filep V.: Rev. Med. (1970), 26, 2, 165;
23. Panouse-Perin J., Couroucé-Pauty A. M., Dupuy J. M., Rachman F.: Bio-medicine (1973), 19, 442;
24. László I., Muntean Sanda, Sebe B., Kasza L., Péter M.: Rev. Med. (1969), 15, 1, 58.

Clinica chirurgicală nr. 1 (cond.: prof. dr. E. V. Bancu, doctor docent)
din Tîrgu Mureș

REINTERVENȚII PENTRU COMPLICAȚII TARDIVE ALE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL (1970—1980)

E. V. Bancu, T. Georgescu, T. Grozescu, A. Keresztessy Koszta,
E. Bălint, C. Copotoiu, M. Baghiu

Suferințele tardive apărute după intervenții chirurgicale pentru boală ulceroasă, ca ulcere peptice, stenoze anastomotice, hemoragii, sindrom de ansă aferentă sau stări de disconfort gastric la care intraoperator nu se găsește leziune ulceroasă, sînt considerate fie recidive ale bolii ulceroase (terenul), fie consecința lăsării pe loc a ulcerului, fie o complicație a operației anterioare.

În unele cazuri, operațiile neadecvate, au explicat reintervențiile multiple efectuate aceluiași bolnav, pentru suferințe date de diverse complicații apărute în intervalele dintre operații. Unul din bolnavii noștri a fost supus la cinci intervenții chirurgicale.

Pe o perioadă de 11 ani (1970—1980), în Clinica chirurgicală nr. 1 din Tirgu Mureș, am tratat chirurgical 1776 bolnavi cu boală ulceroasă, din care 72 au fost cu reintervenții unice sau multiple. De remarcat că nu am inclus în cadrul reintervențiilor, bolnavii care au avut ca primă operație o sutură pentru perforație ulceroasă. Cei 72 bolnavi cu reintervenții nu provin în totalitate din cazurile operate inițial de noi. Ne-a preocupat însă, să stabilim pe cât posibil care este de fapt tipul de intervenție chirurgicală care a dat cel mai mic număr de recidive ulceroase sau alte manifestări postoperatorii, atît la bolnavii operați inițial în clinica noastră cît și la cei cu una sau mai multe reintervenții proveniți din alte servicii.

Neavînd criterii obiective de apreciere a tehnicii corect aplicate cu ocazia primei intervenții la bolnavii proveniți din alte servicii, trebuie să ne referim separat la cele două loturi de bolnavi din cei 72 cu reintervenții.

Analizînd cei 72 bolnavi cu complicații tardive postoperatorii care au necesitat reintervenții (în total 83 reintervenții, unii bolnavi suferînd între 2 și 4 reintervenții) se constată că 39 provin din cei 1704 operați inițial de noi (2,28 %), iar 33 au fost operați inițial în alte servicii.

Complicațiile tardive ale bolii ulceroase tratate chirurgical în clinica noastră au fost (tabelul nr. 1):

1. Ulcer peptic după rezecție gastrică cu anastomoză PBI la 30 bolnavi, din care 4 au fost complicate cu hemoragie, iar 5 cazuri au fost ulcere de fir. La cele 30 ulcere peptice amintite s-au efectuat ca și reintervenții, 13 rezecții ale anastomozei urmate tot de anastomoză PBI completate de 5 ori la a doua sau a treia reintervenție de dubla vagotomie tronculară și o sutură; 9 transformări în Billroth II (8 HF și 1 RP) la care s-a asociat cîte o dublă vagotomie tronculară + sutură; 5 duble vagotomii tronculare ca operații unice și o vagotomie toracică la a patra reintervenție.

2. Ulcerul peptic după rezecția gastrică cu anastomoză tip Billroth II a apărut de 16 ori. La cele 7 ulcere peptice după Reichel-Polya s-a efectuat de 6 ori gastrezecție urmată de 3 ori de anastomoză PBI, 2 HF, 1 RP și o dublă vagotomie tronculară. În cele 5 cazuri de ulcer peptic după rezecție cu anastomoză HF s-a practicat o vagotomie toracică și 4 duble vagotomii tronculare abdominale. Cele 4 ulcere peptice după operația Balfour, au beneficiat de două duble vagotomii tronculare și de două gastroduodenostomii.

3. Ulcerele peptice apărute după dubla vagotomie tronculară cu o metodă de drenaj au fost semnalate la 14 bolnavi. La 9 dintre ei, ulcerul peptic a survenit după vagotomie tronculară + piloroplastie, efectuîndu-se de 8 ori rezecție gastrică cu anastomoză PBI, completîndu-se într-un caz vagotomia tronculară descoperită ca incompletă și o vagotomie toracică ca operație unică. Alte 4 ulcere peptice au fost întîlnite după vagotomia tronculară + GEA. Ele au fost tratate prin degastroentero urmate de anastomoză HF în 2 cazuri și degastroentero urmată de antroduode-

Tabelul nr. 1

Complicații postoperatorii tardive. Reintervenții în boala ulceroasă

Diagnostic	cazuri Total	PBI	HF	RP	VT	VA	GEA	GEP	GD	AD	SB	Sutură
Ulcer peptic după PBI	21	6	8	1	1	12	1	—	—	—	—	1
Ulcer peptic hemor. după PBI	4	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Ulcer de fir	5	3	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
Ulcer												
Peptic RP	7	3	2	1	—	1	—	—	—	—	—	—
După: HF	5	—	—	—	1	4	—	—	—	—	—	—
După: B	4	—	—	—	—	2	—	—	2	—	—	—
Ulcer peptic după vagot. tronc.+Pp.	9	8	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—
Ulcer peptic după vagot. tronc.+GEA	4	—	2	—	—	—	—	—	—	2	—	—
Ulcer peptic după vagot. tronc.+antr.	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Ulcer peptic după GEA	3	—	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Stenoza gurii de PB I	4	—	2	—	—	—	2	—	—	—	—	—
anast. după B II	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Sindrom de ansă aferentă	3	1	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—
Sindrom dumpiņg	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
TOTAL GENERAL	72	25	16	2	4	23	3	1	3	2	2	2

nostomie în 2 cazuri. La un ulcer peptic apărut după vagotomie tronculară cu antrectomie, s-a practicat la reintervenție vagotomia toracică.

4. Ulcerul peptic semnalat în 3 cazuri după simple operații derivativă, au fost tratate prin rezecție cu anastomoză HF în 2 cazuri și o dublă vagotomie tronculară.

5. Stenozele gurii de anastomoză survenite de 4 ori după PBI au fost transformate de două ori în Billroth II (HF), iar în 2 cazuri s-a efectuat operație derivativă (GEA-Wölfler). Cea apărută după Billroth II a beneficiat tot de operație derivativă (GEP-Von Hacker).

6. Sindromul de ansă aferentă prezent în 3 cazuri, a fost rezolvat prin transformarea în Billroth I într-un caz, o gastroduodenostomie și o operație Saupault-Boucaille în celelalte.

7. Unic dumping sindrom din cazuistica noastră a beneficiat de operația Saupault-Boucaille.

Discuții

Din analiza celor 72 cazuri cu reintervenții pentru complicații tardive ale tratamentului chirurgical în boala ulceroasă, se constată că 39 provin din cazurile operate inițial de noi, iar 33 din alte servicii.

În rezecția gastrică cu anastomoză PBI, din cele 30 reintervenții doar 14 provin din cazurile noastre la un număr de 897 rezecții (1,56%).

Dubla vagotomie tronculară efectuată de noi la 372 bolnavi cu ulcer duodenal, 15 în boala ulceroasă fără ulcer, 3 în ulcerul duodenal hemoragic cu hipertensiunea portală și 3 în ulcer dublu gastric și duodenal (total 393 vagotomii tronculare) înregistrează 9 recidive (2.30%), 5 fiind din alte servicii.

La cele 306 rezecții cu anastomoză Billroth II, am înregistrat un număr de 16 recidive, 11 provenind din cazurile noastre (3,59%).

În cadrul reintervențiilor, operația cea mai frecvent efectuată a fost vagotomia — 27 cazuri (23 vagotomii tronculare și 4 toracice), urmată de rezecția PBI 25 cazuri, iar Billroth II (HF) în 16 cazuri (tabelul nr. 1).

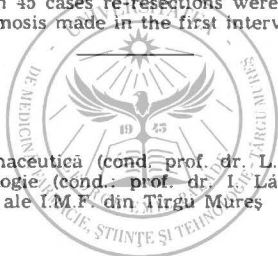
Sosit la redacție: 19 iunie 1981

V. E. Bancu, T. Georgescu, K. A. Kerezstessy, T. Grozescu, E. Bălint,
C. Copotoiu, M. Baghiu

REINTERVENTIONS FOR TARDIVE COMPLICATIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ULCER (1970—1980)

Out of a total of 1776 ulcer operations there were 72 patients with tardive complications after the surgical treatment, and they underwent 84 reinterventions.

The most frequent operation within the reinterventions was abdominal double trunk vagotomy (23 cases) and thoracic one (4 cases) as minor surgery or associated with other reinterventions. In 45 cases re-resections were performed with or without modifying the type of anastomosis made in the first intervention.



Disciplina de tehnică farmaceutică (cond. prof. dr. L. Ádám, doctor farmacist)
și Disciplina de microbiologie (cond. prof. dr. I. László, doctor în medicină)
ale I.M.F. din Tîrgu Mureș

COMPATIBILITATEA SULFATULUI DE POLIMIXINĂ B ÎN SOLUȚIE, CU UNELE SUBSTANȚE AUXILIARE FARMACEUTICE

L. Ádám, Eva Szánthó, Iolanda Csegedi, Zamfira Csath-Stinzel,
M. Giurgiu, L. Domokos

Polimixina B este un antibiotic cu structură polipeptidică, produs — împreună cu polimixinele A, C, D și E — de *Bacillus polymyxa*.

Polimixinele au fost izolate în anii 1947—1948 în mai multe laboratoare în U.S.A., Marea Britanie și Belgia. Toate aceste produse s-au dovedit a fi antibiotice complexe, polipeptide ciclice de natură bazică, constituite din acid diaminobutiric, fenilalanină, treonină, leucină și acid metiloctilcarbonic. Au greutatea moleculară în jur de 1200. Dintre toate polimixinele numai polimixinele B și E au aplicații practice (4, 8).

Sulfatul de polimixină B este solubil în apă; o soluție de 2% are pH cuprins între 5—7. Substanța uscată este termostabilă și are o durată de conservare practic nelimitată. Soluțiile sînt relativ stabile în mediu ușor acid, dar inactivate de acizi tari și mai ales de baze (4, 8).

Este o substanță destul de toxică, însă foarte slab absorbită prin mucoasa tractului gastrointestinal, deci administrată per oral riscul este redus.

Are acțiune asupra germenilor gramnegativi și este un antibiotic de elecție în cazul infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa* (1, 2, 3, 9).

Datorită proprietăților lor amfile, moleculele de polimixină se intercalează între stratul lipidic și proteinic al membranei citoplasmatică bacteriene ca o pană, le distanțează și perturbă puternic funcția membranei, avînd astfel un efect bactericid (7) (fig. nr. 1).

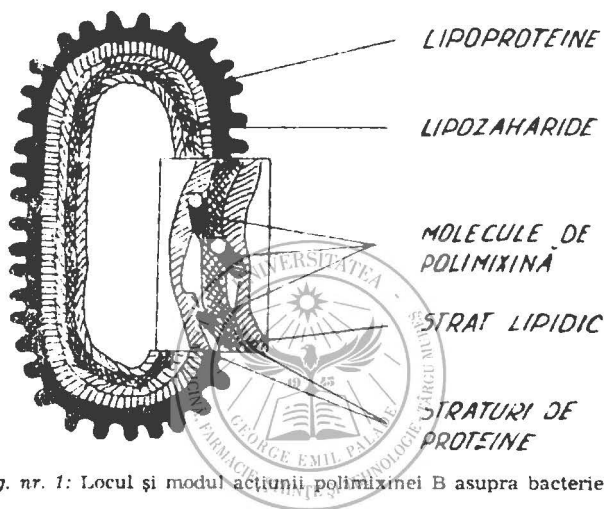


Fig. nr. 1: Locul și modul acțiunii polimixinei B asupra bacteriei (7)

Industria noastră livrează comprimate cu sulfat de polimixină B, conținînd 0,0385 g pe comprimat, corespunzător la 250 000 U.I. Această formă farmaceutică nefiînd potrivită pentru administrare la copii mici, ne-am propus elaborarea unei formule de preparat lichid, edulcorat, aromatizat, agreabil pentru copii.

Pentru realizarea acestui obiectiv, am studiat compatibilitatea sulfatului de polimixină B cu 2 edulcoranți sintetici (zaharină și ciclamat de sodiu), 3 aromatizanți (ulei de mentă, ulei de scortîșoară și vanilină) selectați dintr-un număr mai mare de produse aromatice și 2 esteri ai acidului p-hidroxibenzoic, utilizați ca agenți de conservare.

Partea experimentală

Compatibilitatea sulfatului de polimixină cu substanțele ajutătoare înșirate a fost studiată prin urmărirea modificării activității antimicrobiene a soluțiilor de antibiotic în prezența agenților auxiliari și prin punerea în evidență a compuşilor de descompunere folosind o metodă cromatografică în strat subțire.

Pentru a intensifica eventualele interacțiuni între componente, probele infolate au fost menținute timp de 20 de zile la temperatura de $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Determinările microbiologice au fost îngreunate de faptul că polimixinele nu difuzează în mediile de cultură solide, deci metoda de dozare prevăzută de F.R. IX pentru antibiotice nu poate fi utilizată. S-a aplicat metoda diluțiilor în serii folosind ca microorganism test *Pseudomonas aeruginosa*. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 2 și 3.

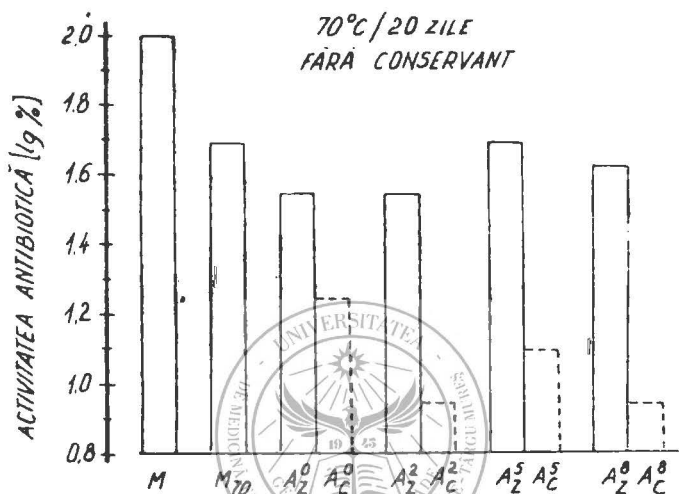


Fig. nr. 2: Activitatea antibiotică a soluțiilor de polimixină menținute 20 zile la 70°C . M = soluție recent preparată neîncălzită, M₇₀ = soluție fără edulcoranți și aromatizanți, A_Z⁰, A_C⁰ = soluții edulcorante cu zaharină, respectiv ciclamat fără aromatizant, A_Z², A_C² = soluții aromatizate cu ulei de mentă, A_Z⁵, A_C⁵ = soluții aromatizate cu ulei de scortişoară, A_Z⁸, A_C⁸ = soluții aromatizate cu vanilină.

Din fig. nr. 2 reiese că probele conținând substanțe auxiliare fără conservanți, au avut o activitate mai redusă sau cel mult identică cu proba care conținea numai sulfatul de polimixină (M₇₀). Se remarcă mai ales influența negativă a ciclamatului de sodiu (probele A_C⁰, A_C², A_C⁵, A_C⁸). Probele care conțineau acest edulcorant au avut în fiecare caz, fără excepție, o activitate semnificativ mai redusă decât probele îndulcite cu zaharină.

Aromatizantii, cel puțin la probele care conțineau zaharină, n-au avut efect negativ; în cazul uleiului de scortişoară (A_Z⁵) și a vanilinei (A_Z⁸) s-a observat chiar o ușoară potentare a acțiunii.

La probele conservate cu 0,15% amestec de nipagin M și nipasol (8+2) (probe notate cu B) (fig. nr. 3) rezultatele au fost asemănătoare, cu diferența că activitatea soluțiilor a fost ușor superioară față de cele

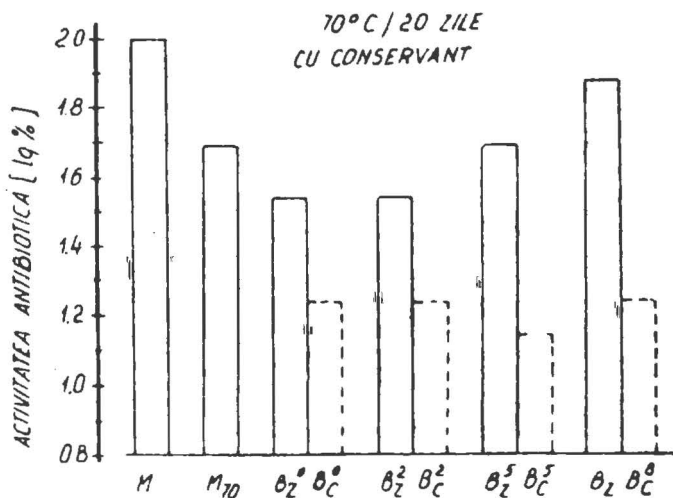


Fig. nr. 3: Activitatea antibiotică a soluțiilor prezentate în fig. nr. 2, conținând în plus 0,15% nipagin M / — nipasol (8 + 2).

R _f	M	H'	POLIMIXINĂ B									
			ZAHARINĂ				CICLAMAT					
			B ₂ ⁰	B ₂ ²	B ₂ ⁵	B ₂ ⁶	B ₂ ⁰	B ₂ ²	B ₂ ⁵	B ₂ ⁶		
Leu Tr Fe	0,87 0,78	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
DAB	0,44	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PB	0,22	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Leu: leucină Tr: treonină, Fe: fenilalanină
DAB: acid-diaminobutiric °B: Polimixină B

Fig. nr. 4: Cromatograma soluțiilor de polimixină B prezentate în fig. nr. 3.

neconservate, însă și la această serie efectul negativ al ciclamatului a fost evident.

Pentru urmărirea stabilității sulfatului de polimixină B am utilizat metoda cromatografiei în strat subțire descrisă de Iglóy și colab. (6),

folosind ca strat subțire Kieselgel G Merck activat la 110 °C, timp de 30 timp de 20 de zile, am ajuns la următoarele concluzii: de minute, ca solvent de migrare un amestec format din acetona—apă—acid acetic—amoniac 17 % (15 : 5 : 1 : 2), iar ca relevator o soluție de ninhidrină 0,3 %. Spoturile colorate violaceu apar după o prealabilă uscare și încălzire în etuvă timp de 20 de minute la 100 °C.

Evaluarea spoturilor s-a făcut față de sulfat de polimixină ca martor (M) și produșii săi de hidroliză (H).

În urma cromatografierii probelor polimixină—edulcorant—aromatizant conservate cu amestecul de nipagin M—nipasol (8 : 2) menținute la 70 °C

— În prezența zaharinei. la toate probele se poate constata o descompunere foarte scăzută și uniformă: lingă polimixina cu $R_f = 0,22$ apar 3 spoturi corespunzătoare acidului diaminobutiric cu $R_f = 0,44$, leucinei cu $R_f = 0,87$ și un spot mic care apare numai după a 2-a zi după relevare, avînd nuanță de roz deschis pe poziția treoninei, respectiv fenilalaninei $R_f = 0,78$.

— În prezența ciclamatului, descompunerea pare a fi mai accentuată, spoturile corespunzătoare acidului diaminobutiric (R_f 0.44) au o colorație mai intensă, ele avînd și dimensiuni mai mari, mai ales la probele conținînd ca aromatizant ulei de scortșoară și vanilină. De asemenea și spoturile care apar la R_f 0,87 (corespunzător leucinei) ne indică o descompunere mai intensă.

— Conservanții folosiți nu influențează stabilitatea polimixinei, cromatogramele probelor neconservate avînd aspect identic cu probele care conțineau conservant.

În concluzie, se poate afirma că ciclamatul de sodiu reduce într-o măsură semnificativă activitatea soluțiilor de sulfat de polimixină B. Aromatizanții utilizați, la probele cu zaharină, n-au redus activitatea antibiotică a probelor. În prezența ciclamatului însă, descompunerea antibioticului pare intensificată de uleiul de scortșoară și vanilină.

Bibliografie

1. Angelescu M.: Folosirea rațională a antibioticelor. Ed. medicală, București, 1976;
2. Balș M.: Terapia infecției. Ed. medicală, București, 1972;
3. Bruckner Silvia și colab.: Produse farmaceutice (1970), 56;
4. Cionga E., Avram L.: Medicamente chimioterapeutice. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978;
5. Haemers A., Moerloose P.: J. Chromatog. (1970), 52, 154;
6. Iglóy M., Mizsei A.: J. Chromatog. (1968), 34, 546;
7. Lorian V.: Arch. intern. Med. (1971), 128, 623;
8. Mita N.: Prospect Polimixina B sulfat. Min. Ind. Chim. U.M.B., 1969;
9. Tauchnitz Ch.: Rationelle antimikrobielle Chemotherapie. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1980.

Sosit la redacție: 2 octombrie 1981.

L. Adam, Éva Szánthó, Iolanda Csegedi, Zamfira Csath-Stinzel, M. Giurgiu, L. Domokos

COMPATIBILITY OF POLYMYXIN B SULPHATE IN SOLUTION WITH SOME AUXILIARY PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

As polymyxin B is available in Romania only in the form of tablets, which makes administration difficult to infants, the authors aimed at working out a formula of a sweetened and flavoured liquid preparation. Therefore they have studied

the compatibility of polymyxin B sulphate with two synthetic edulcorants (saccharin and cyclamate sodium); three flavours (mint oil, cinnamon oil, vanillin) and two esters of parahydroxybenzoic acid, used as preservative substances.

Compatibility was followed up through the modification of the intensity of the antibiotic activity and of the stability through thin-layer chromatography.

It has been noticed that cyclamate sodium significantly reduces the antibiotic activity, that is it intensifies the decomposition of the antibiotic, whilst the other auxiliary substances under investigation have no significant influence on the stability of the antibiotic.

Clinica de obstetrică-ginecologie (cond.: prof. dr. C. Boga, doctor în medicină)
din Tîrgu Mureş

CANCERUL DE OVAR ÎN MATERIALUL DE 18 ANI AL CLINICII DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE DIN TÎRGU MUREŞ

C. Boga, C. Rădulescu, E. Huszár, L. Nagy, I. Frâncu, L. Lázár,
A. Kosztáczky-Markó, M. Tancău

Deşi al treilea ca frecvenţă printre malignoamele sferei genitale feminine, cancerul de ovar se situează pe primul loc în ceea ce priveşte mortalitatea, deoarece evoluează în mod insidios, asimptomatic, sau cu simptome necaracteristice înainte de a se extinde la organele pelvine sau şi abdominale. De aceea depistarea precoce, în stadiile curabile, se face într-o proporţie redusă, spre deosebire de cancerul de col şi chiar de corp uterin la care avem mijloace de depistare în masă şi de finalizare diagnostică în stadii precoce, preclinice, în cancerul de ovar depistarea nu se poate face pînă în prezent decît prin mijloace clinice. Se constată pe lîngă acestea şi o creştere lentă dar continuă a morbidităţii şi mortalităţii prin cancer ovarian pe plan mondial.

Statistica Societăţii de Cancerologie din Statele Unite (American Cancer Society) publicată în 1977 consemnează o creştere constantă a mortalităţii prin cancer ovarian într-o perioadă de 45 ani (1930—1974). Cifra absolută a deceselor prin cancer ovarian întrece în 1970 pentru prima dată în S.U.A. pe cea a cancerului colului uterin, aducînd ovarul pe primul loc în ierarhia deceselor prin cancer genitale la femeie.

Atît aceste date cît şi experienţa noastră proprie, văzînd aproape zilnic tragedia femeilor suferinde de neoplasme ovariene în stadii avansate, practic incurabile, ne-au determinat să alegem acest subiect ca principală temă de cercetare pe anii care urmează.

Ca prim obiectiv ne-am propus prelucrarea materialului clinicii noastre din ultimii 18 ani (1963—1980) şi efectuarea unei analize critice, trecînd în revistă aspectele principale ale problemei, care să constituie o bază de comparaţie pentru o perioadă de viitor.

1. În clinica noastră au fost internate în perioada 1963—1980, 1908 femei cu cancer ale sferei genitale. Dintre acestea 254 au suferit de cancer de ovar, deci incidenţa acestuia este de 13,31 % pe o perioadă de 18 ani. Dacă împărţim însă acest interval în două, vom observa imediat creş-

teea frecvenței. Perioadei anilor 1963—70 îi revin 63 de cazuri (8,43%), iar celei 1971—1980 191 de cazuri (16,45%). Dintre cele din urmă majoritatea au fost tratate în ultimii 5 ani (1976—1980), ponderea bolii depășind 20%.

Datele noastre confirmă deci creșterea morbidității prin cancer de ovar, semnalată pe plan mondial.

2. Stadiul evolutiv al bolii în momentul punerii diagnosticului este reprezentat în tabelul nr. 1:

Tabelul nr. 1

	1963—1970	1971—1980	1963—1980
Stadiul I. (a, b, c)	4 (6,34%)	36 (18,84%)	40 (15,74%)
II. (a, b, c)	21 (33,33%)	40 (20,94%)	61 (24,01%)
III.	32 (50,71%)	86 (45,02%)	118 (46,45%)
IV.	6 (9,52%)	29 (15,18%)	35 (13,77%)
Total:	63 (100%)	191 (100%)	254 (100%)

Reiese că în ambele perioade peste 60% a cazurilor au fost depistate în stadii avansate, și sub 25% (stadiu I și II) teoretic curabile printr-un tratament chirurgical sau asociat. Totuși se observă o creștere a numărului cazurilor depistate în stadiul I (6,34 — 18,84%), ce se datorează mai ales extinderii examenelor ginecologice în unele colectivități.

3. Momentul punerii diagnosticului a fost:

a) preoperator (106 — 55,49%) toate pe baza simptomatologiei clinice, cu excepția unui caz în care diagnosticul a fost pus pe baza ex. citologic al lichidului peritoneal.

b) intraoperator (49 — 25,65%) macroscopic, sau pe baza ex. histopatologic instantaneu executat.

c) postoperator-histologic (36 — 18,84%).

Este evident că diagnosticul de malignom ovarian a fost stabilit preoperator în majoritatea absolută la bolnavele în stadii avansate, cu o simptomatologie caracteristică (tumoare voluminoasă, neregulată, fixată sau propagată spre Douglas, ascită etc.). Statusul intraabdominal, leziunile macroscopice tipice sau examenul histopatologic instantaneu a permis stabilirea diagnosticului intraoperator, sau confirmarea suspiciunii de malignom ovarian emis preoperator. Diagnosticul a fost stabilit postoperator, prin examenul histopatologic al tumorii ovariene extirpate în acele cazuri în care tumoarea a fost aparent benignă și în majoritatea acestor cazuri diagnosticul histopatologic a constituit o surpriză.

4. Vîrsta bolnavelor este reprezentată în tabelul nr. 2:

Tabelul nr. 2

	1963—1970	1971—1980	1963—1980
pină la 30 ani	4 (6,34%)	6 (3,14%)	10 (3,9%)
30—40 ani	8 (12,69%)	21 (10,99%)	29 (11,8%)
40—50 ani	18 (28,63%)	41 (21,46%)	54 (21,2%)
50—60 ani	23 (36,50%)	61 (31,93%)	84 (33,07%)
60—70 ani	10 (15,87%)	47 (24,61%)	57 (22,4%)
peste 70 ani	5 (7,93%)	15 (7,85%)	20 (7,8%)
Total:	63 (100%)	191 (100%)	254 (100%)

Se constată că majoritatea absolută a bolnavelor a aparținut grupei de vîrstă între 50—70 ani (55 %), cele de sub 40 ani fiind reprezentate în numai 15,7 %.

5. Incidența a fost mai crescută în mediul rural:

Tabelul nr. 3

	1963—1970	1971—1980	1963—1980
rural:	38 (60,31 %)	100 (52,35 %)	138 (54,3 %)
urban:	25 (39,68 %)	91 (47,64 %)	116 (45,7 %)
63 (100 %)	Total:	191 (100 %)	254 (100 %)

6. Repartizarea bolnavelor pe ocupații:

Tabelul nr. 4

	1963—1970	1971—1980	1963—1980
C.A.P.	22 (34,92 %)	51 (26,70 %)	73 (28,74 %)
muncitoare	3 (4,76 %)	20 (10,47 %)	23 (9,05 %)
funcționare + intelectuale	9 (14,28 %)	16 (8,37 %)	25 (9,84 %)
pensionare	8 (12,69 %)	57 (29,84 %)	65 (25,59 %)
casnice	21 (33,33 %)	47 (24,60 %)	68 (26,77 %)
Total:	63 (100 %)	191 (100 %)	254 (100 %)

7. O intervenție chirurgicală primară a fost executată în 88,97 % a cazurilor (226 din 254), în 84,12 % în perioada 1963—70, 90,57 % în perioada 1971—80. S-a renunțat la efectuarea intervenției în 28 cazuri incurabile cu metastaze îndepărtate. Operația a fost explorativă la 56 bolnave (24,77 %), paliativă la 118 (52,21 %), și radicală în 52 (23,00 %) cazuri, fiind dependentă de stadiul și de natura leziunilor intraabdominale.

Cele 170 de operații radicale sau paliative au fost următoarele:

— Histerectomie totală cu anexect. bilaterală	96 (56,47 %)
— Histerectomie totală cu anexect. unilaterală	1 (0,58 %)
— Histerectomie subtotală cu anexect. bilaterală	4 (2,35 %)
— Anexectomii (uni- și bilaterale)	67 (39,41 %)
— Chistectomii	2 (1,17 %)
Total:	170 (100 %)

Omentectomia a fost efectuată în mod asociat în 16 cazuri.

8. Un număr de 133 de bolnave (52,36 %) din totalul de 254, au fost reinternate o dată sau în repetate rânduri pentru efectuarea sau repetarea tratamentelor citostatice: au fost efectuate reintervenții la 16 bolnave (7,07 %). Reoperația a fost radicală în 6 cazuri la intervale de 6 săptămîni — 6 luni după prima intervenție (chistectomie sau anexectomie unilaterală) examenul histologic postoperator decelînd malignitatea ovarului extirpat. Aceste bolnave au primit tratament citostatic după prima operație cît și după reintervenție. Într-un caz operația „second look“ a fost efectuată la trei luni după o laparotomie explorativă care a decelat un neoplasm ovarian st. III urmată de tratament citostatic. La relaparotomie s-a efectuat histerectomie cu anexectomie bilaterală, dar procesul neoplazic a recidivat la cinci luni după reintervenție. Operația „second look“

a fost explorativă în 9 cazuri, în fiecare găsiindu-se un proces neoplazic peritoneal extins-metastatic, inoperabil.

9. În timpul și în primele zile după cele 242 operații executate (226 operații primare și 16 reintervenții), am înregistrat 7 decese. Mortalitatea intra- și postoperatorie precoce este deci de 2,89 %. Cauza decesului a fost o insuficiență cardio-circulatorie sau cardio-respiratorie la 6 bolnave și ileus mecanic postoperator într-un caz.

10. Tipul neoplasmului ovarian a fost stabilit coroborându-se datele anamnestice, clinice și histopatologice. Se știe că precizarea tipului, deci că un cancer ovarian este primar, secundar sau metastatic nu este de loc ușoară. Concluzia noastră la care am ajuns este că cele 226 femei operate au suferit în 81,41 % (184) de o tumoare malignă ovariană primitivă, în 15,04 % (34 cazuri) de un cancer ovarian secundar (malignizare a tumorii primitive benigne), iar în 3,53 % (8 cazuri) de o tumoare ovariană metastatică (tip Krukenberg) cu focar primitiv în alte organe (în 7 cazuri tubul digestiv, într-un caz sinul).

În ordinea frecvenței tipul histologic al malignomului ovarian extirpat sau cel precizat prin biopsie a fost:

Chistadenocarcinomul seros și mucoid papilifer, chistadenocarcinomul nepapilar, cancerul nediferențiat, adenocarcinomul de tip divers și un număr restrâns de neoplasme provenite din celule germinale.

11. Tratamentele asociate chirurgiei au fost citostatice, hormonale și actinoterapice, la un număr restrâns de cazuri folosindu-se și Au¹⁹⁸ administrat intraperitoneal și intralimfatic. Tratamentul citostatic a fost asociat intervenției chirurgicale, sau a constituit singurul tratament la 182 bolnave (71,65 %). Agenții chimioterapeutici folosiți, asocierile de agenți alchilanți, antimetaboliți, compuși antimiotici etc.), dozele, căile de administrare, numărul curelor au variat foarte mult în perioada studiată și nu putem să facem cu această ocazie o apreciere precisă a rezultatelor obținute.

12. Deși nu avem încă date complete privind supraviețuirile peste 3—5 ani și un recul de 3 ani pentru bolnavele internate și tratate în ultimii ani, apreciem că rezultatele noastre globale sînt puțin încurajatoare: supraviețuirile pe întreg lotul nu depășesc 20 %.



Am încercat în cele arătate mai sus să aruncăm o privire de ansamblu asupra datelor esențiale ale materialului nostru clinic de 18 ani, arătînd aspectele principale. Pentru a ajunge la concluzii definitive și concrete este nevoie de o analiză aprofundată a diferitelor probleme și aspecte parțiale, precum și de aprecierea rezultatelor obținute, respectiv al ratei supraviețuirilor.

Primele concluzii pe care putem să le formulăm sînt următoarele:

1. Materialul nostru dovedește creșterea numărului absolut și a incidenței cancerului de ovar și confirmă observațiile literaturii de specialitate mondiale.

