

7-III.696

REVISTA MEDICALĂ



L. N. F. Intre-oile
BIBLIOTEC

780-007

1

1984



**COLECTIVUL
de redacție al Revistei medicale:**

Redactor responsabil: prof. dr. László Ioan

Redactori adjuncți: prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian
prof. dr. doc. Maros Tiberiu
dr. Nicolaescu Ioan

Secretari de redacție: conf. dr. Badiu Gheorghe
Szilágyi Ludovic

COLEGIUL DE REDACȚIE:

prof. dr. doc. Barbu Romul-Zeno, dr. Becuș Mirela, prof. dr. Boga Coloman, prof. dr. Cojocaru Aurel, prof. dr. Feszt Gheorghe, prof. dr. Fodor Francisc, prof. dr. Ieremia Lucian, prof. dr. Olosz Egon, prof. dr. Rácz Gabriel, prof. dr. Roșca Gheorghe, conf. dr. ~~Sima Gh.~~

U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 8 5 9 3 *

Biblioteca Centrală

REVISTA MEDICALĂ

PUBLI CAȚIE

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

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

ANUL XXX (1984)

Nr. 1

IANUARIE Iunie

S U M A R

- Șt. Bocskay, Lucia Bereschi, Maria Vămeanu, Rodica P. Moldovan:* Cercetări comparative privind diagnosticul clinic și histomorfologic al pulpitelor la pacienți de diferite vârste 5
- L. Ieremia, Venera Mocanu-Bardac, Z. Ceh:* Considerații clinice aplicative privind caracteristicile și varietatea poziției de intercuspidadă maximă (P.I.M.) 8
- T. N. Maros, L. Rácz, O. Lakatos:* Aspecte biometrice corelative privind contribuția factorului vascular la procesul de adaptare a rinichiului solitar după mononefrectomie la câine 12
- A. Cojocaru, A. Șchiopu, C. Rădulescu, Felicia Dulău, C. Suci, G. Borsai:* Contribuții la studiul disimunoglobulinemiei la parturientele primigeste și multigeste 15
- Gh. Grecu, C. Szűcs, Marieta Grecu, P. Binder, A. Kiss:* Tegretolul în terapia alcoolismului cronic (dezobisnuire) și a complicațiilor sale (predeleir și delir tremens) 20
- B. Așgian:* Complicațiile tardive ale traumatizărilor cranio-cerebrale perinatale 25
- G. Badiu:* Aspecte electroclinice ale crizelor convulsive la etilici 29
- Z. Naftali, C. Pandă, T. Georgescu, A. Boțianu:* Un caz de plastie „prin telescopare” a hepatocoledocului. Procedeu original 33
- D. Nicolescu, R. Boja, V. Oșan, V. Hilma:* Atitudinea noastră diagnostică și terapeutică în ptotza renală 35
- G. Simu, Gh. Vasilescu, A. Fazekas, L. Vojth, Maria Hints, T. Habor:* Aspecte microscopice ale raportului dintre leziunile distrofice, inflamatoare, autoimune și limfomatoase ale glandei tiroide 38
- A. Turcaș, L. Hecser, G. Simu, Șt. Florian:* Decesul matern și ponderea celui prin avort toxico-septic în județul Mureș în ultimii 5 ani 42
- Sebestyen G., Kelemen J., Papp I.:* Placenta increta okozta spontán méhrepedés 47
- I. J. Farkas, Evelyn Farkas:* Mama și copilul în corelație cu distresul familial 52
- R. Deac, M. Liebhart, S. Brădișteanu, E. Făgărășan, V. Bilcă:* The Reconstruction of the Mitral Valve with Stabilized Biologic Tissue in 33 Clinical Cases 59
- M. Sabău, Veronica Avrigeanu, Angela Gliga, L. Bordy, Ileana Arsenescu, Elisabeta Brassai, R. Ghinescu, Gh. Arsenescu:* Aspecte ale ECG și VCG (Frank) la femei sănătoase în funcție de vîrstă 65

T. Georgescu, V. Nistor, C. Crăciun, L. Creangă, F. Nagy, A. Boțianu: Problemele de diagnostic și atitudine terapeutică în colecistopancreatitele acute (C.P.A.)	72
J. Sándor, A. Cintirigă, I. Szmolka, Zs. Benekó, I. Kubanek, J. László, S. Csiki: Rezultate și aprecieri privind rezolvarea chirurgicală a contracturii post-injecționale în extensie a genunchiului la copii	74
Monica Sabău: Sindromul de imunodeficiență dobândită: intervenția probabilă a virusului hepatitei B în producerea sa	77
Martha Adler, C. Rusnac, Olga B. Metz, Judit Bérczes, B. Jeremiás: Cu privire la cazurile de infecție urinară internate în Clinica de pediatrie în perioada 1 ianuarie 1973—31 decembrie 1982	81
L. Fülöp, Klaudia Szánthó, I. Veréph, E. Vajna: Contribuții privind studiul fizico-chimic al fitinatului de aluminiu obținut din tărâța de grâu	85
Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss: Noi posibilități de dozare a unor compuși din grupa benzodiazepinelor	87
Kincses Ajtay Mária, Dudutz Gyöngyi: Gyors módszer fenotiazin származékok meghatározására vizeletből	92



REVISTA MEDICALĂ

PUBLICATION

OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INSTITUTE,
TG.-MUREŞ,

AND OF THE UNION OF THE SOCIETIES OF MEDICAL SCIENCES,
MUREŞ BRANCH, ROMANIA

Editorial Office: Tirgu-Mureş, str. Gh. Marinescu, Nr. 38

Telephone: 1 55 51

VOLUME XXX (1984)

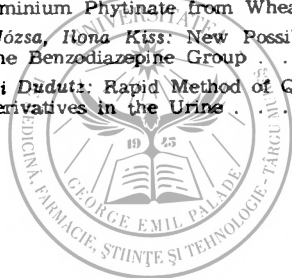
Nr. 1

JANUARY—JUNE

TABLE OF CONTENTS

Şt. Bocskay, Lucia Bereschi, Marta Văneanu, Rodica P. Moldovan: Comparative Researches on the Clinical and Histomorphological Diagnosis of Pul- pitis in Patients of Various Ages	5
L. Ieremia, Venera Mocanu-Bardac, Z. Cseh: Applicative Clinical Considera- tions Regarding the Characteristics and Variety of the Position of Maximal Intercusping (PMI)	8
T. N. Maros, L. Rácz, O. Lakatos: Correlative Biometrical Aspects Regarding the Contribution of the Vascular Structures to the Adaptation Pheno- mena in the Solitary Kidney After Mononephrectomy in Dogs (Note 4)	12
A. Cojocaru, A. Şchiopu, C. Rădulescu, Felicia Dulău, C. Suci, G. Borsai: Contributions to the Study of Dysimmunoglobulinaemia in Primipara and Multipara	15
Gh. Grecu, P. Binder, K. Szűcs, A. Kiss, Marieta Grecu-Căreianu: Tegretol in Treating Chronic Alcoholism (Disaccustoming) and Its Complications (Predelirium and Delirium Tremens)	20
B. Aşgian: Tardive Complications in Perinatal Cranio-cerebral Traumatism	25
Gh. Badiu: Electro-clinical Aspects of Alcoholic Seizures	29
Z. Naftali, C. Pană, A. Boţianu: A New Case of Plastic Surgery by "Telescopic" Method on the Hepato-choledochus. An original Procedure	33
D. Nicolescu, R. Boja, V. Oşan, V. Hilma: Our Diagnostical and Therapeutical Attitude in Renal Ptosis	35
G. Simu, Gh. Vasilescu, A. Fazekas, L. Vojth, Maria Hints, T. Habor: Micro- scopic Aspects of the Relationship Between Inflammatory, Autotimmune and Lymphomatous Dystrophic Lesions of the Thyroid Gland	38
A. Turcaş, L. Hecser, G. Simu, Şt. Florian: Maternal Death and Death Rate Due to Toxic-septic Abortion in the Mureş District During the Last 5 Years	42
G. Sebestyén, J. Kelemen, I. Papp: Spontaneous Rupture of the Uterus by Placenta Increta	47

<i>E. I. Farkas, Evelyn Farkas: Mother, Child in Correlation with Familial and Working-place Distress</i>	52
<i>R. Deac, M. Liebhart, S. Brădișteanu, E. Făgărășan, V. Bilca: The Reconstruction of the Mitral Valve with Stabilized Biologic Tissue in 33 Clinical Cases</i>	59
<i>M. Sabău, Veronica Avrigeanu, Angela Gliga, L. Bardy, Ileana Arsenescu, Elisabeta Brassai, R. Ghinescu, Gh. Arsenescu: Orthogonal Frank ECG and VCG in Normal Women</i>	65
<i>T. Georgescu, V. Nistor, C. Crăciun, L. Creangă, F. Nagy, A. Boțianu: Diagnostic Issues and Therapeutical Attitude in Acute Cholecysto-pancreatitis Cases (ACP)</i>	72
<i>J. Sándor, A. Cintirigă, I. Szmolka, Zs. Benkő, I. Kubanek, J. László, S. Csiki: Results and Appreciations Regarding the Surgical Solution of the Contraction in Extension in the Knee of Children After Injection</i>	74
<i>Măria Kincses-Ajtay, Gyöngyi Dudutz: Rapid Method of Quantitative Assay of titis B Virus in Its Formation</i>	77
<i>Martha Adler, C. Runac, Olga Metz, Judith Bérczes, B. Jeremiás: Cases of Urinary Infections Hospitalized at the Clinic of Paediatrics, Tîrgu-Mureș, Between 1. Jan. 1973 and 31 Dec. 1982</i>	81
<i>I. Fülöp, Klaudia Szánthó, I. Veréph, E. Vajna: Contributions to the Physico-chemical Study of Aluminium Phytinate from Wheat Bran</i>	85
<i>Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss: New Possibilities of Assaying Some Compounds of the Benzodiazepine Group</i>	87
<i>Măria Kincses-Ajtay, Gyöngyi Dudutz: Rapid Method of Quantitative Assay of Some Phenothiazine Derivatives in the Urine</i>	92



CERCETĂRI COMPARATIVE PRIVIND DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI HISTOMORFOLOGIC AL PULPITELOR LA PACIENȚI DE DIFERITE VİRSTE

Șt. Bocskay, Lucia Bereschi, Marta Vămeanu, Rădica P. Moldovan

Patologia cariei complicate este în mare măsură dominată de fenomenele inflamației pulpare, deci de diferitele forme de pulpite.

Datorită simptomatologiei clinice alarmante pentru pacienți, intervențiile stomatologice în aceste cazuri sînt de urgență deci și diagnosticul prompt și corect primește o mare importanță.

Cercetările comparative clinice și histopatologice efectuate de *Thoma, Horstia, Künzel, Holz, Greeth* — dar pe un număr destul de redus de cazuri — au dus la concluzia că există o neconcordanță între aceste diagnostice.

Tocmai rezultatele acestor cercetări au determinat orientarea specialiștilor spre o clasificare terapeutică (*Seltzer, Bender, Baume, Lorenzetti*) — în defavoarea clasificărilor histopatologice. Această conjunctură a determinat și mărirea interesului pentru o obiectivizare a diagnosticului clinic (*Baume, Prader*).

Pînă în prezent nu am găsit date comparative între grupele de vîrste și afecțiunile pulpare, ceea ce ne-a determinat să abordăm astfel această problemă, cu atît mai mult cu cît criteriul fundamental în păstrarea vitalității pulpei lezate este plasticitatea organului pulpar, dependentă de vîrsta pacientului.

Material și metodă

Bazîndu-ne pe observațiile lui *Boros* și *Zerlotti* am evaluat rezultatele, comparînd diagnosticul clinic cu cel histopatologic la două grupe de indivizi efectuînd gruparea subiecților după criterii de vîrstă. Pentru evaluarea statistică a datelor obținute am comparat 220 de dinți proveniți de la indivizi între vîrsta de 12—30 ani și 250 de dinți proveniți de la indivizi peste vîrsta de 30 de ani.

La alegerea celor 470 de dinți ne-am bazat în primul rînd pe criterii de vîrstă și pe simptomele clinice caracteristice, lăsînd la o parte acei dinți la care nu s-a putut stabili un diagnostic clinic nici cel puțin aproximativ, datele culese în cursul anamnezei și examenului clinic nefiînd tipice.

Am comparat diagnosticul clinic cu starea histopatologică pulpară în următoarele stadii inflamatoare:

- hiperemie;
- pulpită seroasă parțială;
- pulpită seroasă totală;
- pulpită purulentă;
- pulpită cronică.

Diagnosticul clinic s-a bazat pe criteriile clasice prezentate în majoritatea tratatelor de specialitate (Baba, Häupl, Nass, Seltzer).

Scopul observațiilor clinice a fost stabilirea prin mijloace clinice a unui diagnostic care să reflecte cât mai exact starea țesutului pulpar. Cercetările au fost orientate în primul rând spre observația dacă vârsta pacientului și implicit caracterele biologice ale pulpei legate de vîrstă pot influența concordanța dintre diagnosticul clinic și cel histopatologic fără a repeta multiplele examinări bine cunoscute din literatura de specialitate, cu rezultate deseori contradictorii.

Diagnosticul clinic s-a bazat pe datele subiective relatate de pacient și datele obiective furnizate de un examen clinic obiectiv amănunțit.

Datele subiective consemnate în foaia de observație s-au referit la:

- istoricul odontalgiei;
- caracterul;
- intensitatea, durata durerii;
- orarul odontalgiei.

Examenul obiectiv a cuprins date referitoare la:

- caria dentară (profundimea cavității carioase, consistența dentinei cariote, localizarea cariei, obturațiile existente);
- testul percutoric;
- testul termic;
- testul electric;
- examenul radiografic.

După stabilirea diagnosticului clinic am recurs la îndepărtarea dintelui în cauză, sub anestezie cu xilină 2% cu sau fără adrenalină. După extracție dinții au fost introduși în soluție fixatoare Lilly după care au fost demineralizați în EDTA, incluși și secționați la 5—7 microni. Diagnosticul histopatologic a fost stabilit cu ajutorul colorației HE.

Tabloul histopatologic al inflamației pulpare este polimorf. Același dinte poate să prezinte faze diferite ale inflamației pulpare. Din acest motiv pentru stabilirea diagnosticului histopatologic am luat în considerare modificările tisulare cele mai grave.

Rezultate

Identitatea de diagnostic exprimată în procentaj a fost semnificativ mai mare la categoria de vîrstă între 12—30 ani decît la cea peste 30 de ani. O diferență remarcabilă se observă în cazul diagnosticului de pulpită seroasă parțială și totală cît și în cazul pulpitelor purulente.

Cu aproximație rezultatele concordante s-au apropiat la cele două categorii de vîrstă în hiperemie și pulpită cronică. Se remarcă procentajul scăzut al concordanței între diagnosticul clinic și histopatologic în cazul hiperemiei. La subiecții tineri, în cazul pulpitelor acute (seroase și purulente) aceasta a atins un procentaj ridicat în jur de 70% în comparație cu celelalte forme inflamatorii, acestea fiind de aproximativ 50%.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Diagnosticul clinic	Nr. dinților examinați		Diagnosticul histopatologic				Concordanța între diagnosticul clinic și histopatologic în %	
	ani 12—30	ani peste 30	ani 12—30		ani peste 30		12—30 ani	peste 30 ani
			+	—	+	—		
hiperemie	14	23	4	10	5	18	28,5	21,7
pulpită seroasă parțială	10	33	7	3	14	19	70,0	42,4
pulpită seroasă totală	94	38	65	29	10	28	68,6	26,3
pulpită purulentă	75	80	52	23	41	39	69,3	51,2
pulpită cronică	24	71	11	13	25	46	45,8	36,7
	3	5	gangrena				med. tot. în %	
Total	220	250					56,4	35,6

+ = diagnosticul clinic concordant cu cel histopatologic.

— = neconcordanța între diagnosticul clinic și cel histopatologic.

Discuții și concluzii

Posibilitatea stabilirii unui diagnostic clinic concordant în mai mare măsură cu cel histopatologic în cazul pulpitelor acute la vîrstă tînă ră se poate explica prin reacții de răspuns tipice, proprii fenomenelor exsudative în aceste afecțiuni pulpare.

Modificările regresive survenite în țesutul pulpar după o anumită vîrstă imprimă simptomatologiei subiective și obiective un aspect mai puțin caracteristic, mai atenuat. Această atenuare este dată de micșorarea camerei pulpare prin depunere de săruri minerale amorfe sau sub forma dentinei secundare și terțiare.

Pe de altă parte este bine cunoscut faptul că durerea pulpară este exacerbată o dată cu creșterea tensiunii intratisulare, proprii inflamației acute.

În procesele cronice — caracteristice pulpei indivizilor mai în vîrstă fenomenele exsudative sînt mai reduse, astfel durerea pulpară avînd o valoare incertă ca element de diagnostic.

Bibliografie

1. Baume L. Y., Fiore-Donno G.: Zahnärztl. Welt (1967), 68, 448; 2. Bocskay St., Ecaterina Gottlieb: Revista medicală (1968), 14, 179; 3. Gafar M., Andreescu C., Iliescu A.: Stomatologie (1975), 22, 161; 4. Gafar M., Andreescu C., Iliescu A.: Stomatologie (1977), 24, 81; 5. Iliescu A., Vasilescu N., Vasilescu I.: Stomatologie (1979), 26, 241; 6. Lorenzetti M. A.: Méd. et Hyg. (1967), 25, 1003; 7. Seltzer S., Bender I. B.: The Dental pulp. I. B. Lippincott, Philadelphia, 1965.

Sosit la redacție: 8 martie 1984

COMPARATIVE RESEARCHES ON THE CLINICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PULPITIS IN PATIENTS OF VARIOUS AGES

The special literature contains a lot of data on comparative studies regarding the histopathological diagnosis of pulpal inflammations. Thus, the researches of the following authors are well-known: BAUME, GREETH, HARNDT, SELTZER, who have pointed out the difficulties of establishing the clinically and histomorphologically concordant diagnosis.

The authors have compared the clinical diagnosis with the histomorphological one in 470 extracted teeth including them in two groups according to age. In the first group comprising teeth extracted from individuals aged 12—30 years, they have found a significantly higher concordance (56.4%) between the clinical and histomorphological diagnoses, whereas in the second group of teeth extracted in the age of over 30 years the percentage was 35.6%.

Clinica de Protetică Dentară (cond.: prof. dr. L. Ieremia, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureș

CONSIDERAȚII CLINICE APLICATIVE PRIVIND CARACTERISTICILE ȘI VARIETATEA POZIȚIEI DE INTERCUSPIDARE MAXIMĂ (P.I.M.)

L. Ieremia, Venera Mocanu-Bardac, Z. Cseh

Este cunoscut faptul că sub acțiunea contracției simetrice a mușchilor ridicători ai mandibulei se produce — în mod voluntar, sau involuntar printr-o mișcare automatizată, reflexă — închiderea cavității bucale și instalarea unei intercuspидări ocluzale.

În cazul în care unitățile odontoparodontale sînt întregre și nu prezintă anomalii de poziție, va exista un maximum de contacte dento-dentare punctiforme (stopuri ocluzale), egale în intensitate și repartizate judicios pe toți dinții cuspidaiți (9). O asemenea situație în care rapoartele dentare de angrenare sînt armonioase ca urmare a congruenței între cuspidii de sprijin și fosele antagoniste poartă denumirea de „intercuspидare maximă“ (I. M.).

Din punct de vedere biomecanic importanța acesteia este deosebită din următoarele considerente (5):

1. Asigură stabilitatea mandibulei față de maxilar în toate direcțiile (cele 3 planuri spațiale: vertical, sagital și transversal), prin însăși existența contactelor ocluzale simultane și uniform repartizate de-a lungul arcadelor.

2. Permite contracția simetrică, egală și maximă a mușchilor ridicători ai mandibulei.

3. Forțele de presiune fiind orientate în axul dinților sînt lipsite de nocivitate, constituind, totodată, un stimul funcțional pentru țesuturile de susținere ale acestora.

4. Anulează și compensează componentele orizontale ale presiunilor ocluzale declanșate la nivelul pantelor cuspidiene (în condițiile unei morfologii întregi a dinților) prin mecanisme de echilibrare la care participă cuspidii de sprijin (cei V. la mandibulă și cei P. la maxilar) precum și fosetele antagoniste (nișe masticatorii, fosete centrale, distale) prin forma lor caracteristică.