2. Se constată o situație cu totul nesatisfăcătoare în ceea ce privește depistarea precoce sau în stadii curabile a cancerului de ovar, majoritatea covârșitoare a cazurilor noastre fiind luate în evidență în stadii avansate, deseori incurabile.

3. Posibilitățile și modalitățile terapeutice fiind determinate de stadiabilitatea bolii, operațiile cu intenție de radicalitate au fost posibile numai în 23 %.

4. Diagnosticul a fost precizat preoperator numai în 55,49 % a cazurilor și în majoritate pe baza simptomatologiei evidente a stadiilor avansate (tumoare palpatoric tipică, ascită etc.).

5. Rezultatele noastre terapeutice nu sînt deloc satisfăcătoare, dealtfel ca pretutindeni în lume.

6. Materialul nostru demonstrează evident justetea intențiilor noastre de a pune problematica cancerului de ovar în centrul preocupărilor noastre științifice și profilactico-curative pe viitorii 5 ani.

7. În stadiul actual al cunoștințelor noastre și al metodelor de diagnostic și tratament, considerăm că numai supravegherea ritmică a populației de risc prin examene clinice ginecologice, repetate cel puțin o dată pe an, ar putea crește incidența depistărilor precoce și aplicarea unui tratament radical eficient.

Sosit la redacție: 25 septembrie 1981

C. Boğa, C. Rădulescu, E. Huszár, L. Nagy, I. Frâncu, L. Lázár,
A. Kosztáczky-Markó, M. Tancău

OVARY CANCER IN THE MATERIAL OF 18 YEARS OF THE CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, TIRGU MUREȘ

The rising morbidity and mortality caused by ovary cancer all over the world has determined the authors to make a critical analysis of their material between 1963—1980. They have studied 254 women having ovary cancer, observing the following: 1. increase of incidence, 2. over 60% of the cases were detected in an advanced stage, 3. radical operations were possible only in 23% of the cases, 4. the diagnosis was established before the operation only in 55% of the cases, and in most of them based on the symptomatology of advanced stages, 5. the results obtained by complex therapy (radio-surgical and cytostatic), as well as the rate of survival over 5 years were not satisfactory.

Clinique de Prothétique dentaire (directeur: prof. dr. L. Ieremia)
I.M.F. Tirgu Mureș

CERTAINES POSSIBILITÉS TECHNIQUES DE DIMINUER LES RISQUES D'ERREURS DANS L'ENREGISTREMENT DE L'OCCLUSION EN PROTHÈSE COMPLETE

L. Ieremia

La détermination de la relation intermaxillaire a un rôle décisif dans la réalisation des prothèses complètes individualisées avec une efficacité et une tolérance biologique favorable.

La correction de l'établissement des rapports intermaxillaires en sens horizontal, vertical et sagittal dépend en grande mesure de l'adaptation parfaite des maquettes d'occlusion, soit qu'elles sont représentées par des

plaques-bases provisoires de schellack, soit par des bases prothétiques définitives de résine acrylique.

D'après *Lejoyeux* (8) pour éviter les enregistrements erronés il faut que la plaque-base de la maquette d'occlusion ait: stabilité dimensionnelle, de ne pas se déformer sous l'influence de la température de la cavité buccale et sous l'effet des pressions auxquelles elle est exposée et une épaisseur pareille à la future prothèse.

Les auteurs américains *Faber* (3), *Hughes* (4) attirent l'attention sur la difficulté de découvrir la relation centrique, tandis que *Kingery* (7) dit: „Une chose est la définition de la relation centrique et autre chose est l'enregistrement“.

Si la première est simple, la seconde est très difficile parce qu'on ne fait pas l'enregistrement de la relation positionnelle de l'os mandibulaire à celui maxillaire (dont la valeur est très importante), mais entre les deux plaques-bases de maquettes d'occlusion appliquées sur les infrastructures biologiques.

Boucher (1) a souligné le fait qu'une maquette d'occlusion pour l'enregistrement de la relation intermaxillaire qui change sa position soit en sens horizontal, vertical ou sagittal sur les supports muqueux-osseux sous-jacent, représente une source d'erreurs de l'établissement des rapports intermaxillaires. Pour cela, il est nécessaire de faire plusieurs fois la stabilisation des plaques-bases d'occlusion de schellack et parfois même des bases de polystyrène ou de résine acrylique autopolymérisée. On connaît, dans ce contexte, la technique de stabilisation avec de la pâte d'oxyde de zinc-eugérol et celle de *Burnett* de Texas (2) d'exécution des bases acryliques autopolymérisée combinées avec de la résine acrylique molle dans la zone de rétention périphérique du modèle.

Désirant de contribuer à la diminution des risques d'erreurs dans l'enregistrement de l'occlusion en prothèse complète, nous y présentons les phases techniques d'une méthode appliquée par nous, ayant le but d'obtenir une plaque-base de schellack de la maquette d'occlusion stabilisée avec plusieurs types de caoutchouc siliciné.

Description de la méthode.

— On délimitera sur le modèle final, à l'aide d'un crayon chimique, la limite des convexités vestibulaires de la crête alvéolaire; on foliera les éléments anatomiques rétentifs de la surface d'appui et on gravera la zone „Ah“.

— On effectue l'isolation de la zone rétentive du modèle en la recouvrant avec un liquide alginique Pectizol (produit roumain).

— On passera à l'adaptation sur le modèle d'une plaque de schellack d'après le tracé effectué antérieurement et on créera des rétentions marginales de celle-ci.

— On prépare la pâte Dentaflex (caoutchouc siliciné tchèque) ou Optosil (produit allemand) et on appliquera dans la zone rétentive du modèle en complétant ainsi la base schellack.

— Après la confection du bourrelet d'occlusion en cire nous avons obtenu la pièce prothétique de transition stabilisée.

Avantages de notre méthode.

1. Permet un enregistrement correct de l'occlusion en prothèse complète, en diminuant les risques d'erreurs dû à la stabilité excellente de la plaque-base de la maquette d'occlusion.

2. Le produit siliconé, par sa résilience est très bien toléré par le patient même quand il a une infrastructure biologique avec des rétentivités prononcées.

3. Les bases stabilisées d'occlusion peuvent être utilisées aussi comme bases des maquettes avec des dents artificielles assurant ainsi des conditions favorables à l'exécution de cette importante preuve clinique.

4. L'utilisation de notre méthode augmente la confiance de l'édenté complète pour les futures prothèses, même par la stabilité des bases des maquettes d'occlusion ce qui est dans l'avantage de l'assimilation psychique des pièces prothétiques.

Avec toute l'efficacité des méthodes de stabilisation ci-haut mentionnées, nous sommes les adeptes de l'emploi des bases définitives des prothèses comme bases des maquettes d'occlusion et des maquettes des prothèses complètes avec des dents artificielles montées en cire — surtout celles d'aluminium automodelées fonctionnelles marginales avec de la résine acrylique d'après une méthode originale (5,6) — parce qu'elles réunissent d'une manière favorable le desideratum de l'adaptation fidèle au niveau de la zone de sustentation de l'infrastructure biologique ayant la caractéristique d'une synergie et stabilité excellente.

Bibliographie

1. Boucher C. O.: Swenson's Complete denture. Ed. Mosby, Saint Louis, 1964;
2. Burnett J. V.: J. Pros. Dent. (1968), 19, 4, 338;
3. Faber B. L.: J. Pros. Dent. (1967), 17, 3, 210;
4. Hughes G. A.: J. Pros. Dent. (1964), 14, 6, 1066;
5. Ieremia L., Cseh Z.: Rev. med. (1980), 26, 1, 17;
6. Ieremia L., Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.: Tehnici dentare speciale de protezare totală. Ed. medicală, București, 1981;
7. Kingery R. H.: J. Pros. Dent. (1952), 2, 307;
8. Lejoyeux J.: Proteza totală. Diagnostic-tratament. Ed. medicală, București, 1968.

Entré en rédaction: le 11 mai 1981

Marosvásárhelyi 1. sz. Belgyógyászati Klinika (vezető: dr. Dudea Corneliu egyetemi tanár, az orvostudományok doktora), Klinikai Biokémiai Laboratórium (vezető: dr. Módy Jenő egyetemi előadótanár, az orvostudományok doktora)

AGARÓZ GÉLEKTROFORÉZISSEL NYERT LIPOPROTEIN-FRAKCIÓK SZABAD ZSÍRSAV- ÉS TRIGLICERID-TARTALMÁNAK KIMUTATÁSA NÍLUSKÉK-SZULFÁT ELŐFESTÉSSEL

Módy J.

Az agaróz gélben végzett lipoprotein-elektroforézises frakciók előfestésének módszerét szudán-feketével Klein és Cooper (7) 1970-ben ismertette. Az azóta eltelt évtized alatt sok új ismeret gyűlt össze mind a lipoproteinek szerkezetére és összetételére (Pownall 8, Sailer 9, Tanford 11),

mind pedig kórtani szerepére (Havel 4, Keys 6, Sodhi 10, Wieland 12) vonatkozólag. Az egyes lipoprotein-frakciók lipidtartalma és patológiai szerepe közötti összefüggések vizsgálata azonban mindmáig csak bonyolult fiziko-kémiai, vagy biológiai eljárások segítségével lehetséges. Az agaróz gélben elektroforézissel különválasztott lipoproteinek festésére eddig használt lipidfestékek (szudán-fekete, olaj-vörös stb.) semmilyen szelektivitást nem mutatnak, valamennyi lipidfajtát egyformán megfestik. A vízben oldódó niluskék-szulfáttal viszont a trigliceridek élénk piros, a szabad zsírsavak pedig világoskék színűre festődnek. A niluskék-szulfátnak ezt a szelektivitását a klinikai laboratóriumban eddig csak széketvizsgálatok alkalmával, a zsíremésztés megítélésére használták (Bálint 2). A niluskék-szulfáttal előfestett lipoproteinek agaróz gélben végzett elektroforézises frakcionálása alkalmával kiderült, hogy ez a festékanyag a lipoproteinekben is szelektíve festi a szabad zsírsavakat és a neutrális zsirokat. Ennek alapján jól felhasználható ezek elhelyezkedésének és arányának vizsgálata a lipid-elektroforézis folyamán.

Az eljárás kidolgozását az a megfigyelés sugalmazta, hogy súlyos és kiterjedt gyulladással járó betegségekben (sepsis, vasculitisek, pneumonitis) szenvedő betegek szérumfehérjéinek gél-elektroforézises frakcionálása alkalmával a startpontról éles határú, fehér vonalszerű frakció(k) indul(nak) el és halad(nak) gyorsan az anód felé, olyannyira, hogy 20—30 perc múlva már ki is fut(nak) a gélből! Kiderült, hogy ez a gyorsan vándorló frakció vízben, ecetsavban és a legtöbb szerves oldószerben igen jól oldódik. Nem adja sem a fehérjékre (peptidekre), sem a szénhidrátokra jellemző reakciókat, calciumsókkal viszont oldhatatlan csapadékot képez. a Duncombe-féle (3,5) kolorimetriás módszerrel szabad zsírsavként mennyiségileg is meghatározható. Agar gélben, agaróz gélben végzett elektroforézis alkalmával a szappanok is hasonló módon viselkednek. Kézenfekvő volt tehát az a feltevés, hogy elektromos erőterben a vérsavó szabad zsírsavjai leválnak az őket lazán kötő fehérjé(k) felületéről és a pufferoldat Na-ionjaival oldható szappanokat képezve, gyorsan vándorolnak az anód felé. Kifutva a gélből, a pufferedénybe jutnak, ahol mennyiségük pontosan meghatározható és a napi frakcionálások számának növekedésével párhuzamosan nő. Ha a gélelektroforézis folyamán a gyorsan vándorló szabad zsírsavak útjába „csapdát” állítunk azáltal, hogy Ca-, vagy Cu-sókkal hozzuk össze őket, a találkozás helyén a zsírsavak oldhatatlan Ca-, vagy Cu-szappanok formájában kicsapódnak és helyben maradnak. A keletkezett csapadék szabad szemmel is jól megfigyelhető.

Anyag és módszer

1. Pufferoldat: Aronson és Grönwall (1) szerint 60,5 g/l TRIS-t (0,5 M), 6,0 g/l EDTA-t (0,021 M) és 4,6 g/l bórsavat (0,075 M) 1.000 ml vízben oldunk. Három napi állás után szűrjük. A pufferoldat pH-ja = 8,9.

2. 1 g 0/0 agaróz oldat, a fenti pufferoldatban.

3. Niluskék-szulfát törzsoldat: 2 g niluskék-szulfáthoz 1 csepp tömény NaCl-oldatot cseppentünk, majd deszt. vízzel 10 ml-re töltjük fel. Használat előtt a törzsoldatot pufferoldattal 1:10 arányban hígítjuk.

4. M 50 Cu (NO₃)₂ oldat. Használat előtt megolvasztott agaróz géellel egyenlő arányban (v/v) összekeverjük.

Mosott és zsirtalanított tárgylemezre 3—3 ml megolvasztott agaróz oldatot pipettázunk. A gél megszilárdulása után a lemezek mindkét végétől 2—2 cm-nyire egy-egy 1 mm széles árkot vágunk. Az anód felőli árokba réznitrát és agaróz keverékét pipettázzuk, a katód felőlibe (start-vonal) a niluskék-szulfáttal előfestett savót. A lipoproteinek előfestése céljából 3 csepp vérsavóhoz 1 csepp 1:10 hígítású niluskék-szulfát oldatot és 4 csepp 40° C-ra lehűtött agaróz oldatot teszünk. A start-árkot ebből az elegyből töltjük meg, Pasteur pipetta segítségével. A lemezeket ezután az elektroforézis kamrába helyezük. A frakcionálás 120 V feszültség és lemezenként 10 mA áramerősség mellett 3 1/2—4 órán át tart. A frakcionálás befejeztével jól látható a szabad zsírsavak és a neutrális zsírok festődése a lipoprotein-frakciókon belül. Összehasonlítás végett célszerű a niluskék-szulfáttal előfestett lemezekkel párhuzamosan a megfelelő savó szudán-feketével előfestett (6) párját is frakcionálni. Az 1. ábra a szudán-feketével, illetve niluskék-szulfáttal előfestett lipoproteinogramot (1.2), egy 1 g %-os szappanoldat (3), illetve vérsavó és szappanoldat különböző keverékének (4,5) niluskék-szulfáttal előfestett lipidogramját tünteti fel.

A vérsavó lipoproteinjeinek niluskék-szulfáttal való előfestésével agaróz gélben végzett elektroforézis frakcionálása alkalmával eddig a következőket sikerült megállapítani:

1. A vérsavó szabad zsírsavjai pufferolt közegben mint szappanok vannak jelen, így elektroforézis során gyorsan kivándorolnak a közegből. A gyorsan vándorló zsírsavak az anód oldalán vágott „csapdába” cseppentett Ca-, vagy Cu-sókkal oldhatatlan szappanok formájában kicsaphatók, niluskék-szulfáttal megfesthetők.

2. Niluskék-szulfáttal előfestett lipidogramokból egyértelműen kitűnik, hogy zsírsavakat nemcsak az albuminok, hanem lipoproteinek (elsősorban a HDL és LDL) is tartalmaznak. A szabad zsírsavak megoszlása az egyes frakciók között különösen gyulladásoz (vasculitises) állapotokban változik.

3. Erős gyulladással (vasculitis) járó kórképekben jelentős mértékben megnövekszik a vérsavó szabad zsírsavtartalma, olyannyira, hogy súlyos esetekben a gyorsan vándorló Na-szappanok szabad szemmel is megfigyelhetők a gélben. Egyre fontosabbá válik tehát a szöveti gyulladások és a celluláris lipolízis összefüggéseinek az alapos vizsgálata.

4. A trigliceridek elsősorban a béta-lipoproteinekben (LDL) és a pre-bétában (VLDL) mutathatók ki, de különböző dyslipidaemiák esetén az alfa-1-frakcióban (HDL) is megjelennek. A várakozás ellenére, az eddig vizsgált több, mint száz II. b. típusú dyslipidaemiás eset egyikében sem tartalmaztak a pre-béta lipoproteinek (VLDL) a béta-lipoproteineknel több trigliceridet. A trigliceridként festődő frakció a béta (pre-béta, alfa-1) frakción belül annál jóval keskenyebb, élesen elhatárolt csík formájában jelentkezik.

5. A niluskék-szulfát vizes (pufferes) oldata agaróz gélben erősen katódikusan vándorol. Emiatt egyrészt jól megfesti az ellentétes irányban vándorló (és a „csapdában” oldhatatlan szappanok formájában kicsapódó) zsírsavakat, másrészt pl. a béta-lipoproteinek (LDL) fokozott neutrális zsirtartalma esetén csökkenti e frakció vándorlási sebességét. Emiatt a szudán-feketével előfestett béta-lipoproteinekhez képest a niluskék-szul-

fáttal élénk pirosra festődő azonos frakció az elektroforézis során hátrább marad.

6. A vérsavóhoz adott Na-szappanok, vagy detergenszek (dodecyl-szul-fát) már igen kis mennyiségben is jellegzetesen megváltoztatják (magnövelik) mind a lipoproteinek mobilitását, mind pedig a zsírsavak és trigliceridek eloszlását az egyes frakciókon belül. Ez a jelenség egyrészt a lipidek emulgeálásával, másrészt az apoproteinek denaturálásával magyarázható.

7. A szudán-feketével és niluskék-szul-fáttal előfestett lipoprotein-frakcionálás nemcsak a dyslipidaemiák jobb vizsgálatára, hanem a gyulladáások (micro-vasculitisek, atherosclerosis) és a szabad zsírsavak mennyiségi változásaival járó szöveti lipolízis kapcsolatainak a további tisztázására is lehetőséget teremt.

Irodalom

1. *Aronsson T., Grönwall D.*: Science Tools (1958), 5, 2, 521; 2. *Bálint P.*: Klinikai laboratóriumi diagnosztika. Medicina, Budapest, 1962, 324;
3. *Duncombe W. G.*: Biochem J. (1963), 88, 7; 4. *Havel J.*: Circulation (1979), 60, 1, 1; 5. *Howorth P. J. N., Gibard S., Marks V.*: Clin. Chim. Acta (1966), 14, 69; 6. *Keys A.*: Acta Med. Scand. (1980), 207, 153; 7. *Klein G., Cooper G. R.*: Electrophoretic Determination of Serum Lipoproteins (Prestaining Technique). In: Standard Methods of Clinical Chemistry (Mac Donald P. R., ed.), Academic Press, New York, 1970, 127; 8. *Pownall H. J., Gotto A. M.*: Mechanisms of Lipid Transport by the Human Plasma Proteins. In: Chemistry and Physiology of Human Plasma Proteins (Bing D. H., ed.), Pergamon Press, New York, 1979, 127; 9. *Sailer S., Lisch H. J.*: Scripta med. Merck (1978), 13; 10. *Sodhi H. S.*: Med. Prisma (1980), 1; 11. *Tanford Ch., Reynolds A. J.*: Structure and Assembly of Human Serum Lipoproteins. In: The Chemistry and Physiology of the Human Plasma Proteins (Bing H. D., ed.), Pergamon Press, New York, 1979, 111; 12. *Wieland H., Seidel D., Wiegand V., Kreuzer H.*: Atheroscl. (1980), 36, 269.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. január 16-án.

E. Módy

PRE-STAINING OF LIPOPROTEIN FRACTIONS IN AGAROSE GEL WITH NILE SULPHATE AND REVEALING FATTY ACIDS AND TRIGLYCERIDES IN LIPOPROTEINS

During the electrophoretic fractionation of lipoproteins in agarose gel buffered with TRIS(EDTA) boric acid, $\text{pH}=8.9$, after prestaining the serum with Nile sulphate, the triglyceride content and that of the free fatty acids of lipoproteins are stained selectively. Due to the action of the electric field, the fatty acids carried by albumins (and by lipoproteins) become detached and they migrate rapidly towards the anode, leaving the gel in some minutes. By making a „trap“ at the anodic end of the plates, in which agarose gel, containing calcium chloride, or copper nitrate, is pipetted, the fatty acids reaching the trap are precipitated in the form of insoluble soaps, and they remain there. This method is recommended both in the more accurate evaluation of dyslipidaemia cases and in the relationship between the increase of free fatty acids in the plasma and the lipolytic processes within the inflammatory syndromes (vasculitis, microvasculitis).

MÓDY J.: AGARÓZ GÉLELEKTROFORÉZISSEL NYERT LIPOPROTEIN-
FRAKCIÓK SZABAD ZSÍRSAV- ÉS TRIGLICERID-TARTALMÁNAK
KIMUTATÁSA



1. ábra: Szudán-feketével (1) és niluskék-szulfáttal előfestett szérum (2), szappanoldat (3), valamint szappanoldattal 1 : 6 (4) és 1 : 3 arányban kevert vérsavó (5) lipidogramja agaróz gélben, TRIS EDTA borsav pufferoldatban. A lemezek anód felé eső végén vágott „csapdában” a zsírsavak oldhatatlan Cu-szappanok formájában kicsapódtak.

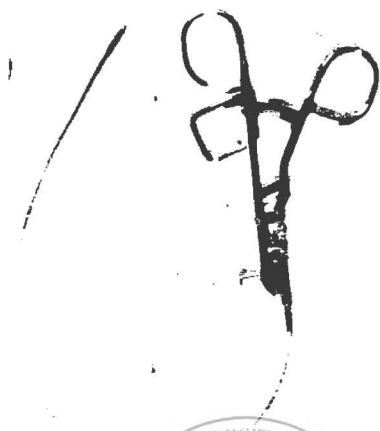


Fig. nr. 2

URETROTOMIA OPTICĂ ANTEROGRADĂ

Notă preliminară

D. Nicolescu

Uretrotomia internă a devenit astăzi o importantă metodă terapeutică a stricturilor uretrale (1, 3, 5), rezultatele sale fiind considerate superioare intervențiilor chirurgicale plastice (2, 4). Cauza „renașterii” acestui vechi procedeu urologic este descrierea în anul 1971 de către Sachse a uretrotomului optic (6), care permite secționarea „la vedere” a stricturii, evitînd în acest fel o serie de inconveniente ale procedeelor mai vechi, așa-numite „oarbe”.

Astfel, uretrotomia internă este practică în prezent de majoritatea autorilor, ca metoda terapeutică primară a oricărei stricturi de uretră (1, 3, 6, 7). Ea se impune față de operațiile plastice cu atât mai mult cu cît este incomparabil mai simplă în execuție, ușor repetabilă și ieftină.

Dar uretrotomia optică are limitele sale, legate în esență de principiile de construcție ale aparatului. Cuțitul său poate acționa numai în axul uretrotomului, iar cursa sa de tăiere este limitată.

Acestea fac ca uretrotomia optică retrogradă să fie uneori greu realizabilă, iar alteori periculoasă.

Ea este greu realizabilă cînd strictura este foarte întinsă, depășind lungimea cursei cuțitului sau în stricturile în pilnie, cînd uretrotomul nu poate fi introdus pînă în imediata apropiere a stricturii, făcînd dificilă rezolvarea chiar a unor stricturi mai scurte.

Ea este periculoasă dacă strictura este localizată în segmentul posterior, vertical și fix al uretrei, sau la nivelul curburii sale subpubiene. În aceste cazuri secționarea stricturii devine hazardată, deoarece nu se poate imprima uretrotomului o direcție corectă, cuțitul său putînd perfora perețele uretrei sau formațiunile anatomice învecinate (corpi cavernoși, prostată, vezică, rect etc.).

Descrierea instrumentului de uretromie optică anterogradă și a tehnicii sale de execuție

Pentru rezolvarea corectă a situațiilor de mai sus, — destul de frecvente — noi am conceput și realizat un instrument simplu, care introdus, sub controlul vizual al uretrotomului lui Sachse, prin segmentul stricturat pînă în uretra supraiacentă dilatată, este în măsură să secționeze în sens anterograd (meatopetal) fără dificultate și pericol strictura problematică pentru o uretromie retrogradă.

Instrumentul nostru se aseamănă cu un forceps vezical ciupitor, metalic și flexibil, avînd un diametru de Ch. 7. Extremitatea sa activă, de formă cilindro-conică, conține în interior o lamă de cuțit articulată, de 4 mm lungime. Cuțitul poate fi mobilizat din teaca sa prin comandă exterioră și fixat într-un unghi de 90° (fig. nr. 1 și nr. 2). În această poziție, simpla retragere a instrumentului prin zona stricturată oferă șansa unei uretrotomii anterograde facile și nepericuloase.

Acest instrument fiind atașabil uretrotomului optic al lui Sachse, îi conferă acestuia noi calități de eficiență și securitate, lărgind astfel sfera indicațiilor uretrotomiei interne, o metodă atât de anodină și fiabilă de tratament a stricturilor ureterale.

Bibliografie

1. Chiari R.: Akt. Urol. (1978), 9, 335; 2. Gray C. P., Bijarn C. L.: J. Urol. (1968), 100, 633; 3. Katz A. S., Waterhouse K.: J. Urol. (1972), 105, 807; 4. Müller L., Blümlein H. M., Lux B. May P.: Akt. Urol. (1980), 11, 395; 5. Pansadoro V., Defidie L.: Akt. Urol. (1981), 12, 227; 6. Potempa I.: Urologie B. (1979), 19, 217; 7. Sachse H.: Urologie A. (1978), 17, 177.

Sosit la redacție: 30 noiembrie 1981

D. Nicolescu

ATHEROGRADE OPTIC URETHROTOMY Preliminary Note

A new technique of internal urethrotomy, named anterograde is described, which can be carried out by means of a simple instrument attachable to Sachse's optic urethrometer. The paper presents the instrument, shows the manner of execution, as well as the indications of this technique. Owing to this new instrument, the general indication of internal urethrotomy is extended, and its efficiency and accuracy are increased by it.

Neurological Clinic (Head: prof. dr. L. Popoviciu) Tîrgu Mures

A CASE OF ENCOPRESIS WITH EEG ASPECT OF AMYOTONIC PETIT-MAL. THE ENCOPRETIC PETIT-MAL.*

B. Așgian

The encopresis is defined as a repeated and involuntary evacuation of feces, occurring in children, especially in boys. The most modern authors (2, 3, 4, 12, 15, 17, 19, 21) consider that the encopresis is produced by psycho-pathological causes. This opinion is connected also with the fact that very often the encopresis is associated with the enuresis, to which some scientists (1, 6, 7, 16, 18) give — even today — a psychogenic determination. Yet, the patient observed by us demonstrates that the encopresis may constitute the expression of a cerebral organic suffering, appearing as a vegetative paroxysmal manifestation of epileptic nature.

The patient N. I., 7 years old, began suddenly, in 1978, to present involuntary evacuation of small amount of feces, two months before our examination. The fecal soiling occurred always during the day time and

* Paper presented at the symposium „Manifestări sincopale și alte paroxisme hipoxice cerebrale. Tulburări de conștiință și de conștientă”. Sovata, the 4-th of October, 1980.

never during the daily or night sleep. In the patient's personal antecedents there is a difficult birth. Never were the encopretic episodes accompanied by enuresis. In the patient's family there have been no conflictual happenings and the environment of the child has not determined situations able to create psychological reactions. The patient sustained that he did not know the moment he was losing the stool, only afterwards having a sensation of discomfort in the anal region and remarking then the presence of the feces in his pants.

The objective neurological examination has not ascertained perturbations of sensibility in the perineal region, the anal reflexes were normal and there were not established any other clinical signs of central or peripheral nervous deficit. The examinations of feces for the existence of intestinal parasites were negative (9). The surgical and radiological examinations have excluded a Hirschsprung's disease (22). The level of calcium was normal and the tourniquet test was negative (20). The intellectual level of the child was normal.

The EEG examination performed on the 20-th of June, 1978 revealed on the spontaneous recording, a slow and diffuse dysrhythmia, a little slower as that corresponding to the age of seven (fig. 1). The hyperpnoea determined the slowing and the growing in amplitude of the biopotentials on all the lines; on this background frequent discharges of slow and sinusoidal waves, scattered with very degraded spike and wave complexes, have superposed. The morphology of the biopotentials could be well and easily analysed owing to the increasing of the speed of recording even during the occurring of such electrical discharges. These discharges were often bilateral, synchronous and symmetrical (fig. 2), but sometimes even during the occurring of such electrical discharges. These discharges

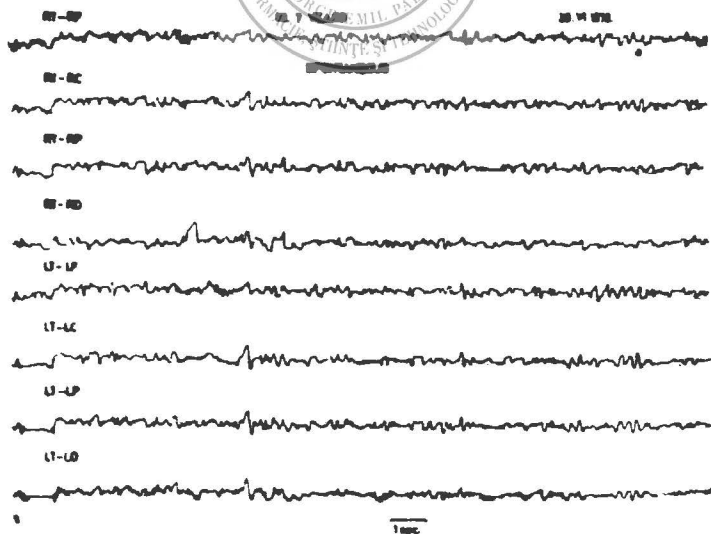


Fig. 1

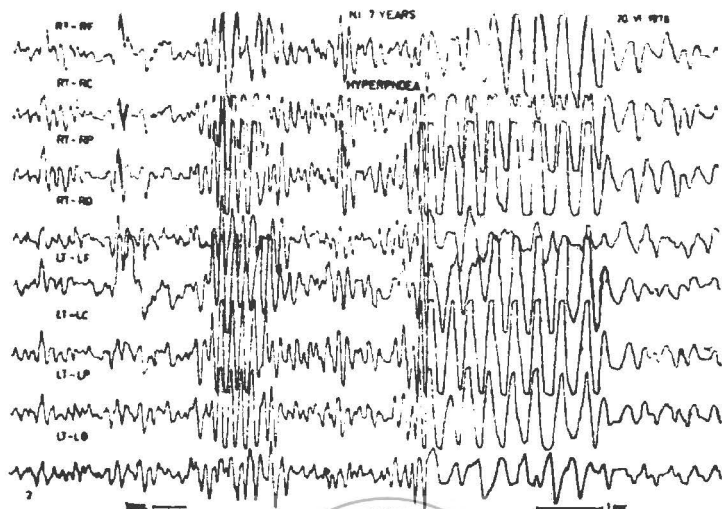


Fig. 2

evident left or right asymmetries appeared. After the hyperpnoea the recording came back to normal only after 2.30 minutes. Thus, on this recording we noted the appearance of some discharges, which presented the peculiarities of amyotonic Petit-Mal crisis, sometimes with centrencephalic character, sometimes with aspect of left or right temporalisation.

The encopretic manifestations of this patient being considered as the clinical expression of amyotonic Petit-Mal crisis, i.e. the result of some paroxysmal failure of the tone of the external anal sphincter, we have prescribed exclusively an anti-epileptic treatment, namely a succinimide preparation (Suxilep, twice a day, morning and evening) and a carbamasepine preparation (Stazepine, twice a day, morning and evening).

After two months we examined the child again and we found that after the setting-up of this treatment, the patient had not any involuntary evacuation of feces. A new EEG recording showed the same slow and diffuse dysrhythmia, reactive to hyperpnoea, but with fewer discharges, which presented a clear-cut bilateral postero-anterior asymmetry. The sinusoidal morphology of the biopotentials was much more evident this time (fig. 3).

Since August, 1978 the child has been reexamined at regular intervals. He is now 9 years old. He uses in continuation the treatment with Suxilep and Stazepine. He had no longer encopretic manifestations for 2 years and 3 months. An EEG recording effected in October 1979 established the persistence of the slow and diffuse dysrhythmia, responsive to hyperpnoea, but without the appearance of the discharges with graphoelements of epileptic type (fig. 4). The neurological state is the same. In his family there occurred no changes of some eventually stressful situa-

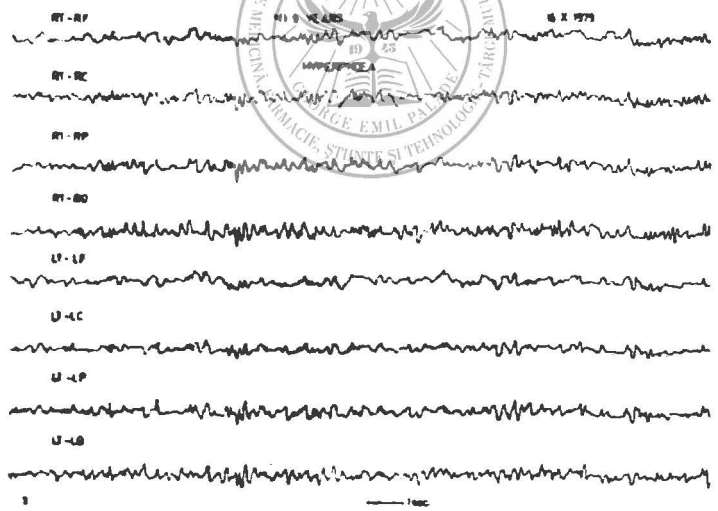
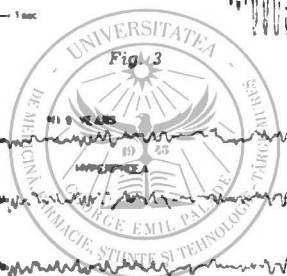
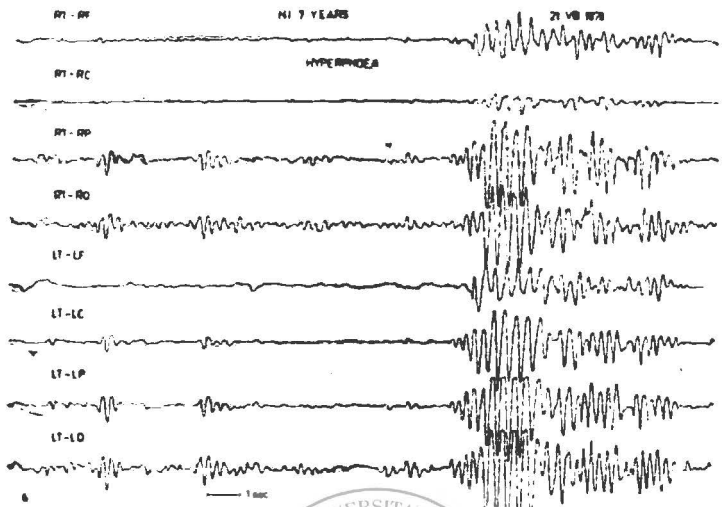


Fig. 4

tions, and only the anti-epileptic treatment was given to the child, without administering other drugs or effecting any method of psychotherapy.