După *Ene* (6) — I. M. nu trebuie să fie considerată a priori ca poziție diagnostică, deoarece raportul dintre mandibulă, baza craniului, maxilar — poate să îmbrace cel puțin 3 situații clinice diferite și anume: de „point centric”, de „long centric” și de ocluzie miocentrică.

A) Coincidența perfectă a I. M. cu R. C. („point centric”) este apreciată de gnatologi ca fiind „ideală” deoarece oferă o stabilitate optimă mandibulei față de maxilar. Se regăsesc în această situație cunoscutele 4 semne ale unei ocluzii normale: semnul dentar (cu cei 7 parametri ocluzologici ai săi), semnul osteoarticular, cel neuromuscular și semnul faringolindular (3).

O asemenea situație este rar întâlnită la denția naturală (în 12% din cazuri). Se realizează cu precădere la protezele totale.

B) În cazul unei ocluzii funcționale, 88% dintre subiecți prezintă o lipsă de coincidență între I. M. și R. C., condiții mandibulare fiind ușor excentrice. La o astfel de poziție de angrenare interdentară se ajunge ca urmare a libertății de mișcare a mandibulei din poziția de R. C. în cea de I. M. situată puțin anterior (pînă la 1,25 sau chiar 1,50 mm la adulți și 0,85 mm la copii) pe o traiectorie sagitală („long centric”).

Ene (6) desemnează acest tip de angrenare sub denumirea simplă de „I. M.”

Pentru a diferenția, însă, poziția fiziologică amintită de o I. M. instalată în cadrul unei ocluzii patologice, noi considerăm oportună utilizarea termenilor de: „I. M. neimpusă”, sau „I. M. habituală neimpusă”.

Notăm faptul că, volumul virfurilor cuspidilor de sprijin este în aceste cazuri mai mic decît fosetele antagoniste cu care vin în contact, și că poziția de I. M. este, în general, ușor de reperat, pacienții regăsind-o, de obicei, spontan, fără dificultate.

C) Cea de a 3-a situație clinică încadrată tot în sfera „normalului” se caracterizează, ca și cea precedentă, printr-o lipsă de coincidență între I. M. și R. C. (condiții mandibulare fiind poziționați și în acest caz puțin anterior — cu 0,1 — 0,2 mm); în schimb I. M. corespunde poziției miocentrice a mandibulei în cadrul căreia reflexul de asigurare a angrenării interdentare are loc în condițiile unei contracții echilibrate a mușchilor ridicători, la o dimensiune verticală ocluzală optimă. Această ocluzie denumită de *Jankelson* (7) „miocentrică” s-ar situa undeva în zona „long centricului”, în orice caz mai aproape de R. C. (6).

Din punct de vedere fiziologic după *Jeanmonod* (8) nu contează dacă I. M. coincide sau nu cu R. C. atîta timp cît există o concordanță între

intercuspidare, funcția mușchilor și cea a A. T. M. (ca în diferitele situații amintite), permițând astfel ca ocluzia să fie stabilă și stimulantă pentru variatele structuri anatomice ale componentelor A. D. M.

În ceea ce privește poziția mandibulei care stabilește angrenarea maximă a dinților, ea trebuie să fie mediană, menținând D.V.O.

Autori ca *Brenman* și *Amsterdam* (2), *Jankelson* (7), *Valentin* și *Morin* (9, 10) consideră că I.M. are un rol și în poziționarea capului, favorizând astfel în mod normal informații compatibile cu cele care provin de la alte elemente cum sînt: canalele semicirculare din urechea internă, organele vizuale și receptorii feței.

Ca urmare a asigurării unei contracții simultane, simetrice și egale a mușchilor ridicători ai mandibulei în timpul I.M. în absența contactelor premature ocluzale, după *Barrelle* (1) această stare de tonus ajută mult la prezența unui echilibru al grupelor musculare proprii coloanei vertebrale, contribuind astfel la menținerea posturii individului.

Majoritatea specialiștilor gnatologi susțin că în I.M. există variante de contacte ocluzale atît cu număr, formă, cit și ca repartizare. Astfel, după *Ricketz* (citat de nr. 6) într-o ocluzie normală ar trebui să existe 30 de stopuri ocluzale centrice pe fiecare arcadă, iar în absența molarilor de mînte numai 24.

În condițiile apariției dezorganizării ocluziei cauzată de către factorii de risc multipli disfuncționali, se produce o modificare a intercuspidării dinților. În asemenea situații informațiile provenite de la toți receptorii (mai ales cei odontoparodontali) prin intermediul conexiunilor existente între centrii subcorticali și cei corticali, sesizează scoarța cerebrală care este nevoită să ia atitudine printr-o „reprogramare” a mișcărilor mandibulare. Scopul este tendința de anihilare a impactelor ocluzoarticulare apărute, de tipul contactelor premature și a interferențelor ocluzale ce constituie spini traumatizanti, stresanti pentru întreg ansamblul Ap.D.M. O asemenea acțiune de adaptare și autoapărare necesită un timp îndelungat și se face în mod incoștient prin intermediul mișcărilor mandibulare compensatorii, de corectare a modificărilor survenite la nivelul arca-delor dentare. Asistăm chiar la unele „sacrificii”, ca de exemplu: abraziunea accentuată a unor dinți în tendința de a desființa prin uzură o obturație în supraocluzie etc.

După *Ene* (6) cînd I.M. se face (datorită unor cauze bine definite, de obicei obstacole ocluzale) într-o poziție excentrică, forțată, denumirea adecvată ar fi cea de „ocluzie sau intercuspidare de necesitate” (sau de conveniență), — nomenclatură cu care sîntem de acord, pîrindu-ni-se clară, sugestivă.

În continuare, se propune ca denumirea de „ocluzie de obișnuință” (habituală) să fie rezervată cazurilor în care, după ani de zile, poziția de ocluzie deviată de la normal nu a dat naștere la fenomene patologice, ci, dimpotrivă, țesuturile Ap.D.M. s-au restructurat funcțional.

În ceea ce ne privește, pentru a evita confuziile, am sugera denumirea de „intercuspidare de necesitate (sau impusă) compensată” (existînd, așa cum bine se știe, și ocluzii de necesitate decompensate, după cum sînt și ocluzii de obișnuință neimpuse: poziția de I.M. în cadrul long-centricului).

În unele situații, mijloacele de protecție ale Ap.D.M. nu conduc, așa după cum spuneam, la un echilibru ocluzoarticular, ele devenind responsabile de apariția unor parafuncții hipercompensatorii, așa cum este, de exemplu, bruxismul (4). În asemenea situații, în prezența unei ocluzii patologice (de cele mai multe ori de natură iatrogenă) nu este suficient un examen clinic efectuat rapid. Iată de ce diagnosticul se stabilește deseori târziu, atunci când bolnavul se plînge de acuze care au devenit spectaculoase. Pentru considerentele amintite, autorul francez *Jeanmonod* (8) face și el o distincție între ocluzie de necesitate echilibrată (compensată — cum am denumit-o noi) și o alta, tot de necesitate, însă dezechilibrată (decompensată). Aceasta din urmă se manifestă prin existența unuia sau mai multor semne de suferință obiective, parodontale, musculare, articulare. Pentru a stabili dacă pacientul este un traumatizat ocluzal este insuficientă o examinare (clinică sau pe modele de studiu) a rapoartelor dento-dentare numai în I.M., impunându-se și necesitatea unui control în R.C., în propulsie și în mișcările de lateralitate. Este necesară, totodată, depistarea tulburărilor patologice prezente la nivelul complexului parodontal, al celui neuromuscular și al A.T.M. Handicapații traumatizați ocluzal adeseori sint alterați psihic din cauză că diagnosticul etiologic al perturbărilor pe care le au nu a fost întotdeauna precizat în cadrul consultațiilor solicitate în diferite servicii medicale, ei rămînînd singuri cu suferințele lor ce pot ajunge la un grad greu de tolerat. Medicul stomatolog are datoria de a depista precoce orice modificare morfo-patologică la nivelul compartimentelor Ap.D.M. și să intervină cu promptitudine pentru înlăturarea anumitor factori de risc disfuncționali, în deosebi a impactelor ocluzoarticulare, care pot fi „mascate“ de aspectul aparent normal, echilibrat al unei I.M. impuse.

Numai după efectuarea prealabilă a unei ajustări ocluzale corecte se va putea executa, în anumite cazuri, terapia protetică necesară, capabilă să favorizeze funcția tuturor mușchilor mobilizatori ai mandibulei, în armonie cu intercuspidarea dinților, — întregul proces al cinematicii mandibulare decurgînd (după expresia lui *Drum*, 4) în condițiile menționate, similar „unei pilotări automate a unui avion“.

Bibliografie

1. *Barelle J.*: Dynamique des occlusion. Ed. J. Prêlat, Paris, 1974;
2. *Brenman H. J.*, *Amsterdam M.*: Dent. Prog. (1963), 4, 43;
3. *Costea E.*: Raționamentul medical în practica stomatologică. Ed. medicală. București 1970;
4. *Drum W.*: Parafunctions et Processus d'Autodestruction. Une conception nouvelle de la parodontose. Ed. J. Prêlat, Paris, 1971;
5. *Dumitrescu St.*, *Coca I.*: Stomatologia (1980), 28, 1, 25;
6. *Ene L.*, *Constantin I.*, *Sava D.*: Stomatologia (1978), 25, 1, 15;
7. *Jankelson B.*: J. Amer. Dent. Ass. (1955), 50, 664;
8. *Jeanmonod A.*: Cah. de Prothèse (1978), 22, 105;
9. *Valentin C. M.*, *Morin F.*: Cah. de Prothèse (1982), 38, 101;
10. *Valentin C.M.*, *Morin F.*: Cah. de Prothèse (1982), 38, 119.

Sosit la redacție: 8 februarie 1984

APPLICATIVE CLINICAL CONSIDERATIONS REGARDING THE CHARACTERISTICS AND VARIETY OF THE POSITION OF MAXIMAL INTERCUSPING (PMI)

The authors underline the biomechanical importance of the position of maximal intercusping (PMI) and the possibility of making its exigent analysis in order to get an early detection of certain dysfunctional risk factors for the dento-maxillary apparatus (DMA) of a type of specific occluso-articular impacts of a traumatogenic occlusion, — obstacles that may be "masked" by the seemingly normal, equilibrated aspect of an emergency MI.

The PMI variety, which may be in centric relation (CR), relation of unimposed habituation, relation of emergency, (imposed) with compensated or decompensated charater, raises particular problems of application both as for occlusion analysis and therapy in traumatogenic occlusion.

Disciplina de anatomie (cond. prof. dr. T. Maros, doctor docent, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

**ASPECTE BIOMETRICE CORELATIVE PRIVIND CONTRIBUȚIA FACTORULUI VASCULAR LA PROCESUL DE ADAPTARE A RINICHIULUI SOLITAR DUPĂ MONONEFRECTOMIE LA CIINE.
(NOTA IV)**

T. N. Maros, L. Răcz, O. Lakatos

Cercetările noastre anterioare au scos în evidență o serie de relații macroscopice și submacroscopice, care atestă participarea diferitelor structuri renale la așa-numita „reprofilare compensatorie“ a rinichiului solitar după mononefrectomie la ciine și șobolan (T. N. Maros și colab., 1983; T. G. Maros și colab., 1982). În lucrarea de față prezentăm aspectele legate de caracteristicile reacției ramurilor arteriale mijlocii și mici din rinichi în perioada 3—18 luni după nefrectomia dreaptă la ciine.

Material și metodă

La 12 ciini (6 masculi, 6 femele) am efectuat nefrectomie dreaptă în condiții de asepsie chirurgicală. Rinichiul extirpat a servit ca etalon de comparație la măsurătorile făcute pe rinichiul sting (reprofilat) cu o metodă, ce constă din confecționarea unor mulaje vasculare de PVC și determinări biometrice pe ecran cu ajutorul unui instrument (curbimetru) construit de noi. Volumul glomerular s-a calculat cu ecuația $V = \frac{4}{3}\pi a \cdot b^2$ (a = jumătate din axul lung, b = jumătate din axul scurt al corpului elipsoidal, cu care se compară glomerulul renal).

Rezultate

Pe baza măsurării unui număr de 1000 de artere interlobulare (A—IL) am clasificat aceste vase în următoarele trei categorii normale, ținând cont de lungimea lor: (1) A—IL scurte (2,15—3,50 mm); (2) A—IL medii (3,70—5,70 mm); (3) A—IL lungi (5,80—7,15 mm). La acest grup (martor) nu s-au putut pune în evidență A—IL mai lungi decît 7,15 mm și nici vase cu traiect flexuos.

Măsurătorile efectuate pe același număr de A—IL provenind din rinichiul reprofilați (la 141 și 562 zile după nefrectomie) evidențiază prezența unei a patra categorii de A—IL „foarte lungi“, care depășesc lungimea maximă la martori (avînd 7,25—8,00 mm lungime). În tabelul nr. 1 redăm valorile procentuale ale categoriilor de A—IL înregistrate la patru rinichi martori și la trei rinichi hipertrofiați („reprofilați“).

Tabelul nr. 1

	Artere interlobulare %				
	scurte	medii	lungi	f. lungi	tortuoase
RINCHIUL DREPT (normal)	18,95	70,58	9,80	∅	∅
	15,21	82,60	2,17	∅	∅
	21,79	67,94	10,25	∅	∅
	13,13	84,84	2,02	∅	∅
RINCHIUL STING (hipertrofiat)	2,01	47,65	37,58	12,75	22,14
	3,78	51,23	53,48	12,50	36,41
	2,41	51,52	36,40	9,66	42,85

Comparînd media valorilor obținute la rinichiul martori cu cea înregistrată la rinichiul „reprofilat“, se constată că la aceștia din urmă scade semnificativ proporția A—IL scurte (de la 17,27% la 2,73%) și crește semnificativ numărul A—IL lungi (de la 6,06% la 35,82%). A—IL foarte lungi apar într-un procent mediu de 11,64%, iar A—IL cu traiect șerpuitor în proporție de 33,80% (față de 0% la martori).

În tabelul nr. 2 redăm valorile volumetrice calculate pe 245 de glomeruli mediocorticali, provenind din rinichiul hipertrofiat al unui ciine sacrificat la 562 zile după nefrectomia dreaptă. Ca etalon de comparație am utilizat datele publicate de *Palkovits și Zolnai* (1963) referitoare la mărimea glomerulilor renali normali la om.

Din tabelul nr. 2 rezultă că în rinichiul „reprofilat“ 46,52% din glomerulii măsurați depășesc limita superioară a volumului glomerular obișnuit la om, iar 1,22% se încadrează în categoria așa-numitelor „glomeruli giganti“ (cu volum > 500 000 μ³).

Tabelul nr. 2

Categoriile volumetriche de glomeruli renali (microni ³)	număr absolut	%	observații
sub 100 000	9	3,67	
105 000 — 235 000	55	22,44	
240 000 — 295 000	67	27,34	valori considerate de Palkovits și Zolnai ca limita superioară și inferioară a volumului glomerular la om
300 000 — 395 000	79	32,24	
400 000 — 495 000	32	13,06	glomeruli ce depășesc limita superioară la om, total 114 (= 46,52%)
500 000 — 575 000	3	1,22	

Discuții

După *Bulger, Cronin și Dobyan* (1979) rinichiul canin este foarte asemănător celui uman, fapt ce ne îndreptățește să presupunem că și sub raportul fenomenelor vasculare adaptative ar exista trăsături comune între cele două specii. Din cercetările de față rezultă că segmentul preglomerular și glomerular al arterelor renale participă activ la procesul de „reprofilare“ a rinichiului solitar după mononefrectomie, fapt ce se oglindește pregnant prin indicatorii cantitativi urmăriți de noi. Nefrectomia modifică proporția arterelor interlobulare, determinând creșterea lor în lungime, modificând traiectul lor ușor arcuit, aproape rectiliniu. Apariția unor grupuri de A—IL cu configurație în „candelabru“, puternic arcuite și cu un curs șerpuitor, cuprinzând o rază largă de distribuție, vine în sprijinul ideii că nefrectomia determină o reasezare în spațiu a unităților vasculoparenchimatoase „conice“ din rinichi, descrise de noi în altă lucrare (*T. G. Maros și colab., 1982*). Termenul de „reprofilare“ ni se pare mai indicat decât cel de „hipertrofie“ compensatorie, deoarece creșterea în greutate a rinichiului restant s-a manifestat în experimentele noastre numai la câinii tineri. De altfel, așa-zisul „rinichi mut“, hiporeactiv sau areactiv, este o realitate ce se confirmă și în condițiile medicinei umane, la donatorii de rinichi după depășirea vârstei tinere (*Ogden, 1967; Heide-man și Rosenbaum, 1970*). Aceasta nu exclude însă manifestarea unui răspuns adaptativ din partea arborelui vascular intrarenal din rinichiul solitar, a cărei rație de filtrare urinară crește întotdeauna, probabil datorită unei adaptări vasculare (*Spitzer și Brandis, 1974*), demonstrată experimental prin cercetările de față.

Bibliografie

1. *Bulger R. E., Cronin R. E., Dobyas D. C.*: Anat. Rec. (1979), 194, 41; 2. *Heideman H. D., Rosenbaum H. D.*: Radiology (1970), 94, 599; 3. *Maros T. G., Maros T. N., Rácz L., Lakatos O., Tordai Z.*: Rev. roum. Morphol. Embryol. (1982), 28, 121; 4. *Maros T. N., Maros T. G., Susan Scherfer, Rácz L., Lakatos O.*: Rev. roum. Morphol. Embryol. (1983), 29, 75; 5. *Ogden D. A.*: Ann. Int. Med. (1967), 67, 998; 6. *Palkovits M., Zolnai B.*: Zschi. wiss. Mikr. mikrosk. Technik (1963), 65, 342; 7. *Spitzer A., Brandis M.*: J. Clin. Invest. (1974), 53, 279.

Sosit la redacție: 4 iunie 1983

T. N. Maros, L. Rácz, O. Lakatos

CORRELATIVE BIOMERICAL ASPECTS REGARDING THE CONTRIBUTION OF THE VASCULAR STRUCTURES TO THE ADAPTION PHENOMENA IN THE SOLITARY KIDNEY AFTER MONONEPHECTOMY IN DOGS (Note 4)

The length of the interlobular arteries (IL-A) and the volume of the renal glomeruli were determined on PVC casts obtained from the left (hypertrophied) kidneys of 12 mongrels killed at different periods of time (from 3 to 18 months) after nephrectomy. The rate of the short and medium IL-A decreases significantly as compared to the normal kidneys. The ratio of long IL-A increases from 6.06% (normal values) to 35.82%. Very long IL-A occur on average in 11.64% and 33.80% of all IL-A show a tortuous course. 46.52% of the renal glomeruli surpass the upper limits of the normal human glomeruli, 1.22% of them being "giant" glomeruli. The qualitative changes of the vessels correspond to the displacements of the renal "conical" vasculoparenchymatous units. Our investigations confirm that the preglomerular and glomerular segments of the renal arteries participate actively in the compensatory „re-adjustment“ of the kidney after nephrectomy.

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină) a I.M.F. și Clinica de Obstetrică și Ginecologie nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Rădulescu, doctor în medicină) din Tirgu-Mureș

CONTRIBUȚII LA STUDIUL DISIMUNOGLOBULINEMIILOR LA PARTURIENȚELE PRIMIGESTE ȘI MULTIGESTE

A. Cojocaru, A. Șchiopu, C. Rădulescu, Felicia Dulău, C. Suci, G. Borsai*

Fenomen fiziologic, gestația implică importante modificări funcționale și metabolice, expresie a adaptării organismului matern la noile condiții impuse de sarcină: scăderea proteinemiei totale, a albuminelor

*) Autorii mulțumesc cordial pentru sprijinul acordat la elaborarea lucrării prof. dr. Boga Kálmán șeful Clinicii de Obstetrică și Ginecologie nr. 1 Tirgu-Mureș.
Asistența tehnică: Păcurar Laura și Oancea Floarea.

și gamaglobulinelor plasmatice, creșterea alfa- și betaglobulinelor serice precum și a lipidemiei totale, intensificarea secreției de aldosteron și ADH cu mărirea retenției hidrosaline și a volumului plasmatic, reprezintă numai un eșantion al modificărilor adaptative induse de sarcină (Musa și colab., 1967; Teodorescu—Exarcu și colab., 1977).