In the last 4 years we have had in our electro-clinical observation a number of 37 children which presented encopretic manifestations. Of

these 37 encopretic children, 32 (i.e. over 80%) presented also nocturnal and/or diurnal enuresis. The other 5 patients suffered exclusively from encopresis, but among these, only the case described above presented epileptic grapho-elements on their EEG recordings, namely amyotonic Petit-Mal discharges.

The sudden and unfounded appearance of encopretic manifestations in a child with a difficult birth, the existence of the epileptic type grapho-elements, the disappearance of these pathological grapho-elements after an exclusively anti-epileptical treatment, and the concomitant disappearance of the clinical manifestations of encopresis for over two years, do confirm — in our opinion — the epileptical character of the encopresis presented by this child.

Taking into consideration that in our case the losing of feces represented an independent symptom and was unaccompanied by enuresis, we consider that the patient observed by us has presented "encopretic Petit-Mal" crisis, this fact by analogy with the "enuretic Petit-Mal" crisis, described by Gastaut (10) and confirmed by Szabó (23), Gáspár and Szabó (8), Popoviciu and Szabó (20) and by many other authors (5, 11, 13, 14). This epileptic form of encopresis constitutes a clinical entity undescribed in the neurological literature. It is a rare manifestation; we have observed a single case during the 4 years, but the diagnosing of this clinical category has an essential influence on the therapeutical attitude and — consequently — has very important repercussions on the social life of the patients and of their families.



Bibliography

1. *Adair Heath*: J. Maine Med. Assoc. (1979), 70, 181; 2. *Anthony E. J.*: Brit. J. Med. Psychol. (1957), 30, 146; 3. *Bellman M.*: Acta Paediat. Scand. (1966), suppl. 170; 4. *Böszörményi Z., Brunecker G.*: A gyermekkor és az ifjúkor pszichiátriája. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979; 5. *Broughton R. J.*: Science (1968), 159, 1070; 6. *Burke E. C., Stickler G. B.*: Mayo Clin. Proc. (1980), 55, 118; 7. *Fritz G. K., Anders T. F.*: Child Psych. Hum. Develop. (1979), 10, 2, 103; 8. *Gáspár Št., Szabó L.*: Electroenceph. Clin. Neurophysiol. (1968), 25, 295; 9. *Gáspár I., Fazakas B.*: Enureza la copii infestați cu paraziți intestinali. Sesiunea științifică a cadrelor didactice I.M.F. Tg. Mureș, 1969, VII, 81; 10. *Gastaut H., Batini C., Broughton R., Loeb H., Roger J.*: Rev. Neurol. (1963), 109, 248; 11. *Gibbs F. A., Stamps F. W.*: Epilepsy Handbook. Ch. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1958; 12. *Hoag J. M., Noriss N. G., Himeno E. T.*: J. Amer. Acad. Child. Psych. (1971), 10, 242; 13. *Kales A.*: Amer. Fam. Physician (1973), 8, 158; 14. *Kales A., Kales J. D.*: N. Engl. J. Med. (1974), 290, 487; 15. *Kanner L.*: Child Psychiatry Ch. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1953; 16. *Korczyński A. D., Kish I.*: Clin. Exper. Farmec. Physiol. (1979), 6, 31; 17. *Michaux L., Duché D.*: Troubles de l'affectivité. Encoprésie. In: L. Michaux: Psychiatrie Infantile. Presse Univ., Paris, 1967, 215—270; 18. *Pai P. M., Desai R. J., Barnes B.*: Indian Pediatrics (1978), 15, 7, 553; 19. *Pinkerton P. C.*: Arch. Dis. Child. (1958), 33, 371; 20. *Popoviciu L., Szabó L.*: Enuresis nocturn. In: L. Popoviciu (Ed): Manifestări paroxistice cerebrale neepileptice. Ed. Medicală. București, 1978, 238—255; 21. *Ringdahl I. C.*: Psy-

chosomatics (1980), 21, 1, 65; 22. *Sreenivasan U., Manocha S. N.*: Int' L. J. Psychiatry in Medicine (1979), 9, 3—4, 239; 23. *Szabó L.*: Enurezisul nocturn. In: L. Popoviciu, B. Aşgian, I. Pascu, L. Szabó (Eds): Somnul normal și patologic. Ed. medicală, Bucureşti, 1972, 310—329.

Received on 8th January, 1981

Clinica de psihiatrie (cond.: conf. dr. Gh. Grecu, doctor în medicină)
din Tîrgu Mureş

UNELE ASPECTE LEGATE DE „MARGINALITATE” ÎN PSIHIATRIE

Gh. Grecu

Prin termenul de „marginalitate” în psihiatrie înțelegem acele tulburări psihopatologice ce se află la limita cea mai îndepărtată de așa-zitul nucleu al psihozelor, implicând astfel și prezența unor tulburări minore. Astfel, am putea spune că marginalitatea în psihiatrie desemnează o zonă intermediară dintre psihopatologie și psihonormalitate.

Conceptul de marginalitate (stări limită — „borderlines”) a luat naștere pornind de la existența unor tablouri clinice concrete atipice, la care este dificilă, incertă sau imposibilă atribuirea unui statut nosologic și nosografic clasic.

să direcționeze demersurile actului diagnostic), fie plurisindromatic excepțional. Întrucât demersurile gândirii psihiatrice trebuie să sfârșească printr-o opțiune diagnostică, aceste cazuri clinice, după ce oscilează între mai multe supoziții diagnostice, primesc apelative provizorii de tipul „stare” sau „sindrom” (singurele afirmabile cu o oarecare doză de certitudine), beneficiind în același timp de o atitudine expectativă și de aprofundarea investigațiilor clinice și paraclinice în speranța că un plus de informații (de tip transversal sau longitudinal) să clarifice situație dilematică (dubitativă) inițială.

Dacă această speranță nu se realizează în timpul investigațiilor, și dacă tabloul psihopatologic nu poate fi asimilat nici unui model teoretic al vreunei entități nosologice psihiatrice clasice, atunci fie că se procedează la o remaniere a conceptelor nosologice și a schemelor nosografice existente, fie mai simplu se consideră că avem de-a face cu o „stare marginală” (față de nosografia clasică). Astfel psihiatria americană include în așa numitele „borderlines-states”: sindromul Ganser, Cotard, Capgras, erotoman etc., refuzînd să mai încerce asimilarea lor la vreun cadru nosologic clasic, sau să imagineze, pornind de la aceste cadre nosologice alte noi, inedite. Se acceptă formula de „stări inclasificabile” sau neincadrabile”, fără a se trece dincolo de planul etichetării sindromatice, operîndu-se codificarea la capitolul „alte afecțiuni”.

Marginalitatea, ca etichetă, mai poate fi impusă de un tablou fie mono- sau oligosindromatic (nespecific pentru că are o semnificație plurivocă printr-un minus informațional, adică în lipsa altor elemente clinice sive pînă la pansindromatic, cum este cazul așa-numitei „pannevroze” (ca-

re, de regulă, are o altă semnificație decît cea care ne apare la prima vedere, chiar dacă la început nu decelăm nici un element specific al arnei sale nosologice reale de încadrare). Există apoi tablouri clasice unde elemente izolate atipice pun problema unui posibil viraj al diagnosticului, într-o perspectivă de viitor. Orice cadru nosologic are un domeniu nuclear, al simptomelor sale cardinale obligatorii și suficiente pentru diagnostic, și un domeniu periferic, populat de o serie de simptome accesorii neobligatorii și insuficiente pentru diagnostic.

Elementele atipice neobișnuite chiar și pentru o zonă „periferică“ a expresivității clinice a unui cadru nosologic, pot pune (dacă persistă, se intensifică, se diversifică, sau mai ales dacă trec pe primul plan) problema unei forme clinice marginale cu viraj probabil spre un alt cadru nosologic care, întotdeauna va avea un prognostic psihiatric mai sumbru. Uneori „impurificarea“ unui tablou clinic cu elemente atipice este atît de mare încît însuși statutul nosologic al acestuia apare de la început ca discutabil. Nu este vorba aici de forme clinice atipice, dar ferm plasate pe un teritoriu nosologic oarecare (cum este cazul stărilor „mixte“, în care mixajul unor planuri simptomatologice ale sindromului maniaco-depresiv nu schimbă cu nimic încadrarea nosografică a tabloului clinic în domeniul psihozei maniaco-depresive), ci de tablouri clinice atipice, plasate între două entități nosologice distincte (cum este cazul psihozei mixte schizoafective), sau de tablouri psihotice atît de atipice prin heterogenitate simptomatologică și sindromatică încît orice altă formulare în afara celei de „psihoză atipică“ pare imposibil de susținut.

La noțiunea de marginalitate ne pot conduce nu numai variante clinice calitativ anormale, ci și variante cantitativ anormale sub raportul intensității de manifestare a sindromului dominant. De exemplu o depresie nevrotică gravă poate deveni marginal psihotică (deci cu o posibilă virare spre o psihoză depresivă), dacă intensitatea de manifestare a trăirilor de tip depresiv ale pacientului este atît de mare încît frizează intensitatea psihotică (schizindu-se în același timp și o serie de modificări de ordin calitativ). Invers, forme atipice latente, inaparente, ambulatorii de schizofrenie, sau așa-numitele „psihonevroze“, „psihaștenii cu elemente discordante“, sînt considerate de unii autori ca „marginale“ între domeniul nevrozelor și cel al schizofreniei. Tot în acest sens, după concepția lui *Kretschmer* personalitățile anormale cicloide și schizoide ar putea fi considerate ca fiind marginale, între domeniul anormalității și cel al normalității psihologice (structurile ciclotimice și respectiv schizotimice ale personalității), și între domeniul anormalității psihologice și cel al bolii psihice (psihoză maniaco-depresivă, și respectiv, schizofrenia). De fapt, *Kretschmer* susține existența unui potențial de evolutivitate lineară dinspre normalitate spre anormalitate și ulterior spre boala psihică.

Într-un sens strict, am putea spune că în formele „marginale“ nu intră formele mascate ale oricărui cadru nosologic clasic (exemplu depresia mascată), deoarece aici diagnosticul corect trebuie și poate să fie pus, aparența nosologică atît în perspectiva prezentului cît și în cea a viitorului fiind în afară de orice discuții. Dar o dezvoltare „derapantă“, o dezvoltare senzitivă sau prevalențială, este marginală, în perspectivă evolutivă, între domeniul nevrozelor (dinspre care „vine“), și cel al psihozelor (înspre care se „îndreaptă“).

Marginale mai sînt entitățile „statice“ neevolutive, situate în zonele de tranziție dintre două cadre nosologice diferite, cum ar fi de exemplu „heboidofrenia“ (între schizofrenie și caracteropatie, eventual psihopatie). În această ordine de idei putem vorbi și despre „intelectul de limită“ ca zonă de tranziție între polul superior al oligofreniei (al debilității mintale), și polul inferior al „normofreniei“, chiar dacă aici noțiunea de variantă statistică antropologică a unei dimensiuni psihologice umane ar putea fi invocată ca argument de către partizanii antinosologiei în psihiatrie.

Conceptul de marginalitate implică necesarmente o concepție nosologică și o schemă nosografică oarecare (mai fermă sau mai laxă). Dacă acestea sînt ferme și aria psihiatriei va fi complet acoperită de un mozaic de entități distincte, rigid circumscrise, atunci noțiunea de marginalitate va putea funcționa numai privind formele clinice plasate la „frontierele“ dintre aceste entități, dar ca statut ferm „intranosologic“. Dacă concepțiile nosologice și schema nosografică sînt mai laxe, atunci marginalitatea va funcționa predilect cu referire la zonele de tranziție dintre entități. În principiu, referitor la oricare cadru nosografic se poate discuta problema marginalității. De exemplu nevrozile pot avea teritorii marginale spre normalitatea psihică, spre reacțiile anormale psihogene, structurile anormale ale personalității, spre psihoze, spre maladiile somatice. Numai o concepție antinosologică, antinosografică, antipsihopatologică totală, absolută, cum este poziția curenților extremiste ale antipsihiatriei poate să se dispenseze de noțiunea de marginalitate, rămase în acest caz fără obiect din cauza inexistenței a nici unui cadru delimitativ în planul psihismului uman între normalitate și anormalitate, sau în domeniul acesteia din urmă. Importanța noțiunii de marginalitate crește direct proporțional cu numărul acestor compartimentări, ea devenind sufocantă într-o concepție nosologică gen *Kleist-Leonhard*. Dar chiar și într-o optică nosologică „moderată“ cum este cea clasică, deoarece toată lumea este de acord că nosologia psihiatrică actuală nu are un caracter definitiv și deoarece formele clinice atipice precumpănesc statistic asupra celor clasice, furnizînd în același timp și un contingent serios de cadre clinice marginale, sub raport nosologic și nosografic problema marginalității continuă și foarte probabil va continua să rămînă mereu în atenție și în actualitate în domeniul psihiatriei.

Bibliografie

1. *Bleuler E.*: Dementia Praecox or the Group of Schizophrenics. Int. Univ. Press, New York, 1950;
2. *Ekstein R., Wallerstein J.*: The Psychoanalytic Study of the Child (1954), 9, 344;
3. *Freeman Th.*: Childhood Psychopathology and adult Psychoses. Int. Univ. Press, New York, 1976;
4. *Freedman M. A., Kaplan I. H., Sadock J. B.*: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol. I—II, Williams and Wilkins, Baltimore, 1978;
5. *Frosch J.*: Psychiatr. Q. (1964), 38, 81;
6. *Grinker R. R.*: Am. J. Psychiatry (1973), 130, 151;
7. *Grinker R. R., Werble B., Drye R. C.*: The Borderline Syndrome. Basic Books, New York, 1968;
8. *Gruenwald D.*: Arch. Gen. Psychiatry (1970), 23, 180;
9. *Hughes C.*: Alien. and Neurol. (1884), 5, 85;
10. *Kernberg O.*: J. Am. Psychoanal. Assoc. (1967), 15, 641, 53;
11. *Kety S.*: J. Psychiatry Res. (1968), 6, 345;
12. *Knight R. P.*: Borderline states. Int. Univ. Press, New York, 1954;
13. *Kraepelin E.*: Clinical Psychiatry. Mac-

millan, New York, 1912; 14. *Meissner W. W., Mack E. J., Semrad V. E.*: Theories of Personality and psychopathology. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ed.: Freedman A. M., Kaplan I. H., Sadock J. B., Williams and Wilkins, Baltimore, 1978, 482; 15. *Rosse J. C.*: J. Nerv. Ment. Dis. (1890), 17, 669; 16. *Schmideberg M.*: The borderline patient. In: American Handbook of Psychiatry. Ed.: Arieti S. Basic Books, New York, 1959, 398; 17. *Weitbrecht J. H.*: Psychiatrie. Springer Verlag, Berlin, 1973; 18. *Werble B.*: Arch. Gen. Psychiatry (1970), 23, 3.

Sosit la redacție: 5 septembrie 1980

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor docent) din Tîrgu Mureș

SINDROMUL POSTSTREPTOCOCIC MINOR, CAUZĂ FRECVENTA DE EROARE DE DIAGNOSTIC CU REUMATISMUL ARTICULAR ACUT*

C. Rusnac, Catrinel Rusnac-Stan, Martha Adler, Lucia Horga, Ana Gâbos

După cum se știe erorile de diagnostic în reumatismul articular acut (R.A.A.) sînt de două coteorii: 1. erori prin exces, în care se afirmă diagnosticul de R.A.A. în absența unor criterii majore care să-l motiveze, și 2. erori prin insuficiență, care constau din ignorarea bolii la care diagnosticul de R.A.A. este perfect motivabil (7). În lucrarea de față, ne vom referi numai la prima categorie și, în mod special, la eroarea cea mai des întilnită în prezent, și anume, afirmarea diagnosticului de R.A.A. într-un caz de sindrom poststreptococic minor (S.P.S.M.). Această eroare angajează nu numai responsabilitatea profesională a medicului, dar și pe cea socială, deoarece supune, în mod nejustificat, un copil la un tratament curativ agresiv și unul profilactic de lungă durată, pe deasupra și foarte costisitor.

Material și metodă

Am analizat cazurile de S.P.S.M. internate în clinică cu diagnosticul de trimitere R.A.A., între anii 1975—1980, cu intenția de a descoperi greșeala de interpretare diagnostică, adică acele elemente anamnestic, clinice și de laborator care au condus la confundarea S.P.S.M. (manifestare minoră a sindromului poststreptococic) cu R.A.A. (una dintre manifestările sale majore).

Rezultate și discuții

Între 1 ianuarie 1975 și 31 decembrie 1980 s-au internat în clinică 46 copii care au pus probleme de diagnostic diferențial între R.A.A. (diagnostic de trimitere) și S.P.S.M. (diagnostic la externare), copii a căror vîrstă a variat între 3 și 12 ani, dintre care 17 erau băieți și 29 fete.

* Lucrare comunicată la Consfătuirea de pediatrie cu tema: Sindromul poststreptococic minor, Botoșan, 15 XI 1980.

Înainte de a trece la analiza propriu-zisă a cazurilor, vom face o scurtă prezentare a S.P.S.M., așa cum a fost el definit în 1968 de *Fidelle* (1) și *Stollerman* (9) și reactualizat de aceiași autori în 1971 (2) și, respectiv 1975 (10).

Diagnosticul de S.P.S.M. se bazează pe asocierea următoarelor semne clinice și de laborator:

1. Proba unei infecții streptococice recente: angină în antecedentele imediate cu exudat faringian pozitiv pentru streptococul beta-hemolitic grup A; creșterea semnificativă a titrului A.S.L.O.; scarlatină recentă.

2. Accelerarea V.S.H. (peste 50 mm/oră) persistând 2—3 săptămâni după stingerea infecției faringiene și/sau prezența proteinei C reactive.

3. Existența a încă cel puțin două semne minore dintre criteriile lui *Jones* (febră, artralgie, alungirea intervalului P—R sau alt semn electric); modificare a stării generale (anorexie, astenie, indispoziție); prezența în antecedente a unei alte crize de S.P.S.M.

4. Absența oricărui criteriu major de R.A.A.

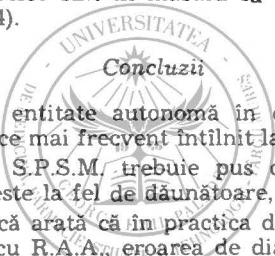
Luând drept bază a discuțiilor diferențial-diagnostice acest tablou clinic-biologic al S.P.S.M., precum și bine cunoscutele criterii ale lui *Jones* (3, 7), în stabilirea diagnosticului de R.A.A., am împărțit cele 46 cazuri analizate în următoarele grupe, în funcție de eroarea comisă:

Prima grupă, și cea mai numeroasă, a cuprins 12 copii care au prezentat la examenul clinic poliartralgia cu caracter migrator (în 9 cazuri asociate și cu febră), iar la investigațiile de laborator V.S.H. accelerat și A.S.L.O. ridicat; în schimb, cordul a fost găsit normal, atât clinic cit și radiologic și electrocardiografic. Fără îndoială că acest tablou mima la prima vedere simptomatologia unui R.A.A., dar lipsea pentru acest diagnostic, prezența a cel puțin unul dintre criteriile majore ale lui *Jones* (cardită, poliartrită, coree, eritem marginat și noduli subcutanați).

Al doilea grup a fost constituit din 7 copii care au prezentat sufluri cardiace funcționale (în patru cazuri) sau modificări electrocardiografice izolate (interval P—R alungit, bloc minor de ramură, aritmie extrasistolice), în trei cazuri, plus dovada serologică a infecției streptococice recente (A.S.L.O. crescut). Eroarea în aceste cazuri a constat din lipsa de discernământ în interpretarea unor sufluri sistolice apicale (în cazurile de față funcționale), ca și a unor semne electrice izolate, care în afara unui context revelator de cardită nu au valoare diagnostică (5). Se știe că astfel de semne se pot întâlni într-o serie de stări infecțioase sau postinfecțioase inclusiv cele poststreptococice, ca o manifestare funcțională de răspuns la agresiunea infecțioasă.

Al treilea grup mult mai eterogen — a fost alcătuit din 5 copii, prezentând: în 2 cazuri paloare, astenie, inapetență, V.S.H. moderat accelerat și A.S.L.O. crescut, după o angină streptococică în urmă cu 2 și respectiv, 3 săptămâni; febră prelungită, V.S.H. și A.S.L.O. crescute în alte 2 cazuri și o monoartrită cu V.S.H. normal dar A.S.L.O. ridicat, monoartrită care a dispărut după 2 săptămâni de repaus la pat și antialgice. În consecință, și acești copii prezentau numai semne minore de sindrom poststreptococic și nici un semn major de R.A.A., chiar și artrita monoarticulară fiind considerată de unii autori criteriu minor (implicarea a cel puțin două articulații și cu caracter migrator fiind obligatorii pentru a constitui un semn major de boală poststreptococică reumatismală (3).

Pe scurt, dacă încercăm să recapitulăm și, totodată, să sintetizăm cele de mai sus, se pare că la baza acestor erori de diagnostic a stat o greșeală de interpretare a noțiunii de sindrom poststreptococic. Atîta vreme cît un copil de vîrstă școlară, care a trecut peste o infecție streptococică (cel mai ades angină), nu prezintă nici o simptomatologie clinică manifestă, ci numai modificări imunobiologice de tip A.S.L.O. crescut, nimeni nu se gîndește la R.A.A., etapa cînd un A.S.L.O. ridicat era considerat egal cu reumatism acut, fiind de mult depășită (5). Dar, în momentul cînd apar și unele manifestări clinice sau electrocardiografice, chiar minore (de tip S.P.S.M.), atunci apar și dificultățile de încadrare — uneori reale — unii medici practicieni fiind tentați să afirme, fără prea mult discernămint, existența unui R.A.A. Or, pentru a tranșa corect această problemă, esențial mi se pare a cunoaște bine, în primul rînd conținutul noțiunii de sindrom poststreptococic (S.P.S.) și, în al doilea rînd, semnificația minoră sau majoră ce se acordă manifestărilor sale clinice și de laborator, cu alte cuvinte de a ști pînă unde este S.P.S.M. și de unde începe R.A.A. Aceasta deoarece, în timp ce diminuarea incidenței R.A.A. este evidentă în ultimii 10—15 ani, ca și atenuarea formelor sale severe, incidența S.P.S.M. este în net progres la ora actuală, iar potențialul său evolutiv încă greu de apreciat. Studii longitudinale, pe loturi mari de copii cu forme minore de S.P.S., au arătat totuși că numai dispensarizarea și aplicarea corectă a profilaxiei antistreptococice sînt în măsură să împiedice evoluția acestor cazuri spre un R.A.A. (4).



1. S.P.S.M. este o entitate autonomă în cadrul sindroamelor poststreptococice, din ce în ce mai frecvent întîlnit la ora actuală.
2. Diagnosticul de S.P.S.M. trebuie pus cu discernămint, deoarece tendința de exagerare este la fel de dăunătoare, ca și cea de minimalizare.
3. Experiența clinică arată că în practica de ambulator, S.P.S.M. este foarte ades confundat cu R.A.A., eroarea de diagnostic constînd în interpretarea greșită a manifestărilor articulare, a suflurilor cardiace și/sau a unor modificări electrocardiografice izolate.
4. Tratamentul, mai puțin codificat decît în R.A.A., are la bază profilaxia antistreptococică de 1—2 ani de zile, care să împiedice evoluția spre o formă majoră a bolii poststreptococice.

Bibliografie

1. *Fidelle J. E.*: Medicorama (1968), 51, 52; 2. *Fidelle J. E.*: *Méd. infant.* (1971), 8, 537; 3. *Geormăneanu M., Walter Anneliese*: *Pediatria* (1976), 2, 99; 4. *Goldiș Gh., Caimacan D., Ionescu Titica, Oprea Ioana, Struhl I., Tocineanu Eugenia*: *Pediatria* (1973), 4, 339; 5. *Manicatide Elena, Horhogeia Gita*: *Viața medicală* (1976), 9, 271; 6. *Popescu O.*: De la simptom la sindrom în patologia pediatrică. Ed. med. București, 1980; 7. *Priscu R., Maiorescu M.*: Bolile reumatismale la copil. Ed. med. București, 1970; 8. *Rusnac-Stan Catrinel, Rusnac C., Csidez J., Lengyel Zsuzsanna, Hompoth Eva*: Contribuții la studiul profilaxiei primare a reumatismului articular acut prin controlul activității infecției streptococice la copii cu sindrom

poststreptococic minor. Lucrare comunicată la Sesiunea anuală a Centrului de cercetări medicale Tirgu Mureș, 27 aprilie 1980; 9. *Stollerman G. H., Pearce A. Iris: Adv. intern. med.* (1968), XIV, 201; 10. *Stollerman G. H.: Rheumatic fever and streptococcal infection.* Grune and Stratton, New York—San Francisco—London, 1975.

Sosit la redacție: 3 februarie 1981

C. Rusnac, Martha Adler, Lucia Horga, Ana Gábos

**MINOR POSTSTREPTOCOCCIC SYNDROME, THE FREQUENT CAUSE OF
DIAGNOSTIC ERROR IN ACUTE ARTICULAR RHEUMATISM
(CONSIDERATIONS ON THE CASES HOSPITALIZED IN THE CLINIC
OF PAEDIATRICS)**

The authors have analysed the diagnostic errors made in 46 children having minor poststreptococic syndrome and sent for hospitalization to the clinic with the diagnosis of acute articular rheumatism. All the children showed an increased A.S.L.O., and besides that, there were only minor signs of poststreptococic syndrome, lacking any major criterion for the diagnosis of acute articular rheumatism. The diagnostic error was due to the wrong interpretation of the significance of articular manifestations, of some electrocardiographic modifications and of certain general signs of illness. In conclusion, the authors insist upon some more knowledge about poststreptococic syndrome in general, and about the minor manifestations of this syndrome in particular.

Clinica chirurgicală nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Pană, doctor docent)
și Clinica medicală nr. I (cond.: prof. dr. C. Duda, doctor in medicină)
din Tirgu Mureș

**ENTERITA SEGMENTARĂ ULCEROFLEGMONOASA
PERFORATĂ DUPĂ COBALTOTERAPIE**

C. Pană, L. Róna, Gh. Simu, C. Crăciun, A. Boțianu

Enterita de iradiație a fost descrisă pentru prima dată de *D. Walsh* în 1897 și reprodusă experimental în 1942 (6). Rară la început, incidența ei a sporit paralel cu lărgirea indicației cobaltoterapiei în cancerle organelor genitale interne ale femeilor și în cancerle vezicii urinare. Enterita segmentară este unică de obicei, mai rar ea interesează concomitent mai multe segmente ale intestinului. Ea interesează cu predilecție rectul și colonul sigmoidian, mai rar intestinul subțire.

Am avut ocazia să observăm și să operăm de urgență o bolnavă cu enterită segmentară perforată după cobaltoterapie.

Bolnava *T. A.*, 45 ani, pensionară (*F. O.* 199/1981) este transferată de la Clinica medicală pentru laparotomie exploratorie cu suspiciunea de metastaze peritoneale ori retroperitoneale după histerectomie urmată de cobaltoterapie pentru cancer al colului uterin.

Histerectomia totală a fost practică în luna august 1980 și cobaltoterapia a fost începută la 1 septembrie 1980. După 10 ședințe de cobaltoterapie se instalează brusc tabloul clinic al enteritei acute (colici abdominale, greață, vărsături, diaree, febră moderată). Se întrerupe cobaltoterapia și se instituie tratamentul medical cu spasmolitice, cortizon, regim alimentar, antidiareice. După 2 luni, tabloul clinic s-a șters și a fost reluată cobaltoterapia, pe care bolnava a suportat-o pînă la sfîrșit de data aceasta. După 7 zile de la terminarea cobaltoterapiei a reapărut enterita, care s-a accentuat progresiv instalîndu-se sindromul subocluziv. La 18 I 1981 este internată la Clinica medicală, unde printre altele se constată rinichi drept mut, iar la 4 II 1981 este transferată la clinica noastră. Se instituie tratamentul simptomatic, degajator și de reechilibrare hidroelectrolitică, starea este staționară pînă la 9 II 1981, cînd pe acest fond clinic se instalează abdomenul acut chirurgical peritonitic, fără pneumoperitoneu.

Se intervine de urgență în ziua de 9 II 1981 (nr. cond. op. 222) sub anestezie generală I.O.T. prin laparotomie mediană ombilicopubiană și se constată: conținut intestinal în cavitatea peritoneală (cca 200 ml) un bloc aderențial în fosa iliacă dreaptă format din ileonul terminal, cec și 1/3 distală a ascendentului fixat de peretele lateral și dorsal al abdomenului și colonul sigmoidian cu peretele dur, fără luciu, alb sidefiu, permeabil, este fixat în bazin. Retroperitoneal drept, o tumoare dură, neregulată, alungită (metastază?). În mijlocul blocului aderențial din fosa iliacă dreaptă era un segment de ansă ileală, fără luciu, sidefie, cu perete îngroșat și dur de cca 25 cm. În mijlocul ei se pune în evidență o perforație rotundă cu diametru de cca 3 mm și stenoza pe o 1/3 distală a ascendentului.

Se practică enterectomia segmentară + ileo-anastomoză laterolaterală și ileotransversostomie pentru scurtcircuitarea stenozei ascendentului. drenaj al Douglasului.

Examenul histopatologic (buletin nr. 298 057—298 058) menționează perforația și infiltrația granulocitară bogată a peretelui, care înlocuiește mucoasa, străbate stratul muscular și se apropie de seroasă (A. Fazekas).

Evoluția postoperatorie a fost grevată de reluarea greoaie a tranzitului intestinal (a 5-a zi), de două pusee de diaree și de vindecarea secundară a plăgii operatorii.

Observația clinică prezentată este o formă rară de enterită segmentară prin iradiație; incidența acesteia este în creștere și evaluată de autori între 3% — Buie și colab. și 16,9% Aldrige (9). Particularitatea cazului nostru constă în:

— instalarea în cursul cobaltoterapiei, amendarea cu tratamentul simptomatic și revenirea după 7 zile de la terminarea cobaltoterapiei; de obicei, ea apare după luni ori ani de la terminarea radio-ori cobaltoterapiei (1, 2, 5, 7, 9):

— localizarea multiplă pe intestin subțire, colon sigmoidian și ceco-ascendent; localizarea cea mai frecventă este rectosigmoidiană (3, 4, 5, 6, 8, 9);

— perforația este rară, mai frecvent se întîlnește hemoragia și stenoza după majoritatea autorilor;

— blocarea rinichiului drept prin metastaza retroperitoneală.

Chirurgii au incriminat ca factor determinant unic dozele și procedurile de administrare a energiei iradiante. Radiologii (9) au constatat pe statistici apreciabile prin cercetare prospectivă că numai o parte mică de bolnave fac enterită de iradiație dintr-un lot cu cancer în același stadiu și tratat cu aceleași doze și proceduri. Pornind de la această constatare ei consideră un complex etiologic unitar, în centrul căruia stau gradul de absorbție a energiei iradiante și procedurile de administrare și pe care ei îl descriu pentru prima dată în literatură de specialitate. Pe lângă gradul de absorbție a energiei iradiante și procedurile trebuie luate în considerare: factorul constituțional (stres, dezechilibre neurovegetative cu efect asupra intestinului), leziuni inflamatoare cronice preexistente nemanifeste ale intestinului (enteropatii, rectosigmoidite), diverticuloză, colon iritabil, dolicocolon, intestin fixat prin aderențe, disinerгии biliare, disfuncții pancreatice. Și noi considerăm că numai această concepție dialectică a etiologiei poate explica de ce din bolnavii iradiați în aceleași condiții, cu aceleași doze și în același stadiu evolutiv numai unii fac enterită segmentară.

Leziunile morfopatologice încep de obicei cu endarterita obliterantă a arterelor mici ale intestinului, dar sînt descrise și endarterite mezen-terice — Warren (1). Endarterita obliterantă este succedată la intervale diferite de inflamația acută a mucoasei (congestie, edem, hipersecreție, infiltrație cu limfocite și contractura musculaturii netede).

Inflamația acută a mucoasei evoluează spre reversibilitate, altelei devine cronică (peretele intestinal devine sîdofiu, fără luciu, îngroșat și dur, de obicei cu mucoasa continuă).

Inflamația cronică se poate complica cu stenoză, hemoragie și perforație, mai rar, ca în cazul prezentat.

Tabloul clinic și imaginile radiologice ca și datele rectocolonoscopiei sînt necaracteristice, din care cauză diagnosticul clinic este numai de prezumție, sugerat de tratamentul iradiant premergător. Diagnosticul sigur este dat numai de examenul histopatologic încadrat natural în tabloul morfopatologic, ca în cazul nostru.

Tratamentul este medical în formele necomplicate; constă din regim energetic administrat parenteral și cortizon (7); prelungit dă rezultate ca în prima etapă în cazul nostru. Formele complicate cu stenoză, hemoragie, perforație impun tratamentul chirurgical (1, 7, 8) asociat cu cel medical timp îndelungat.