Țesuturile feto-placentare dispunând de antigene de histocompatibilitate diferite de ale mamei, reprezintă de fapt o veritabilă alogrefă transplantată în organismul matern, tolerată timp relativ îndelungat. Datele privind interacțiunea dintre reacțiile de rejet și de facilitare, interrelațiile dintre macrofage și limfocite, cooperarea dintre celulele T_h respectiv T_h și celulele B, tind să ofere baze experimentale pentru explicarea toleranței imunitare față de alogrefa feto-placentară (Taussig, 1974; Tai Yon Hu și colab., 1974).

Trofoblastul, asupra imunogenicității căruia nu există dubii (Douthwaite și Urbach, 1971; Botev și colab., 1982), deși in vivo nu manifestă proprietăți nocive (Behrman și colab., 1974), în anumite condiții induce formarea de anticorpi antitrofoblastici, responsabili după Morin și colab., (1975) de moartea intrauterină a fătului. Injecția la animale gravide a anticorpilor antitrofoblastici din clasa IgG provoacă avort (Beer și colab., 1972).

Transferul transplacentar al imunoglobulinelor materne a fost confirmat pentru IgG₂, care spre deosebire de IgA și IgM străbat fără dificultăți „bariera” placentară. În cazul sensibilizării materne experimentale, fixarea anticorpilor citotoxici pe celulele țintă fetale nu provoacă efecte nocive, sarcina continuând să rămână și astăzi un „paradox imunologic”.

Intrucât clone diferite de limfocite sînt implicate în sinteza diverselor izotipuri (Park și Good, 1974) iar problema transferului diaplacentar al variatelor fracțiuni de imunoglobuline (Pecht și Eisen, 1983) rămîne deschisă, în lucrarea de față ne-am propus studiul modificărilor serice ale imunoglobulinelor A, G și M la primigeste și multigeste cu intenția de a stabili pentru început, incidența acestora precum și existența eventualelor disimunoglobulinemii la cazurile studiate.

Material și metodă

Cercetările s-au făcut pe 353 de persoane: 220 parturiente dintre care 46,8% primigeste iar 53,2% multigeste și 133 donatori de sînge. S-au dozat imunoglobulinele serice prin metoda imunodifuziunii radiale (Mancini și colab., 1965) utilizînd un ser standard preparat de noi (Cojocaru și colab., 1977), și controlat cu un standard Behring. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul „t” al lui Student combinat cu studiul sensibilității și specificității oferit de posibilitățile de calcul prin teoria mulțumirilor și diagrame Venn (Olosz și colab., 1977).

Rezultate și discuții

Limitele concentrației imunoglobulinelor la donatorii sănătoși investigați exprimate în mg/100 ml ser ($\bar{x} \pm 2\sigma$) sînt, comparativ cu da-

tele Institutului Behring și ale lui *Uffelman* și colab., (1970, citat de 3), următoarele:

Imunoglobuline	Laboratorul de fiziopatologie	Behring	Uffelman
IgA	210 ± 52	270 ± 180	210 ± 44
IgG	1250 ± 135	1300 ± 500	1148 ± 195
IgM	125 ± 52	170 ± 110	102 ± 30

Incidența disimunoglobulinemiilor la primigeste a fost de 63%, la restul primigestelor (37%) concentrația serică a imunoglobulinelor fiind în limite normale. La multigeste disimunoglobulinemiile sînt prezente în 52,3% din cazuri, incidența disgamaglobulinemiilor fiind așadar mai frecventă cu aproximativ 10% la primigeste față de multigeste.

Repartizarea cazurilor de disgamaglobulinemie în funcție de tipul de disimunoglobulinemie și numărul sarcinilor este prezentată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1
Tipurile de disimunoglobulinemie la parturiente

Tipul de disimunoglobulinemie	Concentrația serică a imunoglobulinelor			Total parturiente	Primi-geste	Multi-geste	Observații
	IgA	IgG	IgM				
—	n	n	n	94	38	56	1)
I	↓	n	↓	—	—	—	—
II	↓	↓	↑	—	—	—	—
II A	↓	↓	n	26	17	9	—
III	n	↓	n	19	9	10	—
IV	↓	n	n	—	—	—	—
IV C	↓	n	↑	—	—	—	—
V	n	n	↓	20	11	9	—
V A	n	n	↑	26	11	15	—
VI	n	n	n	—	—	—	2)
VII	↑	↓	↓	—	—	—	—
Alte tipuri	variabilă			35	17	18	—

1) Imunoglobuline în limite normale.

2) Sinteza normală de imunoglobuline nefuncționale.

Probabilitățile calculate care exprimă relația dintre disimunoglobulinemia diagnosticată și numărul gestațiilor sînt prezentate în tabelul nr. 2: pe liniile orizontale, cifrele superioare indică probabilitatea de apartenență a cazurilor, în funcție de numărul gestațiilor, la tipul respectiv de disimunoglobulinemie (coeficientul de specificitate φ); pe coloanele verticale, cifrele inferioare de la fiecare linie indică probabilitatea de apartenență a disimunoglobulinemiilor la grupele de parturiente investigate (coeficientul de sensibilitate η).

Tabelul nr. 2

Relația dintre disimunoglobulinemiile diagnosticate și numărul gestațiilor

Tipul de disimunoglobulinemie	Primigeste		Multigeste		Observații
	φ	η	φ	η	
—	0,404	0,369	0,596	0,479	1)
II A	0,654	0,165	0,346	0,077	—
III	0,474	0,087	0,526	0,085	—
V	0,550	0,107	0,450	0,077	—
V A	0,423	0,107	0,577	0,128	—
Alte tipuri	0,486	0,165	0,514	0,154	—

1) Imunoglobuline în limite normale. Explicații în text.

Nu am întilnit pe lotul observat de parturiente tipurile I, II, IV, IV C și VII de disimunoglobulinemie. În schimb, pe lângă tipurile III și V întilnite în cazuistica noastră și menționate în literatura de specialitate, am identificat două tipuri noi pe care le-am denumit II A și V A. E de reținut că în lumina datelor actuale privind structura și funcția imunoglobulinelor, luînd în considerare clasificările moderne care fac apel la noțiunile de izotip, clasă, subclasă, tip, subtip, subgrupă, alotip și idiotip (Urbain și Cazenave, 1980; Mesrobianu și colab. 1978), analiza combinatorie arată că numărul variantelor de disimunoglobulinemie este imens.

Studiind repartitia disimunoglobulinemiilor pe cele două loturi de parturiente se constată că tipurile II A ($\varphi=0,654$) și V ($\varphi=0,550$) coincid mai frecvent cu sarcina la primigeste decît la multigeste ($\varphi=0,346$ și respectiv $\varphi=0,450$), diferențele fiind nete mai ales la tipul II A. Disimunoglobulinemiile III și V A sînt mai frecvente la multigeste, ultimele avînd o incidență cu 15,4% mai mare.

Analizînd variațiile coeficientului de sensibilitate constatăm că tipul

II A este o disgamaglobulinemie cu un coeficient mai mare de sensibilitate pentru primigeste ($\eta=0,165$), decît pentru multigeste ($\eta=0,077$). Pentru restul disimunoglobulinemiilor există o repartizare aproape uniformă a acestora la parturientele investigate.

În ceea ce privește tipul VI de disimunoglobulinemie e posibil ca unele din parturientele cu valori normale ale imunoglobulinelor să aparțină la acest tip, dar o atare aserțiune ar necesita confirmări experimentale ale caracterului nefuncțional al acestor imunoglobuline.

Studiul variațiilor serice ale izotipurilor materne prezintă interes nu numai pentru stabilirea tipului de disimunoglobulinemie dar și pentru estimarea funcției placentei (Briese și Straube, 1983), a statusului imun al gravidei, precum și pentru o mai bună înțelegere a corelațiilor imunologice maternο-fetale (Amino și colab., 1978; Tatra și colab., 1974; Briese și colab., 1983).

Concluzii

1. Dozarea imunoglobulinelor serice la 353 subiecți sănătoși dintre care 220 parturiente relevă prezența disgamaglobulinemiilor la 57,3% din totalul parturientelor investigate.

2. Se constată o frecvență mai mare a disimunoglobulinemiilor la primigeste (63%), față de multigeste (52,3%).

3. În raport cu tipurile clasice cunoscute din literatura de specialitate de disimunoglobulinemie se constată prezența a două tipuri noi notate cu II A și V A.

4. La primigeste există o incidență crescută a disimunoglobulinemiei de tipul II A și o repartiție relativ uniformă a celorlalte tipuri decelate.

5. Incidența mai mare a disimunoglobulinemiei de tipul V A și o frecvență relativ crescută a celorlalte tipuri la multigeste sugerează modificări ale „statusului imun” consecutive adaptării organismului la condiția biologică creată de sarcinile repetate.

Bibliografie

1. Amino N., Tanizawa O., Myai K., Tanaka F., Hayashi C., Kawashima M., Ichihara K.: *Obstet. and Gynecol.* (1978), 52, 415; 2. Beer A. E., Billingham R. E., Yong S. L.: *J. exp. Med.* (1972), 135, 1117; 3. Behringwerke A. G.: Partigen Immunodiffusionsplatten, Frankfurt am Main, 1974; 4. Behrman S. J., Yoshida T., Amano Y., Paine P.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* (1974), 118, 616; 5. Berceanu St., Păunescu E.: *Biologia și patologia imunității*, Ed. Acad. R.S. România, București, 1981; 6. Botev B., Kehayov I., Kyurkchiev S.: 5th European Immunology Meeting, Abstracts, Istanbul, 1982, 250; 7. Briese V., Straube W.: *Zbl. Gynäkol.* (1983 a), 105, 1319; 8. Briese V., Straube W.: *Zbl. Gynäkol.* (1983 b), 105, 977; 9. Briese V., Straube W., Brock J., Stark K. H., Lorenz U.: *Zbl. Gynäkol.* (1983), 105, 907; 10. Cojocaru A., Șchiopu A., Voloc N.: *Rev. med.* (1977), 23, 106; 11. Douthwaiter R. M., Urbach G. I.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* (1971), 109, 1023; 12. Mancini G., Carbonara A. O., Herman J. F.: *Immunochemistry* (1935), 2, 235; 13. Mesrobian L., Ghiculescu V., Toma C.: *Lección de imunologie*, vol. I—III, Lit. Acad. Șt. Med., București, 1978.

curești, 1978; 14. *Morin P., Tescher M., Alcalay D., Coquin C., Engelmann P.*: J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (1975), 4, 883; 15. *Musa B. U., Doe R. P., Seal U.S.*: J. clin. Endocr. (1967), 27, 1463; 16. *Olosz E., Voloc N., Monoki Șt.*: Rev. med. (1977), 23, 21; 17. *Park B. H., Good R. A.*: Principles of Modern Immunobiology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974; 18. *Pecht I., Eisen H. N.*: Conformation and biological activity of antibody molecules, 5th International Congress of Immunology, Kyoto, 1983, W-101; 19. *Tai Yon Hu, Waksman B. H., Treffers P. H.*: J. exp. Med. (1974), 139, 13; 20. *Tatra G., Gruber W., Breitenecker G.*: Arch. Gynäkol. (1974), 217, 113; 21. *Taussig M. J.*: Nature (1974), 248, 236; 22. *Teodorescu—Ed. med. București, 1977*; 23. *Urbain J., Cazenave P. A.*: Idiotype, allotype and network regulation, in: 4th International Congress of Immunology, Abstracts, Paris, 1980, 2.1.01—2.6.12.

Sosit la redacție: 16 februarie 1984.

A. Cojocaru, A. Ștchipu, C. Rădulescu, Felicia Dulău, C. Suci, G. Borsai

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF DYSIMMUNOGLOBULINAEMIA IN PRIMIPARA AND MULTIPARA

The authors have studied the distribution of dysimmunoglobulinaemia in primipara and multipara. The assay of serum immunoglobulins in 353 healthy women, of whom 220 being parturients, revealed the presence of dysgammaglobulinaemia in 57.3% of all the parturients investigated. They found a higher frequency of dysimmunoglobulinaemia in primipara (63%) as compared with multipara (52.3%). As against the classical types known from the literature on dysimmunoglobulinaemia, they pointed out the presence of two new types designated with II A and V A. In primipara there is high incidence of dysimmunoglobulinaemia of type II A, and the distribution of other types revealed is comparatively uniform. The higher incidence of dysimmunoglobulinaemia of type V A and a relatively high frequency of the other types in multipara suggest some modifications of the "immune state" due to the adaptation of the biological condition brought about by repeated pregnancies.

Clinica de Psihiatrie (cond.: prof. dr. Gh. Grecu, doctor în medicină)
din Tirgu-Mureș

TEGRETOLUL ÎN TERAPIA ALCOOLISMULUI CRONIC (DEZOBIȘNUIRE) ȘI A COMPLICAȚIILOR SALE (PREDELIR ȘI DELIR TREMENS)

Gh. Grecu, C. Szűcs, Marieta Grecu, P. Binder, A. Kiss

Un fenomen social negativ în plină extindere îl constituie consumul exagerat de băuturi alcoolice, la care apelează diferite categorii de oameni. Necunoscut de profani, cunoscut — dar subestimat de alții — este faptul

că alcoolul nu are decît inițial o acțiune stimulatorie, euforizantă și anxio-litică, urmînd apoi, la scurt timp după ingerare, o puternică acțiune deprimantă asupra S. N. C. Să ne fie cu iertare, dar însăși marele HORATIU prin calitățile atribuite vinului: „Ce minuni face vinul? El scoate la iveală secretele, justifică și confirmă speranțele noastre; îi dă încredere lașului pentru bătaie; eliberează mintea îngîndurată de povara ei; inspiră în artă. Pe cine nu l-a făcut elocvent și vesel un pahar!? Pe cine nu l-a scăpat și nu l-a eliberat de sărăcia stîmjenitoare!?” nu servește deloc la popularizarea efectelor nefaste generate de băuturile alcoolice. Dar aceste fenomene psihice, secundare ingestiei de băuturi alcoolice sînt determinate de inhibarea sau deprimarea cortexului și o dată cu ea a funcțiilor psihice superioare (intelectuale, de autocontrol și autostăpînire), realizînd în același timp o eliberare necontrolată a centrilor nervoși inferiori, ceea ce constituie de fapt o „stimulare aparentă“.

Alcoolul produce încetinirea ritmurilor traseelor electroencefalografice. La pacienții ce abuzează în mod cronic de băuturi alcoolice și care din această cauză ajung frecvent la diferite tablouri psihopatologice acompaniate chiar de crize epileptiforme, se constată o incidență crescută a grafoelementelor de tip comițial. Tocmai datorită deprimării corticale și a posibilității de coborîre a pragului convulsivant sau de activare a unor focare epileptice potențiale, alcoolul este capabil să inducă crize epileptice chiar la subiecții în a căror antecedente nu s-au întîlnit asemenea manifestări. Iată și motivul pentru care trebuie recomandată evitarea strictă a consumului de băuturi alcoolice la cei cu focare epileptogene. Se poate deci deduce faptul că între consumul de alcool și apariția crizelor convulsivante există deseori o corelație de care trebuie să ținem cont atît în terapia de dezobișnuire, cît și a complicațiilor psihotice ale alcoolismului cronic, complicații pe care le întîlnim atît de frecvent în practica psihiatrică.

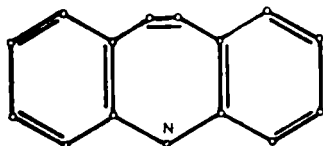
Existența acestor corelații a fost semnalată de: *Amark* (1), *Etzler* (7), *Lereboullet* (9), *Marchand* (12) și *Tchicaloff* (18), dintre care *Lereboullet* a relevat prezența crizelor epileptiforme la 16% din bolnavii spitalizați pentru dezobișnuire, iar *Victor* (19, 20) la 30% din bolnavii cu delir tremens, la care uneori crizele se pot transforma chiar într-un status epilepticus. Mai recent, *Ballenger* (2), *Brune* (6), *Lishman* (10) și *Yassa* (22) afirmă că aceste crize epileptice, precedate și însoțite de accentuate tulburări neurovegetative apar la minimum 15% din cazurile cu predelir sau delir tremens.

Crize epileptiforme am întîlnit și noi într-un procentaj de 14% în delirul tremens și 7% în perioadele de abstenență la bolnavii spitalizați pentru dezobișnuire. În aceste cazuri în producerea crizelor epileptice intervin probabil unele tulburări metabolice, hidroelectrolitice sau și unele focare epileptice latente pînă în perioada intervenției alcoolului ca factor favorizant și declanșator precum și reactivarea unor factori predispozanți spre asemenea fenomene. Crizele epileptiforme legate de consumul de alcool au un mecanism patogenetic complex, dar încă neelucidat. Mulți autori consideră că ele sînt generate în primul rînd de scăderea pragului convulsivant al S. N. C. Aceste crize care pot preceda instalarea complicațiilor psihotice ale alcoolismului, pot constitui uneori doar semne ale abstenenței, apărute la cîteva zile de la întreruperea ingestiei de băuturi

alcoolice, realizată fie în condiții de spitalizare pentru dezobișnuire, fie în alte situații în care subiectul, din diferite motive, nu poate sau nu dorește să apeleze la alcool.

Observând incidența destul de ridicată a crizelor epileptiforme, întilnită la bolnavii alcoolici la care s-a demonstrat deja existența unui prag convulsivant scăzut, s-a preconizat încă cu câțiva ani în urmă administrarea unor preparate anticonvulsivante, cu rezultate bune. *Brune* (6) a publicat o serie de rezultate bune obținute prin administrarea Carbamazepinei la acești bolnavi.

Carbamazepina, a cărei denumire chimică: 5-Carbamyl—5H-dibenzol (b.f) azepin, este o substanță triciclică cu o puternică acțiune anticonvulsivantă, ușor psihotropă și analgezică, fiind o bună echilibratoare a dispoziției. Ea contribuie la ameliorarea psihică, în special a fenomenologiei depresive întilnită atât de frecvent în epilepsii (3, 4, 8, 11, 14, 15, 21 și 22).



CO-NH₃

Observațiile lui *Brune* (6), referitoare la creșterea excitabilității și a labilității pragului convulsivant al S.N.C. sub acțiunea consumului de alcool sau în perioada de abinență, sînt în plină concordanță cu cercetările cantitative ale lui *Mc Quarrie* și *Fingl* (13). Ultimii autori au semnalat faptul că o dată cu creșterea ingestiei de alcool se întilnește la început o ridicare de circa 5 ori a pragului convulsivant, în timp ce paralel cu diminuarea alcoolemiei o scădere accentuată a acestui prag, favorizînd astfel apariția crizelor epileptiforme.

Pornind atît de la calitățile Tegretoului, cît și de la rezultatele pozitive semnalate de numeroși autori (2—9, 11, 13, 17, 19—22), considerăm că introducerea acestui preparat în terapia predelirului, delirului tremens și a dezintoxicării alcoolice, precum și urmărirea eficacității ei este motivată.

Material și metodă

În scopul reducerii incidenței crizelor epileptiforme și a ameliorării stării psihoafective și somatice, începînd cu anul 1970, la un număr de 66 bolnavi internați cu predelir sau delir tremens, și la 54 pentru dezobișnuire, am trecut la administrarea Tegretolului (Carbamazepinei) în doze medii de 600 mg/zi, administrate în 3 prize. După 10 zile doza s-a redus treptat în așa fel încît după alte 15—20 zile preparatul a fost scos din terapia bolnavilor. Menționăm că în funcție de starea psihosomatică, gravă sau mai puțin gravă, am apelat și la alte preparate ca de pildă: cardio-tonice, antibiotice, hipnotice, vitamine, Stricină 1 sau 2 la mie, mecopar, crelinzin, la care în ultima perioadă am mai adăugat: Propranolol, Calciu, Aspatofort, Pyramem. Medicația s-a administrat de obicei pe cale orală sau sub formă injectabilă și mai rar în soluții prefuzabile, fără a administra alte antiepileptice. O dată cu depășirea perioadelor critice, dozele și însăși combinațiile medicamentoase erau reduse la minimum, apelînd în schimb la psihoterapie individualizată sau de grup, în vederea unei recuperări familiale și profesionale cît mai durabile și cît mai rapide.