Mortalitatea este evaluată la 12 % (1, 3, 5), iar vindecarea se obține după 14 luni, pînă la 2 ani.

Bibliografie

1. Bockus L. H.: Gastroenterology. Saunders, Philadelphia, 1967—1974, 1042; 2. Brown F. A.: Am. J. Dig. Dis. (1962), 7, 1008; 3. Chen P.: Am. J. Roentg. (1962), 22, 87; 4. Collins E., James T.: Surg. Gynec. Obstet. (1934), 59, 644; 5. Collock B. O.: Surg. Gynec. Obstet. (1959), 108, 506; 6. Friedmann N., Warrens S.: Arch. Path. (1942), 33, 336; 7. Kaplan R.: JAMA (1968), 20, 357; 8. Todd F.: Surg. Gynec. Obstet. (1958), 67, 617; 9. Vlădăreanu M., Florea I., Pană I.: Radiologia (1980), 4, 255; 10. Walsh D.: Brit. med. J. (1897), 2, 272.

Sosit la redacție: 23 iunie 1981

STUDIUL SINERGISMELOR FUNCȚIONALE CARDIORESPIRATORII ÎN ADAPTAREA LA EFORT A CICLIȘTILOR DE PERFORMANȚĂ

G. Badiu, A. Györffy, I. Dorgo

Evaluarea duratei, intensității efortului fizic ca și a substratului funcțional prin care diferitele organe și sisteme realizează adaptarea adecvată și eficiență la efort, reprezintă obiective importante ale examinărilor fiziologice efectuate sportivilor de performanță.

Capacitatea de efort (rezistența generală) ca și noțiunea de eficiență trebuie înțeleasă ca un raport între posibilitățile funcționale ale organismului și solicitările complexe impuse acestuia de către o anumită activitate fizică, cu alte cuvinte, raportul dintre posibilitățile organismului și realizarea optimă a acestora în vederea atingerii unei performanțe.

În evaluarea corectă a capacității de adaptare la efort, studiul sinergismelor cardiorespiratorii este deosebit de util, deoarece furnizează relații asupra încărcăturii funcționale specifice ale organelor și sistemelor implicate în mod deosebit într-un anumit tip de efort și în același timp constituie elementul cel mai expresiv și accesibil ce oferă relații privind adaptarea funcțională și dirijarea biologică a procesului de antrenament la efortul impus.

În lumina celor de mai sus, lucrarea prezentă are drept scop studiul adaptării organismului la efortul impus de ciclismul de performanță și în aceeași măsură să ofere posibilitatea aprecierii corecte a capacității de efort.

Material și metodă

Studiul prezent a cuprins pe cei 14 cicliști juniori componenți ai lotului național, toți avînd aceeași vîrstă (17 ani) aflați în pregătire pe o durată de 6 luni, avînd deci aceleași condiții de viață, alimentație și antrenament.

La începutul perioadei și apoi din 3 în 3 luni s-a efectuat fiecăruia un examen detaliat la Centrul de medicină sportivă București (director conf. dr. I. Drăgan) cuprinzînd pe lângă examenul clinic complet și examene de laborator (hemoglobină, calcemie, magneziemie, proteinemie, lipidemie etc.), date antropometrice și somatice (talie, greutatea actuală și optimă, elasticitatea toracică, forța, indicele de nutriție și de proporție etc.) ca și o serie de examinări funcționale privind unele determinante cardiorespiratorii ale capacității de efort: capacitatea aerobă (rezistența aerobă) prin consumul maxim de oxigen (V_{O_2} max.) exprimat în formă absolută (ml/min.) sau raportat la greutatea corporală (ml/kg corp./min.), determinat prin proba Åstrand în efort submaximal (PWC 170/kgm min.); capacitatea (rezistența) anaerobă globală exprimată prin determinarea travaliului muscular total realizat timp de un minut (TTR/min. în kgm) din care primele 20 de secunde exprimă capacitatea anaerobă alactaci-

demică (TTR/20 secunde) (8); ventilația pulmonară prin capacitatea vitală (CV în ml) și volumul expirator maxim (VEMS ml).

Cicliștilor pe toată durata antrenamentului li s-a măsurat zilnic frecvența respiratorie și cardiacă (în clino-ortostatism și efort), tensiunea arterială maximă și minimă în aceleași condiții, iar săptăminal s-a efectuat testul Ruffier (7). Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic.

Rezultate

Rezultatele studiului procesului de adaptare la efortul efectuat de cicliștii de performanță sînt redate în următorii parametri vizînd capacitatea organismului de a preleva, transporta și furniza oxigenul mușchilor în activitate:

— rezistența aerobă exprimată prin consumul maxim de oxigen global, care pentru o mai corectă orientare și interpretare a fost raportat și la greutatea corporală (tabelul nr. 1) și care a prezentat creșteri semnificative însă numai după o perioadă de pregătire de 6 luni;

— rezistența anaerobă determinată prin travaliul muscular total realizat pe cicloergometru timp de un minut, (capacitate anaerobă globală) (tabelul nr. 2) din care primele 20 de secunde exprimă capacitate anaerobă alactacidă (tabelul nr. 3) și care suferă la sfîrșitul celor 6 luni de antrenament modificări ne semnificative;

— concentrația hemoglobinei care a prezentat creșteri semnificative de la 13,82 g^o/_o la începutul perioadei la 15,03 g^o/_o ($p < 0,05$ %) la sfîrșitul perioadei de antrenament;

— capacitatea vitală și VEMS-ul și care au crescut cu 10,8 % și respectiv 11,1 % la sfîrșitul perioadei de antrenament;

— frecvența cardiacă și testul Ruffier (fig. nr. 1) care s-au ameliorat semnificativ dar spre sfîrșitul perioadei de antrenament existînd un paralelism între aceste probe facil de determinat și consumul de oxigen ce presupune o dotare tehnică minimă.

Discuții

Performanța sportivă este rezultatul mobilizării și integrării coordonate a unui mare număr de factori și funcțiuni. În afara, aptitudinilor naturale (factorilor genetici) care dețin probabil un rol esențial în capacitatea de realizare a unei performanțe intervine nivelul energetic cheltuit (procese aerobiotice și anaerobiotice), activitatea neuromusculară (forța, tehnica) și factorii psihologici (motivația, tactica etc.) (3, 9). Realizarea unei performanțe de valoare ce implică unele eforturi ciclice și de durată este condiționată de capacitatea de captare, transport și utilizare a oxigenului de către organism în care sistemul cardiorespirator este implicat fundamental, noțiunea de rezistență fiind legată îndeosebi de capacitatea de efort aerobă oglindită fidel de consumul maxim de oxigen.

Consumul maxim de oxigen constituie parametrul fiziologic cel mai concludent al capacității maxime de efort în măsura în care acesta se definește drept capacitatea individului de a executa un efort intens și prelungit (1, 2, 3) sau „drept capacitatea de transport a oxigenului de către sistemul cardiorespirator“ (9).

Tabelul nr. 1
Evaluarea rezistenței aerobe

Nr.	Subiect	V _{O₂} max./min.			V _{O₂} max./kg			Greutatea corporală		Performanțele obținute
		0 luni	3 luni	6 luni	0 luni	3 luni	6 luni	inițială	finală	
1.	R. I.	2800	3350	—	41,2	51,1	—	63,300	65,500	bune
2.	M. I.	3700	4200	—	51,5	57,7	—	71,800	72,800	bune
3.	M. M.	3200	3200	—	42,1	41,6	—	—	77,000	bune
4.	B. G.	3250	3800	—	51,1	57,8	—	63,600	65,700	bune
5.	M. R.	3600	3000	—	58,5	46,4	—	61,800	63,000	bune
6.	T. N.	3600	3600	3600	54,2	51,9	53,5	66,400	87,300	f. bune
7.	S. N.	3900	3900	4600	56,9	56,7	65,5	68,600	70,200	f. bune
8.	V. G.	3600	3900	4600	50,1	55,2	66,0	71,800	69,700	f. bune
9.	P. C.	3000	3700	3200	49,6	60,3	52,9	60,500	60,400	f. bune
10.	D. G.	3800	4200	5300	44,1	49,4	62,9	86,000	89,500	f. bune
11.	F. G.	3600	3200	3650	63,0	54,5	60,5	57,100	60,300	f. bune
Media ± ESM		3450,09 ± 347	3640,90 ± 409	4158,33 ± 797	51,12 ± 6,8	52,96 ± 5,57	60,21 ± 5,78			
Semnificația		—	nesemnif.	semnif. p > 0,02	—	nesemnif.	semnific. p > 0,02			

Tabelul nr. 2

Evaluarea rezistenței anaerobe globale (1 min.)

Nr.	Subiect	TTR max. 1 min.			TTR max. kg corp		
		0 luni	3 luni	6 luni	0 luni	3 luni	6 luni
1.	R. I.	3000	2860		47,4	43,6	—
2.	M. I.	2740	3000		38,2	41,2	—
3.	M. M.	3290	3200		43,3	41,6	—
4.	B. G.	2600	—		40,8	—	—
5.	M. R.	2500	2640		40,5	40,9	—
6.	T. N.	3200	3159	3080	48,2	45,6	45,8
7.	S. N.	2300	2660	2770	35,0	38,7	39,5
8.	V. G.	2690	2912	2960	37,5	41,2	35,3
9.	P. C.	2570	2300	2370	42,5	37,5	38,9
10.	D. G.	3560	3650	2650	41,3	42,9	30,4
11.	F. G.	2400	2180	2640	42,0	37,11	43,7
Media ± ESM		2804,5 ± 403,2	2856,1 ± 436,6	2661,6 ± 250,2	41,52 ± 3,93	41,03 ± 2,67	38,93 ± 5,58
Semnificația		—	nesemnificativ	nesemnificativ	—	nesemnificativ	nesemnificativ



Tabelul nr. 3

Evaluarea rezistenței anaerobe alactacide (20 secunde)

Nr.	Subiect	TTR max./20 secunde			TTR max./kg corp 20 secunde		
		0 luni	3 luni	6 luni	0 luni	3 luni	6 luni
1.	R. I.	1330	1330		18,5	17,9	—
2.	M. I.	1300	1230		20,5	18,7	—
3.	M. M.	1490	1300		19,6	17,0	—
4.	B. G.	1080	—		16,9	—	—
5.	M. R.	900	1000		14,6	15,5	—
6.	T. N.	1400	1026	1340	21,1	14,8	19,9
7.	S. N.	800	900	1150	11,7	13,11	16,4
8.	V. G.	940	1148	850	13,1	16,2	12,2
9.	P. C.	1040	750	870	17,2	12,2	14,2
10.	D. G.	1590	1510	1220	18,4	17,8	14,5
11.	F. G.	900	730	1080	15,8	12,4	17,9
Media ± ESM		1160,90 ± 270,9	1089 ± 254,0	1085 ± 194,3	17,04 ± 3,00	15,60 ± 2,37	15,85 ± 2,78
Semnificația		—	nesemnificativ	nesemnificativ	—	nesemnificativ	nesemnificativ

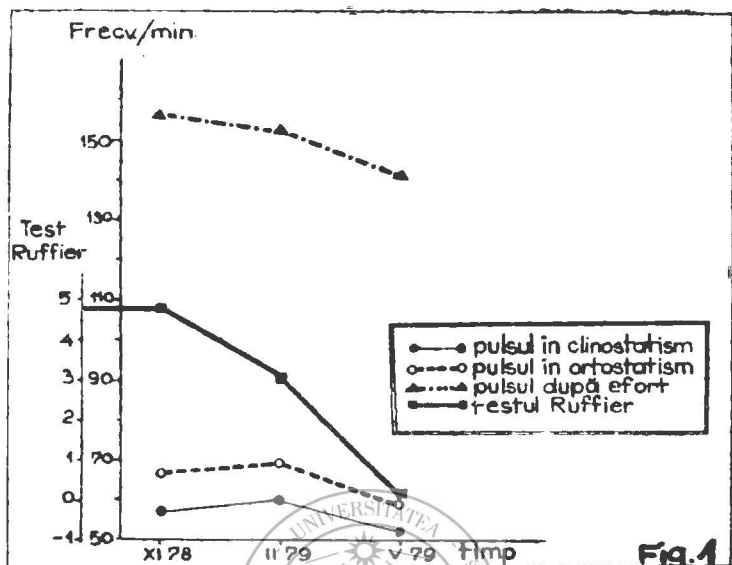


Fig. 1

Fig. nr. 1

Capacitatea activității aerobice musculare depinde la rândul său de numeroși factori printre care amintim: funcția respiratorie și sistemul de transport al oxigenului, funcția circulatorie (volumul sistolic, debitul și frecvența cardiacă, diferența $a-vO_2$), nivelul metabolismului inclusiv capacitatea de utilizare a diferitelor substraturi energetice, starea de nutriție, condițiile mediului ambiant, tipul de efort (intensitate, durată etc.) și gradul de adaptare (stare de antrenament, aclimatizare etc.), parametrii consumului de oxigen fiind în mare determinați de factorii dimensionali (mărimea organelor componente ale sistemului de captare, transport și utilizare a oxigenului) și capacitățile funcționale ale sistemului (6).

Creșterea capacității de efort a cicliștilor este indisolubil legată de capacitatea aerobă adică de capacitatea organismului de „a capta, transporta și utiliza în timpul efortului o cantitate cât mai mare de oxigen“ (4). Se vede din studiul rezultatelor că abia după o perioadă de pregătire de 3 luni, organismul care la început apela pentru acoperirea parțială a consumului energetic și la procesele anaerobiotice începe să între într-un echilibru stabil (1, 2), antrenamentul reușind, după o perioadă de inerție, să producă o adaptare adecvată a respirației și circulației la efortul impus, asigurându-și astfel acoperirea necesarului energetic în primul rând prin creșterea puterii maximele aerobe. Limitele rezistenței generale (rezistență la care participă peste 2/3 din musculatura organismului, iar durata efortului este mare, așa cum se întâmplă în ciclism) determinate în primul rând de capacitatea funcțională a sistemului cardiovascular și respi-

rator începe să se amelioreze net abia după o perioadă de 3 luni de antrenament și atinge un maximum la 6 luni.

Rezultatele relevă că atât factorii dimensionalai ai sistemului de transport al oxigenului (capacitatea vitală, valorile hemoglobinei) care constituie determinanta principală a variațiilor interindividuale (9), cât și capacitățile funcționale ale sistemului (V_{O_2} maxim) răspunzătoare de variațiile intraindividuale, care împreună determină limitele consumului maxim de oxigen și implicit a rezistenței fizice se ameliorează net în cursul antrenamentului atingând valori maxime, optime, după o perioadă de 6 luni. Antrenamentul adecvat ameliorează nu numai „dimensiunile mari” ale sistemului cardiorespirator (3, 5) dar și capacitățile sale funcționale manifestate prin creșterea consumului de oxigen maxim, creșterea mai puțin marcată față de perioada inițială a frecvenței cardiace la efort ca și revenirea rapidă a acesteia după terminarea efortului, modificări ce concordă cu datele din literatura de specialitate care relevă că ameliorarea se produce în proporție de 20—25 % în fiecare sistem al organismului, sumarea efectelor determinând o „creștere a performanței totale ce poate ajunge pînă la 100 %” (9), concretizată prin posibilitatea mării intensității și duratei efortului și deci prin realizarea unor performanțe sportive maxime.

Bibliografie

1. Astrand I.: Acta Physiol. Scand. (1960), 49, suppl. 169; 2. Astrand P. O., Saltin B.: J. Appl. Physiol. (1961), 16, 971; 3. Astrand P. O., Rodahl K.: Manuel de Physiologie de l'exercice musculaire. Masson et Cie, Paris, 1973, 258, 348; 4. Demeter A.: Bazele fiziologice și biochimice ale calităților fizice. Ed. sport-turism, București, 1981, 124; 5. Hanson J. S., Tabakin B. S., Levy A. M., Nedde W.: Circulation (1968), 38, 783; 6. Holmgren A.: Canad. Med. Ass. J. (1967), 96, 697; 7. Ruffier J. E.: Med. et Physiol. et Sport (1951), 1, 7; 8. Szögy A.: Testarea capacității de efort în medicina sportivă. Ed. Stadion, București, 1974, 431; 9. Zamfirescu N., Szögy A.: Investigația cardiorespiratorie. In: Elemente de investigație în medicina sportivă (coordonator dr. I. Drăgan). Ed. Stadion, București, 1970, 119.

Sosit la redacție: 19 iunie 1981

G. Badiu, A. Györfly

STUDY ON CARDIORESPIRATORY FUNCTIONAL SYNERGIES IN ADAPTING CYCLING SPORTSMEN TO EFFORT

The study on the cardiorespiratory functional synergies during adaptation to effort of cycling sportsmen revealed rises in the aerobic capacity of effort, which became significant after coaching for 6 months. These data confirm the fact that the notion of resistance is connected especially with the aerobic capacity of effort of the sportsmen, and the maximal oxygen consumption represents the essential physiological factor of this capacity.

RIGHT ATRIAL ECTOPIC RHYTHM

(Case report)

S. Cotoi

The slow atrial rhythm is an extremely rare ectopic atrial mechanism, originating from the left atrium and very seldom from the right atrium (1).

Only a few cases with right atrial rhythm have been reported in elderly people with organic heart disease and congestive heart failure (2).

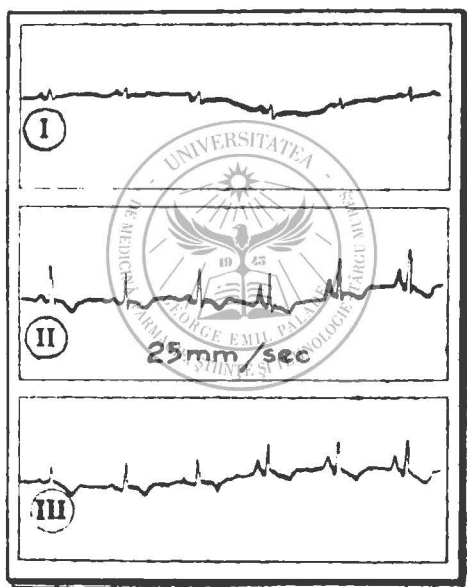


Fig. 1: Simultaneous recording of leads I, II and III with a paper speed of 25 mm/sec. The first three complexes are sinus, the last three right atrial ectopic rhythm.

The axis, the configuration and the rate of the ectopic P waves are very similar to that of the sinus rhythm, and because of this similarity the right atrial rhythm is impossible to be diagnosed unless it occurs alternately or periodically in the presence of sinus rhythm (2).

Our aim is to present such a rare arrhythmia in a patient investigated through biatrial electrograms.

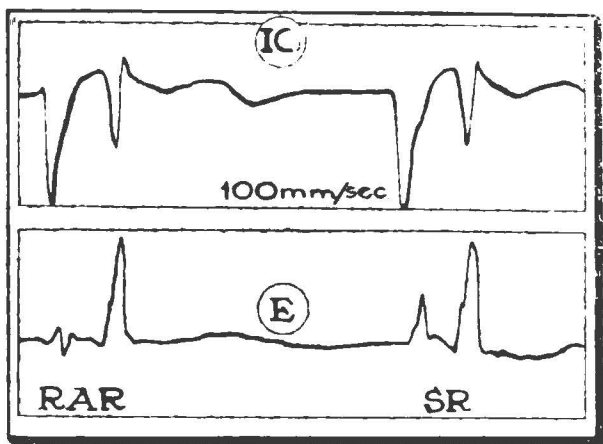


Fig. 2: Simultaneous recording of right atrial intracavitary 100 mm/sec. The first complex is right atrial rhythm (RAR), electrogram (IC) and esophageal electrogram (E), paper speed the second one is sinus rhythm (SR).

Case report

In a 57-year-old man, with ischemic heart disease, chronic cor pulmonale and congestive heart failure, on standard electrograms the sinus rhythm with a rate of 67 per minute is replaced from time to time by a new rhythm slightly faster about 75 per minute and with slowly different shape and axis of the P waves, as shown in figure 1.

In fasting nondosed state a pentapolar electrode esophageal catheter was inserted into the esophagus and then using a percutaneous technique a tripolar electrode catheter was placed in the right atrium (3).

Using the simultaneous biatrial electrogram recording, it is possible to see that the right atrial electrogram is very similar during ectopic to that of the sinus rhythm, the difference being only on esophageal electrograms, as shown in figure 2.

Discussion

This peculiar atrial ectopic rhythm can be differentiated from left atrial rhythm which is found in young and almost healthy patients, with the following electrocardiographic criteria: inverted P waves in leads II, III, aVF, V6 and upright P waves in aVR. A useful criterion is the precession of left atrial depolarization observed on biatrial electrograms (3).

An atrial dissociation or retrograde conducted P waves can be easily excluded through the intracavitary and esophageal recording. Conduction disturbances in the main atrial internodal tracts may be also discarded; the unchanged P—R interval and the faster rate of the new rhythm show the ectopic origin of the arrhythmia.

On biatrial electrograms it is possible to state that the origin of this ectopic rhythm is inside the right atrium in the proximity of the sinus node.

The right atrial ectopic rhythm reported in the literature was found only in elderly people with diseased hearts and congestive heart failure, as in our patient. The clinical significance of this atrial rhythm is still uncertain (1).

References

1. Chung E. K.: Principles of cardiac arrhythmias. Williams-Wilkins. Baltimore, 1972;
2. Chung E. K., Thomas J.: Dis. Chest. (1967), 51, 317;
3. Cotoi S., Repolski M., Carasca E., Incze A.: Rev. Roum. Méd. Int. (1981), 19, 251.

Received on 27th of June, 1981

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Orvosi Elektronikai és Biokibernetikai Tanszék (vezető: dr. László József adjunktus, az orvostudományok doktora)

A BIOPOTENCIÁLOK REGISZTRÁLÁSÁNAK MÓDSZERTANI KÉRDÉSEI I. A jelsőnt csökkentése

László J.

Az élő sejtek membránnal rendelkeznek. Az élettevékenység egyik következménye és ismertetőjele a sejtthártya elektromos feltöltődése átlagban 40—100 mV-os feszültségre, miközben a sejtek belseje elektronegatív a sejtthártya külső felszínéhez képest (nyugalmi potenciál). A sejtmembrán belső vagy külső tényezők hatására kívül (depolarizálódik) és ezt nevezzük ingerületnek. Normális viszonyok között a sejtthártya újra feltöltődik energiabefektetés árán (repolarizáció). A sejtmembrán nyugalmi potenciálja nem egy merev, állandó érték, hanem sok tényező közrejátszása kapcsán (külső behatások, szabályozási hullámzás, anyagcsere ingadozások stb.) általában alacsony frekvenciás kis amplitúdójú hullámzást mutat. A depolarizáció-repolarizáció viszont nagy amplitúdójú (80—120 mV) impulzust szolgáltató, melynek pontos tér-időbeli lefutása a megfelelő sejt típusra jellemző (simaizomrost, szívizom, idegsejt stb.). A sejtek sejt populációt képeznek, ami szerkezeti-működési együttcsatolást jelent és ennek eredményeképpen az egyes sejtek működése néha nehezen különíthető el az egymásratevődéses szummációs jelenség miatt (izom — izomrostok, idegközpont — idegsejt, ideg — idegrost, hám — hámsejt, szívizom — szívizomrost stb.). Habár egy sejt populáció elektromos tevékenysége a részvevő sejtek bioelektromos tevékenységének a tér- és időbeni szummálódásának az eredménye, mégis a megjelenési formája a legtöbb esetben erősen elüt az egyes sejtek bioelektromos aktivitásának a

képétől. Az elmondottakból következik, hogy a kutató feladata minden egyes esetben megítélni vajon egyes sejtek vagy bizonyos szintű sejtcsoportosulások bioelektromos aktivitását sikerült vagy szándékszik felírni. Az eredmény és az abból levonható következtetések az előbbi kitételnek egyenes következményei, vagyis az alkalmazott módszer meghatározza a kapott eredmények milyenségét.

A biopotenciálok és a felírásukra alkalmazott modern eszközök azonos jelbázisúak, mivel mindkettő elektromos jellegű. A biopotenciálok a rendelkezésünkre álló elektronikai készülékek valamelyikével közvetlenül felfoghatók és felírhatók. Talán ennek a ténynek köszönhető, hogy a bioelektromos jelenségek kutatása és ennek eszközei a legelterjedtebbek mind az orvosi, mind a biológiai vizsgálatok különböző területein (EKG, EEG, EMG, ERG stb.). Ennek ellenére a bioelektromos tevékenység módszertanilag helyes felírása nem egyszerű kérdés, hanem buktatókkal teli és mindmáig túl magas a hibás következtetések arányszáma. Ilyen megfontolások késztettek arra, hogy röviden és viszonylag elemi szinten felvázoljuk a bioelektromos aktivitás regisztrálásának alapvető kérdéseit és azok megoldását az adott lehetőségek határain belül.

Az egyes sejtek biopotenciál-regisztrálásának két módozata van: a) a membrán potenciálkülönbség (U_M) közvetlen mérése mikroelektrodákkal (1. ábra), mikoris az erősítő (A) egyik bemenetéhez csatolt elektródot (E_1) a sejt belsejébe tesszük, a másik elektród (E_2) a sejten kívül helyezkedik el és földre ($\frac{1}{|||}$) vagyis „0” potenciálra kötött. A földhöz és így a sejt külső felszínéhez viszonyítva a sejt belseje 60–90 mV-al negatívabb és ilyenkor azt mondjuk, hogy a sejt belseje minusz 60–90 mV. b) Másrészt a sejt elektromos aktivitását mérhetjük csak a sejtmembrán külső felszínére helyezett elektródokkal (E_1) is. Ha az egyik elektród (E_2) földre kötött (2. ábra) és a másik nem (E_1), akkor monopoláris elvezetés a neve: ha az erősítő egyik bemeneti elektródja sem földre kötött (E_1 – E_2), akkor bipoláris elvezetésről beszélünk (3. ábra). Mivel mindkét esetben az elektródok a sejtmembrán külső felszínén vannak, ezért nyugalomban semmilyen potenciálkülönbséget nem mutathatnak, mivel a membrán külső felszínének minden pontja azonos potenciálú (ekvipotenciális). Ilyen módszerrel kizárólag az akciós-potenciál regisztrálható monofázisos (2. ábra) vagy bifázisos (3. ábra) görbe formájában, az elektród alatti membránpolarizáció mértékében.

Az elmondottak csak általános elvek, melyeknek az ismerete nem elegendő a gyakorlat számára. A valóságban mindig adott egy biorendszer és egy konkrét biopotenciál-írásra szolgáló eszköz. Vegyük azt az esetet, mikor a sejt bioelektromos aktivitását monopolárisan (2. ábra) akarjuk regisztrálni, de figyelembe vesszük sematikusan a sejt és környezete adottságait is (4. ábra). A sejtet (c) a sejtmembrán (Mc) választja el az öt körülvevő folyadéktértől (F). Egy bizonyos működést ellátó sejtcsoportosulást viszont egy közös külső burok (Mo) vesz körül és tart egybe (pl. izom esetén a fasciája), melyet szintén folyadéktér (Fo) vesz körül. Ha az elektronikai erősítő (A) egyik bemenetét (b) és a hozzátartozó elektródot (E_2) a külső Fo folyadéktérhez és ugyanakkor földre kötjük, akkor ezáltal a Fo nulla potenciálon lesz. A regisztráló E_1 elektródot viszont a szövet körülvevő Mo membránra helyezük és így próbáljuk felírni a C sejt mem-

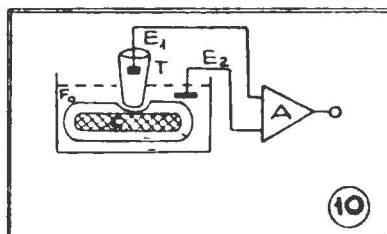
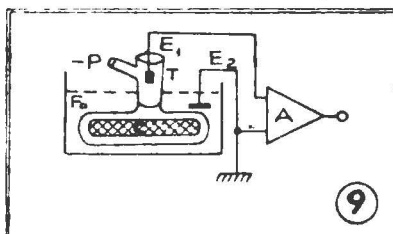
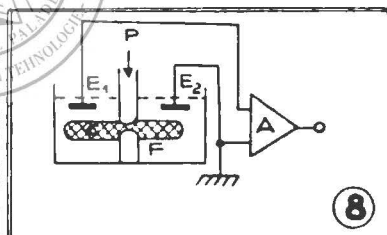
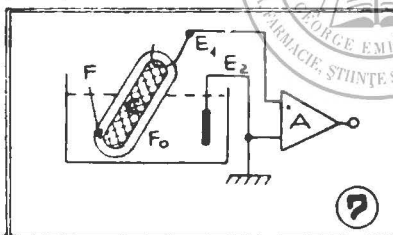
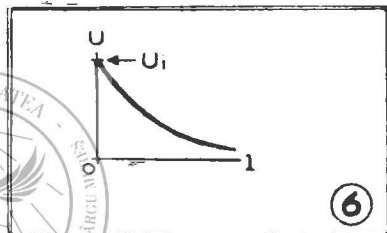
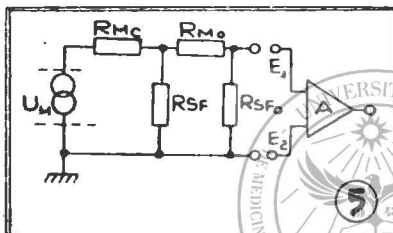
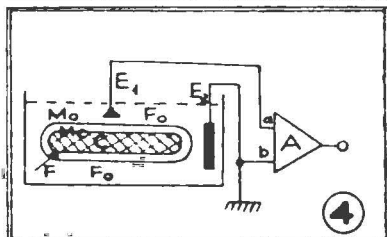
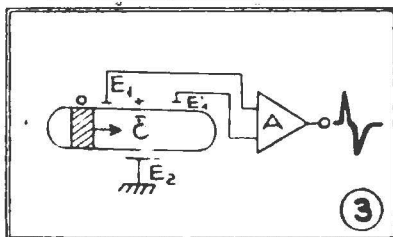
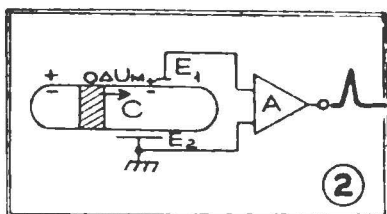
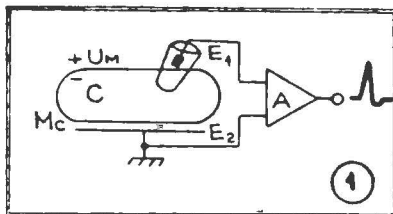
bránpotenciál változásait. Ilyen módszerrel lehetetlenség a sejt nyugalmi U_M membránpotenciálját regisztrálni, mivel mindkét elektród a sejten kívül helyezkedik el. De a membránpotenciál időbeni változásait sem kaphatjuk meg reális nagyságukban, mivel egyrészt a felvevő E_1 elektród viszonylag távol van a sejtthártyától, másrészt — és ez a fontosabb — az elektród az F_0 elektrolit térben van, mely viszonylag jó elektromos vezető.

és ezáltal a $\frac{\Delta U_M}{\Delta t}$ membránpotenciál-változást a föld felé vezeti el, vagyis sönt (shunt) hatása van. Ugyanilyen hatással rendelkezik a sejtet körülvevő F folyadékter is. Így az F_0 és F tulajdonképpen rövidzárlatot képvisel a jel számára a föld felé. E rövidzárlat következtében a $\frac{\Delta U_M}{\Delta t}$

potenciálváltozás amplitudója az E_1 elektródon nagyon lecsökken. Ha csak egyenfeszültségi szempontokat veszünk figyelembe, akkor a fent vázolt rendszer legegyszerűbb elektromos modelljét az 5. ábra vázlata szemlélteti. Ezen a sejt (c) membránja (M_c) potenciálgenerátorként fogható fel (U_M). A generátor árama viszont egy soros ($RM_c =$ sejtmembrán ellenállása; $RM_o =$ a külső membrán ellenállása) és egy párhuzamos vagy söntölő ellenállásrendszerre megy át ($RSF =$ az F folyadék söntölő hatása; $RSF_o =$ a külső folyadék söntölő hatása). Az „A” erősítő bemenetén csak az RSF_o kapcsain megmaradt feszültség jelenik meg. Úgy is fel fogható, hogy az egész ellenállásrendszer 2 feszültségosztóból tevődik össze. Az első feszültségosztás az $RM_c - RSF$ ellenálláspáron történik, hol az $RM_c \geq RSF$. Ugyanigy az RSF -ről levett már nagyon csökkent feszültség az $RM_o - RSF_o$ láncan is leosztódik, ahol az $RM_o \approx RSF_o$. Ha ehhez még hozzátesszük, hogy a közben felírt térpotenciálszint az elektród (E_1) és sejtmembrán (M_c) közötti távolság mértékében exponenciálisan csökken (6. ábra), akkor érthető, hogy az erősítő bemenetére a valódi membránpotenciál-változásnak csak kis és előre meg nem határozható töredéke jut. Ezért a sejt populáción kívül írt potenciálváltozások csak millivoltos (EKG, ERS) vagy éppenséggel mikrovoltos nagyságrendűek (EEG, ECoG, EMG), habár az eredő membránpotenciál szint 80—120 mV. A jelcsökkentés tehát $10^2 - 10^3$ nagyságrendű. E cikk célja megmutatni a sönt hatás csökkentésének, és így a felírt bioelektromos jelek amplitudónövelésének a módjait.

a) *A szerv kiemelése és nyújtása horoggal* (7. ábra) megszünteti a külső (F_0) folyadéksöntöt, de ugyanakkor a húzás kapcsán a sejt körüli folyadék réteg (F) is erősen elvékonyodik, ami az elektrolitokra alkalmazott Ohm-törvény alapján az RSF növekedéséhez vezet. Így elérhető, hogy a változó jellegű sejt potenciálok amplitudójának kb. $1\frac{3}{4} - 1\frac{1}{2}$ -ét felírhatjuk, vagyis a kapott jel 20—50 mV nagyságrendű. Így könnyen regisztrálható a szív vagy egyéb izmok bioelektromos aktivitása monofázisos potenciálok formájában.

b) *Az F és F_0 sönt megszüntetése szigetelő hid alkalmazásával* (8. ábra). A módszer széles körben alkalmazott főleg izomrost akciós potenciáljainak a felírására. Ha egyetlen izomrostot lecsupaszítunk és kétkamrás (K_1, K_2) edényt használunk, melynek izolációs falán (P) áthúzzuk az izomrostot, akkor az izomrost két vége külön rendszerben van. Ha a $K_1 -$



1-10. ábra: Magyarázat a szövegben

ben levő vége ingerületbe jön, akkor elvben az E_1 elektróddal az E_2 -höz viszonyítva a teljes membránpotenciál-változás felírható. A „P” elektromos szigetelő lehet egy gumimembrán, melyen kis nyílást ejtünk, és rajta áthúzzuk az izomrostot és közben a nyílás körül vazelinrel is bekenjük. Ugyanezt a hatást elérhetjük úgy is, hogy két gumimembránt használunk, kb. 0,2—2 mm távolságra egymástól és közéjük nemelektrolit oldatot (pl. szaharóz) viszünk. A hatás ugyanaz, mint az előbbi esetben, ez a „szaharóz híd” (sacharose-gap) módszere.

c) Az F_0 sönt megszüntetése izolált falú szívó elektróddal is véghezvihető (9. ábra). Ha egy oldaleágazásos, megfelelő vastagságú üvegcsövet (T) használunk, melynek egyik végébe légmentesen beforrasztjuk az elvezető elektródot (E_1), a másik végét gondosan kör alakúra csiszoljuk, akkor a cső lecsiszolt végét a szervre helyezve, és az oldalcsövén szívást (-P) alkalmazva, az üvegcső a külső membránra szorosan rátapad és megszünteti a környező elektrolit felé a kapcsolatot, és így a söntöt is. Ezt a módszert gyakran használják szív vagy szívfragmentum elektromos aktivitásának a követésére.

d) A fent leírt szívóelektródot nyomóelektródként használva szintén megszüntethető az F_0 sönt (10. ábra). A követelmények a T üvegcső hegyét illetően ugyanazok, mint a szívó elektród esetében. Az üvegcső hegyének az átmérőjét a kísérleti objektum nagysága határozza meg és általában 10—1000 μm között lehet. Ezt a módszert gyakran használják idegdúcok és izmok elektromos működésének a vizsgálatára.