Rezultate și discuții

Semnalăm faptul că din cei 120 bolnavi, cărora le-a fost administrat Tegretol, majoritatea erau bărbați, adică 77⁰/₀(92) și numai 23⁰/₀ femei. Limitele de vîrstă pentru ambele sexe sînt cuprinse între 22 și 65 ani. Repartizarea bolnavilor în raport cu tablourile psihopatologice prezente la internare ne-a dat un procentaj de: 47⁰/₀ pentru cei cu delir tremens, 23⁰/₀ pentru cei cu predelir tremens și 30⁰/₀ pentru cei ce s-au internat în scopul efectuării unei cure de dezobișnuire. Din totalul bolnavilor, 26⁰/₀ se aflau la primul lor delir tremens, 9⁰/₀ la al doilea, 7⁰/₀ la al treilea și 5⁰/₀ la al patrulea, iar intervalele dintre aceste delire s-au limitat în medie la doi ani. Limitele de durată a excesului de băuturi alcoolice, la bolnavii studiați, sînt cuprinse între 2 ani pentru cei tineri și 20 de ani pentru cei aflați peste decada a 4-a de viață. Referitor la băuturile preferate 63⁰/₀ au apelat la băuturi concentrate (țuică, coniac, whisky, vodcă, lichioruri), 30⁰/₀ la vin și 7⁰/₀ la bere. De obicei majoritatea bolnavilor (70⁰/₀) nu s-au rezumat numai la băuturile alcoolice preferate ci consumau de toate.

Instalarea stării predelirante sau delirante însoțită și de o bogată simptomatologie neurovegetativă, a fost precedată în 11⁰/₀ din cazuri de crize epileptiforme, crize care o dată cu instalarea și evoluția delirului tremens au ajuns la o incidență de 16⁰/₀. Crizele epileptiforme au agravat și mai mult starea somatopsihică a bolnavilor respectivi, favorizînd uneori instalarea unor simptome korsakoviene tranzitorii.

De remarcat faptul că 7⁰/₀ din bolnavii care s-au internat pentru efectuarea curei de dezobișnuire de băuturi alcoolice, au prezentat anterior spitalizării crize epileptiforme; aceste accese au speriat atît antiurajul cît și pe cei în cauză, solicitînd astfel internarea și dealcoolizarea. Acest fenomen constituie un punct de plecare și de sprijin eficient în psihoterapia rațională și familială, cu mari șanși de izbîndă în vederea renunțării definitive la consumul de băuturi alcoolice.

Din observațiile noastre rezultă că prin ridicarea pragului convulsivant, Tegretolul are o eficiență bună, reducînd sau înlăturînd apariția crizelor epileptiforme, iar prin acțiunea sa psihotropă de influență pozitivă a dispoziției, de obicei trist-morocănos-axioasă, contribuie și la ameliorarea globală a fenomenologiei psihopatologice și somatice caracteristice predelirului sau delirului tremens. Aceleași efecte le are Tegretolul și în perioada terapiei de dezobișnuire. La majoritatea bolnavilor ce au prezentat crize epileptiforme, investigațiile electroencefalografice au evidențiat unele anomalii paroxistice: un ritm alfa slab reprezentat, bufeuri de unde lente ample, localizate sau difuze și mai rar complexe de vîrf 3 c/s. Aceste anomalii după 10—15 zile de la administrarea a 3 comprimate de 200 mg Tegretol pe zi, în cele mai multe cazuri au dispărut, iar în celelalte s-au redus foarte mult.

Episoadele psihotico-onirice s-au dizolvat, în medie, pe parcursul a 3 zile, cînd conștiința a devenit lucidă și eficientă în privința adaptării armonioase a bolnavului la condițiile de mediu. Legat de confuzia onirică trebuie să semnalăm faptul că în primele 2—3 zile s-au estompat și dispărut treptat halucinațiile, iluziile și delirul profesional, clarificîndu-se în același timp și conștiința (în primul rînd a EU-lui și apoi rapid a non-Eu-lui).

Făcînd o analiză comparativă a stării somatice existente la internare, cu cea de la externare, am constatat o creștere ponderală de 5 kg (în medie) la 75% din bolnavi, probele de disproteinemie s-au ameliorat, iar tulburările cardiocirculatorii și neurovegetative s-au ameliorat și ele la toți bolnavii. Pe lîngă cele de mai sus, cu toate efectele pozitive, evidențiem și faptul că la 9 dintre bolnavi am întîlnit unele fenomene secundare, din care amintim: inapetența, grețuri, cefalee, somnolență, iar la 3 bolnavi: erupții cutanate, fenomene care pe măsura reducerii dozei, au dispărut.

Concluzii

Cercetarea eficienței Tegretolului s-a efectuat asupra unui număr de 120 bolnavi internați în clinică cu predelir, delir tremens sau pentru de-alcoolizare, bolnavi care într-o proporție de 22% au prezentat (anterior internării sau în timpul internării) crize epileptiforme. Reducerea incidenței crizelor epileptiforme se realizează prin acțiunea eficientă a preparatului de a ridica pragul convulsivant pe care abuzul de băuturi alcoolice îl denivelase, facilitînd astfel chiar în perioadele de abinență apariția frecventă a manifestărilor convulsivante.

Concomitent cu acțiunea antiepileptică, Tegretolul mai are și efecte psihotrope de ameliorare și echilibrare a dispoziției și a altor funcții psihice și motorii ajungîndu-se astfel după un interval de 10—12 zile la un echilibru psihomotor și vegetativ la peste 88% din bolnavii internați. În urma acestor observații, putem aprecia în mod pozitiv eficacitatea terapeutică a Tegretolului (Carbamazepinei) în tratarea complicațiilor alcoolismului, în special în cele în care apar și crize epileptiforme.

Bibliografie

1. *Amark C.*: A study in Alcoholism. Munksgaard, Copenhagen, 1951;
2. *Ballenger C.J., Post M. R.*: Am. J. Psychiat. (1980), 137, 282;
3. *Ban A. T.*: Psychopharmacology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1969;
4. *Blom S.*: Arch. Neurol. (Chicago), 1963, 9, 285;
5. *Erkki R., Laila M.*: Acta Psychiat. Scand. (1981), 64, 254;
6. *Brune F.*: Nervenarzt (1966), 37, 415;
7. *Etzler E.*: Arzneimittel-Forsch. (1969), 19, 988;
8. *Lehmann H. E., Ban T. A.*: Clin. Pharmacol. (1968), 3, 231;
9. *Lereboullet J.*: Rev. Prat. (1964), 14, 4, 449;
10. *Lishman A. W.*: Organic Psychiatry, Blackwell Sci. Publ., London, 1978;
11. *Lutz E. G.*: Dis. Nerv. Syst. (1966), 27, 600;
12. *Marchand L.*: Maladies mentales, Legrand, Paris, 1939;
13. *Mcquarrie D. C., Fingl E.*: Pharmacol. (1958), 124, 264;
14. *Predescu V.*: Terapia psihotropă, Ed. medicală, București, 1968;
15. *Predescu V.*: Psihiatrie, Ed. medicală, București, 1976;
16. *Pynnönen S., Sillanpää M., Frey H.*: Epilepsia (1976), 17, 67;
17. *Ruth F.*: Am. J. Psychiat. (1967), 123, 7, 769;
18. *Tchicaloff M., Pennetti F.*: Schweiz. med. Wschr. (1963), 93, 1664;
19. *Victor M., Adams R. D.*: The effect of alcohol on the nervous system. Williams & Wilkins, Baltimore, 1953;
20. *Victor M.*: Psychosomatic med. (1966), 28, 636;
21. *Wisser S.*: Fortschr. Neurol. Psychiat., (1965), 33, 349;
22. *Yassa R.*: Psychiat. J. Univ. Ottawa (1982), 7, 4, 252.

Sosit la redacție: 1 iulie 1983

TEGRETOL IN TREATING CHRONIC ALCOHOLISM (DISACCUSTOMING) AND ITS COMPLICATIONS (PREDELIRIUM AND DELIRIUM TREMENS)

From 1970 to 1982, Tegretol (Carbamazepine) administration had good results in 120 patients hospitalized for disaccustoming and for various complications of chronic alcoholism (predelirium and delirium tremens). Most of these patients showed epileptiform fit, too. The administration of this preparation during the first 10 days was being carried out in 3 doses (200 mg each), then reducing it gradually so that after the other 10—15 days the preparation was removed from the therapy of the patients.

The good results obtained in 88%, the cases enable us to affirm that Tegretol administration in these conditions is very useful and effective, contributing at the same time not only to the reduction and elimination of the convulsant manifestations but also to the equilibration of affective disposition.

We think that the preparation may be used in preventing epileptiform fits, too, in the patients who drink heavily, finally getting into various units of psychiatry.

Clinica de Neurologie (cond.: prof. dr. L. Popoviciu, doctor-docent) din Tîrgu-Mureş

COMPLICAȚIILE TARDIVE ALE TRAUMATIZĂRILOR CRANIO-CEREBRALE PERINATALE

B. Așgian

Se știe că factorii etiologici prenatali, intranatali și postnatali determină apariția de suferințe ale sistemului nervos central. Numeroși asemenea factori etiologici condiționează apariția manifestărilor clinice prin efectul lor traumatic, direct sau indirect, asupra structurilor cerebrale. Lucrarea noastră se referă la 1 844 bolnavi cu vârsta pînă la 16 ani, internați în serviciul de neurologie infantilă al Clinicii Neurologice din Tg.-Mureș în perioada 1974—1982. Părinții acestor copii au fost interogați amănunțit asupra evenimentelor pre-, intra și postnatale, determinîndu-se cît mai exact posibil survenirea factorilor etiologici cu caracter traumatic, care au intervenit în aceste perioade.

Rezultate și discuții

1. Din totalul de 1 844 copii internați în clinică pentru suferințe neurologice, un număr de 765, adică 41,47%, au prezentat în antecedentele lor perinatale factori etiologici cu acțiune traumatică directă sau indirectă asupra structurilor cerebrale. Factorii traumatici constatați de noi în cazuistica studiată au fost:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| a. Naștere dificilă | 195 cazuri (25,4%) |
| b. Asfixie albastră | 119 cazuri (15,5%) |
| c. Naștere prematură | 77 cazuri (10,1%) |

d. Naștere prelungită	59 cazuri (7,7 ⁰ %)
e. Naștere supraponderală	58 cazuri (7,6 ⁰ %)
f. Traumatisme obstetricale cu hematoame subdurale sau hemoragii meningocerebrale	51 cazuri (6,7 ⁰ %)
g. Reanimare după naștere	49 cazuri (6,4 ⁰ %)
h. Sarcină patologică, cu sau fără traumatisme abdominale	42 cazuri (5,5 ⁰ %)
i. Patologie a cordonului ombilical	36 cazuri (4,7 ⁰ %)
j. Naștere precipitată	33 cazuri (4,3 ⁰ %)
k. Primipare cu vîrsta peste 32 ani	31 cazuri (4,1 ⁰ %)
l. Operație cezariană	25 cazuri (3,3 ⁰ %)
m. Izomunizare RhD	22 cazuri (2,9 ⁰ %)
n. Icter neonatal grav cu exsangvinotransfuzie	17 cazuri (2,2 ⁰ %)
o. Icter neonatal accentuat	8 cazuri (1,1 ⁰ %)

Prin urmare, cei mai frecvenți factori traumatici au fost nașterile dificile, asfixiile albastre, nașterile premature, nașterile prelungite și cele supraponderale, cu alte cuvinte majoritatea cauzelor traumatice de lezare cerebrală infantilă, fac parte din grupul factorilor *intranatali*, fapt ce corespunde cu datele din literatura de specialitate *Bernard și colab., 1972; Combes și colab., 1975; Connel, 1979; Diamant, 1979; Ey și colab., 1974; Geormăneanu, 1978; Michaux, 1967; Pavel, 1973; Roumeau-Rouquette, 1975; Ruscus și Popescu, 1975*).

2. În numeroase cazuri factorul etiologic depistat a fost unic: 544 cazuri reprezentînd 81,1⁰% din totalul cazurilor de encefalopatie sechelară infantilă prin cauze traumatice. La restul de 221 cazuri, reprezentînd 28,9⁰% s-au depistat asociații de doi sau mai mulți factori. Cele mai frecvente concomitențe patologice au fost: naștere dificilă asociată cu naștere prematură, naștere dificilă asociată cu asfixie albastră, naștere dificilă asociată cu naștere prelungită și naștere subponderală asociată cu naștere prematură. În orice caz, se poate afirma că cu cît factorii etiologici perinatale traumatici sînt mai numeroși, cu atît prognosticul copilului este mai grav.

3. După cum am arătat la Reuniunea româno—bulgară de la Poiana Brașov din 1981, procentajul bolnavilor internați pentru manifestări paroxistice este mult mai mare la copiii față de adulți. După cum se vede mai jos, copiii internați în clinică pentru manifestări paroxistice în perioa-

Numărul total bolnavi internați 1974—1982	Adulți: 18 785		Copii: 1 844	
	Manifestări paroxistice	Alte boli	Manifestări paroxistice	Alte boli
20 629	1 952 (10,39%)	16 833 (89,61%)	907 (49,18%)	937 (50,82%)

da 1974—1982 au reprezentat 49,18⁰%, pe cînd la adulți procentajul a fost de numai 10,39⁰%, bolnavii internați pentru alte afecțiuni neurologice fiind în proporție de 50,82⁰% la copii și de 89,61⁰% la adulți. Am amintit anterior că din totalul de 1844 copii internați, 765 (adică 41,47⁰%) au reprezentat cazurile cu antecedente perinatale traumatice. Dintre acești 765 bolnavi

cu antecedente perinatale traumatice, 536 fuseseră internați pentru manifestări paroxistice și numai 229 pentru alte boli neurologice. După cum se vede mai jos, raportind cifra de 536 la numărul total de copii cu mani-

Număr total copii spitalizați	Copii cu antecedente perinatale traumatice	Manifestări paroxistice		Alte boli neurologice	
		Număr total	Copii cu antecedente perinatale traumatice	Număr total	Copii cu antecedente perinatale traumatice
1 844	(41,47%)	907	536	937	229
	↑ ↑		(59,1%)	↑	(24,4%)
			(70,1%)	2,42 X	(29,9%)
				2,34 X	

festări paroxistice și la numărul total de copii cu antecedente perinatale traumatice, se stabilesc procentajele de 59,1%, respectiv de 70,1%, cu alte cuvinte reiese că din numărul total de copii cu manifestări paroxistice, 59,1% au antecedente perinatale traumatice și — de asemenea — că din numărul total de copii cu antecedente perinatale traumatice, 70,1% prezintă manifestări paroxistice. Raportarea în același mod a cifrei de 229 stabilește procentajele de 24,4%, respectiv de 29,9%, cu alte cuvinte se precizează că din numărul total de copii cu alte afecțiuni neurologice, numai 24,4% au antecedente perinatale traumatice și — de asemenea — că din numărul total de copii cu antecedente perinatale traumatice, numai 29,9% prezintă alte afecțiuni neurologice. Prin urmare, indiferent de raportarea la numărul de bolnavi cu manifestări paroxistice ori cu alte boli neurologice, sau la numărul total de copii cu antecedente perinatale traumatice, reiese că numărul copiilor cu antecedente perinatale traumatice și cu manifestări clinice paroxistice este de 2,42, respectiv de 2,34 ori mai mare decât numărul copiilor cu antecedente traumatice dar suferind clinic de alte boli neurologice.

Ținând seama de repartizarea pe vârste a copiilor internați reiese că

Numărul copiilor internați	Vârsta copiilor internați
1 844	0— 1 ani : 42 (2,27%)
	1— 5 ani : 322 (17,46%)
	6—10 ani : 646 (35,03%)
	11—16 ani : 834 (45,24%)

din numărul total de 1844 copii bolnavi, un număr de 1480, adică peste 80% dintre copiii internați aveau vârsta între 6 și 16 ani. Dintre aceștia, peste 700 prezentau manifestări paroxistice și majoritatea lor fuseseră internați în clinică pentru prima oară, în general datorită apariției recente a manifestărilor clinice.

Datele cifrice de mai sus scot deci în evidență faptul că sechelele encefalopatiilor infantile determinate de factori perinatali traumatici au de cele mai multe ori o origine intranatală, că apariția manifestărilor clinice este de obicei tardivă, mai frecvent între 6 și 16 ani și că encefalopatiile sechelare infantile determinate de factorii traumatici intranatali se manifestă mai adesea sub formă de manifestări paroxistice, mai ales de tip epileptic. Ținând seama de faptul că encefalopatiile sechelare ale copiilor reprezintă 2,5% din totalul populației infantile și că această populație constituie 29% din populația generală, reiese importanța problemei studiate, din punctul de vedere al morbidității generale a populației și cu deosebire a populației infantile.

Concluzii

1. În cazuistica clinică prezentată, un procent de 41,47% îl constituie encefalopatiile sechelare infantile generate de factori etiologici perinatali traumatici.

2. Cei mai importanți factori perinatali s-au dovedit a fi cei intranatali și dintre aceștia cei mai frecvenți au fost: nașterile dificile, asfixiile albastre, nașterile premature, nașterile prelungite și nașterile supra-ponderale.

3. În cauzistica noastră, survenirea unor factori traumatici multipli și concomitenți a fost constatată în 28,9% a cazurilor.

4. Dintre encefalopatiile sechelare infantile cele mai numeroase sînt cele cu manifestări paroxistice, mai ales de tip epileptic, care survin de multe ori după un interval liber de 5 pînă la 16 ani.

5. Cauza acestor manifestări tardive sînt tot factorii traumatici perinatali, declanșarea ulterioară fiind determinată de survenirea unor factori aleatori (traumatici, infecțioși, afectivi etc.) și, de asemenea, de intensificarea progresivă a solicitărilor cerebrale impuse de obligațiile școlare și sociale din ce în ce mai mari.

6. Această situație revînduîndu-se serios morbiditatea generală a populației, impune măsuri eficiente de profilaxie a factorilor patogeni perinatali, cu deosebire a factorilor traumatici intranatali.

Bibliografie

1. Bernard R., Pinsard N., Spriet A., Rufo M., Terrason C.: *Pédiatrie* (1972), 27, 2, 121; 2. Combes J. C., Rufo M., Vallade M. J. Bernard R.: *Pédiatrie* (1975), 50, 5, 477; 3. Connell H. M.: Mental subnormality. In: A. H. Connell (Ed): *Child Psychiatry*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1979, 189; 4. Diamant A. J.: *Annales Nestlé* (1979), 46, 11; 5. Ey H., Bernard P., Brisset Ch.: *Manuel de Psychiatrie*. Masson, Paris, 1974, 633; 6. Geormăneanu M.: *Pediatrie*. Ed. didactică și pedagogică, București, 1978; 7. Michaux L.: *Psychiatrie Infantile. Troubles de l'intelligence, états d'arriération intellectuelle*. Presse Univ., Paris, 1967, 141. 8. Pavel O.: *Neurolo*

gie infantilă, Curs I.M.F. Cluj-Napoca, 1973; 9. Rumeau—Rouquette C.: Rev. Pédiat. (1975), 11, 4, 171; 10. Ruscescu A., Popescu V.: Encefalopatiile cronice infantile. In: A. Ruscescu (Ed): *Pediatria*. Ed. didactică și pedagogică, București, 1965, vol. II, 169.

Sosit la redacție: 24 octombrie 1983.

B. Așgian

TARDIVE COMPLICATIONS IN PERINATAL CRANIO-CEREBRAL TRAUMATISMS

The author refers to his experience concerning 1844 patients aged 0—16, 41,47% of whom had clinical and paraclinical signs of infantile sequential encephalopathy determined by traumatic perinatal aetiological factors. The most important traumatic perinatal factors proved to be the intranatal ones, and the most frequent of the latter were: complicated delivery, blue asphyxia, premature delivery and prolonged labour. Intranatal traumatic factors were found in 28,9% of the cases in associations of two or more factors. It was pointed out that most of infantile sequential encephalopathies present paroxysmal manifestations, mainly of epileptic type, which very often occur after a free interval of 5—16 years, the ulterior onset being determined by the occurrence of some aleatory (traumatic, infectious, affective a.s.o.) factors. It is necessary to take effective measures of the prophylaxis of perinatal pathogenic factors, especially of intranatal traumatic factors.

Disciplina de fiziologie (cond. prof. doctor-docent Gh. Arsenescu) a I.M.F. din



ASPECTE ELECTROCLINICE ALE CRIZELOR CONVULSIVE LA ETILICI

G. Badiu

În ultimele două decenii asistăm la o creștere a frecvenței etilismului și complicațiilor sale neurologice. Etilismul în unele țări atinge frecvența de 2—3%, ocupând actualmente locul patru în morbiditatea generală (Wieser și Feurlein, 1976; Scollo-Lavizzari, 1983). În unele țări, ca R.F.G., consumul de alcool pe cap de locuitor a crescut de la 5,57 l pe an în 1956, la peste 12,25 l/an în 1977, ceea ce reprezintă o creștere impresionantă de 120% (Scollo-Lavizzari, 1983).

În cadrul complicațiilor neurologice ale etilismului, un loc deosebit, ca frecvență, îl dețin crizele convulsive, a căror origine și patogeneză este încă incomplet elucidată.

Având în vedere discuțiile, unele chiar contradictorii, privind epilepsia etilică, încercăm în studiul prezent, să aducem unele contribuții asupra existenței și patogeniei convulsiilor prezente la etilici, în vederea instituirii unei terapeutici adecvate.

Material și metodă

Studiul se bazează pe urmărirea a peste 500 de bolnavi cu diferite forme de epilepsie, dispensarizați în policlinica municipală, între anii 1979—1983.

În afara unor investigații anamnestică amănunțite s-au efectuat periodic examinări clinice și EFG, atât în condiții standard cât și după activare prin hiperpnee, rezultatele fiind confruntate cu înregistrările efectuate în clinică în condiții standard dar și prin activări speciale (Ahyponon, activare prin somn etc.).

Rezultate și discuții

Frecvența crizelor convulsive la etilici a fost de 3,2% o, date care sînt mai scăzute față de cele din literatura de specialitate (5—25%), dar care sînt însă destul de largi, contradictorii și relative (Scollo-Lavizzari, 1983), datorate pe de o parte, naturii, gravității și duratei etilismului și pe de altă parte, unei raportări nu totdeauna în strictă concordanță cu realitatea.

Deși etilismul era factorul predominant, de cele mai multe ori erau asociați și alți factori favorizanți în apariția crizelor (întreruperea bruscă a tratamentului, alimentație carentială, oboseală excesivă etc.).

Crizele convulsive au fost prezente în majoritate (98,3%) la sexul masculin, între 30—50 de ani (79,5%), și mai rar peste 50 de ani (20,5%). Implicarea alcoolului în crizele de epilepsie tardivă este de asemenea variabilă, după unii autori fiind în procente de 5% (Lafon și colab., 1956; Earnest și Yarnell, 1976); în timp ce după alții frecvența atinge chiar 30% (Meyer și colab., 1976), crizele aparînd însă după cel puțin 5 ani de etilism cert (Scollo-Lavizzari, 1983).

Crizele convulsive pot surveni în toate stadiile etilismului: — la debutul bolii, (statistica noastră: 16,4%), înainte ca etilismul să devină o entitate clinică bine conturată, situație în care crizele s-ar datora mai degrabă altor etiologii, de multe ori greu de evidențiat (tulburări de metabolism, leziuni cicatriceale minime, hipocalcemie etc.), iar ingestia de alcool este numai un factor secundar, activator al crizelor; — în cursul etilismului (statistica noastră: 82,2%), cu ingestii mari și constante de alcool, crizele în acest caz, putînd fi consecința unor traumatisme cranio-cerebrale frecvente la etilici, iar altele generate chiar de etilism („epilepsii etilice“); — crize convulsive care se produc în stadiul prodromic al unui *delirium tremens* (neîntîlnite în statistica noastră), prezente în literatură în proporție de 9% sau chiar mai mult, și mai ales în cazul bolnavilor cu deliruri multiple, situație în care ambele manifestări ar putea avea un teren comun și ar fi declanșate de factori identici, dar fără să existe între ele o interdependentă de cauzalitate, fiind vorba de tulburări ce afectează SNC, cu evoluție paralelă. (Feurlein, 1979); Scollo-Lavizzari, 1983); — crize convulsive produse de *sevrăjul total* sau numai de o simplă reducere a ingestiei de alcool, ce poate declanșa mai rar crize convulsive (1,4% în statistica noastră), față de unele date (4—5% crize de sevraj printre epilepsiile tardive) raportate de alți autori (Livingston, 1965; Earnest și Yarnell, 1976). Aceste crize apar mai ales la debutul perioadei de sevraj (frecvent 2—4 zile), de obicei între 12—38 ore în cazul absti-

nenței totale, și în primele 12 ore, în cazul reducerii numai a ingestiei etilice (*Giove și Gastaut, 1965; Feurlein, 1974*).

Tipul cel mai frecvent de criză convulsivă la etilici a fost cel de grand mal, aura sau alte simptome focale fiind rare, caz în care nu a putut fi exclusă însă o leziune cerebrală minoră și strict localizată iar sevrajul sau etilismul este numai un factor declanșator (*Scollo-Lavizzari, 1983*). Modificările EEG în crize sau în afara crizelor, nu prezintă particularități legate de etiologia etilică, traseele fiind de aspect ușor disritmic și cu unde lente ascuțite (fig. nr. 1, 2), sau chiar de aspect normal.

Diagnosticul de epilepsie etilică este deci, în primul rând, un diagnostic de excludere a crizelor convulsive datorate altor etiologii și la care se poate identifica cu certitudine consumul intens și prelungit de alcool. Diagnosticul devine dificil atunci, când bolnavul sau anturajul neagă etilismul sau atunci când aceste crize sînt izolate și neînsoțite de predelir (*Scollo-Lavizzari, 1983*).

În ceea ce privește etichetarea crizelor convulsive ca epilepsie etilică, situația este destul de controversată, mergînd de la totala negare a acesteia, etilismul fiind considerat doar un factor activator al unei epilepsii de altă origine (*Lennox, 1941* citat de *Scollo-Lavizzari, 1983; Janz, 1969*) și pînă la recunoașterea autonomiei acestei entități epileptice, adevărat însă, sub rezerva rarității acesteia.

Victor și Brausch (1967) pe un lot de 200 de epileptici au găsit doar 7 asemenea epilepsii etilice.

Patogeneza acestor crize reale de origină etilică este însă tot așa de disputată și discutabilă, conturîndu-se numeroase ipoteze printre care: cea a reducerii sensibilității receptorilor noradrenergici (*Freuch și colab., 1977*); a existenței unor tulburări ionice și în special, scăderea Mg^{2+} seric și lichidian, ca și a K^+ și Ca^{2+} (*Scollo-Lavizzari, 1983*); cea a atrofiei cerebrale frecvent întîlnite la etilici, demonstrată și experimental (*Lafon și colab., 1956; Riser și colab., 1956*) și care ar constitui substratul morfologic al crizelor și mai recent fenomenul de „Kindling” („aprindere”) ce oferă unele argumente experimentale serioase (*Ballenger și Post, 1978; Scollo-Lavizzari, 1983*) crizelor etilice apărute mai ales după sevraj și care a deschis noi perspective pentru înțelegerea epileptogenezei, alături de răminînd, în urma unor activări intense senzoriale, într-o stare de „pregătire”, astfel încît să răspundă prin convulsii la aplicarea unor game largi de agenți epileptogeni sau chiar spontan.

Fără a exclude ipotezele de mai sus, implicate izolat, dar mai ales intricate, considerăm util să precizăm și ipoteza unor modificări metabolice privind GABA și care ar putea juca un rol în declanșarea epilepsiilor etilice.

Alcoolul produce blocarea transformării piridoxinei (deja insuficientă din cauza carențelor multiple existente frecvent la etilici) în piridoxal-fosfat prin inhibarea piridoxal fosfokinazei și stimularea piridoxal-fosfatazei (*Hines și Cowan, 1970*) și care în final duc la scăderea nivelului piridoxal fosfatului, coenzimă implicată în activitatea decarboxilazei acidului glutamic, care duce la scăderea GABA și deci la crearea de condiții favorabile apariției convulsiilor (*Tower 1960; Mison-Crighel și Badiu, 1967*). În sprijinul acestei ipoteze vin și cercetările noastre (*Badiu și Mison-Crighel, 1966; Mison-Crighel și Badiu, 1969*), care au demonstrat

o scădere a nivelului GABA în epilepsia experimentală, ca și cele mai recente, care au evidențiat în cazul administrării cronice de alcool, o scădere marcată a conținutului de GABA sau o lipsă de acțiune a acestui „modulator“ prin lezarea receptorilor (Kulonen, 1983) și care în final ar determina o creștere a excitabilității neuronale ce ar putea produce sau favoriza apariția crizelor convulsive. În sprijinul existenței acestor tulburări metabolice se aduc și unele argumente terapeutice, care atestă că în stadiile inițiale, crizele clinice și modificările EEG pot fi prevenite sau ameliorate prin sevrăj de alcool și corectarea acestor tulburări metabolice și abia tardiv, când se produce encefalopatia, se poate introduce și un tratament anticomital, cel puțin la bolnavii care în ciuda sevrăjului total de alcool continuă să prezinte crize (Scollo-Lavizzari, 1983).

Bibliografie

1. Badiu G., Mison-Crighel Nella: J. Neurochemistry (1966), 13, 1217;
2. Ballenger J. C., Post R. M.: Britt. J. Psychiatr. (1978), 133;
3. Earnest M. P., Yarnell P. R.: Epilepsia (1976), 17, 387;
4. Feurlein W.: Brit. J. Addict. (1974), 69, 141;
5. French S. W., Palmer D. S., Wiggers K. D.: Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 85 a, Edit by Gross M. M., Plenum Press, New York, 1977, 515;
6. Giove G., Gastaut H.: Rev. Neurol. (Paris) (1965), 113, 347;
7. Hines J. D., Cowan D. H.: New Engl. J. Med. (1970), 283, 441;
8. Janz D.: Die Epilepsien, Thieme Verlag, Stuttgart, 1969;
9. Kulonen E.: Medical Biology (1983), 61, 147;
10. Lafon R., Pages P., Passouant P., Labarige R., Minvielle J., Cadilhac J.: Rev. Neurol. (Paris), (1956), 94, 624;
11. Livingston S.: New Engl. J. Med. (1956), 254, 1211;
12. Meyer J. G., Holzinger H., Urban K.: Nervenarzt (1976), 47, 375;
13. Mison-Crighel Nella, Badiu G.: Ukrainski Biochim. J. (1969), 1, 11;
14. Rieser M., Geraud J., Gayral L., Rascol A., Clause S., Garrigues M. P.: Rev. Neurol. (Paris), (1956), 94, 668;
15. Scollo-Lavizzari G.: Hexagone (Roche), (1983), 11, 20;
16. Tower B. D.: Neurochemistry of epilepsy, Charles C. Thomas, Springfield, 1960;
17. Victor M., Brausch J.: Epilepsia (1967), 8, 1;
18. Wieser S., Feurlein W.: Forsch. Neurol. Psychiatr. (1976), 44, 447.

Sosit la redacție: 20 martie 1984.

G. Badiu

ELECTRO-CLINICAL ASPECTS OF ALCOHOLIC SEIZURES

Based on casuistics containing over 500 epileptic patients followed up clinically and electroencephalographically, some aspects of alcoholic seizures are presented.

In some cases ethanol is only a triggering factor, in other ones the alcoholic seizures are produced by other factors (deficiency and traumatic cranio-cerebral lesions, very frequent in alcoholics). Only in few instances they prove to be real alcoholic epilepsy. The pathogenesis of the latter is discussed.

G. BADIU: ASPECTE ELECTROCLINICE ALE CRIZELOR CONVULSIVE LA ETILICI

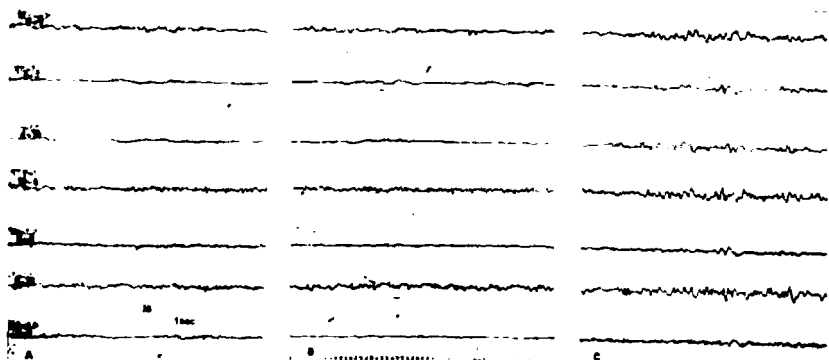


Fig. nr. 1: Modificările EEG la bolnavul S. F. A=traseul standard; B=modificările induse prin stimulare luminoasă intermitentă și C=modificările induse de către hiperpnee. 9-3=temporal ant. dr. — rolandic dr.; 3-4=rolandic drept — rolandic stg.; 4-10=rolandic stg. — temporal anterior stg.; 11-5=temporal post. dr. — parietal dr.; 5-6=parietal dr. — parietal stg.; 6-12=parietal stg. — temporal posterior stg.; 7-8=occipital dr. — occipital stg.

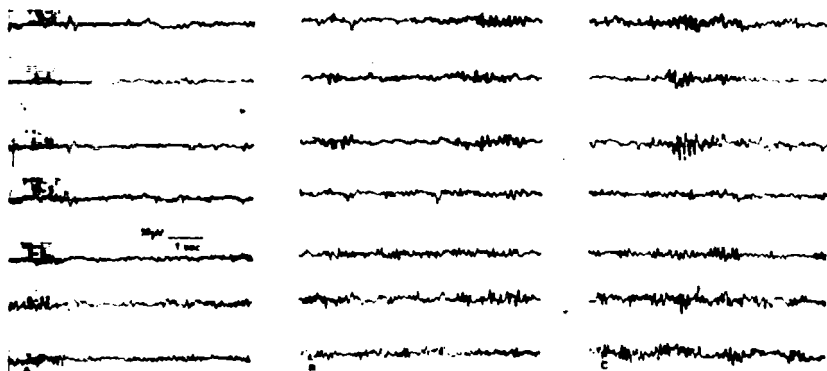


Fig. nr. 2: Modificările EEG la bolnavul C.I. Aceiași legendă ca fig. nr. 1.

Z. NAFTALI ȘI COLAB.: UN CAZ DE PLASTIE „PRIN TELESCOPARE“...



Fig. nr. 2

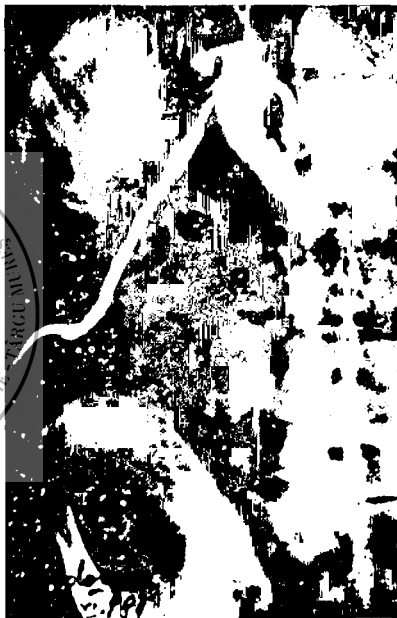


Fig. nr. 3

UN CAZ NOU DE PLASTIE „PRIN TELESOPARE“ A HEPATOCOLEDOCULUI

Procedeu original

Z. Naftali, C. Pană, T. Georgescu, A. Boțianu

Plastia prin „telescopare“ a hepatocoledocului descrisă de noi a fost practică cu succes în clinica noastră la 2 bolnavi: primul cu o largă fistulă colecistocoledociană spontană de origine calculoasă, al doilea cu leziunea accidentală a căii biliare principale survenită în cursul colecistectomiei efectuate pentru colecistopancreatită acută.

Tehnica: Se excizează septul dintre partea acolată a canalului cistic cu hepatocoledocul, orificiul segmentului distal al canalului biliar principal (C.B.P.) căpătînd forma unei pilnii (vezi fig. nr. 1. B). Se îndepărtează mucoasa acestei pilnii pe o distanță de circa 3 mm cu o chiuretă fină.

Atît pe peretele ventral cît și pe cel dorsal al bontului proximal al C.B.P. se practică cîte o incizie lineară lungă de circa 3 mm, ceea ce realizează mărirea circonferenței bontului (vezi fig. nr. 1. b). Cu 4 fire transfixiante de catgut cromat bontul proximal al C.B.P. se fixează în interiorul pilnii extremității distale a C.B.P. cam la mijlocul ei, unde aceasta este încă suficient de largă. (vezi fig. nr. 1. c). Marginea segmentului distal al „pilnii“ se fixează la seroasa segmentului proximal cu cîteva fire neresorbabile (fig. nr. 1. d). În segmentul distal al C.B.P. se introduce un tub Kehr a cărui ramură proximală să depășească linia anastomozei. Am menținut tubul Kehr timp de 3—4 săptămîni, îndepărtîndu-l după o colangiografie de control practică pe tub.

Obs. nr. 1. G. T. 51 ani, rezecat în antecedente de stomac cu anastomoză Hoffmeister—Finsterer pentru ulcer duodenal stenozat. De 2 ani prezintă colici biliare frecvente și se internează cu icter mecanic instalat în urmă cu 2 săptămîni. Se intervine chirurgical și se

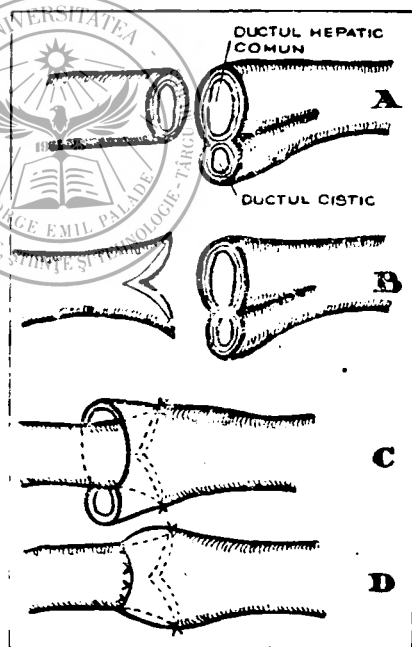


Fig. nr. 1

constată litiaza coledocului mult dilatat cu o fistulă colecistocolociană largă. Se practică colecistectomia, apoi coledocotomia cu extracția calculilor din coledoc. Orificiul fistulos din C.B.P. nu mai permite coledocorafia, motiv pentru care se practică plastia prin telescopare. Evoluție postoperatorie bună. Colangiografia de control pe tubul Kehr a arătat că hepatocolocodul este perfect permeabil și la nivelul plastiei are un diametru chiar mai mare decât în rest (fig. nr. 2). Tubul Kehr a fost suprimat după 3 săptămâni. Bolnavul a părăsit clinica și după 13 ani de la operație se simte bine, nu are nici o acuză și este capabil de eforturi fizice mari.

Obs. nr. 2. N. A. 69 ani se internează de urgență la o clinică medicală cu colecistopancreatită acută, fără suferințe biliare în antecedente. La chirurgie este transpus după 4 săptămâni de la debut. La IXI 1981 se practică colecistectomie anterogradă în condiții anatomice grele determinate de steatonecroză și aderențe. În timpul preparării canalului cistic aderent strâns de canalul hepatic comun cu calibrul normal, acesta este lezat de așa manieră încât leziunea nu putea fi suturată în condiții de siguranță. Din acest motiv se practică plastia hepatocolocodului prin telescopare. Evoluție postoperatorie favorabilă. Colangiografia de control prin tubul Kehr arată relații normale (fig. nr. 3). Tubul Kehr a fost îndepărtat după 4 săptămâni. Controlul efectuat după 5 luni de la operație constată dispariția acuzelor biliare.

Cu toate că a fost practicat pînă acum numai la 2 bolnavi, putem susține că procedeul de plastie hepatocolociană numită prin „telescopare“ poate fi aplicat cu succes în fistule biliobiliare spontane largi și în leziunile accidentale ale C.B.P. la nivelul răsplintei hepatico-cistico-coledociene.

Bibliografie

1. Aranyi S.: Orv. Hetil. (1968), 109, 1697; 2. Danicico I., Butnariu M.: Chirurgia (1959), 8, 1703; 3. Konrad K. M., Seling P.: Zbl. Chir. (1966), 14, 525; 4. Naftali Z.: Chirurgia (1974), 23, 3, 229; 5. Olivier Cl.: Chirurgie des voies biliaires extra- et intra-hepatique. Ed. Masson, Paris, 1961; 6. Vayer P., Pette F.: Presse méd. (1966), 74, 67.

Sosit la redacție: 13 ianuarie 1984.

Z. Naftali, C. Pană, A. Boțianu

NEW CASE OF PLASTIC SURGERY BY "TELESCOPIC" METHOD ON THE HEPATO-CHOLEDOCHUS. AN ORIGINAL PROCEDURE.

Plastic surgery on the hepato-choledochus made by "telescopic" method described by the authors was used in two cases at the Clinic of Surgery Nr. II., Tirgu-Mures, Romania; one case had spontaneous wide bilio-biliary fistula of calculous origin, and the other case was diagnosed with accidental lesion of hepatico-cystico-choledochal crossway during cholecystectomy for acute cholecysto-pancreatitis.