A jelsöntölésen kívül még legalább három gyakorlati kérdést kell megoldani (zajelnyomás, impedancia-illesztés, elektródpotenciál), melyekre egy következő cikkünkben fogunk kitérni.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. október 30-án.

I. László

METHODOLOGY OF RECORDING BIOPOTENTIALS.

I. REDUCTION OF THE SIGNAL SHUNT

The paper gives the description of the ways of capture and the difficulties of recording various types of biopotentials. There is a more detailed analysis on the problem of shunting biopotentials depending on the placing of capture electrodes against cells and tissues. Practical solutions are given in order to avoid or reduce this shunt in the following ways:

1. raising the organ from its place by means of an unoxidizable metal hook;
2. using "saccharose bridge";
3. making use of aspiration electrodes;
4. applying electrodes on the tissue by pressing.

TUMORILE MALIGNE ALE BUZELOR (Studiu anatomopatologic)

I. Jung, Margareta Ôvári

Dintre multiplele localizări ale tumorilor buco-maxilo-faciale, cancerul buzelor este cea mai frecventă, avînd o predilecție pentru buza inferioară. El reprezintă în general 3,5—7% din totalul tumorilor maligne umane, dar frecvența lui prezintă diferențe semnificative de la o țară la alta. În Canada ajunge la 7,2%, în Finlanda la 3,9%, iar în Anglia și Chile este de numai 0,9% (8). La noi în țară frecvența oscilează între 3,5—6% (3). Tipurile acestor tumori sînt binecunoscute, de aceea ne-am propus să determinăm gradul de malignitate histologică și intensitatea, respectiv caracterul reacției stromale, în vederea corelării acestora cu comportarea biologică a tumorii și cu reacțiile de apărare ale organismului gazdă.

Material și metodă

Am studiat 455 de tumori maligne neodontogene localizate în părțile moi ale cavității bucale, din care 399 tumori ale buzelor. În aceste cazuri am urmărit: 1. forma macroscopică, 2. tipul histologic, 3. gradul de malignitate și intensitatea reacției stromale, 4. existența și natura leziunilor precanceroase, 5. recidivele și metastazele, și 6. modificările limfoganglionilor evidenți.

Gradul de malignitate histologică a fost stabilit pe baza criteriilor lui Broders (1932), delimitînd în funcție de diferențierea parenchimului tumorilor 4 grade, notate cu I—IV. Intensitatea reacției stromale a fost apreciată pe baza densității infiltratului celular, și a fost notată cu I—III (mimă, mijlocie, pronunțată).

Rezultate și discuții

Cele 399 cazuri reprezintă 87,6% din totalul de 455 tumori maligne ale cavității bucale, și se repartizează în felul următor:

— buza inferioară	346 (86,71%)
— buza superioară	38 (9,52%)
— comisura labială	15 (3,76%)

În cancerul de buză inferioară diferența între afectarea sexelor este semnificativă (92,5% bărbați, raportul B : F = 12,3 : 1). Situație asemănătoare se întîlnește în cancerul comisurii labiale (86,6% bărbați, raportul B : F = 6,5 : 1). Cancerul buzei superioare afectează ambele sexe în egală măsură (B : F = 1 : 1).

Cancerul buzei inferioare

La bărbați incidența maximă este între 45—70 ani, la femei între 70—80 ani (fig. nr. 1). La examenul macroscopic am întîlnit forma ulcerată în 193 cazuri, forma verucoasă-papilară în 66 cazuri, forma infiltrativă-nodulară în 61 cazuri și forma superficială-incipientă în 26 cazuri. Aceste forme nu prezintă corelație cu sexul, vîrsta sau gradul de malignitate a tumorii. La examenul microscopic am găsit 343 *carcinoame epi-*

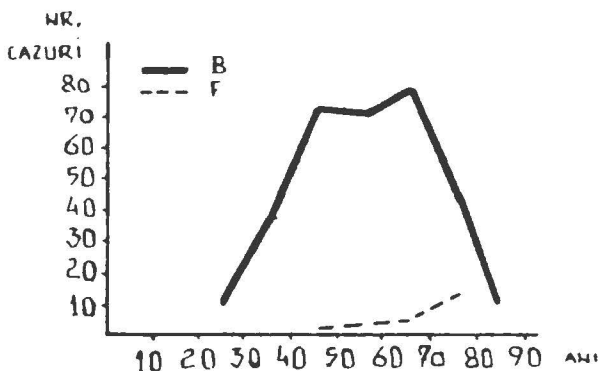


Fig. nr. 1: Repartizarea pe sexe și grupe de vîrstă a cazurilor cu cancer al buzei inferioare.

dermoide spinocelulare, cu grade diferite de cheratinizare, și 3 carcinoame bazocelulare. Cazurile de cc. epidermoid au fost repartizate în 3 grupe:

Grupa 1: 255 cazuri în care nu s-a efectuat evidare ganglionară:

Grupa 2: 74 cazuri cu evidarea ganglionilor regionali, care la examenul microscopic au prezentat hiperplazii diferite:

Grupa 3: 14 cazuri cu evidare ganglionară, care prezentau metastaze.

Calculind vîrsta medie a bolnavilor separat pe aceste grupe, ea este de 59,3 ani la grupa 1, de 50,0 ani la grupa 2 și de 60,8 ani la grupa 3.

La bolnavii din grupa 2 (care au o vîrstă medie cu 10 ani mai mică decît cei din grupele 1 și 3) hiperplazia limfoganglionară este probabil expresia unei reactivități generale și imune mai bune a organismului. Aceste modificări ganglionare se caracterizează prin hiperplazia centrilor germinativi ai foliculilor, hiperplazia cordoanelor medulare cu sporirea celulelor pironinofile, hiperplazia zonei paracorticale și histiocitoză sinusală. Dintre aceste modificări predomină una sau alta, indicînd o reacție imună predominant umorală (primele două) sau predominant celulară (ultimele două).

Datele cu privire la gradul de malignitate și reacția stromală sînt redate separat pentru cele 3 grupe în fig. nr. 2 și tabelul nr. 1.

Analiza noastră evidențiază că în grupa 1 predomină tumorile bine diferențiate (grad I—II), cu reacție stromală de gradul II—III. În grupa 2 proporția tumorilor mai slab diferențiate (grad III—IV) este ceva mai mare decît în grupa 1, dar totodată sînt mai numeroase și cazurile cu reacție stromală intensă, caracterizată și prin prezența celulelor pironinofile și eozinofile. În grupa 3 am găsit numai 2 cazuri cu gradul II de malignitate, majoritatea fiind carcinoame slab diferențiate. Reacția stromală în aceste cazuri este absentă sau minimă, iar stroma conjunctivă a tumorii prezintă frecvent degenerare mucoidă. Confruntînd gradul de malignitate cu intensitatea reacției stromale, remarcăm lipsa unei corelații absolute între ele. Numai în cazurile cu metastaze observăm predomi-

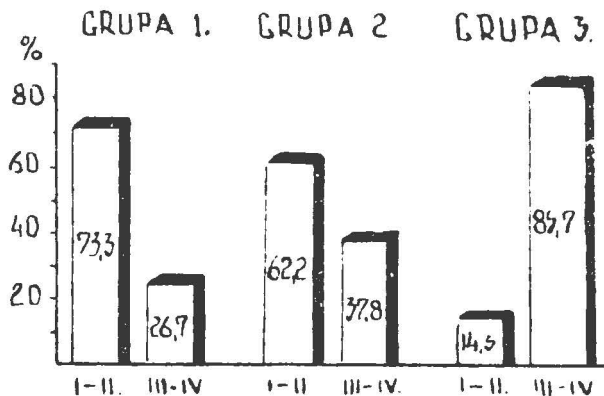


Fig. nr. 2: Gradul de malignitate histologică a carcinomului epidermoid spinocelular al buzei inferioare.

Tabelul nr. 1

Intensitatea și caracterul reacției stromale

Reacția stromală	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
0/I	—	—	11 cazuri
I	68 cazuri	10 cazuri	3 cazuri
II	123 cazuri	24 cazuri	—
III	67 cazuri	36 cazuri	—
Celule pironinofile	rare	numeroase	absente
Granulocite eozinofile	rare	numeroase	absente
Degenerare mucoidă	absentă	absentă	frecventă

nanța gradului III—IV de malignitate și lipsa reacției stromale. Se pare că metastazarea este favorizată de gradul redus de diferențiere a carcinomului și de lipsa reacției stromale, care este expresia morfologică a unei apărări antitumorale scăzute. Hiperplazia limfoganglionilor regionali și reacția stromală pronunțată se pot considera drept expresia unei reacții imune antitumorale și pot constitui în anumită măsură un semn prognostic favorabil. Importanța și însemnătatea acestor reacții a fost subliniată de mai mulți autori în cazul cc. mamar, cutanat, gastric etc. (6, 1, 5, 4, 7).

Dintre stările precanceroase, am găsit leucoplazii simple și verucoase în 176 cazuri (50,86%), și cheilită glandulară în 4 cazuri. Recidivele apar în 21 cazuri (6,06%), iar metastazele în 14 (4,04%). În trei cazuri tumoarea a invadat mandibula. Metastazele au apărut numai în limfoganglionii regionali submandibulari și laterocervicali. Nici în cele două cazuri necropsiate nu am găsit metastaze la distanță.

Cancerul buzei superioare

Frecvența tipurilor histologice pe sexe și vârste este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Tipul tumorii	Nr. cazuri	Sexul		Vîrsta medie	Limite de vîrstă
		M	F		
Cc. epidermoid cheratozic	24	15	9	59,6	30—87
Cc. bazocelular	12	3	9	63,6	53—74
Cc. bazospinoelular	2	1	1		47—74

Remarcăm frecvența mai mare a bazaliomului (o treime a cazurilor) și afectarea în egală măsură a ambelor sexe. Bazaliomul este mai frecvent la femei, iar cc. epidermoid la bărbați. Macroscopic, bazaliomul apare sub forma infiltrativă-nodulară (11 cazuri), iar cc. epidermoid mai frecvent ca o formațiune ulcerată (15 cazuri). Microscopic, gradul de malignitate al cc. epidermoid este I—II în 13, și III—IV în 11 cazuri. Reacția stromală este pronunțată în 10, mijlocie în 8 și minimă în 6 cazuri. Limfoganglionii evidați în 3 cazuri au prezentat numai hiperplazii de grade diferite. Leucoplazia a fost prezentă în 13 cazuri de cc. epidermoid. Recidivele sînt mai frecvente decît la buza inferioară; ele apar în 4 cazuri, adică 10,52 %. Recidiva a apărut și într-un caz de bazaliom, ceea ce sugerează comportarea diferită a acestei tumori față de bazaliomul cutanat.

Cancerul comisurii labiale

Este în exclusivitate carcinom epidermoid spinoelular (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3

Tipul tumorii	Nr. cazuri	Sexul		Vîrsta medie	Limite de vîrstă
		M	F		
Cc. epidermoid	15	13	2	60,7	40—81

Macroscopic apare sub forma infiltrativă, cu ulceratii superficiale sau profunde, interesînd timpuriu și mucoasa bucală. Microscopic, predomină tipurile slab diferențiate (gradul III—IV de malignitate în 10 cazuri). Reacția stromală este pronunțată și mijlocie în 11 și minimă în 4 cazuri. Evidare ganglionară s-a efectuat în 3 cazuri, din care 2 prezintă hiperplazie și 1 metastază. Leucoplazia este prezentă în 11 cazuri (73,33 %), iar recidivele apar în 3 cazuri.

Concluzii

Analizînd 455 tumori maligne neodontogene ale părților moi ale cavității bucale, formulăm următoarele concluzii:

1. Tumorile maligne ale buzelor reprezintă 88 % din totalul cazurilor. Cele mai frecvente sînt tumorile buzei inferioare (76 %), urmate de cele ale buzei superioare (8,35 %) și ale comisurii labiale (3,3 %). Restul de 12,3 % se localizează pe gingie, palat, limbă, mucoasa și planșeul bucal.

2. Pe buza inferioară predomină carcinomul epidermoid spinoelular, numai 3 din cele 346 cazuri sînt bazalioame. Pe buza superioară bazalioamele reprezintă 1,3 din toate carcinoamele. Pe comisura labială am găsit numai carcinoame epidermoide.

3. În carcinoamele epidermoide cu metastaze limfoganglionare gradul de malignitate histologică este aproape constant III—IV, iar reacția

stromală este absentă sau minimă și stroma conjunctivă prezintă frecvent degenerare mucoidă.

4. În cazurile cu hiperplazia limfoganglionilor regionali predomină carcinoamele de gradul I—II de malignitate, iar reacția stromală este intensă, bogată în celule pironinofile și eozinofile. Vîrsta medie a acestor bolnavi este cu 10 ani mai mică decît cea a bolnavilor cu metastaze și a celor fără reacții în limfoganglioni. Modificările limfoganglionilor sînt expresia unei reacții imune-celulare și umorale-antitumorale.

5. Pe comisura labială carcinoamele slab diferențiate sînt de două ori mai frecvente decît cele bine diferențiate.

6. Leucoplazia simplă sau verucoasă se găsește pe buza inferioară și superioară în 50%, iar pe comisura labială în 73% a cazurilor.

7. Recidivele și metastazele apar mai frecvent în cancerul comisurii labiale și mai rar în cel al buzei inferioare.

Bibliografie

1. *Boyd W.*: A Textbook of Pathology, Lea Febiger, Philadelphia, 1961; 2. *Broders A. C.*: J. Med. New York (1932), 32, 667; 3. *Costăchel O., Popovici O., Enăchescu N.*: Depistarea și diagnosticul precoce în cancer, Editura medicală, București, 1973; 4. *Haagensen C. D.*: Diseases of the breast. W. B. Saunders Co., Philadelphia—London, 1974; 5. *Inoguchi K., Inutsuka S., Furusawa M., Soejima K., Ikeda T.*: Cancer (1967), 20, 1924; 6. *Mac Carty W. C.*: Ann. Surg. (1922), 76, 9; 7. *Simu G.*: Imunitate și cancer, Editura medicală, București, 1978; 8. U.I.C.C.: Cancer Incidence in Five Continents, Ed. U.I.C.C., 1966.

Sosit la redacție: 23 februarie 1981³

I. Jung, Margareta Ôvári

MALIGNANT TUMOURS OF THE LIPS

Out of the 455 non-odontogenic malignant tumours belonging to the soft parts of the mouth cavity, 399 (87.6%) are to be found on the lips (346 on the lower lip, 38 on the upper lip and 15 on the labial commissure). On the lower lip spinocellular epidermoid carcinoma predominates, there were only 3 basocellular carcinomas. On the upper lip basal-cell epitheliomas represent only 1/3 of all the carcinomas, and on the labial commissure only epidermoid carcinomas occur.

In epidermoid carcinomas with lymphoganglionic metastasis the degree of histological malignity is almost constantly III—IV, and the stromal reaction is absent or minimal, and the connective stroma often shows mucoid degeneration. In cases with hyperplasia of regional lymphoganglions the stromal reaction is strong and rich in pyroninophilic cells. These modifications are probably the expression of an antitumoural immune reaction.

Leukoplasia occurs on the lower and upper lips in 50%, and on the labial commissure in 73% of the cases. Recidivisms and metastases appear oftener in cases of labial commissure carcinoma and more rarely in those of the lower lip

TEHNICA SIMPLA PENTRU DOZAREA CAPACITĂȚII SERULUI DE INHIBARE A TRIPSINEI

M. Kerekes, Susana Bordy, E. Módy

Serul uman normal conține trei globuline majore diferite cu acțiune antiproteinazică, care inhibă tripsina, respectiv chimotripsina: alfa-1-antitripsina (alfa-1-AT), inhibitorul inter-alfa și alfa-2-macroglobulina (1, 2, 3). Dintre acestea, în serul normal predomină, din punct de vedere cantitativ alfa-1-AT. Dozarea directă a alfa-1-AT se efectuează prin imunodifuzie radială (4), electroimunodifuzie (3) și tehnici radioimunologice (5), metode laborioase și costisitoare. Pe lângă acestea se mai utilizează și metode enzimatologice indirecte. Acestea se bazează pe dozarea capacității de inhibare a tripsinei (CIT) a serului, 90% a acestuia datorându-se alfa-1-AT atât la sănătoși cât și în diverse stări patologice, în care dozarea CIT poate avea valoare diagnostică (3). Aceste tehnici impun și ele utilizarea unor substraturi speciale (benzoi-arginin-para-nitranilidă, azoca-zeină).

Ținând seama de dificultățile legate de dozarea alfa-1-AT, respectiv a CIT, am elaborat o tehnică relativ simplă, pentru dozarea CIT.

Descrierea metodei

Principiu. O soluție de cazeină este incubată cu tripsină în prezența, respectiv absența serului. Inhibitorii prezenți în ser inhibă, parțial, tripsina. Diferența dintre activitatea tripsinei în cele două probe este proporțională cu cantitatea alfa-1-AT din ser.

Reactivi. 1. Tampon fosfat 0.1 M, pH 7.6. Conține 7.84 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ sau 15,7 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ și 0,784 g KH_2PO_4 în 500 ml soluție apoasă. 2. NaOH N. Se prepară dizolvând 8 g NaOH în apă distilată, la un volum final de 200 ml. Se ține în sticlă închisă cu dop de cauciuc. 3. Substrat: 4 g cazeină Hammarsten (de preferință Merck) se pun într-un Erlenmeyer de 300 ml, se adaugă 3.14 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (sau 6,28 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$), 0,314 g KH_2PO_4 , 80 ml apă distilată și 5 ml NaOH N. Se încălzește la maximum 90 °C, agitând continuu pînă la dizolvare completă, se răcește, se adaugă 20 mg mertiolat, se determină pH-ul soluției care trebuie să fie în jur de 7.6 (la nevoie se corectează cu NaOH N), apoi se completează cu apă distilată la 100 ml. Se păstrează în sticlă bine închisă, la frigider. Se conservă timp de aproximativ o lună. 4. Acid tricloroacetic (ATA) 4,5%: 9 g ATA se completează cu apă la 200 ml. 5. Soluție HCl 0,001 N: se prepară din HCl 0.1 N, din care 1 ml se completează cu apă distilată la 100 ml. 6. Soluție de tripsină: 10 mg tripsină cristalizată, cîntărită la balanța analitică, se dizolvă în 10 ml HCl 0,001 N. Se păstrează la frigider, în eprubetă închisă cu dop de cauciuc, *maximum o săptămînă*. Înaintea întrebuirii, din această soluție stoc se prepară soluția de lucru: la 2 ml soluție stoc se adaugă 8 ml tampon fosfat și se amestecă bine. 1 ml din această soluție conține 200 micrograme tripsină.

Tehnica dozării. Înaintea dozării, serul se diluează de 25 ori: la 4,8 ml tampon fosfat se adaugă 0,2 ml ser. Cantitatea de cazeină necesară, așezată într-o eprubetă, se preîncălzește în baie de apă la 40° C.

	Proba	Martor
Ser diluat ml	0,5	—
Apă dist. ml	—	0,5
Tripsină diluată ml	0,5	0,5
Se ține 5 min. la temperatura camerei, apoi se adaugă:		
Cazeină 4 ‰ ml	1,0	1,0
Se introduce <i>imediat</i> în baia de apă la 40° C, în care se ține <i>exact 10 minute</i> , după care se adaugă <i>imediat</i>		
ATA 4,5 ‰ ml	4,0	4,0

Se agită și se lasă la temperatura camerei 20 de minute, după care se filtrează prin hirtie de filtru dens (de ex. Ederol 4) cu diametrul de 5,5 cm. Se prepară și o probă în alb, amestecând, în ordinea indicată 0,5 ml apă distilată, 1,0 ml cazeină, 4,0 ml ATA și 0,5 ml tripsină diluată. Se agită și se păstrează 20 de minute la temperatura camerei, după care se filtrează. Filtratele trebuie să fie perfect clare.

Se determină extincția probelor și a martorului la spectrofotometru, *față de proba în alb*, la 280 nm, în cuvă de cuarț de 1 cm.

Proba martor se va executa în duplicat, folosind pentru calcul media celor două valori.

În caz de mai multe probe, adăugarea cazeinei și așezarea eprubetelor în baia de apă se va face la intervale de cite un minut. În aceeași ordine și tot la intervale de un minut se va face și precipitarea cu ATA, după cele 10 minute de incubare.

Calcul. Cantitatea inhibitorilor se exprimă în unități (U), o unitate reprezentând cantitatea inhibitorului cuprinsă în 1 ml ser, care este în stare să inhibe 1 mg tripsină cristalizată. Extincția martorului = EM; extincția probei = EP.

$$\text{Inhibitor U/ml ser} = \frac{EM-EP}{EM} \times 5$$

Factorul 5 provine din produsul 0,1×50, unde 0,1 reprezintă cantitatea de tripsină în mg conținută în amestecul de reacție, iar 50 rezultă din cantitatea serului utilizat: 0,5 ml ser diluat 1:25 = 0,02 ser (se transformă la 1 ml înmulțind cu 50).

Observații. Diluția 1:25 reprezintă diluția standard pentru ser uman, care permite dozarea CIT în cantități cuprinse între 0—5 U/ml ser. În cazul unor valori mai mari (EP sub 0,1), se va repeta dozarea cu ser diluat 1:50, iar rezultatul calculat cu formula indicată se va înmulți cu 2.

Rezultate și discuții

Cu metoda descrisă, am dozat CIT la 84 donatori de sînge practic sănătoși, de vîrstă și sex diferit. Media cantității CIT obținută pe acest material a fost de 1,85±0,05 (deviația standard 0,44), valorile fiind cuprinse între 1,5—2,5 U, pe care în consecință le considerăm limitele normale. Aceste cifre sînt în bună concordanță cu datele din literatura de specia-

litate (1, 6, 7). Dealtfel, s-a constatat că CIT practic nu variază în funcție de sex și vîrstă (5).

În condiții patologice (stări infecțioase, procese maligne), cantitatea CIT de obicei crește (3, 8, 9, 10). Un deficit al CIT se observă în bronhopneumopatiile obstructive (11, 12, 13, 14).

Am dozat CIT a serului la 68 persoane suferind de diverse maladii, găsind în majoritatea cazurilor valori ușor crescute. Cele mai ridicate valori (peste 3) le-am întîlnit în pneumonii, pleurite exsudative și procese maligne. În continuare, ne propunem efectuarea dozării CIT la un mai mare număr de bolnavi, în vederea precizării mai concrete a eventualei aplicabilități diagnostice a testului.

Bibliografie

1. Vogel R., Trautshold J., Werle E.: Natural proteinase inhibitors, Academic Press, New York, 1968; 2. Metais, P., Bieth J., Warter J., in: Girard M. L. (ed.): Problèmes actuels de biochimie appliquée, 2. série, Masson, Paris 1968, 219; 3. Miesch F., Bieth J., Metais P.: Clin. Chim. Acta (1971), 31, 231; 4. Lellouch J., Claude J. R., Thevenin M.: Clin. Chim. Acta (1979), 95, 337; 5. Kitahara T., Takatsuka Y., Fujimoto K., Tanaka S., Ogawa M., Kosaki K.: Clin. Chim. Acta (1980), 103, 135; 6. Fritz H., Trautshold J., Werle E.: Z. physiol. Chem. (1965), 342, 253; 7. Schwick H. G., Heimbürger N., Haupt H.: Zschr. inn. Med. (1966), 11, 1; 8. Warter J., Metais P., Bieth J.: Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. (1969), 14, 466; 9. Bukaresti L., Făgărășan M., Sikó G., Nagy I., Roșca S., Szövérfy A., Kovács A.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu Mureș 1978, Rezumatele comunicărilor. 84; 10. Bukaresti L., Sikó G., Făgărășan M., Nagy I., Roșca S., Szövérfy A., Kovács A.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu Mureș 1979, Rezumatele comunicărilor. 79; 11. Laurell C. B., Eriksson S.: Clin. Chim. Acta (1965), 11, 395; 12. Laurell C. B., Eriksson S.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1963), 15, 132; 13. Anastasatu C., Păunescu E., Morgenstern H., Burnea D., Mușăteanu R.: Medicina internă (1977), 29, 129; 14. Barbu Z., Szabó S., Barbu E., Szabó Á., Lakatos L.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu Mureș 1977, Rezumatele comunicărilor. 14.

M. Kerekes, Susana Bordy, E. Mody

SIMPLE TECHNIQUE FOR THE ASSAY OF TRYPSIN-INHIBITORY CAPACITY OF SERUM

The technique described is based upon the assay of casein hydrolysis produced by trypsin, in the presence of serum. The degree of hydrolysis, in inverse ratio to the amount of alpha-1-antitrypsin present in the serum is determined spectrophotometrically, at 280 nm. Normal values were stated in 84 healthy blood donors. Increased values occurred mainly in pneumonias and malignant processes.

STUDIUL ACȚIUNII ANTILIPEMICE A CEAIULUI CONTRA ATEROSCLEROZEI, LA ȘOBOLANI

T. Feszt, Diana Pop Petre, M. Kerekes, C. Buksa

Ceaiul contra aterosclerozei (CCA) se produce și se comercializează de Laboratorul galenic al O.F. Tîrgu Mureș. Este compus din plantele: *Plantaginis folium*, *Ribis nigri folium*, *Crataegi flores et folium* și din *Leonuri herba*. Rezultatele experiențelor pe iepuri au arătat că CCA posedă un evident efect antilipemic cu caracter atât preventiv cât și terapeutic, care se manifestă în diferite condiții experimentale (3).

În cursul cercetărilor referitoare la acțiunea farmacodinamică a medicamentelor efectele acestora se demonstrează, de regulă, la diferite specii de animale, motiv pentru care am testat acțiunea antilipemică a CCA și la șobolani. Dealtfel, se cunoaște că la șobolani producerea leziunilor ateromatoase experimentale prin regimuri aterogene întâmpină dificultăți. Acest lucru nu este realizabil decât în cazul în care regimul aterogen se asociază și cu alți agenți favorizanti. Pe de altă parte, în scopul provocării hiperlipemiei la șobolani un procedeu preferat a devenit mai recent, administrarea de Triton WR-1339. O singură doză de Triton produce la șobolani o hiperlipemie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și hiperfosfolipidemie însemnată, care atinge intensitatea maximă la aproximativ 20 de ore după administrarea parenterală a substanței. După acest timp, dislipidemia produsă prezintă o regresivitate spontană. Majoritatea autorilor sînt de părere că Tritonul determină alterarea fizică a lipoproteinelor cu densitate foarte mică, care devin refractare la acțiunea enzimelor lipolitice din sînge și țesuturi. Aceasta împiedică, respectiv încetinește eliminarea lor din sînge, și produce totodată și stimularea consecutivă a sintezei lipidelor, accentuînd hiperlipemia (10). *Garattini* și colab. (6) au sugerat folosirea hiperlipemiei induse cu Triton ca metoda cea mai propice pentru screeningul medicamentelor hipolipemiente, respectiv pentru diferențierea mecanismului lor de acțiune.

Ținînd seama de cele expuse, am cercetat acțiunea hipolipemiantă a infuziei și decoctului din CCA și pe aceste modele.

Material și metodă

În prima serie de experiență 40 de șobolani albi, cu greutatea corporală de 180—220 g au fost împărțiți în felul următor: 10 șobolani au fost ținuți la un regim normal, iar alte 10 animale alături de regimul normal au primit zilnic și infuzie de CCA (250 mg drog/kgc), amestecată într-o porție de hrană. La alți 10 șobolani s-a administrat zilnic cite 0,5 g colesterol și 3 g unt, precum și 250 mg Fiobilin (Terapia, Cluj-Napoca), amestecate într-o porție de hrană; la 10 șobolani s-a administrat regimul aterogen, Fiobilin și infuzie de CCA. După o lună de tratament, animalele au fost sacrificate, iar din serul lor s-a dozat cantitatea lipidelor totale (9), a colesterolului (14) și a trigliceridelor (14).

Seria a doua a experiențelor am efectuat-o pe 36 de șobolani albi, de ambele sexe, cu greutatea corporală de 120—160 g, împărțiți în 3 loturi de câte 12 animale. Primul lot a servit drept martor, administrând animalelor intraperitoneal câte 1 ml ser fiziologic. În lotul al doilea animalele au fost tratate intraperitoneal cu Triton WR—1339 în doze de 250 mg/kgc. Șobolanii din lotul al treilea au primit intraperitoneal și 1 ml decoct din CCA (250 mg drog/10 ml apă) de două ori, anume cu 2 ore înainte, iar apoi concomitent cu administrarea de Triton (250 mg/kgc). După 20 de ore după administrarea de Triton, animalele au fost sacrificate prin decapitare, iar din serul lor s-au dozat lipidemia (9), colesterolemia (14) și trigliceridemia (14).

Datele le-am prelucrat statistic cu testul t al lui Student, pentru două loturi.

Rezultate

Din cercetările efectuate reiese că administrarea CCA singură, timp de o lună, la șobolani alimentați normal, produce scăderea importantă, statistic semnificativă, a cantității lipidelor totale, a colesterolului și a trigliceridelor serice. Administrând un regim aterogen și Fiobilin, am produs la șobolani o dislipidemie marcată, manifestată prin creșterea lipidemiei, colesterolemiei și a trigliceridemiei. Dacă concomitent cu acest regim s-a administrat șobolanilor și infuzie de CCA, creșterea cantității lipidelor totale, a colesterolului și a trigliceridelor serice nu s-a produs (fig. nr. 1).

După cum reiese din datele graficului (fig. nr. 2) administrarea de Triton WR—1339 a produs o hiperlipemie, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie marcată. Administrarea decoctului din CCA concomitent cu Triton a prevenit, statistic semnificativ creșterea cantității lipidemiei, a colesterolemiei și a trigliceridemiei.

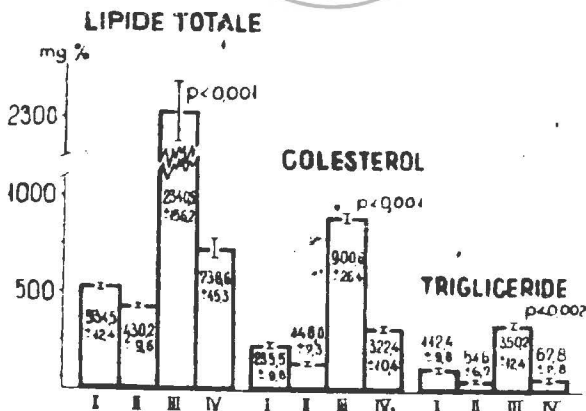


Fig. nr. 1: Acțiunea antilipemică a Ceaiului contra aterosclerozei la șobolani. I = martori absoluți; II = infuzie din CCA singur; III = regim aterogen; IV = regim aterogen + infuzie din CCA.

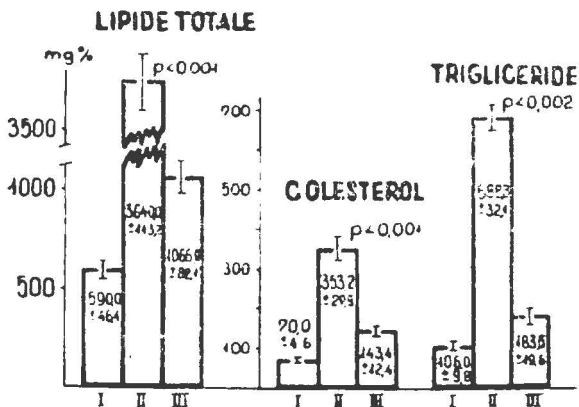


Fig. nr. 2: Acțiunea Ceaiului contra aterosclerozei asupra hiperlipemiei produse cu Triton WR-1339, la șobolani. I = martori absoluți; II = Triton WR-1339; III = Triton WR-1339 + decoct din CCA.