A detailed description is given concerning surgical technique, and 2 cases are presented with favourable results lasting for 14 and 2 years, respectively.

ATITUDINEA NOASTRĂ DIAGNOSTICĂ ŞI TERAPEUTICĂ ÎN PTOZA RENALĂ*

D. Nicolescu, R. Boja, V. Oşan, V. Hilma

Nefropexia a fost pînă nu demult o intervenţie chirurgicală cvasi-abandonată, datorită postulatului emis de către Couvelaire, şi anume: „singura complicaţie a ptozei renale o reprezintă nefropexia” (2).

Însă, în sfera medicală, ca de altfel în oricare domeniu ştiinţific, multe poziţii considerate definitive s-au adevărit a fi ulterior temporare. Reconsiderarea ptozelor renale a fost cu atît mai mult necesară, cu cît această afecţiune frecventă mai ales la femei (tot a 5-a femeie are ptoză renală, din care tot a 5-a are suferinţă), nu a reuşit să fie rezolvată nici pe departe prin tratamente nechirurgicale. Sentinţa lui Couvelaire avea o reală justificare pentru perioada respectivă, deoarece lipseau metodele obiective de stabilire a unui raport de cauzalitate între ptoză şi suferinţa bolnavului, de unde o dublă consecinţă: imposibilitatea unei indicaţii operatorii corecte şi, rezultate chirurgicale necorespunzătoare.

În adevăr, în acea perioadă, diagnosticul se baza numai pe studiul urografic, explorare despre care ştim astăzi că este în măsură să identifice doar gradul ptozei şi mai puţin tulburările sale funcţionale.

Tulburările funcţionale date de ptoză sînt de 2 categorii: 1. de flux urinar, 2. de irigare sangvină a rinichiului.

Dintre acestea, urografia relevă, de o manieră destul de grosieră, numai prima categorie de tulburări (atonia arborelui pielocaliceal, sau dilatarea pieloureterală) şi omite pe cele de flux renal. De aceea urografia poate ocupa astăzi doar un loc secundar în recunoaşterea mecanismelor fiziopatologice declanşatoare ale tulburărilor din ptoza renală. Ea are meritul singular de a fixa diagnosticul pozitiv, deci gradul ptozei, ceea ce este insuficient dar şi periculos pentru o sancţiune chirurgicală corectă (3). La ora actuală este bine stabilit că între ptoză şi suferinţa bolnavului nu este întotdeauna un raport de cauzalitate, altfel spus, nu toţi bolnavii care prezintă ptoză renală îşi au originea suferinţei lor în rinichiul ptozat (5).

Care sînt noile mijloace de diagnostic? Unele sînt de ordin clinic, iar altele — mai importante — paraclinice.

Clinic. Semnul lui Narath: durerea vie, provocată de coborîrea manuală a rinichiului şi dispariţia acesteia prin repunerea ortotopă a rinichiului.

Paraclinic: există 3 investigaţii semnificative.

1. *Semnul lui Mac Kelvie:* dacă introducerea în bazinet prin sondă ureterală, de ser fiziologic sub presiune, declanşează o durere identică cu cea apărută în poziţie ortostatică, durerea este cauzată de ptoză.

* Lucrare comunicată la Sesiunea anuală de valorificare a cercetării ştiinţifice I.M.F. Tîrgu-Mureş, mai 1982.

Norath a obținut rezultate excepționale în cazurile la care indicația operatorie a fost fixată numai pe baza acestui test (4,7,8).

2. *Nefrograma izotopică*. În ultimii ani i se atribuie o mare fidelitate diagnostică în ptoza renală. Investigație anodină și elegantă, nefrograma izotopică conferă 2 categorii de informații:

a) identifică mai exact decît urografia tulburările de flux urinar. Astfel, în cazul unei ptoze la care urografia este încă normală, curba nefrografică relevă fluxul urinar alterat (6, 7, 9). Caracteristică în acest sens este curba nefrografică „de acumulare continuă” (faza a III-a în platou, sau întîrzierea dispariției sale).

b) evidențiază tulburările de flux sangvin renal. Acestea fiind destul de frecvente în ptoza renală, explică — alături de staza urinară — fenomenele dureroase locale, cît și cele generale (astenie, stare generală alterată, tulburări de comportament), sau cele digestive (balonări, grețuri etc) — așa numita dispepsie din ptoza renală. Această simptomatologie protiformă poate fi consecința pediculitelor de tracțiune a vaselor renale principale, a iritării filetelor nervoase periadventiceale, sau a stazei limfatice pediculare. Ele explică și fenomenul hipertensiv prezent uneori în ptoză, un veritabil fenomen Goldblat clinic (2, 3). Curba nefrografică semnificativă pentru HTA renovasculară este reprezentată de apariția întîrziată a vîrfului ei. Această explorare trebuie realizată atît în decubit cît și în ortostatism.

3. *Arteriografia renală*. O altă explorare importantă, relevă două categorii de modificări:

a) de lungime, angulție și rotație a arterei renale. O dată cu coborîrea rinichiului ptozat, artera renală se alungește și micșorează unghiul aorto-renal, iar prin rotația rinichiului se torsionează. Prin diminuarea fluxului sangvin ansamblul acestor modificări determină o ischemie renală și declanșează consecutiv mecanismul hipertensiv al sistemului renin-angiotensină (2,5,9);

b) leziunile tunicii medii ale arterei renale. Cercetări mai noi arată că HTA renovasculară poate avea în ptoza renală și o altă explicație, și anume hiperplazia fibromusculară a arterei renale, datorată hipoxiei peretelui vascular (1,2,3). Aceste leziuni se prezintă ca adevărate stenoze etajate, dispuse de-a lungul arterei (stenoză în „șirag de mărgelă”). *Petit* a reușit să le reproducă experimental prin elongațiile și torsionile experimentale ale arterei renale, iar clinic le-a pus în evidență pe clișee arteriografice (8). Această etiologie a HTA în ptoza renală aruncă o nouă lumină asupra originii leziunilor tunicii medii a arterei renale, considerate pînă atunci de cauză exclusiv congenitală (7,8).

Noi practicînd în ultimii 6 ani întreaga baterie de explorări amintite, am reușit o mai corectă încadrare a cazurilor de ptoză renală în una din cele două categorii denumite de către noi: „ptoze medicale” și „ptoze chirurgicale”. Astfel am fost în măsură să depășim impasul perioadei „couvelairiene” în care indicația operatorie era mai mult subiectivă și lipsită de o bază științifică reală.

Experiența noastră se referă la 76 ptoze renale, la care, pe baza investigațiilor de mai sus am reușit să fixăm o indicație operatorie co-

rectă și să obținem la cele 34 cazuri operate un procentaj favorabil de peste 90%.

Concluzii

1. Datorită unor investigații noi, de mare finețe și fiabilitate, se conferă astăzi posibilitatea identificării a două categorii distincte de ptoze renale: „medicale” și „chirurgicale” și de fixare a unei indicații terapeutice adecvate.

2. Numărul mare de tehnici de nefropexie existente, traduce — după opinia noastră — mai puțin deficiența lor intrinsecă, cât mai ales lipsa unei indicații operatorii corecte, deoarece, cu diferențe mai mult sau mai puțin semnificative rezultatul operator depinde nu atât de tehnica aplicată cât mai ales de o judicioasă indicație.

3. Dacă ptoza este „chirurgicală”, este preferabil să se practice — așa cum am procedat și noi — o tehnică chirurgicală cât mai simplă și rapidă (nefropexia cu Histoacryl), care nu alterează parenchimul, nu decapsulează rinichiul, și nu perforează pleura, are rezultate durabile și în fine permite efectuarea unor noi intervenții pe rinichiul ptozat.

Bibliografie

1. Björk L., Fagerberg S.: Acta Radiol. (1966), 4, 508; 2. Gill W. M., Meaney T. F.: Radiology (1969), 92, 861; 3. Mc. Donald J. S., Mc. Millan M. B., Path D.: Clin. Radiol. (1963), 14, 392; 4. Mc. Kelvie A. A.: Brit. J. of Urol. (1963), 36, 28; 5. Nicolescu D.: Hipertensiunea reno-vasculară prin leziuni congenitale și dobândite ale arterei renale. Teză de doctorat. I.M.F. București, 1968; 6. Nicolescu D., Duvan S.: Nefropexia cu Histoacryl. Lucrare comunicată la U.S.S.M. București, febr. 1977; 7. Nicolescu D., Pop T.: Stadiul actual al tratamentului chirurgical în ptoza renală. Lucrare comunicată la U.S.S.M. București, mai 1976; 8. Petit R., Delvigne J.: Acta Urol. Belgica (1973), 41, 386; 9. Reamthor W.: Zschr. Urol. (1971), 64, 809.

Sosit la redacție: 15 iulie 1982

D. Nicolescu, R. Boja, V. Oșan, V. Hilma

OUR DIAGNOSTICAL AND THERAPEUTICAL ATTITUDE IN RENAL PTOSIS

Based on our own experience and on the latest data in literature, we have revised and discussed a series of issues regarding diagnosis and therapeutical attitude in renal ptosis. The introduction of certain new methods in exploring this disease (isotopic nephrogram, arteriography a.s.o.) enabled us to have more accurate knowledge about the morphological and functional modifications of the kidneys, as well as to include more adequately the cases of ptosis in two clear-cut categories: "medical ptosis" and "surgical ptosis".

Thus, we have succeeded in establishing the correct surgical indication in 34 of the 76 cases studied and in obtaining favourable operative results in over 90%.

ASPECTE MICROSCOPICE ALE RAPORTULUI DINTRE LEZIUNILE DISTROFICE, INFLAMATOARE, AUTOIMUNE ȘI LIMFOMATOASE ALE GLANDEI TIROIDE

G. Simu, Gh. Vasilescu, A. Fazekas, L. Vojth, Maria Hints, T. Habor

În cadrul complicatei patologii a glandei tiroide, leziuni distrofice, hiperplazice, inflamatoare sau tumorale produc creșterea în volum a organului, de multe ori necaracteristică, generînd importante dificultăți de diagnostic, soluționate de multe ori numai de examenul histopatologic.

Leziunile tiroidiene cu patogeneză autoimună constituie un aspect particular și deosebit de actual, apărînd uneori ca o etapă care continuă leziunile inflamatoare sau precede leziunile tumorale, în special limfomatoase. Susceptibilitatea tiroidei pentru leziuni autoimune este, după Burnet(2) urmarea apartenenței sale printre organele „excluse”, organe a căror structură antigenică este mai puțin imprimată în codul de recuștere imună.

Anticorpi antitiroidieni sau modificări microscopice sugerînd o reacție autoimună pe cale de constituire sau constituită pot fi puși în evidență nu numai în formele tipice de boală tiroidiană autoimună, în tiroidita limfocitară sau în boala Hashimoto, dar și în alte boli, în diferite tiroidite acute sau subacute, în stări de hiper- sau hipotiroidism, în tumori, în unele forme de gușă simplă sau nodulară sau chiar la persoane cu tiroidă aparent normală. Patologia tiroidiană prezintă particularitatea existenței unei structuri imunoglobulinice, stimulatorul tiroidian cu acțiune îndelungată (LATS), numit în ultimul timp anticorp stimulator al tiroidei sau anticorp al receptorului de tirotropină, care produce hiperplazia hiperfuncțională a țesutului tiroidian. Caracteristic hiperplaziei tiroidiene primare și formelor hiperfuncționale de gușă sau adenom, acest factor a fost pus în evidență uneori și la bolnavi cu gușă nodulară fiind incriminat de producerea leziunilor (1).

Toate aceste observații sugerează că, pe lângă leziunile tiroidiene autoimune tipice, și alte procese patologice tiroidiene s-ar încadra într-un complex autoimun tiroidian. În acest sens am considerat interesant studiul modificărilor microscopice sugerînd o reacție autoimună pe piese operatorie de la bolnavi cu hipertrofie tiroidiană asociată uneori cu tulburări funcționale. Am urmărit de asemenea o posibilă transformare a unor astfel de leziuni în limfoame, tiroida făcînd parte dintre organele în care se observă mai frecvent acest fenomen (5).

Material și metodă

S-a executat examenul histopatologic al pieselor operatorie tiroidiene provenite de la 50 bolnavi cu hipertrofie tiroidiană. În mod curent, din fiecare piesă s-au examinat 4 secțiuni la parafină colorate cu hema-

toxilină-eozină, tricrom van Gieson pentru fibre colagene și Brachet cu verde metil-pironină pentru acizi nucleici.

La 28 din acești bolnavi s-a urmărit prezența de anticorpi serici antitiroidieni, efectuându-se reacția de hemaglutinare pasivă a eritrocitelor tanate adsorbite cu tireoglobulină care pune în evidență anticorpi anti-tireoglobulină; reacția a fost considerată pozitivă la un titru superior celui de 1/200. S-a executat de asemenea reacția de fixare a complementului care pune în evidență anticorpi fixatori de complement față de componenta microsomală a epiteliului tiroidian.

Rezultate

Rezultatele studiilor microscopice și serologice sînt expuse sinoptic în tabelul nr. 1.

În unul din cele 4 cazuri de gușă simplă și în 9 din cele 29 cazuri de gușă nodulară în parenchimul tiroidian s-au pus în evidență infiltrate limfoplasmocitare nodulare sau difuze, iar în ser prezența de anticorpi antitiroidieni. În special în formele nodulare de gușă aceste infiltrate apăreau în legătură cu ruperea capsulei foliculare și producerea de hemoragii interstițiale, uneori întîlnindu-se celule gigante. În mod constant aceste infiltrate conțin plasmocite pironinofile.

Infiltrate limfoplasmocitare asemănătoare au fost prezente în toate cele 4 cazuri de hiperplazie tiroidiană primară (boală Graves-Basedow), ca și în cele 3 cazuri de gușă hiperfuncțională, fără să se întilnească anticorpii antitiroidieni studiați.

Infiltrate limfoplasmocitare au fost puse în evidență și în unul din cele 4 cazuri de adenom simplu, în timp ce la 3 din ele au fost puși în evidență anticorpi. Un adenom hiperfuncțional a prezentat infiltrate interstițiale dar nu anticorpi.

Într-un caz, extensiunea infiltratelor limfoplasmocitare, tendința lor spre confluență, prezența de centri germinali, fără modificări regresive ale epiteliului tiroidian a permis diagnosticul de tiroidită limfocitară; la acest caz nu s-au decelat anticorpi.

În două cazuri, înlocuirea progresivă a țesutului tiroidian cu țesut limfoid cu dispoziție foliculară indica existența tiroiditei Hashimoto, în unul din cazuri demonstrîndu-se și prezența anticorpilor antitiroidieni. Într-un caz de tiroidită Riedel, în contrast cu lipsa anticorpilor serici, persistența, în țesutul fibros care înlocuia în cea mai mare parte țesutul tiroidian de infiltrate limfoplasmocitare conținînd numeroase plasmocite pironinofile și chiar foliculi atrofici sugera derivația leziunilor dintr-o tiroidită limfomatoasă Hashimoto.

În sfîrșit, în cazul unei femei de 51 ani, s-a putut urmări prin intermediul a două biopsii transformarea tiroiditei Hashimoto în limfom malign (limfom limfocitar puțin diferențiat difuz).

Discuții și concluzii

Observațiile efectuate permit următoarele comentarii:

1. Leziunile tiroidiene cu patogeneză imună sau posibilă patogeneză imună prezintă o pronunțată predilecție pentru sexul feminin. Acest fenomen poate fi explicat prin susceptibilitatea mare a sexului respectiv la stresul emoțional, producător, prin intermediul hipersecreției de gli-

Tabelul nr. 1

Examinări microscopice și serologice la bolnavi cu hipertrofie tiroidiană

Diagnostic histopatologic	Nr. cazuri	B	F	Vârsta medie	Infiltrații limfoide					Reacții serologice pozitive			
					Total	%	B	F	Vârsta medie	HHT	%	RFC	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gușă simplă	4	—	4	39,25	1	25,00	—	1	23,00	1	25,00	1	25,00
Gușă nodulară	29	1	28	44,06	9	31,03	1	8	45,55	8	27,59	9	31,03
Hiperplazie tiroidiană primară	4	1	3	29,75	4	100,00	1	3	29,75	—	—	—	—
Gușă hiperfuncțională	3	1	2	39,33	3	100,00	1	2	39,33	—	—	—	75,00
Adenom simplu	4	—	4	39,00	1	25,00	—	1	30,00	3	75,00	3	—
Adenom hiperfuncțional	1	—	1	24,00	1	100,00	—	1	24,00	—	—	—	—
Tiroidită limfocitară	1	—	1	53,00	1	100,00	—	1	53,00	—	—	—	—
Tiroidită Hashimoto	2	—	2	40,00	2	100,00	—	2	40,00	1	50,00	—	—
Tiroidită Riedel	1	1	—	51,00	1	100,00	1	—	51,00	—	—	—	—
Limfom tiroidian	1	—	1	54,00	1	100,00	—	1	54,00	—	—	—	—
Total general	50	4	46	41,34	24	48,00	4	20	38,95	13	26,00	13	26,00

cocorticoizi, a unor tulburări imunologice, în special a unei deficiențe în funcția limfocitelor T supresoare, mai ales în cazul existenței anumitor antigene de histocompatibilitate.

2. Prezența expresiei microscopice sau serologice a unui proces autoimun pe cale de constituire în unele forme de gușă, în special nodulară, sugerează că și aceste leziuni ar putea fi una din cauzele bolii tiroidiene autoimune. Ruperea epitelului tiroidian că revărsarea coloidului în țesutul interstițial, fenomen caracteristic gușei nodulare, poate să inducă, în condiții de susceptibilitate imunogenetică, procesul autoimun.

3. Există o lipsă de concordanță perfectă între expresia microscopică și serologică a reacției autoimune. Dintre cei 28 bolnavi la care s-au executat și reacțiile serologice menționate, numai la 4 reacțiile serologice pozitive au coincis cu prezența de leziuni microscopice în sensul fenomenului autoimun. În 7 cazuri, prezența infiltratelor limfoplasmocitare nu era însoțită de modificări serologice. În 10 cazuri anticorpii serici pozitivi nu corespondeau unor leziuni microscopice. În 7 cazuri ambele categorii de investigații au fost negative.

Observația coincide cu discuțiile recente asupra complexității reacției imune, în special cu afirmațiile lui *Gupta* și *Good* (4) că alterații minime ale fenomenului de reglare imună, ale ansamblului de mecanisme care determină importanța, intensitatea, durata și ritmul reacției imune pot duce la apariția de boli, de multe ori grave. Întrucît în reglarea imună intervin atît celulele participante la desfășurarea reacției imune, cît și anticorpii, dereglarea se poate produce uneori pe linie celulară, alteori pe linie umorală, existînd însă și situații cînd ambele componente colaborează la producerea leziunilor.

4. Boala tiroidiană autoimună apare ca un complex patologic a căruia expresie tipică o constituie hiperplazia tiroidiană primară, tiroidita limfocitară și tiroidita Hashimoto, boli care pot fi însă precedate și probabil determinate de diferite alte leziuni inflamatoare (în special virale) dar și distrofice (unele forme de gușă în special nodulară). Posibilitatea evoluției unor forme de tiroidită Hashimoto în tiroidită Riedel este de asemenea sugerată de studiul bolnavului cu ultimul tip de boală pe linia concluziilor unor observații mai vechi (3).

5. Tiroidita Hashimoto face parte dintre bolile cu recunoscută tendință de complicare cu leziuni neoplazice, carcinomatoase sau limfomatoase, care ar apărea în 5—20 % din cazuri (6). *Lenert* și colab. (5) cred că multe leziuni interpretate anterior ca fiind carcinoame nediferențiate au fost de fapt limfoame. În unul din cazurile de tiroidită Hashimoto hiperplazia limfoidă foliculară caracteristică bolii prezenta în anumite zone tendința de a deveni difuză și avea un caracter exuberant; la o nouă biopsie executată peste cîteva luni leziunile prezentau un aspect net limfomatos. Transformarea neoplazică întîlnită în unul din cele 4 cazuri de tiroidită autoimună subliniază tendința evolutivă în acest sens a bolii respective.

În concluzie, boala tiroidiană autoimună apare ca un complex patologic generat de condiții diverse, exprimat caracteristic prin hiperplazia tiroidiană primară, tiroidita limfocitară și tiroidita Hashimoto, care poate conduce uneori, în ultimele 2 forme de boală, la tiroidită Riedel sau la limfom malign.

În conformitate cu datele din literatura de specialitate, ea apare în

special la persoane prezentînd tulburări ale reglării imunologice legate mai ales de incompetența limfocitelor T supresoare de a controla activitatea celorlalte categorii de limfocite, atît T cit și B, față de țesutul tiroidian. Defectul imunologic apare de multe ori condiționat genetic fiind legat de prezența unor antigene de histocompatibilitate. (7).

, Bibliografie

1. Brown R. S., Jackson I. M. D., Pohl S. L.: Lancet (1978), 1, 904; 2. Burnet F. M.: Med. J. Australia (1963), 2, 817; 3. Chiricuță I., Simu G., Popescu V., Bologa S.: Chirurgia (1975), 24, 257; 4. Gupta S., Good R. A.: Triangle (1982), 22, 1; 5. Lennert K., Knecht H., Burkert M.: Deutsch. Gesellschaft Path. 1979, 63, 170; 6. Robbins S. L., Cotran R. S.: Pathologic basis of disease. Ed. II, W. B. Saunders, Philadelphia, 1979; 7. Strakosch C. R., Wenzel B. E., Row V. V., Volpé R.: New England J Med. (1982), 307, 1499.

Sosit la redacție: 8 decembrie 1983

G. Simu, Gh. Vasilescu, A. Fazekas, L. Vojth, Maria Hints, T. Habor

MICROSCOPIC ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATORY, AUTOIMMUNE AND LYMPHOMATOUS DYSTROPHIC LESIONS OF THE THYROID GLAND

The authors have studied the microscopic modifications suggesting an autoimmune reaction on 50 operative specimens, from patients with thyroid hypertrophy; in 28 of them they have also examined the presence of certain antithyroid antibodies by serological reactions.

In addition to some characteristic cases of autoimmune thyroid disease (primary thyroid hyperplasia, lymphocytic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis), microscopic modifications suggesting autoimmune reactions, sometimes associated with serological modifications, occurred in other thyroid lesions, too, especially in nodular goiters. Goiter, mostly the nodular type, might be a cause of provoking autoimmune thyroid disease.

In one of the 4 autoimmune thyroiditis cases it was possible to follow up through 2 biopsies the transformation of the autoimmune process in malignant lymphoma.

Clinica de Ginecologie-Obstetrică nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Rădulescu, doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș
Institutul de Medicină Legală „Prof. dr. Mina Minovici” — Laboratorul exterior Tîrgu-Mureș (cond.: șef de lucrări dr. V. Molnár, doctor în medicină)

DECESUL MATERN ȘI PONDEREA CELUI PRIN AVORT TOXICO-SEPTIC ÎN JUDEȚUL MUREȘ ÎN ULTIMII 5 ANI

A. Țurcaș, L. Hecser, G. Simu, Șt. Florian

Una din problemele cele mai importante cu implicații interdisciplinare în patologie obstetrico-ginecologică este decesul matern în general și avortul toxico-septic în special (2, 5). În acest sens Conferința Națio-

nală de Ginecologie și Obstetrică 1981 și-a propus ca temă de dezbatere avortul toxico-septic. Avortul toxico-septic este aproape întotdeauna delictual, gravitatea lui rezultă din complicațiile sale, cu manifestări infecțioase și hemoragice severe (5, 6). Chiar dacă toate cazurile de avort toxico-septic nu duc la deces, determină leziuni sechelare definitive ale organismului, tratamentul constituie o încărcare bugetară deloc de neglijat, de cele mai multe ori cu terapie intensivă-chirurgicală energetică și de lungă durată (4, 7, 10, 11).

În același timp se face o mobilizare largă judiciară, cu angajarea în această activitate a diferitelor servicii de anchetă pentru depistarea condițiilor delictuale ale provocării. Avortul toxico-septic constituie principala cauză de deces matern, în același timp influențează în mod negativ natalitatea și indicele demografic și cuprinde grupele de femei tinere productive și reproductive (5, 8, 12).

În lucrare ne-am propus o confruntare morfoclinică a cazurilor de deces matern în general și prin avort toxico-septic în special, necropsiate în perioada 1979—1983 la Laboratorul exterior de Medicină legală Tîrgu-Mureș.

Material și metodă

În perioada 1979—1983 s-au efectuat 3 112 necropsii medico-legale, din care 34 cazuri cu implicații de sarcină (1,09%), din care 15 cazuri (0,48%) de avort toxico-septic, cauză ce reprezintă 44,1% din totalul deceselor materne. În această perioadă mortalitatea maternă prin această cauză oscilează între 0,06/10 000 și 0,01/10 000.

Incidența cazurilor defalcată pe ani este următoarea:

Anul	Totalul deces matern	Avort toxico-septic
1979	7 cazuri	4 cazuri
1980	9 "	4 "
1981	6 "	4 "
1982	6 "	2 "
1983	6 "	1 "
	34 cazuri	15 cazuri (44,1%)

În cele 17 cazuri fără complicații septico-toxice s-au constatat următoarele cauze de deces:

— deces în lehozie (embolie cu lichid amniotic)	5 cazuri
— pneumopatie acută cu sarcină nederanjată	3 "
— perforație uterină, șoc hemoragic	2 "
— idiosincrazie la chinină (?)	2 "
— embolie gazoasă (deces la domiciliu)	2 "
— ruptură uterină (medicală)	1 "
— IRA postoperație cezariană (medicală)	1 "
— IRA post-partum (făt mort intrauterin)	1 "
(2 cazuri provin din alte județe)	

Analiza detaliată se referă la cazurile de deces prin avort toxico-septic. În această categorie în raport cu vârsta decedatelor se constată:

Vârsta	Nr. cazuri	%
16—20 ani	1	6,67
21—25 ani	4	26,66
26—30 ani	5	33,34
31—35 ani	1	6,67
36—40 ani	4	26,66

Din totalul de decese 13 cazuri provin din mediul urban, 2 cazuri din mediul rural.

În 9 cazuri a fost vorba de femei căsătorite, în 5 cazuri necăsătorite, la 1 caz nu s-a precizat starea civilă.

În funcție de profesiune se constată următoarele:

— casnice	5 cazuri
— muncitoare (calificate, necalificate)	5 "
— învățătoare	2 "
— funcționare	1 "
— asistentă medicală	1 "
— fără precizare	1 "

Vârsta sarcinii în momentul internării se repartizează astfel:

— sarcină 1. I/II	1 caz
— sarcină 1. II	3 cazuri
— sarcină 1. III	2 cazuri
— sarcină 1. IV	3 cazuri
— sarcină 1. V	3 cazuri
— sarcină 1. VI	1 caz

În 2 cazuri nu s-a putut stabili cu exactitate vârsta sarcinii. Nu am putut stabili o corelație semnificativă între vârsta bolnavelor și vârsta sarcinii.

Analiza intervalului internare-deces se prezintă astfel:

— deces sub 24 ore	0 cazuri
— „ 25—36 ore	2 cazuri
— „ 37—48 ore	1 caz
— „ 2 zile— 5 zile	5 cazuri
— „ 6 zile— 9 zile	4 cazuri
— „ 10 zile—14 zile	1 caz

Un caz cu deces la 3 săptămâni și 1 caz cu deces la 6 săptămâni post-avort. Din analiza foilor de observație clinică rezultă, că în 11 cazuri (73,33%) a existat deja la internare stare febrilă, subicter-icter, oligoanu-

rie și metroragie. În 13 cazuri (86,67%) s-a efectuat abraziere uterină după internare; intervalul internare—control instrumental al cavității uterine a fost cu mari oscilații.

În 5 cazuri (33,34%) a fost necesară intervenție chirurgicală: în 2 cazuri s-a practicat histerectomie subtotală, în 3 cazuri histerectomie totală cu anexectomie (uni — sau bilaterlă). Nu am putut stabili o corelație semnificativă privind momentul intervenției chirurgicale și supraviețuirea: intervenția s-a efectuat după 3 ore și 5 zile de internare, decesul a survenit postoperator după 10 ore și 4 zile (numărul mic al cazurilor nu permite o evaluare de semnificație statistică). Merită de subliniat, că nu s-a putut demonstra obiectiv la nici un caz manevre abortive; doar 4 femei (26,67%) au recunoscut o intervenție cu scop abortiv efectuată de persoane necalificate, cu mijloace empirice.

În ce privește cauza decesului am precizat în 8 cazuri CID, din care histopatologic s-au confirmat cu modificări microscopice tipice 4 cazuri; 1 caz cu peritonită difuză purulentă secundară perforației uterine; 2 cazuri cu bronhopneumonie masivă (complicații tardive intraspitalicești); 4 cazuri cu stare toxico-septică. În unele cazuri a existat o complexitate tanatogeneratoare multifactorială în care elementele toxico-septice au implicat și discrie de coagulare. S-au studiat detaliat modificările histopatologice ale organelor parenchimatose.

Ficatul a arătat leziuni distrofice de diferite tipuri și grade variate, de cele mai multe ori combinate:

— distrofie parenchimatooasă gravă	3 cazuri
— distrofie hidroprotidică ușoară	6 cazuri
— distrofie adipoasă microvacuolară	4 cazuri
— citoliză hepatică	2 cazuri
— retenție de pigment biliar hepatocitar	4 cazuri
— distrofie parenchimatooasă ușoară	1 caz
— ficat fără leziuni histopatologice (microscopie convențională)	2 cazuri

Rinichiul a prezentat leziuni microscopice variate și grave:

— distrofie hidroprotidică epitelială tubulară gravă	13 cazuri
— cilindri hematici tubulari	4 cazuri
— cilindri hialini tubulari	3 cazuri
— cilindri granuloși tubulari	2 cazuri
— microtromboze glomerulare (DIC)	2 cazuri
— microabcese embolice corticale	2 cazuri
— rinichi hemoitic-hemoglobinuric	1 caz
— necroză corticală difuză	1 caz
— nefrită granulocitară-interstițială	2 cazuri
— glomeruloscleroză	1 caz

Splina a arătat atrofia foliculilor limfoizi în 14 cazuri și doar la un singur caz structura pulpei albe a fost nemodificată.

Structura miocardului a prezentat următoarele alterări:

— distrofia fibrelor miocardice	8 cazuri
— miocardită interstițială	4 cazuri

În 3 cazuri miocardul nu a prezentat modificări morfologice semnificative la microscopia convențională. Analiza morfopatologică a plămâ-

nilor a arătat predominant leziuni inflamatoare acute de tip bronhopneumonie în 13 cazuri (în 10 cazuri a fost vorba de proces inflamator constituit, în 3 cazuri bronhopneumonie incipientă de tip hipostatic). Într-un caz s-au găsit leziuni de tip DIC (microtromboze în circulația pulmonară).

Discuții

Studiul comparativ-statistic al deceselor materne prin avort toxico-septic arată o scădere în ultimii 5 ani a acestor cazuri: dacă în perioada 1974—1978 s-au înregistrat 31 cazuri (1,12), în perioada din ultimii 5 ani această incidență este de 15 cazuri, ceea ce reprezintă o scădere de peste 50%. După cum rezultă din studiul efectuat, majoritatea femeilor ajuns în clinică în faza deja constituită a sindromului toxico-septic, cu fenomene de insuficiență hepatorenală, situație ce implică o atitudine terapeutică particulară intensivă. În același timp există și posibilitatea unor complicații majore mai ales de tipul DIC-ului, cu evoluție imprezvizibilă (6). Observația noastră subliniază starea imunodeficitară în avortul toxico-septic, confirmată prin structura splinei cu atrofia foliculară evidentă în majoritatea cazurilor necropsiate, ce poate explica în parte — în contextul germen-virulență-organism — evoluția nefavorabilă a unor cazuri, mai ales cu complicații septice tardive. Se pare, că problema profilaxiei stărilor septico-toxice (9) rămâne o problemă aporică. Cum rezultă și din observațiile noastre, probleme interdisciplinare se ridică în special în cazurile de avort cu debut și evoluție atipică (3).

Bibliografie

1. Căpîlnă E., Olăh I., Nandriș V. și colab.: Avortul cu infecție în materialul de 4 ani al Clinicii de Obstetrică și Ginecologie Tîrgu-Mureș. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
2. Chamberlain G.: Brit. J. Obstetr. Gynaecol. (1983), 90, 689;
3. Dumitru I., Fischbach Al.: Obstetr. Ginecol. (1979), 2, 159.
4. Mandache Fl., Prodescu V., Mateescu D. și colab.: Chirurgie (1979), 1, 59;
5. Negruț I.: Avortul toxico-septic. Incidență, etiologie, aspecte clinice, terapeutice, profilactice și medico-sociale. Raport. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
6. Nicolcioiu M., Mănescu M., Clăianu I., Zosin C.: Coagulare intravasculară diseminată. factor de gravitate în insuficiența renală acută post abortum. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
7. Păun L., Achim V., Rebedea I., Sandu F.: Aspecte etiologice și terapeutice ale septicemiilor post abortum. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
8. Pripeteanu M., Teodoru C., Teodoru M. A., Secară F.: Consecințe tardive ale avortului septic asupra funcției gestative și menstruale. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
9. Proșteanu C., Oancea A., Gornic Gh., Panepu Gh.: Este posibilă profilaxia șocului septico-toxic? Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981;
10. Shoemaker W., Buron R. S.: Surg. Gynaecol. Obstetr. (1971), 123, 1;
11. Speranza I.: Bull. Soc. int. Chir. (1971), 3, 178;
12. Turcaș A., Barna M.:

Avortul ca factor ce diminuează natalitatea. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981; 13. *Turcaș A., Simu G., Szántai E.* și colab.: Decese materne prin avort toxico-septic în județul Mureș în perioada 1974—1978. Conferința Națională de Ginecologie și Obstetrică, Cluj-Napoca, 25—26 septembrie 1981.

Sosit la redacție: 13 aprilie 1984.

A. Turcaș, L. Hecser, G. Simu, Șt. Florian

MATERNAL DEATH AND DEATH RATE DUE TO TOXICO-SEPTIC ABORTION IN THE MUREȘ DISTRICT DURING THE LAST 5 YEARS

The paper presents the causes of maternal death in general, and it includes the anatomico-clinical comparison of toxico-septic abortion cases with fatal evolution, recorded between 1979—1983 at the Laboratory of Forensic Medicine, Tîrgu-Mureș. In this period of time 3112 medico-legal necropsies were made, of which 34 revealed pregnancy complications (1.09%), 14 of them being toxico-septic abortions (0.48%), and this cause represents 44.1% of the total number of maternal deaths (0.06/10,000 and 0.01/10,000 with a decreasing tendency). In 8 cases the evolution was complicated with DIC. Histopathologically in all the cases there were severe renal lesions, in 13 cases bronchopneumonia was revealed, in 11 cases myocardial lesions occurred. In 14 cases atrophy of splenic lymphoid follicles was observed, which might represent the morphological substratum of a state of immune deficiency in toxico-septic abortion. The authors underline that the fatal evolution is accounted for partly by the fact that most patients reach the clinic in the stage when the toxico-septic syndrome has already set in (11 cases — 73.3%).

Sepsiszentgyörgyi Megyei Kórház, Szülészet-Nőgyógyászati Osztály (vezető: dr. Papp István), csíkszeredai Megyei Kórház, Kóronctani-Kórszövettani Osztály (vezető: Kelemen József, az orvostudományok doktora)

PLACENTA INCRETA OKOZTA SPONTÁN MÉHREPEDÉS

Sebestyén G., Kelemen J., Papp I.

A szülészet legdrámaibb kórképeinek egyike a terhes méh megrepedése. A kórkép leggyakrabban szülés alatt fordul elő, de a terhesség bármely fejlődési szakaszában jelentkezhet. Az utóbbi két-három évtizedben gyakorisága lényegesen csökkent és egyre ritkábban fordul elő. A bukaresti Polizu Klinika adatai szerint gyakorisága 0,15% (1). Ennek 78,5%-a szülés közben következett be, míg a többi a terhesség ideje alatt. Okai között első helyen a heges méh szerepel. Amíg a szülés közben történő repedés egyre ritkább lesz napjainkban, kórképe jól ismert, okai és elősegítő tényezői tisztázottak, a terhesség ideje alatt bekövetkezett ún. spontán méhrepedések kórokait nem lehet minden esetben kimutatni, előre nem láthatók, megelőzésük rendszerint lehetetlen. A spontán méhrepedések zöme a terhesség utolsó harmadában következik be. A terhesség első két harmadában történő méhrepedések viszont szakirodalmi ritkaságnak számítanak, a közölt esetek számszerűen nyilvántartottak.

A számunkra hozzáférhető szakirodalom adatai szerint a kórkép el-

ső leírása *Duparquetól* származik 1850-ben. Ettől kezdve 1969-ig 150 esetet közöltek (13). A hazai szakirodalomban is jelentek meg ezzel a témával foglalkozó közlemények: *Spirea* és mtsai. VI. hónapos (14), *Antonescu* és mtsai. VIII. hónapos (3), *Tamás* és mtsai. VI. hónapos (15) terhes méh spontán repedéséről számolnak be.

A terhesség első felében fellépő, spontán méhrepedésnek számos oka lehet. Legtöbb szerző a heges méhet említi a méh konzervatív műtéteit követően, de leírnak kórként endometriozist, a méh fejlődési rendellenességeit, nekrotizált myomát, mola-terhességet, külső traumát, valamint az esetek kb. ötödrészében a lepény tapadási rendellenességeit (placenta accreta, -increta, -percreta és -transcreta) és végül ismeretlen etiológiájú méhrepedést is (15, 5, 11, 9). A közölt esetek egy részében a tulajdonképpeni körök mellett szerepel egy közvetlen kiváltó ok is, többnyire a terhesség eltávolítását célzó méhösszehúzó szerek adagolása, a méhszáj tágitásával vagy a nélkül, elhalt magzat vagy a magzati burok korai megrepedése miatt (7, 15). Mola-terhesség és chorionepitheoma ritkán okozhat spontán méhrepedést, mivel a kórkép természeténél fogva, majdnem minden esetben a terhesség korai szakaszában beavatkozásra kerül sor.

A spontán méhrepedés tünettana általában megegyezik a mástermészetű méhrepedés tünettanával. Előfordul viszont az ún. tünetmentes méhrepedés is. Ezen közlemények közül kiemelkedik *Margareta Schwartz* esete, amikor a IV. hónapos terhes méh megrepedése után a hasüregbe kilöködött pete újratapadt és a terhesség végig fejlődött (17).

Közleményünk célja egy, a terhesség korai szakaszában (14 hét) bekövetkezett spontán méhrepedés ismertetése, amelynek oka a lepény tapadási rendellenessége, nevezetesen placenta increta volt. Francia szerzők szerint 1976-ig mindössze 30 hasonló esetet írtak le a világirodalomban (11).

Esetünk ismertetése

T. D. 29 éves falusi háziasszonyt 1982. október 8-án reggel 9 óra 30 perckor vettük fel osztályunkra (kórszámlap 2234/17768) poliklinikai beutaló diagnózis alapján: 14 hetes terhesség, abortus incipiens, minimális vérzés.

A beteg kórelőzménye nőgyógyászati szempontból jelentéktelen. Sohasem volt beteg. Menstruációja 12 éves korában jelentkezett, ciklusai normálisak: 28/4 nap, fájdalommentesek. Két szövődménymentes szülése volt, egészséges, érett újszülötteket hozott a világra. Fiziológiás gyermekágy mindkét szülés után. Abortusza nem volt.

Utolsó rendes havivérzése 1982. június 29-én kezdődött, 4 napig tartott. Terhességét minden panasz nélkül viselte, míg beutalása napján, éjszaka kb. 1 óra körül álmából éles hasi fájdalmakra riad fel. A fájdalom állandó, csekély intenzitásbeli változásokat mutat, éles, hirtő jellegű, fokozatosan erősödik és főleg az alhasra és kismedencére lokalizálódik. Autóbuszsal utazik faluról városunkba és a járóbeteg-rendelő szakvizsgálatán jelentkezik, ahonnan a fenti diagnózissal osztályunkra utalják.

Felvételekor szembetűnő a bőr és a nyálkahártyák sápadtsága, szennedő arckifejezése. Vérnyomása 70/40 Hgmm, érverése 120/min., elnyomható, filiformis. Testhőmérséklete 36,5 C°.

A has igen fájdalmas, elődomborodó, sokkal jobban mint amennyire a terhesség korának megfelelne. A terhes méh, a hasi fájdalom és nem túl kifejezett izomvédekezés miatt nehezen körülírható. A méhfenék kb. 3 cm-rel a köldök alatt tapintható. Kopogtatással a hasüregben folyadék jelenlétére lehet következtetni. Erősebb izomvédekezés köldök alatt az alhason észlelhető.