Din rezultatele obținute reiese deci că acțiunea antilipemică a CCA se manifestă și la șobolani.

La șobolani, față de iepuri, producerea aterosclerozei experimentale s-a reușit numai prin administrarea unui regim foarte bogat în grăsimi, cu diminuarea medicamentoasă simultană a funcției tiroidiene. La șobolani ținuți la un regim bogat în unt (40%), Hårtoft și Thomas (7, 13) au reușit să producă infarct miocardic, prin administrarea concomitentă de colesterol, acid colic și tiouracil. Suzuki și colab. (12) au observat producerea trombozei arteriale și infarct miocardic și renal, la șobolani ținuți la un regim cu un conținut de 40% unt, la care s-au adăugat colesterol, propiltiouracil și săruri biliare. La aceste animale, toate fracțiunile lipidice din ser erau enorm crescute. Ei au observat că, infarctul nu se mai produce dacă din acest regim lipsește colesterolul. Din experiențele noastre reiese că asociind untului și colesterolului în doze moderate și Fiobilin (acid dehidrocolic), la șobolani poate fi produsă creșterea însemnată a lipidelor totale, a colesterolului și a trigliceridelor serice și fără administrarea de derivați tiouracilici. Fiobilina are o acțiune coleretică și facilitează absorbția intestinală a lipidelor, determinând producerea dislipidemie marcate la șobolani. Astfel, prin administrarea unui regim aterogen combinat cu Fiobilin în scopul facilitării absorbției lipidelor, am produs la șobolani o dislipidemie evidentă. Dacă concomitent cu acest regim s-a administrat șobolanilor și infuzie de CCA, dislipidemia nu s-a mai produs.

Hiperlipemia produsă de Triton este asociată cu intensificarea accentuată a sintezei colesterolului în ficat (1, 4, 6). Friedmann și colab. (5) au dovedit că efectul Tritonului se datorește interferenței acestei substanțe cu eliminarea lipoproteinelor din plasma sanguină. Ambele mecanisme par să fie implicate, nu se știe însă care dintre ele reprezintă acțiunea

primară (11). Desigur, numai în caz că intensificarea sintezei colesterolului (indiferent dacă este primară sau secundară) este realmente răspunzător pentru efectul Tritonului, inhibarea acesteia poate avea o șansă în reducerea colesterolemiei. *Garattini* și colab. (6) au observat inhibarea hiperlipemiei produse de Triton, cu ajutorul mai multor substanțe care blochează biosinteza colesterolului. *Cuparencu* și colab. (2), *Horák* și colab. (8) au observat de asemenea acțiunea hipolipemiantă a derivatelor benzo-diazepinice în cursul hiperlipemiei induse de Triton. Numeroase substanțe hipolipemiante, cu mecanisme de acțiune foarte variate sint în stare să reducă hiperlipemia produsă de Triton (10).

În cursul experiențelor noastre am reușit să dovedim efectul hipolipemiant al CCA și pe acest model experimental. Luînd în considerare efectul hipolipemiant, hipocolesterolemiant și hipotrigliceridemiant al CCA la șobolani alimentați normal, efect care se manifestă și în cursul hiperlipemiei produse de Triton, efectul hipolipemiant al ceaiului se poate datora atît inhibării biosintezei colesterolului, cît și influențării metabolismului lipoproteinelor serice.

Bibliografie

1. *Bucher N. L. R., McGarrahan K., Gould E., Loud A. V.*: J. Biol. Chem. (1959), 234, 262; 2. *Cuparencu B., Mocan R.*: Symposium on Drug and Heart Metabolism. Ed. Acad. Sci., Budapest, 1973, vol. 2, 299; 3. *Feszt T., Kerekes M.*: Realizarea unui preparat cu efect antiaterosclerotic sub formă de ceai. Simpozionul: Orientări actuale din domeniul tehnicii farmaceutice, Tîrnăveni, 1979, 32; 4. *Frantz I. D. jr., Hinkelman B. T.*: J. Exp. Med. (1955), 101, 225; 5. *Friedman M., Bayer S. O.*: Amer. J. Physiol. (1957), 190, 439; 6. *Garattini S., Paoletti R.*: Drugs affecting lipid metabolism, Elsevier, Amsterdam, 1961; 7. *Hartroft W. S., Thomas W. A.*: J. Amer. Med. Ass. (1957), 164, 1899; 8. *Horák J., Cuparencu B., Cucuianu M., Opincaru A., Seuşan E., Vincze I.*: Atherosclerosis (1976), 24, 81; 9. *Kerekes M., Ardeleanu M.*: Rev. medicală (Tîrgu Mureş) (1977), 23, 65; 10. *Schurr P. R., Schultz J. R., Parkinson T. M.*: Lipids (1972), 7, 68; 11. *Steinberg D.*: Chemotherapeutic approaches to the problem of hyperlipidemia. in: Advances in Pharmacology, ed. *Garattini S., Shore P. A.*, Acad. Press, New York, 1962, vol. 1, 59; 12. *Suzuki M., O'Neal R. M.*: Arch. Pathol. (1967), 83, 169; 13. *Thomas W. A., Hartroft W. S.*: Circulation (1959), 19, 65; 14. *** Metode de laborator, vol. I—II., Ed. medicală, Bucureşti, 1975—1977.

Sosit la redacție: 11 mai 1981

T. Feszt, Diana Pop Petre, M. Kerekes, C. Buksa

INVESTIGATIONS ON THE ANTILIPAEMIC EFFECT OF THE PRODUCT "HERBS AGAINST ATHEROSCLEROSIS" IN THE RAT

Daily administration of the infusion made of "Herbs against atherosclerosis" to normally fed rats (250 mg drug/kg body weight), during one month, induces the significant decrease of serum lipids. Given to rats, simultaneously with an atherogenic diet, the infusion prevents the increase of serum total lipids, cholesterol and triglycerides. The decoction of the herbs given to rats simultaneously with Triton WR—1339 also prevents, in a statistically significant manner, the rise of the level of serum lipids, cholesterol and triglycerides.

ADATOK A TERMÉSZETES FÖLDGÁZ (METÁNGÁZ) RADIOAKTIVITÁSÁRÓL

Szabó E.

A természetes metángáz (CH_4) földünkön majdnem mindenhol megtalálható szénbányákban, ásványolaj-kutakban, illetve az úgynevezett földgázmezőkben. Ez utóbbiak képezik a legfontosabb természetes metángáz-forrásokat, amelyekből általában mesterségesen fúrt, úgynevezett szondák útján jut a metángáz a föld mélyéből a felszínre, de spontán feltörések is ismeretesek. A metángáz különben a levegőtől elzárt növényi részek bomlásakor mindig keletkezik (1).

A földgázt nagy fűtőértékénél fogva ($3,98 \cdot 10^7 \text{ J m}^{-3}$) (2) kiterjedten alkalmazzák fűtési célokra mind az iparban, mind a magánlakásokban. Régebben még világítási célokra is felhasználták. Manapság a metángáz a szerves vegyipar egyik legfontosabb alapanyaga. Mindezek ellenére a metángáztermelés nagy része ma is fűtési célokat szolgál.

Mivel a metángáz a föld mélyében keletkezik, feltehető, hogy ott keveredik a földkéregben levő ^{226}Ra -ból keletkező ^{222}Rn -gázzal és ennek következtében a földgáz tartalmazhat kisebb-nagyobb mennyiségű ^{222}Rn -gázt, valamint ennek radioaktív bomlástermékeit. A szakirodalomban újabban mind több adat lát napvilágot a természetes földgázutak ^{222}Rn -tartalmával kapcsolatban (3).

A metángáz elégetésekor a radongáz nem bomlik el, ezért a természetes metán égéstermékei között a ^{222}Rn mindig kimutatható, és más égéstermékekkel együtt bekerül a légkörbe.

Tekintettel arra, hogy a ^{222}Rn maximálisan megengedett koncentrációja a lakosság részére $3 \cdot 10^{-12} \text{ Ci/liter} = 1,11 \cdot 10^{-2} \text{ Bq/m}^3$ (4), valamint hogy a radonra nézve a kritikus szerv a tüdő, úgy gondoljuk, hogy a kérdés radiobiológiai, illetve közegészségügyi szempontból igen nagy jelentőségű.

Anyag és módszer

Marosvásárhelyen a lakások fűtésére körülbelül 90% -ban ma is földgázt használnak, amelyet a Maros, illetve a Küküllők völgyében levő geológiai mélyfúrások szondáiból távvezetéken keresztül juttatnak Marosvásárhelyre. (Megjegyezni kívánjuk, hogy Marosvásárhely volt Románia első nagyobb városa, ahol a földgázfűtést az 1930-as évek elején bevezették.)

Méréseink során a „háztartási“ metángáz ^{222}Rn -tartalmát határoztuk meg. Az első méréseket 1961-ben alfa-ionizációs kamrával ellátott Wulf elektrométerrel végeztük (5). Eljárásunknál a gázt CaCl_2 -os szárítócsövön keresztül engedték az előzőleg légritkított ionizációs kamrába, majd a kamrát lezárva a méréseket 3 óra múlva végeztük, amikor a ^{222}Rn egyensúlyba jutott radioaktív bomlástermékeivel. A berendezés hitelesítését ismert aktivitású RaCl_2 oldatból keletkező ^{222}Rn -al végeztük azonos feltételek mellett.

Későbbi méréseinknél saját készítésű alfa-szcintillációs kamrát használtunk, hasonló módszert alkalmazva (6).

Eredmények

Mérési eredményeinket az 1. táblázat tünteti fel. Amint a táblázat adataiból kitűnik, 1 m^3 metángáz ^{222}Rn -tartalma a marosvásárhelyi gázvezetékéből vett mintában 695,6—1480 Bq értékek között ingadozik és feltehetően függ az egyes szondákból Marosvásárhelyre juttatott gáz minőségétől és mennyiségétől is. Ha eredményeinket összehasonlítjuk más szerzőknek egyéb országokban végzett mérési eredményeivel, akkor megállapíthatjuk, hogy azok nagyságrendileg jól egyeznek az általunk kapott eredményekkel, de egyes területeken adódhatnak nagyobb eltérések is (pl. Kolumbiában, 7).

Az eredmények megbeszélése

Méréseink alapján kiszámíthatjuk, hogy a gázfogyasztás révén mekkora ^{222}Rn -mennyiség kerül Marosvásárhely légkörébe. Ennek az értéke nyilvánvalóan változó, mivel ez nagymértékben függ a meteorológiai, illetve fűtési viszonyoktól is (például téli időszakban jelentősen nagyobb).

A marosvásárhelyi Gázelosztó Vállalat adatai alapján (8), a felhasznált metángáz mennyisége a fűtési időszakban $109,56 \cdot 10^6 \text{ m}^3$ (1980 decemberében), míg a nyári időszakban $64,72 \cdot 10^6 \text{ m}^3$ (1980 júliusában). Ennek 76,99 GBq, illetve 45,47 GBq ^{222}Rn -mennyiség felel meg havonta. Feltehetően ez a ^{222}Rn -mennyiség nagy része a külső légköri levegőbe kerül és ott keveredik az abban természetes körülmények között is jelenlevő ^{222}Rn -al, megnövelve annak koncentrációját.

Régebbi — több száz — méréseink alapján (9), a marosvásárhelyi légköri levegő átlagos ^{222}Rn -tartalma $2,886 \text{ Bq}^3$, amely érték számos tényező együttes hatásának eredményeként jött létre (az Rn földkéregből történő diffúziója, meteorológiai viszonyok, Rn időszaki és évszaki periodikus változásai, nukleáris robbantások stb.) (9—11). Véleményünk szerint a marosvásárhelyi légköri levegőben észlelhető radonkoncentráció változások — az előzőekben már említett tényezőkhöz kívül — jelentős mértékben függenek még a metángázból adódó ^{222}Rn -mennyiségétől is.

Ha radiobiológiai szempontból vizsgáljuk a marosvásárhelyi légköri levegő ^{222}Rn -tartalmát, akkor azt a lakosság belső sugárterhelése szempontjából — első közelítésben — elhanyagolhatónak tekinthetjük.

Nem hanyagolhatjuk el azt a radon mennyiséget, amely az egyes lakásokban keletkezik a metángáz felhasználása következtében. Vonatkozik ez különösen az egyes háztartásokban használatos nyílt lángú tűzhelyek, például konyhai gázreszék és kályhák alkalmazására. Ezeknél még a metángáz legtökéletesebb elégésekor is a ^{222}Rn , illetve annak radioaktív bomlástermékei bekerülhetnek a lakás légtérébe, megnövelve annak radioaktivitását (12). Ezért még az ideális gáztűzhelyek esetében is a megfelelő szellőztetést állandóan biztosítanunk kell, és nem lenne szabad ezeket a gáztűzhelyeket megfelelő szellőztető berendezések nélkül (jól húzó kémény, elszívófülke stb.) üzemeltetni. Ha ehhez még hozzávesszük az egyes lakások építőanyagaiból származó radon-mennyiséget, akkor a rosszul szellőztetett gáztüzelésű konyhákban és szobákban a ^{222}Rn -tartalom jelen-

1. táblázat

²²²Rn-tartalom a természetes földgázban (metángázban)

Sorszám	Mintavétel helye	Év	Mérési eljárás	Szerző	²²² Rn-tartalom Bq/m ³	Megjegyzés
1.	Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet Marosvásárhely, Fizika Tanszék	1961. VI. 6	Ionizációs kamra	Szabó E.	703,0	Városi hálózat (gázhálózat)
2.	E. Ü. és Járványellenes Központ Marosvásárhely, Sugárvédelmi Laboratórium	1979. VII. 21	Szcintillációs kamra	Szabó E.	1480,0	Városi gázhálózat
3.	E. Ü. és Járványellenes Központ Marosvásárhely, Sugárvédelmi Laboratórium	1981. I. 7	Szcintillációs kamra	Szabó E.	695,6	Városi gázhálózat
4.	U.S.A. Colómbó	1973	—	Johnson R. H. és mtsai*	925,0 240,5—1591	Városi gázhálózat
5.	Kanada, Alberta	1976	—	Satterley J. és mtsai*	2294,0 370—7585	Gázkút
6.	Német Szövetségi Köztársaság	1976	—	Van der Heijde és mtsai*	37—355,2	Gázkút
7.	Lengyel Népköztársaság	1976	Szcintillációs kamra	Wardaszko T.*	296 148—518	Városi gázhálózat
8.	Kolumbiá	1918	—	Satterley J. és mtsai*	17501 14430—19980	Gázkút

* U.N.S.C.E.A.R. Report 1977 (3).

tősen megnövekedhet! Természetesen ezeket a eseteket egyedi mérések és vizsgálatok alapján kell a jövőben megállapítani, számos tényező figyelembevételével (alkalmazott tűzhely, szellőztetési módszer, szellőztetés gyakorisága, lakás légterfogata, lakásépítéshez felhasznált építőanyagok ²²⁶Ra-tartalma, és azok ²²²Rn kibocsátási rátája stb.) (3).

Előző feltevéseinket utólag mérésekkel is igazoltuk. Amint a 2. táblázat adataiból is látható, a két különböző falkiképzésű helyiségben, melyeknek a mérések idején csak természetes szellőzése volt, a metángáz használata következtében azokban a ²²²Rn-tartalom körülbelül 1 nagyságrenddel meghaladta a külső léghő ²²²Rn-tartalmát. A 2. táblázat adataiból az is kiténik, hogy azok ellenére, hogy a Sugárvédelmi Laboratórium-ban csupán 1 szabad gázlángú égő (Bunsen-égő) égett, a ²²²Rn-tartalom — a helyiség nem kielégítő természetes szellőzése következtében — nagyobb volt, mint a tömbházlakás konyhájában, ahol 3 nyitott lánghú gáztűzhely (resó) működött, de a helyiség természetes ventilációja sokkal jobb volt.

2. táblázat
²²²Rn-tartalom egyes marosvásárhelyi épületekben

Megnevezés	E.Ü. Járványellenes Központ, Sugárvédelmi Laboratórium	Négyemeletes tömbház 3 szoba + mellék-helyiségek
A mérés időpontja	1981. február 3, 9 óra	1981. április 22, 9 óra
²²² Rn- a helyiségben ¹	$8,88 \cdot 10^{-12} \text{Ci/l} = 321 \text{ Bq/m}^3$	$5,87 \cdot 10^{-12} \text{Ci/l} = 217 \text{ Bq/m}^3$
²²² Rn- a külső levegőben ²	$0,948 \cdot 10^{-12} \text{Ci/l} = 3,5 \text{ Bq/m}^3$	$0,524 \cdot 10^{-12} \text{Ci/l} = 1,93 \text{ Bq/m}^3$
Egymással közlekedő helyiségek össztérfogata ³	220/73,7 m ³	172/15,4/ m ³
A méréskor milyen fűtés volt a helyiségben	2 gázcsapcsővel fűtött + 1 Bunsen-égő lánghú ég 1 órája	Központi fűtés, a konyhában 3 égős szabadlángú gázeső ég 3 órája
A helyiségek szellőzése	Csak természetes	Csak természetes
A helyiség falainak kiképzése	Glettel tégla- és olajfestéssel vastagon festve	Vakolt tégla- és szokványos festéssel
A helyiség padlózata	Cement, PVC-vel leragasztva	Cement szabadon
A helyiség elhelyezése	Földszint	4-ik emelet

1. Alfa-szcintillációs kamrás mérés alapján.
2. Membránszűrős, alfa-bomlástermékek alapján.
3. Zárójelben a nyitott gázlángú helyiség térfogata.

A ²²²Rn-tartalmú metángáznak nyitott gáztűzhelyekben való felhasználása következtében megnövekedik az ilyen lakásokban a ²²²Rn-tartalom. Ebből kifolyólag az ott tartózkodó egyének egy többlet-sugárterhelésnek vannak kitéve. Ennek a pontos értékét — az előzőekben is említett nehézségek miatt — igen nehéz felbecsülni.

Barton C. J. és munkatársai, valamint mások (id. 3), hasonló helyzetre vonatkozó számításai alapján ($22 \text{ pCi/liter} = 0.814 \text{ Bq/liter } ^{222}\text{Rn}$ -koncentrációjú gázzal számolva, és 800 liter napi háztartási gázfogyasztást véve alapul egy 230 m^3 -es lakásban, melynek szellőzése hányada 1 h^{-1} , átlagosan $0,0028 \text{ pCi liter} = 1,036 \cdot 10^{-3} \text{ Bq/liter } ^{222}\text{Rn}$ -koncentráción létre), a hörgőhám bazális sejtjei által abszorbeált évi sugárterhelés $0.6-1.5 \text{ mrad}$, s ez az érték jelentősen függ a ^{222}Rn bomlástermékeinek a mennyiségi arányától.

Ez az érték körülbelül csak 1/100-a az emberi szervezetet érő évi összsugárterhelésnek, s így ez jelenleg nem tekinthető veszélyesnek. Ha azonban a helyiségek szellőztetése nem kielégítő, akkor ez az érték jelentősen megnövekedhet, és az ott tartózkodó egyének sugárterhelése is megnő. Évtizedek alatt a ^{222}Rn hosszú felezési idejű bomlástermékei, mint például a ^{210}Pb (RaD), az ily módon exponált személyek szervezetében felhalmozódhat.

A marosvásárhelyi lakosság fogainak ^{210}Pb (RaD)-tartalmát vizsgálva a szerző már régebben megállapította (13), hogy az $1,036-3,478 \text{ mBq/g}$ értékek között ingadozik, és nagyobb egyes vidéki viszonyok között élő egyénekénél (14, 15). Feltehetően ebben szerepe van a marosvásárhelyi viszonyok közepette nemcsak a már ismert ^{210}Pb szennyező forrásoknak (például gépkocsik kipuffogó-gázainak ólom-tetraetilből adódó ^{210}Pb -tartalmának stb.) (14, 15), hanem a földgázzal a légkörbe kerülő ^{222}Rn bomlásából keletkező ^{210}Pb -nak is, ami a légzés révén bekerülve a szervezetbe, megnöveli annak sugárterhelését (16, 17). Jelenleg a lakosság belső sugárterhelése világviszonylatban is a radiobiológiai kutatások központi kérdése, ezért e kérdést, a jövőben még részletesebb vizsgálatokkal szeretnénk kibővíteni a hazai viszonyainknak megfelelően.

- Irodalom
1. *Náray-Szabó I.*: Szerveetlen kémia. I. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1956; 2. Manualul chimistului, I. Ed. Tehn., București, 1949; 3. Sources and Effects of Ionizing Radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1977 REPORT, United Nations, New York, 1977; 4. Norme republicane de radioprotectie, R.S.R., București, 1976; 5. *Balogh L., Szabó E.*: Metodă nouă pentru determinarea conținutului de radon al surselor de gaze naturale cu electrometrul Leybold-Wulf. Inovație Nr. 112, I.M.F. Tîrgu Mureș, 1960; 6. *Szabó E.*: ATOMKI Közlemények (1973), XV, 3, 217; 7. *Satterly J., McLennan J. C.*: id. 3; 8. Marosvásárhelyi Gázelosztó Vállalat közlése, Marosvásárhely, 1981; 9. *Szabó E., Tökés B., Páll Méda*: Al IV-lea Simpozion de igiena radiatiilor. Rapoarte și rezumate, 1970, Cluj, 31-32; 10. *Fontan J., Birt A., Blanc D., Bouville A., Druillet A.*: Tellus (1966), XVIII, 2, 623; 11. *Servant I.*: Tellus (1966), XVIII, 2, 663; 12. *Barton C. J., Moore R. E., Rohwer P. S.*: id. 3; 13. *Szabó E.*: Studiul acumulării radiului-226 și plumbului-210 (RaD) în organismul populației din municipiul Tîrgu Mureș. Sesiunea științifică anuală de valorificare a cercetării medicale. Tîrgu Mureș, 1980, Vol. VI, 135; 14. *Holtzman R. B.*: Health Physics (1963), 9, 385; 15. *Jaworowski Z.*: Nature (1966), 212, 886; 16. *Jacobi W.*: Health Physics (1964), X, 1163; 17. *Pohl E., Johanna Pohl-Rüling*: Strahlentherapie (1968), 136, 6, 738.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. február 6-án.

DATA CONCERNING THE RADIOACTIVITY OF NATURAL METHANE GAS

The author has determined the ^{222}Rn content of natural methane gas used for domestic and industrial purposes in the town of Tîrgu Mureş, Romania, whose value oscillated between 695.6—1480 Bq/m³ during the period 1961—1981. As a result, the radon content of the methane gas in the atmosphere of Tîrgu Mureş, e.g. during the heating season (December, 1980) reaches about 76.99 GBq ^{222}Rn , and in summer (July, 1980) it was about 45.47 GBq. This amount of ^{222}Rn mixed up with the radon existing normally in the air increases the ^{222}Rn content of the town's atmosphere.

By using stoves with open fire — in case of insufficient airing — the air in some flats shows a considerable accumulation of radon and its derivatives, thus raising the doses of internal radiation of the inhabitants.

In the author's opinion, the increased ^{210}Pb (RaD) in the teeth of people in Tîrgu Mureş is due to the ^{222}Rn content of the environment, as well as to the pollution with some lead compounds (e.g. tetraethyl-lead) from the exhaust-gas of cars.

Marosvásárhelyi Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika
(vezető: dr. Boga Kálmán egyetemi tanár, az orvostudományok doktora)

A KORASZÜLÖTTÉK LEGZÉSI DISTRESS-SYNDROMÁJÁT KÍSÉRŐ ANYAGCSEREZAVAROK

Györffy G., Boga K., Fráncu I., Nagy L., ifj. Györffy G.

A perinatális mortalitás, illetve a korai újszülötthalálozás jelentős részét ma is az idiopathiás respiratorikus distress-syndroma (RDS), az újszülöttkor jellegzetes tüdőelváltozással járó, jól körülírt klinikai képe adja (48), melyet hyalin-membrán betegségnek, újabban pedig hypoperfúziós szindrómának is neveznek. A Ballabriga (9) által boncolt, a születés utáni első öt nap folyamán elhalt 333 koraszülött 37,4%-a szenvedett RDS-ben. Régóta ismeretes, hogy a betegség koraszülöttekben, diabetéses anyák újszülöttjeiben, sectio caesareaval született újszülöttekben és az asphyxia neonatorumot követően gyakran (37, 44). A betegség kiváltó oka pontosan nem ismeretes, de Keuth (28) véleményét legtöbb szerző elfogadja, eszerint nagy szerepe van az intrauterin-intranatális asphyxiának, valamint a tüdő szerkezeti és működési éretlenségének.

A röviddel a születés után jelentkező, tachypnoeával és más tüdőzavarokkal járó klinikai képet jelzi a Silvermann-Anderson értékelés (23), melyet hitelesen egészít ki a Stalman értékrendszer (50). Ez utóbbi ugyanis a kórjóslat megítélése érdekében figyelembe veszi az arteriális vér pO₂ telítettségét tiszta oxigénbelégzés során, a pH, szérumszénium és tejsavszint értékeit, a születési súly, valamint a légzésszám adatain kívül.

A képet uraló sav-bázis egyensúlyzavar hátterében meghúzódó anyagcsere-változások lehetőségére legtöbb szerző utal (38). Mi a gyakorló orvos napi tevékenységében is követhető változások egy részét kísértük figyelemmel.

Klinikánk koraszülött osztályán ápolt, tipikus légzési distress-szindrómában szenvedő 89 koraszülöttet vizsgáltunk, akik intenzív terápiára szorultak, a Silvermann-Anderson értékelés szerint magas jegyet kaptak, és akik valamennyien az acidosis megszüntetésére szorultak.

Betegeink jelentős többsége kis súlyú koraszülött volt. A betegeket a súly, valamint a kórforma súlyossága szerint csoportosítottuk.

Az anyagcserezavarok ellenőrzésének nagy részét az első 72 órában végeztük.

Munkamódszer

A köldökzinórvérből, tehát közvetlenül a születés után, majd 24, 48, illetve 72 óra múlva, de kivételesen később is ellenőriztük a vérsavó kálium- és kalcium-szintjét, a vércukor és a szérum-összfehérje értékét, valamint a pH-t és a bázistöbbletet. Kontrollként hét azonos csoportú, egészséges koraszülött vizsgálati eredményeit használtuk.

Eredmények és megbeszélés

1. táblázat

A betegek súlycsoport szerinti megoszlása

Születési súly g	Esetek száma	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos	Meghalt
2499—2000	10 (11,2%)	2 (20%)	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)
1999—1500	30 (33,7%)	5 (17%)	5 (17%)	20 (55%)	9 (30,1%)
1499—1000	49 (55,1%)	8 (17%)	10 (20%)	31 (63%)	18 (36,4%)
összesen:	89 (100%)				29 (30,2%)

Betegeink 55%-a az 1500 g-nál alacsonyabb születési súlyú csoportból került ki. Hasonló eredményre jutott valamennyi RDS-val foglalkozó szerző is. Az összmortalitás 30,3%-os volt, aminek nagy részét természetesen a kis súlyú koraszülöttek adják (9), így a halálozási gyakoriság fordítottan arányos a születési súllyal.

2. táblázat

A vérsavó K-szintje (átlagos érték meaq/l)

Kórforma	Köldökzinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	7,9	7,8	7,7	7,7
Középsúlyos	7,9	8,0	7,9	7,9
Súlyos	8,1	8,2	8,3	8,1
Halálos	8,1	8,3	8,9	9,5
Kontroll	7,7	7,6	7,5	7,4

A vérsavó kálium-szintje általában magasabb a köldökzsinórvérben. Ez a szint élettani körülmények között fokozatosan csökken az első életnapok folyamán. *Töpke* szerint (54) különösen koraszülöttekben ez a jelenség még kifejezettebb. Előzetes vizsgálatainkban (23) a sav-bázis egyensúlyzavarainál laktat-többlet, valamint pH csökkenés esetén, különösen tartós hypoxia kapcsán észleltük e jelenséget, melyre a szívizom rendkívül érzékenyen reagál, intraventriculáris blokk és szívmegállás is bekövetkezhet. Ezt látszanak igazolni a halálos kimenetelű eseteink 9,5 maeq/l átlagos értékei is.

3. táblázat
A vérsavó Ca-szintje (átlagos érték mg⁰/₁₀₀-ban)

Kórforma	Köldökzsinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	8,2	7,2	9,2	9,2
Középsúlyos	7,1	7,6	7,6	7,7
Súlyos	7,4	7,3	7,4	7,5
Halálos	7,1	7,0	7,1	7,4
Kontroll	9,1	8,9	9,1	9,1

Barak (12) az újszülöttkori hypocalcaemiára s a kezelés fontosságára hívja fel a figyelmet. *Gekle* (22) és *Schedewie* (51) különösen a diabeteses anyák csecsemőinél tulajdonít nagy jelentőséget ennek. *Keuth* (27, 28), az RDS nagy kutatója, a hypocalcaemiás tetania kutatása közben, mialatt a Ca, pH, pCO₂, a bázis-többlet értékeket folyamatosan regisztrálta, megállapította, hogy a tetania megjelenése a pH gyors emelkedésével jár. Ez a megállapítás a puffer-therápia szempontjából rendkívüli jelentőségű, mert egyben azt is jelzi, hogy alacsony kalcium- és magas vagy normális foszfor-szint nem biztosítja a tetania diagnózisát (17). A pH gyors emelkedésének lehetősége felhívja tehát a figyelmet az igényesen irányított puffer-therapiára. Ennek ellenére *Braun* (8) persistáló hypocalcaemia esetén parenterális therapiát javasol. *Blum* (11) és *Gekle* (22) korai típusú hypocalcaemiáról beszél, melyért az éretlenséget, valamint a stresszhatást okolja. Más szerzők szerint is (35, 42, 43, 45, 49, 51, 53, 54) kis súlyú újszülöttek esetében egyéb biokémiai rendellenességek mellett igen gyakori a hypocalcaemia. Ezt a tényt egyértelműen igazolják saját megfigyeléseink is.

Tekintettel arra, hogy a szérum kalcium-szintje nagy mértékben függ a plasma fehérje-értékétől (47), jogos az összefüggés keresése ebben a periódusban a kalcium és a véralvadás, valamint az idegi struktúrák normális ingerlékenysége és a szívösszehúzódások erőssége között.

4. táblázat
Vérfehérje értékek (átlagos g⁰/₁₀₀-ban)

Kórforma	Köldökzsinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	4,5	3,8	3,7	3,6
Középsúlyos	4,3	3,3	3,1	3,1
Súlyos	4,2	3,0	2,8	2,8
Halálos	4,0	2,9	2,8	2,8
Kontroll	4,6	4,0	4,1	4,2

Eredményeink azt mutatják, hogy az RDS-ben szenvedő koraszülöttek kivétel nélkül súlyos hypoproteinaemiában szenvednek. Ezt igazolják Hardy (25) vizsgálatai is, kinek beteganyagában valamennyi szérum fehérje-frakció szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Bergman (10) anyagában a betegek alfa-1-antitripszin, IgG és albumin-szintje jellemzően alacsonyabb volt, míg az Ig-E-t csak nyomokban, vagy egyáltalán nem lehetett kimutatni. Az eredmények a korábbi irodalmi adatokkal megegyeznek és arra utalnak, hogy a szérum fehérjefrakcióinak mennyiségi változása a körfejlődés fontos tényezője. Az aminosavak, főleg pedig a lecithin (14), a tüdőfelület aktív anyaga, a tüdő érettségének jelzői lehetnek, a magzatvízben kimutatott lecithin:sphingomyelin (L/S) arány alapján (3, 20).

Ha figyelembe vesszük Kabus adatait, melyek szerint az RDS-ben elhaltak 77%-ának agyvérzése volt, igazolást nyer a fehérjékhez kötött véralvadási tényezők, a pH-, és Quick-érték, valamint a vérelemeké, továbbá a bázis-deficit közötti összefüggés. Legnagyobb jelentősége azonban, amint azt előzetes vizsgálataink (23) is igazolták, a plazmafehérjék pufferszerepének van, azáltal, hogy biztosítják a plazma pH állandóságát.

5. táblázat
Vércukorszint (átlagos érték mg⁰/₀-ban)

Kórforma	Köldökzsinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	78	70	73	75
Középsúlyos	78	69	52	60
Súlyos	75	65	60	55
Halálos	75	56	54	50
Kontroll	79	78	79	79

Megegyezően más szerzők véleményével (5, 6, 18, 19, 20, 21, 26, 31, 33, 44, 47), adataink szerint is, az újszülöttekben általában, de különösen koraszülöttekben könnyen létrejön a vércukor-szint csökkenése. Boga (5) az újszülött alkalmazkodásának tárgyalása kapcsán leszögezi, hogy az újszülött hypoglykaemiás hajlama légzészavarok esetén a hypoxiának tulajdonítható, ez anaerob glykolysishez vezet, ami kevésbé gazdaságos mint az oxidatív-aerob fosforilizáció, és a glikogen raktárak gyors kimerülését okozza. A jelenség gyakoribb lepenyelégtelenség esetén, és főleg koraszülöttekben, shockállapotban levő, vagy diabéteszes anyák újszülött-löttjében észlelhető.

Súlyosan veszélyeztetett (high risk) újszülöttekben Guthrie (21) szerint a hypoglykaemia gyakran klinikailag tünetmentes formában jelentkezik. Tünetei közül a remegés és a görcsök a leggyakoribbak.

Az irodalomban kialakult egyöntetű vélemény (21, 33, 41, 47) az, hogy a folyamatos glukóz-infúzió igen hasznos, akár okoz klinikai tüneteket a hypoglykaemia, akár nem.

6. táblázat

A vér pH (átlagos értékek)

Kórforma	Köldökzsinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	7,2	7,2	7,3	7,3
Középsúlyos	7,1	7,1	7,2	7,3
Súlyos	7,0	7,1	7,1	7,1
Halálos	6,9	7,0	7,1	6,9
Kontroll	7,3	7,3	7,1	7,2

Az első két oszlopnak a kontroll csoporttal szembeni alacsonyabb pH értéke az acidózis kifejezője. Egyébként a sav-bázis egyensúly zavarai RDS-ben közismertek (1, 4, 7, 15, 40, 23). Ugyancsak elfogadott, hogy fontos az anyai vér pH- és gáz-értékeinek idejében való összevetése a magzati értékekkel (40), valamint az is, hogy a perinatalis károsodások megelőzésében nagy jelentőségű a vér pH-jának tartós emelkedése a 3. nap folyamán, ami jó prognosztikai jelnek tekinthető. Ennek ellenkezője a halálos kimenetel előjele lehet RDS-ben.

7. táblázat

Bázistöbblet (BE) — átlagos értékek maeq l-ben

Kórforma	Köldökzsinórvér	24 h	48 h	72 h
Enyhe	-9	-7	-6	-6
Középsúlyos	-10	-8	-8	-7
Súlyos	-12	-11	-11	-10
Halálos	-14	-15	-15	-16
Kontroll	+4	+3	+3	+4

A bázistöbbletet, mint a sav-bázis egyensúly metabolikus jellemzőjét, újszülöttkorban sokan fenntartásokkal fogadták. Tapasztalataink szerint a bázis túlsúly és a pH értékeinek egybevetése segítségünkre volt a puffer-therápia alkalmazásában. Ezt *Kabus* (29) vizsgálatai is alátámasztják. Saját tapasztalatunk (23) igazolja *Verron* (55) véleményét, aki szerint, ha légzési distressben szenvedő újszülöttet transzfúzióval, vagy exszanguinotranszfúzióval kezelünk, a heparinos vér alkalmazása esetén a sav-bázis viszonyokban észlelhető eltolódás lényegesen kisebb, mint citrátos vér alkalmazásakor.

Irodalom

1. *Alessandrescu D., Rusu O., Stambler S.*: *Obstetrică-ginecologie* (1969), 17, 3; 2. *Andersen J. M.* és mtsai: *Lancet* (1976), 1, 1951, 117; 3. *Avery A. E.*: *Pediat. Res.* (1973), 7, 10, 842; 4. *Băltescu Vl. P., Lupăa I., Tanțau Eleonora*: *Pediatria* (1966), 5, 447; 5. *Boga C.*: *Al II-lea Congres Național de obstetrică-ginecologie*. 2—4 oct. 1974. Rapoartele și rezumatele comunicărilor, 104; 6. *Bhettay E., Bonnici F.*: *Arch. Dis. Childh.* (1977), 52, 3, 239; 7. *Baum J. D., Robertson N. R. C.*: *J. Pediat.* (1975), 87,

- 2, 255; 8. *Brown D. L.* és mtsai: *Amer. J. Dis. Childh.* (1981), 135, 1, 24; 9. *Ballabriga A.* és mtsai: *Acta Paediat. Scand.* (1970), 59, 5, 597; 10. *Bergmann K. Ch.* és mtsai: *Kinderärztl. Prax.* (1972), 40, 4, 145; 11. *Blum D.* és mtsai: *Arch. Dis. Childh.* (1969), 44, 235, 304; 12. *Barak Y.* és mtsai: *Arch. Dis. Childh.* (1979), 54, 8, 642; 13. *Beca J. P.* és mtsai: *Arch. Dis. Childh.* (1972), 47, 254, 550; 14. *Cowett R. M.*: *New Engl. J. Med.* (1975), 293, 9, 413; 15. *Douglas M. E.* és mtsai: *Arch. Surg.* (1979), 114, 3, 326; 16. *Feldmann W.* és mtsai: *Acta Paediat. Scand.* (1970), 59, 1, 52; 17. *Fleischman A. A.* és mtsai: *Amer. J. Dis. Childh.* (1978), 132, 10, 973; 18. *Fluge G.*: *Acta Paediat. Scand.* (1974), 63, 6, 826; 19. *Gutberlet R. L.*: *Pediatrics* (1976), 58, 1, 10; 20. *Gentz J.* és mtsai: *Acta Paediat. Scand.* (1969), 58, 5, 449; 21. *Guthrie R.* és mtsai: *Pediatrics* (1970), 46, 6, 933; 22. *Gelke D.*: *Pädiat. Prax.* (1979), 22, 1, 17; 23. *Györfly G.*: *Studii privind unele aspecte ale reanimării nou-născutului. Doktor értekezés. I.M.F. Cluj-Napoca*, 1973; 24. *Stevens J. F.*: *Arch. Dis. Childh.* (1970), 45, 242, 506; 25. *Hardy G.* és mtsai: *Arch. Dis. Childh.* (1968), 42, 430, 471; 26. *Jarosch E.* és mtsai: *Pädiat. und Pädol.* (1974), 9, 3, 247; 27. *Keuth U.*: *Möchr. Kinderheilk.* (1969), 117, 4, 268; 28. *Keuth U.*: *Pädiat. und Pädol.* (1968), 4, 1, 29; 29. *Kabus K. W., Schenck W. Z.*: *Kinderheilk.* (1969), 105, 55; 30. *Kanto W. P. J.*: *Pediatr.* (1976), 89, 4, 612; 31. *Lilien R. D.* és mtsai: *J. Pediatr.* (1977), 91, 5, 779; 32. *Lubchenco L. O.* és mtsai: *Pediatrics* (1971), 47, 5, 831; 33. *Nicolini A.*: *Panminerva Med.* (1974), 16, 3, 71; 34. *Maguire H.* és mtsai: *Acta Paediat. Scand.* (1969), 58, 5, 491; 35. *Maisel J. M.* és mtsai: *Pediatrics* (1974), 53, 5, 683; 36. *Marks K. H.* és mtsai: *Pediatrics* (1978), 62, 5, 785; 37. *Mirahi H.* és mtsai: *New Engl. J. Med.* (1968), 278, 21, 1163; 38. *Manzke H.*: *Fortschr. Med.* (1972), 90, 5, 184; 39. *Margolos C. Z.* és mtsai: *Amer. J. Dis. Childh.* (1973), 125, 3, 324; 40. *Pontonnier G.*: *Rev. Prat.* (1974), 24, 15, 1325; 41. *Price H. W.*: *Arch. Dis. Childh.* (1969), 44, 234, 248; 42. *Roberts St. A.* és mtsai: *Lancet* (1973), 2, 7833, 809; 43. *Robertson N. C.*: *Arch. Dis. Childh.* (1975), 50, 8, 604; 44. *Robert M. F.* és mtsai: *New Engl. J. Med.* (1976), 294, 7, 357; 45. *Rautenstrauch Th., Brunner B.*: *Pädiat. Prax.* (1980), 23, 3, 361; 46. *Rösl A., Fanconi A.*: *Helv. paediat. Acta* (1973), 28, 5, 443; 47. *Raivio K. O.*: *Acta Paediat. Scand.* (1968), 57, 6, 540; 48. *Stanley F. J., Aberman E. D.*: *Develop. Med. Child. Neurol.* (1978), 20, 3, 313; 49. *Snodgrass G. J. A.* és mtsai: *J. Pediatr.* (1970), 49, 413; 50. *Schedewie H. K.* és mtsai: *Pediatr. Res.* (1979), 13, 1; 51. *Töpke B.* és mtsai: *Pädiat. und Grenzgeb.* (1979), 18, 2, 77; 52. *Tsang R. C.* és mtsai: *J. Pediatr.* (1974), 84, 3, 428; 53. *Tsang R. C.* és mtsai: *Pediatrics* (1970), 45, 5, 773; 54. *Verron G.*: *Kinderärztl. Prax.* (1971), 39, 3, 97.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. szeptember 25-én.

G. Györfly, C. Boga, I. Fráncu, L. Nagy, G. Györfly jun.

METABOLIC DISTURBANCES IN THE SYNDROME OF IDIOPATHIC RESPIRATORY DISTRESS (SIRD) IN PREMATURE NEWBORNS

In 89 premature infants suffering from SIRD, the authors present the results of these investigations on the metabolic disturbances (K, Ca, glycaemia, total proteins, pH, excess of base). 55.1% of the cases treated belonged to the category of premature newborns with small weight at birth (1000—1500 gr). The total death

rate was 30.3%. The authors particularly underline the importance of hypoproteinaemia with postgenetic and therapeutic implications, together with other factors studied, which during the treatment require control and correction as needed with a view to re-establish the acid-base equilibrium. They stress the fact that the metabolic disturbances are due to hypoxia.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet. Gyógyszerészbötanikai Tanszék (vezető: dr. Füzi József egyetemi előadótanáár, biológus doktor) és Farmakognóziái Tanszék (vezető: dr. Rác Gábor egyetemi tanár, gyógyszerész doktor)

A CSÍPŐSPAPRIKA TERMÉSEK (CAPSICI FRUCTUS) BELSŐ FELEPÍTÉSE ÉS KAPSAZICIN TARTALMA KÖZÜTTI ÖSSZEFÜGGÉS

Kisgyörgy Z., Csedő K.

A csípőspaprika termések értékét elsősorban kapszaicin tartalmuk határozza meg. Hazánkban egyes csípőspaprika fajták kapszaicin tartalmának növelése céljából Csedő és mtsai (1, 2, 3, 4, 5, 6) végeztek nemesítési kísérletet. A szelektációs úton végzett munkák folyamán azt tapasztaltuk, hogy a kapszaicin tartalmat kedvezően befolyásolja a tokok belső felépítése, illetve a terméseket felépítő termőlevelek száma. A szakirodalom szerint a termő (gynoeceum), a bürgonyafélék családjában (Solanaceae) 2 vagy 3 termőlevélből alakul ki, tehát számuk nem állandó. A változó számú termőlevélből képződő termések üregében rendszerint anynyi placentalemez található, ahány termőlevélből alakult ki a termés. Miatán a kapszaicin legnagyobb része a placentalemezekben halmozódik fel, (7) a csípőspaprika termések kapszaicin tartalmát a termőlevelek száma egyenes arányban befolyásolja.

Kísérletes rész

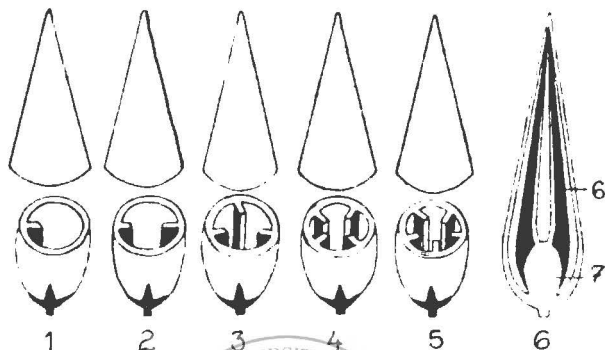
Kísérleteink folyamán vizsgáltuk az egyes csípőspaprika fajták tokterméseinek képződését a termőlevelek száma szerint, a tokok kapszaicin tartalmát, valamint húshozamát ugyancsak a termőlevelek számától függően. Az egyes fajtákat az Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet Gyógynövény Kertjében természetttük kisparcellás módon. A terméseket az érésével párhuzamosan, folyamatosan gyűjtöttük be és dolgoztuk fel. A tokok termőlevél száma és belső felépítése közti összefüggést az 1. ábra tünteti fel.

a) *Egyes csípőspaprika fajták terméseinek megoszlása a termőlevelek számától függően*

A fontosabb csípőspaprika fajtáknál vizsgáltuk a termések megoszlását aszerint, hogy hány termőlevélből alakultak ki a termések. Az egyes csoportokat statisztikailag értékeltük és az eredményeket az 1. táblázatba foglaltuk.

Az 1. táblázatból leolvasható, hogy a fajták a termések termőlevél száma szerint három csoportba oszthatók:

Az első csoportba (1—5 számúak) azok a fajták sorolhatók, melyeknél — az irodalmi adatoknak megfelelően — 2—3 termőlevélből alakulnak ki a tokok. Ezek: C.a.L. „Kalocsai Fűszer“, C.a.L. „Dunajvszkaja Sipka“, C.a.L. var. longum Hort., C.a.L. „Kinai Chilli“, C.a.L. „Szegedi Csipős“. A 2 és 3 termőlevélű tokok kb. egyforma arányban oszlanak meg a „Kalocsai Fűszer“ és „Dunajvszkaja Sipka“ fajtáknál, míg a többiekénél e te-



1. ábra: A csipőspaprika termések belső felépítése a termőlevelek számától függően. Terméskeresztmetszetek: 1 = 1 termőlevélű termés 1 placentalemezzel, 2 = 2 termőlevélű termés 2 placentalemezzel, 3 = 3 termőlevélű termés 3 placentalemezzel, 4 = 4 termőlevélű termés 4 placentalemezzel, 5 = 5 termőlevélű termés 5 placentalemezzel, 6 = a termés hosszszelvénye 2 hosszban futó placentalemezzel, 7 = placentaalap.

1. táblázat

Egyes csipőspaprika fajták termésének megoszlása a termőlevelek száma szerint

Sor- szám	A fajta neve	A termések %-os megoszlása a termőlevelek száma szerint			
		1	2	3	4
		t e r m ő l e v e l ű			
1.	Capsicum annum L. „Kalocsai Fűszer“	—	49,2	50,8	—
2.	C.a.L. „Dunajvszkaja Sipka“	—	49,2	50,8	—
3.	C.a.L. var. longum Hort.	—	64,7	35,3	—
4.	C.a.L. „Kinai Chilli“	—	67,7	32,3	—
5.	C.a.L. „Szegedi Csipős“	—	68,9	31,1	—
6.	C.a.L. „Ardei Roşu Lung“	—	33,4	32,1	34,5
7.	C.a.L. „Nitranska Krajova“	—	54,6	35,1	10,3
8.	C.a.L. „Djulinska Sipka“	—	34,7	58,0	7,3
9.	C.a.L. „Langer Gelben Cayenne“	—	23,2	65,3	11,5
10.	C.a.L. var. longum Hort.	—	23,0	58,2	18,8
11.	C.a.L. „Dunajska“	—	19,6	54,3	26,1
12.	C.a.L. „Sárga Cseresznye“	—	27,6	51,7	20,7
13.	C.a.L. „Hibride de Chilli“	1,0	60,3	36,7	2,0
14.	C.a.L. „Bánáti Fűszer“	3,2	44,0	49,8	3,0
15.	C.a.L. „Pitelka“	0,5	38,5	58,2	2,8
16.	C.a.L. var. acuminatum Hort.	17,1	57,0	23,7	2,2

kintetben eltolódás mutatkozik. Így a C.a.L. var. longum Hort.-nál, a „Kínai Chilli“-nél és a „Szegeci Csipős“-nél a 2 termőlevelűek mintegy 2/3 részben, a 3 levelűek pedig csak 1/3 részben képződnek.

A második csoportba (6—12 számúak) azokat a fajtákat soroltuk, melyeknél a termések 2, 3, 4 termőleveléből képződnek. Ezek: C.a.L. „Ardei roșu lung“, C.a.L. „Djulinska Sipka“, C.a.L. „Nitranska Krajova“, C.a.L. „Langer Gelben Cayenne“, C.a.L. var. longum Hort., C.a.L. „Dunajska“, C.a.L. „Sárga cseresznye“. A 2, 3, 4 termőlevelű tokok egymásközi arányos eloszlása csak az „Ardei roșu lung“-nál tapasztalható, melynél az egyes csoportok kb. 1/3—1/3-nyi részarányokban oszlanak meg. A többi fajtánál ugyancsak megfigyelhető a különböző termőlevelű számú tokok 0_{10} -os megoszlásának aránytalansága. A „Nitranska Krajová“-nál 1/2 részben képződnek a 2, 1/3 részben a 3, és mintegy 1/10 részben a 4 termőlevelűek. A „Djulinska Sipka“-nál fordított az arány, mivel a 3 termőlevelűek képződnek 1/2 részben és a 2 termőlevelűek 1/3 részben. A 4 termőlevelűek itt is csak kis részarányban vannak jelen. A „Langer Gelben Cayenne“, C.a.L. var. longum Hort., „Djulinska Sipka“ és „Sárga Cseresznye“ fajtáknál a felearányban képződő 3 termőlevelűeken kívül a 2 és 4 termőlevelűek is jelentősek, melyek kb. 1/4—1/4-nyi részarányt képviselnek.

A harmadik csoportba azok a fajták kerülnek (13—16 számúak) melyeknél a termések 1, 2, 3, 4 termőleveléből alakulnak ki. Ezek: C.a.L. „Hibride de Chilli“, C.a.L. „Bánati Fűszer“, „Pitelka“, C.a.L. var. acuminatum Hort. Megállapítható, hogy valamennyinél a 2 és 3 termőlevelűek képződnek túlsúlyban és ezek adják az össztermésnek 4/5-öd részét. Egemásközi 0_{10} -os megoszlásuk itt is eléggé eltolódó arányokat mutat. Ezen 2—3 levelű termések mellett az 1 és 4 termőlevelű tokok csak kis részarányt érnek el, mennyiségük nem is jelentős. Ezek közül mégis meg kell említenünk a C.a.L. var. acuminatum Hort.-ot, melynél az 1 termőlevelűek 17 0_{10} -os értékűek, s így az össztermések 1/6-át adják.

b) *A csipőspaprika termések kapszaicin tartalma a termőlevelű számtól függően*

A kapszaicin tartalmat a 2, 3 és 4 termőlevelű csoportoknál határoztuk meg külön-külön. Az átlagterméshozamban ugyanis ezeknek van a legnagyobb részarányuk a többiekhez viszonyítva. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy a 3 termőlevelű tokok nagyobb kapszaicin tartalommal rendelkeznek, mint a 2 termőlevelűek. Ez a különbség átlagosan kb. 29 0_{10} -ot tesz ki, tehát jelentős hatóanyag-különbséget jelent ugyanazon fajtán belül. A rendelkezésre álló adatokból ugyancsak megállapítható, hogy a 4 termőlevelűek gazdagabbak mint a 3 levelűek.

A további kísérleteink során néhány gazdagabb kapszaicin tartalmú fajtánál vizsgáltuk a termésrészeknek, vagyis a placentaalagnak, placentalamezeknek és termésfalnak a hatóanyag tartalmát, és ezen részeknek egymáshoz viszonyított 0_{10} -os drogsúlyát. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

Az egyes csípőspaprika fajták termésének kapszaicin tartalma és a tokokat felépítő termőlevelek viszonya

Sor- szám	A fajta neve	A termések kapszaicin tartalma mg ⁰ / ₀		
		2 termőlevelű	3 termések	4
1.	Capsicum annum L. „Djulinska Sipka“	600	800	—
2.	C.a.L. „Hibride de Chilli“	600	650	—
3.	C.a.L. „Kínai Chilli“	550	650	—
4.	C.a.L. „Nitranska Krajova“	450	600	650
5.	C.a.L. „Szegedi Csipós“	440	600	—
6.	C.a.L. „Cayenne“	435	485	500
7.	C.a.L. „Pitelka“	400	700	800
8.	C.a.L. „Dunajvskaja Sipka“	300	450	—
9.	C.a.L. „Ardei Roșu Lung“	250	300	—
10.	C.a.L. „Bánáti Fűszer“	40	70	148
11.	C.a.L. var. acuminatum Hort.	375	400	—
12.	C.a.L. var. longum Hort.	50	150	—

3. táblázat

Néhány csípőspaprika fajta termésrészeinek kapszaicin tartalma és a termésrészek egymáshoz viszonyított %₀-os drogsúlya

Sorszám	A fajta neve	A termésrészek % ₀ -os drogsúlyaránya		Kapszaicin tartalom mg % ₀		
		Placenta- alap, placenta- lemezek	Termésfal	Placenta- alap, placenta- lemezek	Termésfal	
1.	Capsicum annum L. „Cayenne“	1	14,3	85,7	2587	195
		2	17,7	82,3		
		3	22,6	77,4		
2.	C.a.L. „Hibride de Chilli“	2	12,4	87,6	903	39
		3	15,8	84,2		
3.	C.a.L. „Galben Superior“	2	12,3	87,7	707	56
		3	14,9	85,1		
4.	C.a.L. „Óriás Kosszarvú“	2	16,4	83,6	976	19
		3	21,6	78,4		

A 3. táblázat adatai mutatják, hogy a kapszaicin túlnyomó része a placentáris részekben halmozódik fel, s a termésfalakban csak kis mennyiségben található. A placentáris részek kapszaicin tartalma több tízszerese lehet a termésfalakéinak. Tehát a placentaalap és placentalamezek fejlettségi foka igen fontos a drog hatóanyag tartalmának nagysága szempontjából. A 4. táblázatból látható, hogy a placentáris részek a száraz drogban mintegy 12—20 súlyszázalékot tesznek ki és ez a részarány aszerint is változik, hogy hány termőlevélből alakult ki a termés. Pl. a 2 termőlevelű tokok esetében e súlyszázalék kb. 12—17, a 3 termőlevelűeknél 15—22 % között mozog. Ezen adatokkal meg tudjuk magyarázni

a 3 termőlevelű tokokból nyert drog magasabb kapszaicin tartalmát, a 2 termőlevelűekből származó droggal szemben. Tehát a termések belső szerkezete és kapszaicin tartalma közt összefüggés állapítható meg. Ezt az összefüggést a nemesítésnél történő mintavételnél érdemes figyelembe venni.

A nagyobb termésű, fejlett placentáris részekkel rendelkező „Óriás Kosszarvú” fajtánál tanulmányoztuk a kapszaicin tartalom eloszlását a placentaalap és a placentalemezek között is. Az eredményeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat

A placentarészek kapszaicin tartalma az „Óriás Kosszarvú” csípőspaprika fajta terméseiben

A fajta neve	A tokok termőlevelű száma	A placentarészek %-os drogsúlyaránya a termésben		Kapszaicin tartalom mg %		
		Placenta-alap	Placenta-lemezek	Placenta-alap	Placenta-lemezek	Termésszal
C.a.L. „Óriás Kosszarvú”	2	2,7	13,7	223	752	25
	3	5,1	16,5			

A fenti táblázat adataiból látható, hogy a kapszaicin tartalom az egyes placentarészek között jelentősen különbözik. Bár a placentaalap a terméseknek csak kis részarányát képezi, és elsősorban a magvak fenntartására szolgál, a kapszaicin tartalom szempontjából jelentős termésrésznek számít. A kapott adatok alapján a placentaalap a placentalemezek kapszaicin tartalmának kb. 1/3-át tartalmazza. Ezért a termések kapszaicin tartalmát nemcsak a placentalemezek és ezek száma, hanem a termésekben kifejlődő placentaalap is meghatározza.

c) *A csípőspaprika termések húshozama és a termőlevelű szám közötti összefüggés*

Kísérleteink folyamán azt tapasztaltuk, hogy a termések termőlevelű száma a tokok húshozamát is befolyásolja. A tokok belsejében képződő placentalemezek számával arányosan nő a termések hús- illetve droghozama. Az egyes fajták hús- és maghozam-anyagát az 5. táblázat szemlélteti.

Az 5. táblázatból megállapítható, hogy a 2 termőlevelű tokok húshozamának aránya 51—66 %, a 3 termőlevelűeké 55—68 %, a 4 termőlevelűeké 59—74 % közt változik. Átlagosan a 2 termőlevelű termések húshozama drogállapotban 58,1, a 3 termőlevelűeké 61,9 %-os részarányal rendelkezik. Ez utóbbi esetben tehát a termések húshozama kb. 3,5 %-kal jobb, mint az előbbieké.

Következtetések

1. A vizsgált csipőspaprika fajták termései 1—4 termőlevélből alakulnak ki, de túlnyomóan 2, 3, 4 termőlevélből képződnek. Az egyik vagy másik szám felé való nagyobb hajlam fajtánként változik.

2. A termőlevelek száma és a termések belső szerkezete közt összefüggés tapasztalható és ennek közvetlen befolyása van a termések kapszaicin tartalmára és húshozamára.

5. táblázat

Néhány csipőspaprika fajta terméshúsának droghozama és a termések termőlevél számának viszonya

Sor-szám	A fajta neve	A tokok termőlevél száma	A drogszáraz terméshús %-os súlyaránya	A drogszáraz tokok maghozamának %-os súlyaránya
1.	Capsicum annuum L. „Ardei roșu lung”	2	51,1	44,9
		3	65,1	34,9
		4	74,4	25,6
2.	C.a.L. var. longum Hort.	2	53,1	46,9
		3	60,1	39,9
3.	C.a.L. „Hibride de Chillii”	2	54,9	45,1
		3	56,7	43,3
4.	C.a.L. „Pitelka”	2	55,1	44,9
		3	55,6	44,4
5.	C.a.L. „Szegedi Csipős”	2	56,0	44,0
		3	58,0	41,2
6.	C.a.L. var. longum Hort.	2	56,4	43,6
		3	58,5	41,5
		4	59,1	40,9
7.	C.a.L. var. longum Hort.	2	58,8	41,2
		3	58,8	41,2
8.	C.a.L. „Dunajvszkaja Sipka”	2	61,0	39,0
		3	67,7	32,3
9.	C.a.L. var. longum Hort.	1	61,2	38,8
		2	61,6	38,4
		3	65,2	34,8
10.	C.a.L. „Dunajska”	2	65,8	34,2
		3	68,7	31,3
		4	68,8	31,2
11.	C.a.L. „Langer Gelben Cayenne”	2	66,1	33,9
		3	66,9	33,1
		4	68,8	31,2

A 2 termőlevélből képződő termések átlagosan 374, a 3 termőlevélből képződők 471 mg 0_{10} kapszaicint tartalmaztak. Utóbbiaknak kb. 29 0_{10} -kal volt nagyobb a kapszaicin tartalmuk, mint az előbbieknél. Ez a különbség jelentős hatóanyag ingadozást jelent ugyanazon fajtán belül. A kapszaicinnak kb. 95 0_{10} -a a placentalemezekben és placentaalapban halmozódik fel, melyek együttesen a drogszáraz tokok 12—22 súlyszázalékát teszik ki.

E súlyszázalék-változás jórészt a termőlevelek számának változásával függ össze és kifejezetten befolyásolja a drog hatóanyag tartalmát.

A száraz termések esetében a 2 termőlevelű tokokban a magvakhoz viszonyított átlagos húsarány 58,1 %, a 3 termőlevelűeknél 61,9 % volt. A 3 termőlevelűek húshozama kb. 3,5 %-kal bizonyult nagyobbak, mint a 2 termőlevelűeké.

3. A csípőspaprika fajtáknak kapszaicinre és húshozamra történő nemesítésénél érdemes figyelembe venni a termések termőleveleinek számát is.

Irodalom

1. Csedő C., Kisgyörgy Z., Péter Horváth Mária: Orvosi Szemle (1962) 8, 4, 450; 2. Csedő C., Kopp E.: Die Pharmazie (1964), 19, 19, 541; 3. Csedő C., Monya Maria, Kisgyörgy Z., Péter Horváth Mária: Farmacia (1964), 12, 4, 235; 4. Csedő C., Cîmpeanu U.: Farmacia (1968), 16, 5, 289; 5. Csedő C., Kisgyörgy Z.: Note Botanice. Tîrgu Mureş (1978), 14, 96. 6. Csedő K., Kisgyörgy Z.: Comunicări de botanică (1967), 5, 59; 7. *Evdochia Coiciu*, G. Rácz: Plantele medicinale și aromatice, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962, 169; 8. Kisgyörgy Z., Péter Horváth Mária, Bucur Maria: Industria alimentară. Produse vegetale (1962), 13, 6, 179.

A szerkesztőségbe érkezett: 1981. április 6-án.

Z. Kisgyörgy, K. Csedő

RELATIONSHIP BETWEEN THE INNER STRUCTURE AND CAPSICIN CONTENT OF HOT PAPRIKA FRUIT (CAPSICI FRUCTUS)

The authors have examined the inner structure, capsin content and fleshy fruit yield of several hot paprika varieties, depending upon the number of carpels forming the fruit. They have pointed out that the fruit consisted mostly of 2, 3, 4 carpels. The capsules with two carpels contained 374 mg, those with 3 carpels, 471 mg capsin on average. In the latter the capsin content was about 29 % more than in the former. About 95 % of the capsin was stored in the placenta lamellae and placenta base, which form together 12—22 % of weight of the dry fruit. This change in weight percentage is largely connected with the number of carpels, and undoubtedly it influences the content of the active principles in the drug.

In the dry capsules with two carpels the fleshy fruit yield related to the seeds was 58.1, in those with 3 carpels 61.9 %. In the case of 3 carpels, the fleshy fruit yield proved to be about 3.5 % higher than in that of 2 carpels. Thus, it is worth while taking into account the number of carpels in selection of a superior breed of hot paprika as far as capsin and fleshy fruit yield is concerned.

HIDROCARBURILE MONOTERPENICE DIN FRUCTELE DE ANGELICA ARCHANGELICA L.

Ilona Kiss, I. Oprean, O. Contz, G. Răcz

Angelica archangelica L. este o specie declarată monument al naturii şi ocrotită de lege în ţara noastră (6).

Începînd din 1954 este cultivată în Grădina de plante medicinale şi aromatice a Facultăţii de farmacie din Tîrgu Mureş.

Pentru obţinerea industrială a uleiului volatil din *Angelica archangelica* L. se utilizează de obicei rădăcinile plantei. Acestea pot fi recoltate, abia la sfîrşitul celui de-al doilea an de vegetaţie.

Pentru acest considerent ne-am îndreptat atenţia asupra fructelor, a căror utilizare pentru obţinerea uleiului a fost preconizată de E. Kopp (3).

Uleiul volatil obţinut din această plantă conţine în afară de mari cantităţi de felandrene (pînă la 90 %) şi alţi compuşi terpenici (1, 4, 7).

Cercetări anterioare efectuate de unii dintre noi, la probe de ulei volatil, obţinut din diferite părţi ale plantei, au confirmat faptul că uleiul din rădăcini are o compoziţie asemănătoare cu cel din fructe, deci acesta va putea fi utilizat ca materie primă în locul rădăcinilor (5).

Unii autori afirmă că în uleiul volatil de *Angelica archangelica* L. studiat (7) componentul principal este constituit din alfa-felandren (figura nr. 1).

În uleiul volatil din fructe am identificat, pe baza timpilor de retenţie din literatura de specialitate, atât alfa- cît şi beta-felandren, ultimul reprezentînd componentul principal al produsului cercetat (5).

Pentru a confirma această constatare, ne-am propus să stabilim identitatea componentului principal, al uleiului volatil obţinut din fructe, şi cu ajutorul informaţiilor furnizate de spectrele de masă şi de rezonanţă magnetică de ^{13}C ale acestuia. Pentru analiza calitativă şi cantitativă am utilizat cromatografia în fază gazoasă.

Cantităţile necesare determinărilor spectrale ale componentului principal, le-am obţinut prin izolarea acestuia cu ajutorul cromatografiei preparative în fază gazoasă.

Partea experimentală

1. Obţinerea uleiului volatil

Uleiul volatil s-a obţinut prin distilare cu vapori de apă din fructele recoltate de la plante cultivate în Grădina de plante medicinale şi aromatice a Facultăţii de farmacie Tîrgu Mureş, obţinînd 1,23 ml ulei volatil din 100 g fructe.

2. Cromatografia în fază gazoasă (analitică şi preparativă)

Aparat: Carlo Erba, model FRACTOVAP 2400 T; detector cu ionizare în flacără, hidrogen (24 ml/min.) aer (300 ml/min.) coloană dublă de sticlă (2 m \times 2 mm), Carbowax (20 M) 10 % pe Chromosorb W A W-HMDS

60—80 mesh; temperatura de injecție 250 °C; temperatura detectorului 300 °C; programare 60—180 °C (6 minute) cu 10°/minut; atenuare 10²×128; volumul probei 0,05 microlitri ulei volatil; viteza hîrtiei 30 inch/oră.

Identificarea s-a făcut pe baza timpilor de rețenție. Rezultatele sînt date în tabelul nr. 1.

Pentru obținerea componentului principal am utilizat același aparat prevăzut cu dispozitivul necesar pentru separări cantitative, pornind de la cantități adecvate de ulei volatil.

3. Determinarea spectrului de masă al componentului principal

Aparat: Varian, model MAT—311 cuplat cu un cromatograf în fază gazoasă; gaz purtător heliu la 2,6 atm.; coloană 3,5 mx 2 mm, temperatura coloanei 60 °C, temperatura de injecție 200 °C, energia sursei de electroni 70 eV. Picurile mai importante obținute și abundențele relative sînt redate în tabelul nr. 2.

4. Determinarea spectrului de rezonanță magnetică de ¹³C

Aparat: Brücker, model SPECTROSPIN-WP—60. Determinările s-au efectuat la 15 MHz cu o soluție de felandreni 35 % în CDC1₃.

Rezultate și discuții

După cum se constată din tabelul nr. 1, compusul avînd același timp de rețenție ca beta-felandrenul, reprezintă 80,41 % din uleiul volatil din fructele de *Angelica archangelica* L.

Tabelul nr. 1

Hidrocarburile terpenice identificate cu ajutorul cromatografiei în fază gazoasă în uleiul volatil obținut din fructele de *Angelica archangelica* L.

Compusul avînd același timp de rețenție ca: % în uleiul analizat

alfa-pinenul	8,34
mircenul	0,24
camfenul	0,36
beta-pinenul	0,78
alfa-felandrenul	3,65
beta-felandrenul	80,41
alfa-terpinenul	0,60
neidentificați	5,62
	100,00

Menționăm că în uleiul obținut din fructele recoltate în 1976 beta-felandrenul a reprezentat 87,40 % și că toate celelalte terpenoide cu excepția d-camfenului au fost și ele prezente în acest ulei.

Tabelul nr. 2

Picurile mai importante și abundențele relative ale acestora care apar în spectrul de masă al componentului principal (cu timpul de rețenție corespunzător beta-felandrenului)

m/e	93	77	91	79	136(M)	41	94	28	39	78
I %	100	37	34	25	24	29	19	17	16	13

Din tabelul nr. 2 reiese că masa moleculară a componentului principal 136 este identică cu aceea a beta-felandrenului. Comparînd însă spectrul de masă a componentului principal cu spectrele de masă atribuite beta-felandrenului și altor terpeno ciclice cu $M_r=136$ (alfa-felandren, sabinen și terpinen), am constatat că există o asemănare între spectrul produsului analizat de noi și cel al beta-felandrenului dar și unele mici asemănări cu spectrul alfa-felandrenului.

Pentru înlăturarea oricărui dubiu, am determinat spectrul de rezonanță magnetică de ^{13}C .

În spectrul de rezonanță magnetică de ^{13}C au apărut 10 semnale, corespunzătoare deplasărilor chimice produse de cei 10 atomi de carbon din moleculă. Pentru atribuirea acestor semnale am calculat deplasările chimice teoretice ale fiecărui atom de carbon din beta-felandren precum și din alfa-felandren, sabinen și terpinen. Am constatat că valorile obținute experimental de noi coincid cu valorile calculate teoretic pentru deplasările chimice ale nucleelor de ^{13}C din molecula beta-felandrenului.

Valorile deplasărilor chimice din spectrul R M ^{13}C și atribuirea acestora sînt redată în tabelul nr. 3.

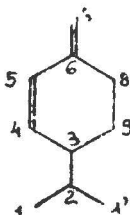
Tabelul nr. 3

Deplasările chimice ale nucleelor de ^{13}C (ppm) și atribuțiile date acestora pentru atomii de carbon din molecula componentului principal

Valoarea deplasărilor chimice (ppm)	Atribuția
19,8	(1')
20,0	(1)
26,2	(2)
30,7	(9)
32,5	(8)
42,5	(3)
110,7	(7)
130,7	(4)
135,0	(5)
144,7	(6)



alfa-felandren



beta-felandren

Din figura nr. 1 (formula beta-felandrenului) se observă că cel mai dezecranat atom este C_6 datorită participării sale la o dublă legătură. Deplasarea chimică $\delta = 144,7$ ppm atribuită lui C_6 confirmă această structură caracteristică numai beta-felandrenului.

Concluzii

Compusul principal din uleiul volatil al fructelor de *Angelica archangelica* L., separat prin cromatografie în fază gazoasă preparativă și identificat cu ajutorul spectrelor de masă și de rezonanță magnetică de ^{13}C este beta-felandrenul.

Bibliografie

1. *Baerheim Svendsen A., Karlsen J.*: *Planta Medica* (1966), 14, 376;
2. *Benigni R., Capra C., Cattorini P. E.*: *Piante medicinali, chimica, farmacologia e terapia*. Inverni Della Beffa, Milano, vol. I, 1962, 83;
3. *Kopp E.*: *Pharm. Zentralh.* (1928), 69, 353;
4. *Parczewski A.*: *Dissertat. Pharmac.* (1963), 15, 36;
5. *Rącz G., Tibori G., Csedő C., Kiss Ilona*: *Revista medicală* (1978), 24, 10;
6. *Ștefureac I. Tr.*: *Plantele ocrotite și rarități în flora României*, in: *Flora Republicii Socialiste România*, vol. 13. Editura Academiei, București, 1976;
7. *Szepczynska K.*: *Farmacija Polska* (1976), 32, 833.

Sosit la redacție: 19 septembrie 1981

Ilona Kiss, I. Oprean, O. Contz, G. Rącz

MONOTERPENES OF ANGELICA ARCHANGELICA L. FRUIT

Terpenic hydrocarbons constitute about 95% of the volatile terpenes from *Angelica archangelica* L. fruit. The monoterpene hydrocarbons identified by GL-chromatography include: alpha-pinene, myrcene, beta-pinene, d-camphene, alpha-phellandrene, alpha-terpinene and beta-phellandrene. The beta-phellandrene concentration identified by mass spectrometry and ^{13}C nuclear magnetic resonance was about 80 per cent of the volatile fraction.²⁵

Lehrstuhl für Pharmakognosie (Vorstand: Prof. Dr. pharm. G. Rącz),
Medizinisch-Pharmazeutisches Institut, Tirgu Mureș

DIE ENTWICKLUNG DER PHYTOTHERAPIE ZWISCHEN 1880—1980*

G. Rącz, W. Voik

Das Erscheinen und die schnelle Entwicklung der chemischen Industrie hat die tiefgreifendsten Veränderungen der medikamentösen Therapie hervorgerufen. Von der Mitte des 19. Jh. anfangend wurden grundsätzlich neue Arzneimittel eingeführt, mit einer Struktur, die in der Natur nicht vorkommt. Das plötzliche Auftreten von diesen bedeutet einen Umbruch in der jahrtausendealten Entwicklung der Therapie.

Vor 1880 war die Zahl der synthetischen Arzneimittel gering, es wurden vor allem folgende verwendet (in Klammer das Jahr der Einführung

* Vortrag am 16. Weltkongress für Geschichte der Wissenschaft, Bukarest, 26 August—3 September 1981.

in die Therapie): Äthyläther (1846), Chloroform (1847), Nitroglyzerin (1847), Pikrinsäure (1858), Amylnitrit (1859), Choralhydrat (1869), Pyoktanin (1872), Chloräthyl (1873), Bromoform (1873), Salicylsäures Natron (1875).

Gleichzeitig mit der Einführung von synthetischen Arzneimitteln werden aus pflanzlichen Drogen isolierten Wirkstoffe und Präparate in immer grösserem Masstabe angewandt. In der Mehrheit der Fälle werden die Wirkstoffe aus Pflanzenarten entzogen, die seit Jahrhunderten Verwendung fanden. Eigentlich verändert sich nur die Verabreichungsform.

Nach *Bernsmann* (1), welcher die Thematik der im pharmazeutischen Bereich publizierten Referate auswertete, kann man diese Veränderungen folgendermassen ausdrücken: bis 1870 enthalten die Mehrheit der Referate Angaben betreffend pflanzlicher Drogen und die aus ihnen erhaltenen Präparate, sowie anorganische Substanzen; im Zeitraum 1870—1880 vermindert sich die Zahl der pflanzlichen Arzneimittel, die synthetisch erhaltenen organischen Mittel sind schon zu 20 % vorhanden; nach 1880 erhöht sich die Anzahl der eingeführten Synthetika allmählich bis zu 80 %.

Zwischen 1880 und 1890 wurden unter andern folgende synthetische Arzneimittel eingeführt: beta-Naphtol (1881), Paraldehyd (1882), Antipyrin (1884), Salol (1886), Acetanilid (1886), Phenacetin (1887), Guajacol (1887), Dermatal (1890). Diese sind meistens Anästhetika, Schlafmittel, schmerzstillende-, antipyretische und antiseptische Mittel, in den anderen Bereichen der Heilkunde verwendet man weiterhin pflanzliche und anorganische Mittel.

In den folgenden Jahrzehnten bieten die Synthetika allen Bereichen der medikamentösen Therapie neue Möglichkeiten. Die Phytotherapie wird immer mehr als traditionelles Übrigbleibsel betrachtet. Auch die Zahl der verwendeten Pflanzenarten fällt, was in geschichtlicher Perspektive äusserst wichtig ist: diejenigen Pflanzen, deren Wirkung experimentell oder klinisch nicht bewiesen werden kann, verschwinden. Andererseits werden aber neue pflanzliche Wirkstoffe eingeführt: Ergotamin (1921), Lanatosid C (1938), Reserpin (1953), Vinblastin (1961), Vincristin (1963).

Auch im Zeitraum 1950—1960 erscheinen immer neuere Gruppen von synthetischen Arzneimitteln. Die Intensität der Wirkung ist das Hauptkriterium bei der Auswahl: aus sämtlichen neuerzeugten Stoffen wählt man die stärksten. Plötzlich bemerkt man aber das Risiko der medikamentösen Therapie mit Synthetikas. Man beobachtet immer öfter unerwünschte Nebenwirkungen, deren wegen man immer mehr auf die Behandlungsdauer, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen achten muss. Als Folge werden weniger neue Medikamente eingeführt. Im Jahre 1960 (bzw. 1971) wurden in der ganzen Welt 93 (bzw. 90) neue Substanzen eingeführt, 1977 vermindert sich die Zahl auf 65 (4). Heute hat eine von 8000—10.000 synthetischen Substanzen die Chance als Medikament Verwendung zu finden.

Der verlangsamte Rythmus der Einführung von neuen Synthetika ist eine der Ursachen der Festigung der Position von pflanzlichen Wirkstoffen. Nach einer Analyse von *Farnsworth* (2) waren 1973 in den USA 25 % der in der Rezeptur verwendeten Wirkstoffen pflanzlicher Herkunft und

zwar in fallender Reihenfolge: Steroide (zu 95 % aus pflanzlichen Rohstoffen hergestellt), Atropin und Hyoscyamin, Ephedrin und Pseudoephedrin, Reserpin, Digoxin und Digitoxin, Scopolamin, Pilocarpin, Chinin.

Im letzten Jahrzehnt wurde der Phytotherapie wieder eine grössere Bedeutung geschenkt. In der Therapie erscheint eine neue Richtung, die ökologische. Das Medikament können wir als chemischen Faktor betrachten, der sich in die Beziehung Mensch — Biosphäre eingliedert, in zwei diametral entgegengesetzten Richtungen:

a. Das Fehlen einiger natürlicher Stoffe, die jahrtausendlang mit der Nahrung oder als Arzneimittel in den Körper gelangten, kann zu Mangelerscheinungen führen. Wir beziehen uns hier hauptsächlich auf Flavonoide und Terpenoide;

b. Die in der Natur nicht vorkommende Arzneistoffe sind als körperfremde Agenzien zu betrachten, die den Organismus belasten können.

Verfolgt man die Entwicklung im letzten Jahrhundert, kann man die heutige Lage der Phytotherapie folgenderweise charakterisieren:

1. Die Phytotherapie bedeutet eine der heutigen Möglichkeiten der Therapie die in der Mehrheit der medikamentös beeinflussbaren Krankheiten in Betracht gezogen werden kann. Eines der Hauptziele der Phytotherapie ist die Erzeugung von neuen Präparaten für sämtliche Bereiche der Therapie. Die Erfolge, die im letzten Jahrzehnt bei der Behandlung von Geschwüren, Herz- und Kreislaufkrankheiten, Leberschädigungen erhalten wurden, sind vielversprechend.

2. Die pflanzliche Droge wird als Rohmaterial für das industrielle Erzeugnis von einheitlichen Wirkstoffen oder standardisierten Auszügen betrachtet. Ob man das eine oder andere wählt (Einheitliche Substanz oder Komplex von Wirkstoffen) ist neben der therapeutischen Bedeutung auch wirtschaftlich bedingt. Aus pflanzlichen Drogen erhält man heute sämtliche Arzneiformen (die Verwendung als „Heilpflanzentee“ ist von begrenzter Bedeutung). Neben den klassischen Drogen werden heute eine Reihe von Pflanzenteile nicht mehr als solche, bzw. als Aszüge, sondern von Anfang an als industrielles Rohmaterial verwendet. Die Darstellung eines Wirkstoffes aus Pflanzen oder durch Synthese ist ebenfalls wirtschaftlich bedingt.

3. Die pflanzlichen Heilmittel erleichtern die Behandlung in Fällen wo besondere Vorsicht geboten ist: während der Schwangerschaft, in der Pädiatrie, Geriatrie. Der Wert der natürlichen Heilmittel ist in der Behandlung der chronischen Erkrankungen geschätzt, welche mit der Verlängerung der Lebensdauer immer häufiger werden.

4. In der Forschung tritt eine Diskrepanz auf zwischen den botanischen (a), phytochemischen (b) und phytopharmakologischen (c) Kenntnissen. a.) Die Zahl der bekannten Taxa nähert sich dem absoluten Wert. b.) Die Phytochemie hat grosse Fortschritte gemacht: im Zeitraum 1960—1980 hat man in der Mehrheit der Wirkstoffgruppen 3 bis 30 mal mehr Substanzen entdeckt, als die Gesamtzahl bis 1960. c.) Von sämtlichen aus Pflanzen isolierten Inhaltsstoffen sind bis heute nur von 1—2 % ihr biologischer bzw. therapeutischer Wert bekannt.

5. Die Volksmedizin bedeutet weiteraus eine wertvolle Inspirationsmöglichkeit der phytotherapeutischen Forschung. Von ungefähr 100 em-

pirischen Mitteln hat eines die Chance als Medikament Verwendung zu finden. Das Prüfen der vermutlichen pharmakodynamischen Wirkung ist von phytochemischen Analysen gefolgt, zum Unterschied von den synthetischen Arzneimitteln wo man die Wirkung orher strukturell bekannter Substanzen verfolgt. Die Reihenfolge Wirkung-Struktur (im Gegensatz zu Struktur-Wirkung bei anderen Kategorien von Medikamenten) hat uns die Einführung des Begriffs „Pharmakotaxonomie“ als notwendig erscheinen lassen. Die Pharmakotaxonomie der Pflanzen stützt sich auf die Hauptwirkung der Taxa und ist neben der Chemotaxonomie das wichtigste Glied zwischen der Pflanzensystematik und der Phytotherapie (3).

Bibliographie

1. Bernsmann W.: Pharm. Ind. (1968), 30, 471; 2. Farnsworth N. R., Bingel A. S.: in Wagner H., Wolff P. (Ed.) „New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity“. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977; 3. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Józsa J.: Planta Medica (1979), 36, 259; 4. Pharma-Daten. Frankfurt a. M., 1980.



AL IV-LEA SIMPOZION INTERNAȚIONAL CU TEMA BOLILE ORBITEI

Între 30 august — 2 septembrie 1981 s-au desfășurat la Amsterdam lucrările celui de-al IV-lea Simpozion Internațional despre bolile orbitei. La organizarea simpozionului au contribuit o serie de organizații internaționale de specialitate și la lucrările lui au participat peste 600 de oftalmologi, radiologi, neurologi, O.R.L.-iști, chirurși buco-maxilo-faciali etc. Țara noastră a fost reprezentată de prof. dr. N. Zolog (Timișoara) și prof. dr. F. Fodor (Tirgu Mureș).

În prima zi a simpozionului s-a ținut un curs de perfecționare cu concursul specialiștilor din Olanda, R.F.G., S.U.A., cu tema:

- chirurgia orbitei;
- metode de diagnostic în patologia orbitei;
- clinica și tratamentul tumorilor orbitei.

La prima temă au fost prezentate indicațiile terapiei chirurgicale în bolile orbitei, variatele căi de abordare, unele metode speciale de anestezie.

Majoritatea autorilor (Kaneko, Japonia; Unsöld, R.F.G.; Van Slooten, Olanda), pe baza unor materiale vaste, în explorarea chirurgicală a orbitei propun diferite variante ale operației Krönlein. Abordarea transcraniană a orbitei după metoda Dandy este considerată de autori ca o intervenție dificilă și se practică rareori.

Celelalte expuneri s-au referit mai mult la chirurgia pleoapelor și a aparatului lacrimal în raport cu cavitatea orbitei.

În cadrul celei de-a doua teme pe prim plan s-a situat prezentarea experiențelor acumulate prin tomografia computerizată și ultrasonografia orbitei. Tomografia computerizată se aplică pe scară largă în procesele tumorale și netumorale ale conținutului orbital, în traumatismele peretelui osos și în alte afecțiuni. Prin această metodă se poate urmări traiectul nervului optic, modificările peretelui fibros al globului ocular, inflamațiile mușchilor oculari (Trokel, Grove, S.U.A.). Loyd (Anglia) a prezentat imagini tomografice convingătoare privind pătrunderea și extinderea în orbită a proceselor patologice provenite din sinusurile paranasale.

Ultrasonografiei orbitare i-a fost rezervat un spațiu însemnat, iar expunerile au fost făcute de către specialiștii cei mai cunoscuți ai problemei Ossoinig (U.S.A.), Buschmann (R.F.G.), Poujol (Franța). Au fost prezentate indicațiile metodei A și B.

După *Ossoinig* metoda A are avantaje în precizarea localizării. — structurii, — consistenței, — marginii, — mobilității, — vascularizației proceselor patologice orbitare. Metoda B prezintă avantaje de necontestat, în studiul topografiei, delimitării și mobilității neoformațiilor. În patologia orbitară se recomandă utilizarea simultană a celor două metode. Studiile ecografice comparate cu cele obținute prin tomografia computerizată au dovedit indicația și locul ecografiei în depistarea și diferențierea bolilor orbitare tumorale și netumorale. S-au discutat limitele ecografiei și rolul metodei Doppler în diferențierea hemangioamelor de proveniență arterială, capilară și venoasă.

Peeters (Olanda) a demonstrat utilizarea deosebită a angiografiei intracraniene și intraorbitare în afecțiunile orbitei. În cazul fistulelor carotido-cavernoze s-a folosit cu succes metoda Doppler prin care au putut studia condițiile hemodinamice în fistula cavernoasă.

În cadrul temei a III-a a cursului: patologia și tratamentul tumorilor orbitare, au fost prezentate clasificările etiopatologice ale neoformațiilor benigne și maligne din orbită. *Feltkamp* (Olanda) bazându-se pe o serie de cercetări histochemice și electronmicroscopice a precizat criteriile de diagnostic și diagnostic diferențial ale tumorilor limfatice benigne și maligne ale orbitei. Autoarea a descris aspectele imunologice ale pseudotumorilor din orbită. A făcut comparație între histocitele și sistemul HELA, a prezentat o schemă originală privind evoluția imunocitelor.

Tierie (Olanda), prin prezentarea unei scheme de ritmicitate de creștere a tumorilor din orbită explică apariția și evoluția simptomelor clinice. După autor dublarea volumului tumorilor maligne din orbită are loc la 21 de zile de la începutul creșterii și numai tumoarea aceea cauzează o exoftalmie vizibilă care a atins o dimensiunea de 1 cm³. La copii ritmicitatea creșterii este mai rapidă.

Van Heerde (Olanda), în cadrul miosarcomelor deosebește un tip adult și unul juvenil. În cazul tumorilor limfatice folosește termenul de „leziuni limfoproliferative”, cu diferențiere în direcția limfoamelor maligne și proliferațiuni benigne. În diagnosticul histologic al lor propune examinarea: — suspensiei celulare — ex. obișnuită a pieselor histologice — ex. histochemică, — ex. imunologică și cea electronmicroscopică.

Între metodele de prelevare ale materialului *Van Slooten* recomandă: — obținerea celulelor tumorale prin punctie, — biopsia din profunzime și extirparea chirurgicală.

Ca metodă terapeutică cea mai adecvată a fost acceptată cea chirurgicală completă prin radioterapie profundă și energetică în cazul tumorilor epiteliale și chimioterapia în cazul tumorilor limfoide și sarcoame.

Lucrările propriu-zise ale simpozionului, în cele trei zile, s-au desfășurat înainte de masă în ședințe plene, iar după-masă în două secții.

În prima zi la ședința plenară au fost abordate metodele moderne de diagnostic în patologie orbitară. Pe primul plan s-au situat și de această dată ecografia, tomografia computerizată, și angiografia. În cadrul acestei teme *Berlin* (S.U.A.) a prezentat rezultatele obținute printr-un tomograf computerizat perfecționat cu capacitate de rezoluție mare, în studiul rețelei vasculare orbitare. Prin tehnica de mai sus au pus în evidență ramurile principale ale arterei și venei oftalmice și nervii din orbită.

Ludwig și colaboratorii (R.F.G.) au analizat critic rezultatele celor 700 de explorări prin tomografie computerizată și ajung la concluzia că prin metoda de mai sus nu se pot diferenția cu exactitate procesele tumorale benigne de cele maligne din orbită.

Nakamura (Japonia) prezintă proiecția sectorială a tomografiei computerizate prin care se pot pune în evidență modificările cu localizări circumscrise, situate pe suprafețe mici.

Wainstock (S.U.A.) în diagnosticul melanoamelor intraoculare și orbitare a utilizat ultrasunetele în detectarea razelor gama, emise de substanțele radioactive acumulate de melanin.

O sesiune aparte a fost consacrată problemei fracturilor orbitare în special fracturilor „blow out”. Discutând patomecanismul fracturilor peretelui orbitar, *Austerman* (R.F.G.) a demonstrat prin metode experimentale că creșterea presiunii intraorbitare cauzează în primul rând fractura izolată a peretelui intern și celui inferior, astfel în fracturile „blow-out” intervin și alți factori.

Inatomi (Japonia) a calculat și a exprimat în cifre forța necesară pentru a produce o fractură „blow-out”. Analizând cauzele fracturilor „blow-out”, pe primul loc stau loviturile cu mingea de tenis. În acest sens autorul de mai sus deosebește fracturi „blow-out” cauzate de lovituri directe și indirecte prin intermediul globului ocular.

Waddel (Anglia), studiind 100 de cazuri cu fractură „blow-out” amintește ca criteriu de tratament tulburările motilității globului ocular.

Busse (R.F.G.) înșiră și grupează materialele folosite în completarea suprafeței fracturate: astfel vorbește de — materiale biologice (os, cartilagi), — metale (oțel, argint, vanadiu), — materiale ceramice, — materiale polimerizate (acrilat) — teflon. Materialul cel mai bun s-a dovedit a fi teflonul.

Greenberg (S.U.A.) propune folosirea metacrilatului în plastia tuturor fracturilor.

Makino (Japonia), în majoritatea cazurilor favorizează tratamentul conservativ, în primul rând în cazurile în care mușchiul drept inferior și oblicul mic nu sînt prinși de peretele fracturat. Ca medicamente recomandă corticosteroizi, vasodilatatoare și antireumatice.

Krzystkova (Polonia) accentuează rolul oftalmologului în diagnosticul fracturilor „blow-out”, în stabilirea prognozei, în indicația terapeutică și în executarea intervenției. Ca complicația cea mai gravă amintește enoftalmia cu consecințe structurale și funcționale. Recomandă importanța colaborării dintre oftalmolog și chirurgul buco-maxilo-facial

În tratamentul fracturilor zigomaticului *Kroon, Akker* (Olanda) recomandă redresarea anatomică a fracturii, fixarea capetelor cu cleme de metal, iar în caz de lipsă de continuitate completarea ei cu os, cartilagi.

Într-o sesiune separată s-au discutat problemele oftalmologice ale anomaliilor congenitale cu afectarea orbitei. Au fost prezentate diferite clasificări întocmite după variate criterii. În cadrul acestei teme *Bergen* (Olanda) a prezentat o serie de diapozitive referitoare la anatomia descriptivă și funcțională a orbitei, la arhitectura vasculară a orbitei umane.

Anderson (S.U.A.) prin studiul anatomice minuțioase a prezentat structura aponevrozei ridicătorului pleoapei superioare și rolul ei în chirurgia ptozei palpebrale.

O serie de lucrări s-au referit la orbitopatia endocrină, boala lui Graeves: *Wiersinga* (Olanda), *Lawton* (Anglia), *Newman* (S.U.A.) etc. În acest sens au fost relevante aspectele etiopatogenice ale bolii, problemele de diagnostic și diagnostic diferențial cu alte afecțiuni manifestate prin exoftalmie. S-a accentuat necesitatea efectuării cercetărilor de laborator, ecografiei orbitonometriei și repetarea acestora la intervale variate. Mai multe lucrări s-au ocupat cu tratamentul chirurgical al exoftalmiei tiroidiene în primul rând la procedeele de decomprimare, practicate prin diferite metode.

În acest sens a fost accentuată afectarea frecventă a nervului optic în cadrul bolii cu consecințe vizuale grave.

Lucrările care s-au referit la tumorile orbitei au scos la iveală aspectele etiologice variate ale acestora *Lemoine* (Franța), *Spoor* (S.U.A.), la dificultățile de diagnostic ale lor *Garner* (Anglia), *Char* (S.U.A.), *Peeters* (Olanda). Particularitățile histologice ale tumorilor și pseudotumorilor orbitare au fost dezbătute de lucrările lui *Silva* (Mexico), *Herde* (Olanda), *Zolog, Fodor* (România). În privința tratamentului s-a accentuat rolul cunoașterii prealabile a structurii și în consecință aplicarea procedeeului terapeutic cel mai adecvat, *Guberina* (S.U.A.), *Lommatsia* (R.D.G.), *Schipper* (Olanda), *Slooten* (Olanda), *Rootman* (Canada).

În concluziile simpozionului a fost accentuată importanța lărgirii colaborării între diferiți specialiști, extinderea preocupărilor în perfecționarea metodelor de diagnostic și tratament. În vederea asigurării accesibilității la cele mai noi rezultate ale cercetărilor în domeniul orbitei a fost înființată o revistă de specialitate cu titlul „ORBITA”.

Prof. dr. F. Fodor

PROBLEME ACTUALE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT IN TUMORILE MALIGNE

În ziua de 25 noiembrie 1980 a avut loc la Tirgu Mureș Sesiunea științifică cu tema Probleme actuale de diagnostic și tratament în tumorile maligne organizată de Institutul de medicină și farmacie din localitate în colaborare cu Secția de oncologie a Filialei Mureș a U.S.S.M. Au participat aproximativ 150 de persoane, cadre didactice, cercetători, medici de diferite specialități din Tirgu Mureș, Luduș, Reghin, Timrăveni, Cluj-Napoca și alte localități, precum și numeroși studenți.

Programul sesiunii a fost alcătuit spre a discuta manifestările importante ale tumorilor maligne, specialiști cu experiență urmind să prezinte metodele actuale de diagnostic și tratament, cit și perspectivele apropiate de ameliorare. Expunându-se unele probleme teoretice importante ale bolii maligne, s-a insistat însă în special asupra aspectelor practice care permit o mai bună depistare în stadiu cât mai timpuriu și un tratament mai eficient al tumorilor maligne.

Sesiunea a fost deschisă de *prof. I. László*, rectorul I.M.F. Tirgu Mureș care a subliniat importanța problemelor teoretice și mai ales practice legate de diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne.

Prof. Z. Barbu pornind de la realitatea că diagnosticul precoce al cancerului bronhopulmonar a devenit o problemă majoră de organizare sanitară, arată că la ora actuală modalitățile screeningului sint relativ bine puse la punct și există metode satisfăcătoare de confirmare sau infirmare. Există de asemenea metode convenabile de tratament chirurgical al formelor timpurii. Întrucât nu se poate realiza controlul radiografic al întregii populații de 3 ori pe an, acesta trebuie limitat la persoanele cu risc crescut (mari fumători, persoane din atmosferă impurificată, purtători de leziuni bronhopulmonare precanceroase). Este mai ușor de executat examenul citologic al sputei cu metode perfecționate, care trebuie însă confirmat histopatologic. Există și perspective de ameliorare a diagnosticului prin utilizare de trăsori radioactivi sau metode enzimactice și imunologice.

Prof. E. V. Bancu, sintetizând experiența obținută prin tratamentul chirurgical al 210 cazuri de cancer rectal, recomandă extinderea procedeeilor de rezecție. Rezecția pe cale abdominală pură anterioară Dixon este rezervată cazurilor cu tumoare la 10 cm de joncțiunea mucoctanată. Se preferă colostomia de protecție distal de unghiul hepatic, mai ales în anastomoze joase, sutura monplan aplicându-se numai atunci cînd există condiții de securitate. În cazuri particulare se aplică și rezecția abdomino-endoanală Babcock. Se preferă coborîrea colonului transversului după procedeul Toupet; necroza ansei sigmoidiene face necesară coborîrea transversului înainte de infectarea bazinului. Amputația se execută de preferință pe cale abdomino-perineală. Rezultatele depind în primul rînd de vîrsta și starea generală a bolnavilor, mai puțin de tipul de intervenție.

Dr. L. Róna subliniază importanța endoscopiei asociate cu recoltare dirijată de biopsie, executată cu fibrogastroscoap, pentru diagnosticul formelor timpurii de cancer gastric, procedeu cu care, pe 234 de examinări, neconcordanța dintre examenul histopatologic pe material obținut endoscopic sau operator a fost minimă (fals negativ 8%, fals pozitiv 3%). Eficacitatea metodei recomandă utilizarea sa periodică pentru depistarea cancerului gastric timpuriu la persoane cu risc mare (polipi gastrici, atrofie gastrică, anemie Birmer, ulcer gastric, grupa sanguină A II, antecedente familiale pozitive, stomac rezecat) sau la persoane trecute de 50 ani cu acuze epigastrice persistînd peste 10 zile.

Prof. L. Popoviciu, în legătură cu valoarea electroencefalografiei în diagnosticul tumorilor cerebrale, recomandă tomografia axială computerizată, scintigrafia cerebrală, arteriografia cerebrală și electroencefalografia, în special cu montaje speciale și sisteme computerizate. Modificările EEG pot fi produse de tumoarea propriuzisă, dar și de edemul cerebral, interesarea formației reticulate activatoare sau de perturbările lichidiene. În tumorile supratentoriale localizarea poate fi efectuată în 85% din localizările emisferice și 70% din cele bazale. În tumorile de fosă posteroară, anomalii EEG sint mai mari pe regiunile temporale.

Prof. J. Száva, vorbind despre principiile de diagnostic și tratament în tumorile osoase, subliniază predominanța leziunilor mielogene multiple și a metastazelor, ca și supraviețuirea redusă condiționată de gradul ridicat de malignitate a acestor tumori și insuficiența posibilităților terapeutice. Diagnosticul trebuie stabilit prin

examen radiologic, inclusiv arterio- și flebo-osteomiograma și mai ales histologic. Ultimul diagnostic trebuie stabilit corect (anatomopatolog competent, biopsie consistentă; se preferă dacă e posibil biopsia intraoperatorie care evită o eventuală diseminare postoperatorie). Intervenția chirurgicală este recomandată în sarcoamele fibro-condro-osteoblastice radiorezistente și în tumorile gigantocelulare, ca și în formele timpurii de tumori mielogene. Rezultatele depind în mare măsură de stabilizarea corectă a leziunii.

Prof. I. Krepsz tratează problema dificilă a atitudinii terapeutice în cancerul mamar cu metastaze osoase în care unele rezultate se obțin prin combinarea radioterapiei cu citostatice și tratament hormonal, sub rezerva unei selecționări atente a cazurilor în funcție de hormonodependență. Se discută de asemenea utilitatea castrării și a îndepărtării altor glande endocrine.

Prof. C. Boga prezintă problemele principale legate de diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne genitale ale femeii. S-au obținut succese importante în depistarea precoce a cancerului de col uterin, forma predominantă a tumorilor genitale feminine în țara noastră, prin utilizarea screeningului citologic, finalizat prin examinări ginecologice, inclusiv colposcopice și histopatologice. În urma acestei conduite, cancerul de col preclinic a fost diagnosticat de 10 ori mai frecvent în ultimii 5 ani, formele avansate reprezentând doar 7% din cazuri. În contrast cancerul cavității uterine și cancerul ovarian prezintă dificultăți în ce privește diagnosticul timpuriu. Se propune precizarea prin laparoscopie, lavaj peritoneal și examen citologic a naturii oricărei tumori ovariene. Tratamentul chirurgical perfecționat trebuie completat cu radioterapie, chimioterapie și imunoterapie.

Prof. F. Fodor, trecând în revistă discuțiile în legătură cu tumorile retiniene, propune o clasificare originală a acestor tumori, bazată pe studiul a 77 cazuri. Tumorile retiniene se clasifică în retinoblastom nediferențiat, retinoblastom parțial diferențiat (cu tipurile cu rozele adevărate, cu pseudorozele, mixt, angiomasos, epiteliomasos, pigmentat, gliomasos), gliom adevărat (astrocitom, spongioblastom); tumoare a epiteliului pigmentar. Evoluția clinică și tratamentul sînt condiționate de structura microscopică.

Conf. V. Mulfay prezintă noile posibilități de diagnostic timpuriu al cancerului nazofaringian, tumoare cu evoluție îndelungată asimptomatică. Se recomandă, pe lângă rinoscopie posterioară, vizionarea directă cu instrumentul Yankauer sau endoscopia măritoare. Carcinomul rinofaringian, avînd o anumită susceptibilitate genetică și relații etiopatogenice cu virusul Epstein-Barr trebuie diferențiat de alte tumori faringiene cum sînt teratomul, adenomul pleomorf salivar, cordonul, diferite tipuri de limfom malign sau diferite formațiuni chistice, conduita terapeutică variînd cu leziunea.

Conf. D. Nicolescu subliniază interesul actual al tumorilor renale. Din analiza a 50 de cazuri reiese importanța citologiei pe material obținut prin lavaj sau „periere”, ca și a biopsiei renale transvenoase pentru stabilirea diagnosticului; executarea arteriografiei este de asemenea obligatorie. Date suplimentare pot fi obținute prin flebografie (cavografie, spermatoografie) și limfografie. Starea imunologică a bolnavilor se explorează prin reacții de hipersensibilitate întîrziată cu DNCE și determinarea numărului limfocitelor T și B prin tehnici de rozetare. Se urmărește realizarea unei intervenții chirurgicale reductionale care să înlăture cea mai mare parte a țesutului tumoral prin abordare largă anterioară peritoneal sau toraco-abdominal. În funcție de împrejurări, se evită limfadenectomiile largi. Ulterior se aplică polichimioterapie secvențială (în raport cu ciclul celular), radioterapie (cobalt, betatron), hormonoterapie (progestative), imunoterapie (BCG, Levamisol), eventual imunoterapie specifică).

În încheiere, *conf. dr. G. Simu* prezintă posibilitățile și limitele examenului histopatologic în clinică a tumorilor maligne. Acest examen constituie cea mai precisă metodă de diagnostic, fiind din ce în ce mai mult utilizat sub forma biopsiei intraoperatorie, a biopsiei endoscopice sau a puncției biopsie; metodele complementare histoenzimochimice și electronoptice îi cresc sensibilitatea, examinările citologice, inclusiv screeningul, selecționează cazurile. Limitele metodei derivă din recoltarea improprie a materialului (material redus, necrotic, defectuos fixat), urmare uneori a inabordabilității leziunii, lipsei de corespondență între aspectul microscopic și comportarea tumorii, uneor din incompetența specialistului.