Nőgyógyászati vizsgálat: lapoccal történő feltáráskor vérzést nem látunk. A méhnyak livid, multipara jellegű, kóros elváltozást nem mutat. A hátsó hüvelyboltozat kissé elődomborodik.

Belső vizsgálattal egy kb. 14—15 hetes, a fájdalom miatt nehezen körülhatárolható terhes méh tapintható. A portio megtartott, a hüvelyboltozatok igen fájdalmasak, a hátsó elődomborodik.

A fentiek alapján felvételi diagnózisunk: G. III., 14 hetes terhesség, akut has, belső vérzés, vérzéses shock, valószínűleg méhrepedés.

Azonali véna-preparálás után Douglas-punkciót végzünk, amellyel sötét színű vért nyerünk, ami igazolja a belső vérzést. Azonnal laparotomiát végzünk általános altatásban. A has megnyitásakor (műtét naplószám 177/1982. X. 8.) a szabad hasüregben kb. 1500 ml vért találunk, amelynek gyors eltávolítása után a kismencedéből előtűnik a 14 hetes terhességnek megfelelő nagyságú méh. A méhfenéken egyenetlen szélű, kb. 10×6 cm-es repedés látható, amelyen éppen kilökődőben van a teljesen ép pete, „in toto”, megtartott burokkal. Feltűnő a repedés széleinek egyenetlensége, erős elvékonyodása, valamint a kilökődőben lévő magzat felső pólusán (először kilökődött rész) az ép burokból elhelyezkedő töredezett és szakadozott lepeny. A pete eltávolítása után másutt lepenyi részeket nem találtunk. A méh azonnal összehúzódott nagyságának kb. 1/3-ára, amint az az 1. és 2. ábrán látható. A méh összehúzódása nyomán a vérzés azonnal csökken, a repedés pedig egészében azt a benyomást kelti, mintha a méhfenék felrobbant volna (3. ábra). Hegszövetet vagy traumás sérülésre utaló jelet nem találunk. Azonnal felmerül a gyanú, hogy a repedést kiváltó tényező a méhlepény kóros tapadási viszonyaiban keresendő, vagyis a placenta accreta valamely formájával állunk szemben (placenta increta vagy percreta). Figyelembe véve a repedés kiterjedését, a valószínű kiváltó okot és azt a tényt, hogy a nőnek már két gyereke van, a méhet supravaginálisan amputáljuk. A hasfalat drénezés nélkül zárjuk.

A beteget a műtét után súlyos vérzéses shock miatt a kórház intenzív terápiás osztályára helyezzzük, ahol vért (750 ml), mikro- és makromolekuláris oldatokat, vitaminokat, analgetikumokat, valamint profilaktikusan antibiotikumot (Cloramfenicol 3×1,0 g) kap. E kezelés hatására a beteg állapota rohamosan javul. Két nap után a reanimáló osztályról visszahelyezzük osztályunkra; a műtégi seb a 7-ik napra per primam zárul és a műtét utáni 9-ik napon gyógyultan távozik.

A műtét során eltávolított méhet és petét szövettani vizsgálatra küldtük. A műtégi anyag kórszövettani vizsgálatához az egészben rögzített méh több területéből vettünk szövettanilag darabokat: a méhrepedés széléből, a méhfal sérülés melletti zónáiból, ahol mélyen tapadó placenta darabokat láttunk, az isthmus-corporis területéből és az endocervicális részből, valamint a petezsák felső pólusán található lepenyrészekből. A paraffinba ágyazott darabokból sorozat-metszeteket készítettünk és azokat hematoxilín-eozin, Van Gieson, Masson-féle hármastestéssel és a Kelemen-féle

rácsrostimpregnációs módszerrel vizsgáltuk (lásd a 39868—875 83 és 39754—755 83 sz. kórszövettani leleteket).

A méhfenék megrepedt területéből készült metszeteken a méhfal igen megvastagodott, a terhesség idejének megfelelően megnyúlt és rajtuk megszaporodott simaizomrostok láthatók. A méhfali erek lumene összeesett, üres, vértelen. Egyes erek körül mérsékelt nyiroksejtes beszűrődés látható. A fal repedés területében és annak közelében jól látható a placenta materna deciduális rétege, a choriális invázió és mélyen az izomrétegbe hatoló számos trofoblaszt elem. A decidua bazális nagyrésze a repedés területén elhalt, az itt még látható intervillózus ürökben enyhe limfocitás beszűrődés észlelhető.

A repedés külső rétegéhez közeli myometriumban a choriális invázió még kifejezettebb. Itt a méh izomrostjainak nagyrésze elhalt, különösebb gyulladáshoz beszűrődés nélkül. A trofoblaszt elemek a méhizomzat középső és külső rétegének határáig hatolnak. A méhtest-isthmus határán a nyálkahártya alatti izomrostok egy része elhalt, a középső és külső réteg szerkezete megtartott (4. és 5. ábra). *Kórszövettani dg.*: Placenta increta. Ruptura parietalis fundus uteri. Necrosis circumscripta myometrii.

Megbeszélés

A placenta accreta ritka körkép, nem téveszthető össze a placenta adhaerenssel, amelynél létezik egy bazális trofoblaszt réteg. Placenta accreta esetén a chorionbolyhok egyenesen a myometriumban tapadnak, ahol az izomrostokkal elkeverednek.

E körkép első leírója 1588-ban Plater (id. 16). 1836-ban Simpson megkülönbözteti a tapadó (adhaerens) méhlepényt a placenta accretától. Szövettani leírása Berrytől származik nem sokkal később (id. 16).

Gyakorisága a különböző statisztikák szerint igen eltérő: 1/6000—1/20 000 között mozog Európában és 1/2000 az Amerikai Egyesült Államokban. Az eltérő adatok a mikroszkópos vizsgálatok különbözőségének tulajdoníthatók.

A legtöbb modern szerző különbséget tesz a placenta accreta különböző formái között, míg mások, főleg a klasszikusok gyűjtőfogalomként használják az accreta elnevezést annak összes formáira. Anatómiai alakjai a következők: 1. placenta accreta (a lepény az izomfalon tapad); 2. placenta increta (a chorionbolyhok mélyen az izomfalba hatolnak); 3. placenta percreta (a chorionbolyhok elérik a méhfal serosáját); 4. placenta transcreta (a chorionbolyhok átlépik a méhfal serosáját és a méhfalat teljesen szétrombolják).

A placenta accreta etiológiája nem tisztázott. Gyakorisága placenta praevia esetén egyre fokozódik. Míg Martius szerint 100 placenta praevia-ra esik egy placenta accreta, addig 1968-ban Antonescu és mtsai. már 54 eset közül észlelt egyet. Legújabban ez az arány egyes közlemények szerint eléri az 1/25-öt (2,5).

Az esetek túlnyomó többségében a placenta accreta klinikailag néma marad a terhesség idejében és csupán a szülés lepényi szakaszában válik manifesztté. A méhfalnak a choriális invázió fokához mért roncsolása miatt méhrepedés következhet be a terhesség bármely fejlődési szakaszában. Egyes szerzők szerint (16) a repedés az esetek 13%-ban fordul elő. Az esetek egy részében kiváltó tényezőként művi beavatkozás (méhszaj-

SEBESTYÉN G., KELEMEN J., PAPP I.: PLACENTA INCRETA OKOZTA
SPONTÁN MÉHREPEDÉS



1. ábra

2. ábra

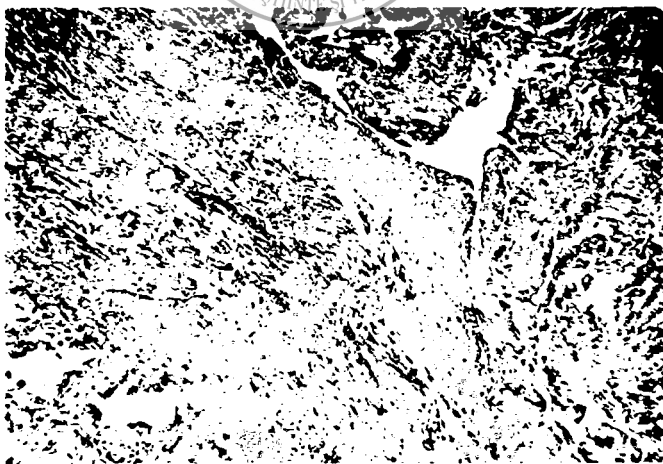


3. ábra

SEBESTYÉN G., KELEMEN J., PAPP I.: PLACENTA INCRETA OKOZTA
SPONTÁN MÉHREPEDÉS



4. ábra: A méhfali szakadás területe. A choriális elemek mélyen az izomszövetbe hatolnak, a méhfal középső rétegeig. Diffúz nekrosis az izomrostok között, gyulladásos beszűrődés nélkül (Col. H.E.)



5. ábra: Részlet a méhtest parakavitáris rétegéből. A submucosus izomréteg rostjainak kiterjedt elhalása (Col. H.E.) 250 x

tágítás, hasi kompresszió), máskor trauma vagy méhösszehúzó szerek adagolása szerepel, de előfordulhat minden külső beavatkozás nélkül is, teljes fizikai nyugalmi állapotban, mint az esetünkben is történt.

A fentiek alapján elmondhatjuk, hogy esetünk szakirodalmi ritkaságnak számít a következők miatt:

— a spontán méhrepedés teljes fizikai nyugalmi állapotban, éjszaka, alvás közben következett be, külső kiváltó ok nélkül;

— a terhesség korai fejlődési szakaszában, a 14-ik terhességi héten észleltük;

— olyan etiológiai tényező okozta a repedést (placenta increta), amely önmagában is ritkaságnak számít, mert klinikailag a terhesség ideje alatti repedésen kívül csupán vetélés kapcsán nyilvánulhat meg;

— a placenta incretát előidéző ok nem volt kimutatható, az asszony teljes egészségnek örvendő, kóros nőgyógyászati előzményektől mentes egyén volt.

Kíváncos, hogy e ritka körkép létezéséről minden orvosnak tudomása legyen, mert vérzéses shockot idézhet elő külső vérzés megjelenése nélkül. Hasonló esetek elnézése vagy felületes elbírálása az anya halálát okozhatja. Felhívjuk a szülészek figyelmét a méhösszehúzószerek óvatos alkalmazására, valamint a terhes nőknél végzendő beavatkozások kíméletes és óvatos végrehajtására.

Irodalom

1. *Alessandrescu D.*: Biologia reproducției, Editura Medicală, București, 1976, 677, 699;
2. *Antonescu I.*: Obst. și ginec. (1968), 16, 4, 325; 3. *Antonescu I., Ilisei L.*: Obst. și ginec. (1968), 16, 5, 439; 4. *Argay I., Nemecskay T.*: Magyar Nőorvosok Lapja (1965), 28, 5, 296; 5. *Charvet F., Nelken S., Mastrallet A.*: Bull. de la Fed. de soc. de gyn. et obst. de langue Français (1964), 16, 5, 557; 6. *Cristea A., Zaharia M.*: Placenta în patologia materno-fetală, Editura Medicală, București, 1968, 187; 7. *Golab E., Holzner H.*: Zbl. für Gyn. (1966), 88, 9, 253; 8. *Javrouse J. M.*: Bull. de la Fed. de soc. de gyn. et obst. de langue Français (1965), 17, 2, 194; 9. *Lebret M. M., Levat M. F., Bavretan D., Magre J.*: Bull. de la Fed. de soc. de gyn. et obst. de langue Français (1969), 21, 5, 560; 10. *Menyász E.*: Practica urgențelor obstetricale, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1973, 118, 161; 11. *Palliez R., Delacour M., Mennier J. C.*: Bull. de la Fed. de soc. de gyn. et obst. de langue Français (1967), 19, 1, 32; 12. *Rusu O.*: Propedeutica ginecologico-obstetricală, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1975, II. köt., 307; 13. *Seguy M. B.*: Bull. de la Fed. de soc. de gyn. et obst. de langue Français (1969), 21, 2, 129; 14. *Spirea A., Alter I., Negreanu R.*: Obst. și ginec. (1955), 3, 3, 86; 15. *Tamás Z., Jakab K., Toró A.*: Magyar Nőorvosok Lapja (1974), 37, 2, 166; 16. *Teodorescu M., Georgescu L., Tudose N.*: Patologia placentei, Editura Facla, Timișoara, 1977, 90; 17. *Țurcaș A.*: Probleme integrante de obstetrică-ginecologie, IMF Cluj-Napoca, 1975, I. köt., 496; 18. *Zilahy Z., Kermer P., Horváth B.*: Magyar Nőorvosok Lapja (1965), 27, 4, 243.

A szerkesztőségbe érkezett: 1983. november 7.

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE UTERUS CAUSED BY PLACENTA INCRETA

The authors present a rare case of spontaneous uterine rupture, at a primitive age of pregnancy, that of 14 weeks, caused by a rare obstetrical syndrome, placenta increta. The rareness of the case is stressed by the fact that the rupture occurred in a state of physical rest, by night, when the patient was sleeping and the extension force of the egg may be considered the least.

The other underlying fact is that the woman was young, healthy, lacking pathological gynaecological and obstetrical history.

Although there had been only 30 cases of this kind described in literature till 1967, the syndrome is very serious, and it may lead to early maternal death, especially due to the clinically mute aetiopathogenic cause (placenta increta), which cannot be noticed until the term of delivery (miscarriage/abortion) or until the spontaneous rupture.

The caused rupture is unpredictable, so it cannot be prevented — every physician must take its existence into account as a potential cause in the differential diagnosis of internal bleeding shock.

Disciplina de medicină socială și biostatistică (cond.: conf. dr. I. J. Farkas,
doctor în medicină) a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

MAMA ȘI COPILUL ÎN CORELAȚIE CU DISSTRESUL FAMILIAL

I. J. Farkas, Evelyn Farkas

Scopul acestei comunicări este de a trece în revistă principalii factori care declanșează, mențin și agravează disstresul și factorii de risc pentru femeia gravidă, mamă și copil în sinul familiei.

FACTORII DE RISC ÎN CADRUL FAMILIEI

Din lunga experiență a medicilor de medicină generală, a disciplinelor de medicină socială, a psihologilor și chiar a studenților în medicină din ultimul an de studiu, a reieșit incontestabil că structura obiectivă a activității medicului de prim-contact, prezintă următorul tablou:

— probleme economico-sociale	prevalența	40 %
— probleme medicale	„	30 %
— probleme psihosomatice	„	30 %

Este nevoie de o relativ lungă carieră medicală, un contact direct cu realitățile vieții din rețeaua de bază, precum și a te lovi permanent de acel noian de situații de risc, care subminează starea de sănătate a femeii, gravidei, mamei, fătului, nou-născutului, sugarului și a copilului.

Din cercetările științifice proprii sau din cele publicate de literatura de specialitate utilizând testul de proiecție MMPI (MINNESOTA, MULTIPHASIC PERSONALITY INVENTORY — Inventarul de personalitate multidimensională al Universității Minnesota), a reieșit următoarele:

Structura somatică și psihosomatică a calităților feminine prezintă un specific aparte, care apare mult mai accentuat decât la bărbați:

- sentimente estetice mai profunde și multilaterale, atât privind propria ei persoană, cât și față de mediul în care muncește sau trăiește,
- modelarea unui instinct pentru ordine, curățenie,
- conturarea unui instinct de teritorialitate pentru căminul familial, pentru camera personală, pentru tot ce este viu sau neviu în jurul ei,
- instinctul de afecțiune, empatie, comuniune afectivă față de frământările, suferințele aproapelui sau chiar ale străinului.

În prima jumătate a secolului nostru, fiziologul american CANNON vorbește despre starea de alarmă (Emergency State) și totodată amintește că reacția omului, deci și a femeii, se materializează pe două căi: prin luptă sau prin evadare (Fight or Flight).

Acest model psihosomatic în condițiile actuale ale sectorului productiv și ale familiei trebuie studiat cu multă atenție de toți medicii de medicină generală. Dacă modelul lui CANNON într-o anumită stare de alarmă declanșată de o situație de pericol, decide pentru luptă, la nivelul unui lanț întreg de sisteme și organe, această stare psihică se materializează într-o hipersecreție de adrenalină, de catecolamină, de mobilizarea lanțului hormonal prin cAMP (second messenger) pe căi neuronale, piramidale și extrapiramidale, încât sistemul nervos central îl percepe doar ulterior. În acest proces se sensibilizează selectiv și simultan milioane de membrane celulare, pregătind organismul pentru contraatac.

Dacă această stare emoțională psihică maximă se repetă de mai multe ori, în conflicte familiale cu un soț alcoolic, în situații de carențe financiare sau în caz de accident industrial, în contact cu substanțe toxice, utilizate în agricultură, fără ca să fie urmată de o acțiune prin care SUPRASATURAȚIA a zeci de sisteme și organe să se deconecteze treptat, deci pe o cale fiziologică, alarmele false neurmate de o stingere treptată a încordării potențialului cibernetic, factorul excitant negativ se cumulează tocmai la nivelul acelor organe, care reprezintă în momentul dat „locus minoris resistentiae“ (cord, artere, rinichi, ficat, glandă tiroidă, ovar, endometru, centrul respirator, hipotalamus, simpaticus, sistemul nervos central, sistemul imunologic etc.) — șocul se SOMATIZEAZĂ, apare BOALA. Paralel se îngustează și capacitatea de REZONANȚA PSIHICĂ a femeii față de alte evenimente externe ulterioare, de o intensitate mai redusă.

Sifneos (1973) introduce o noțiune nouă a bolnavului psihosomatic, care se numește ALEXITHYMIE (legere, lat.=a citi, a exprima; Thymos, grec.=sentiment cînd EUL lezat e lipsit de capacitatea de a-și exprima sentimentele. În cazul unei femei, al unei gravide, încadrată în producție, al unei mame bolnave din punct de vedere psihosomatic, această stare este de fapt un concretism blocat, fără planuri, fără vise. Pentru medicul practicant, bolnavul psihosomatic se poate diferenția de cel nevrotic tocmai prin capacitatea exagerată a acestuia din urmă, de a-și exterioriza, chiar a exagera printr-o confabulație abundentă cele mai intime trăiri. Medicul nu mai poate scăpa de pacientul nevrotic, care vrea să povestească „TOTUL“ fără nici o barieră sau rețineră.

În schimb psihosomaticul e „adus“ la medic, constrins de o boală psihică grefată pe un sistem sau organ hipersensibil, ca un „ceas deștepător“ intern.

Cele două stări patologice pot și trebuie să fie diferențiate. La această situație complexă se mai suprapune și faptul că femeia, care e mai sensibilă din punct de vedere tipologic și genetic, mai are o pudoare, care o blochează la prima consultație medicală.

Medicul trebuie să fie foarte atent și doar după mai multe examinări și mai ales anamneze și interviuri profunde, poate stabili exact etiologia bolii actuale. De exemplu:

- dureri precordiale, surmenaj prin munca în trei ture, conflicte familiale,
- frustrare afectivă, sexuală, agresivitate → colecistopatie,
- conflicte la locul de muncă, conflicte profesionale → dispnee,
- insuccese în carieră, culpabilitate, irascibilitate → dismenoree,
- locuința supraaglomerată → libido sexual scăzut,
- conflict cu părinții soțului, alcoolismul soțului → hipertiroidie,
- disfuncție ovariană, amenoree funcțională → gravitate închipuită,
- plecarea temporară a soțului din familie, detașare, dirijare la curs postuniversitar, pesimism, sentimente de abandon → insomnii,
- gelozie, conflicte microsociologice → hipertensiune arterială.

În cele ce urmează vom aborda unele aspecte specifice, legate de sex, graviditate și maternitate.

SEXUL, în cazul nostru cel feminin, se compune din următoarele trei elemente:

A. **BIOLOGIC**: cromozomal, gonadal, hormonal, anatomic și antropologic.
B. **SOCIAL**: exteriorizarea sentimentelor spre mediul microsociologic, adaptare sau inadaptabilitate, relația optimă sau deficitară de comportament, educație, carieră profesională și ținuta morală.

C. **PSIHOLOGIC (PSIHIC)**: tabloul subiectiv-individual, optica rolului femeii ca soție, mamă, colegă, gospodină, prietenă, amantă, dușman, precum și rolul interiorizat și exteriorizat în diverse situații.

GRAVIDITATEA, ca stare fiziologică se poate manifesta în mod divers la diferitele vârste.

a) **FRICA** de a rămâne gravidă, dublată de stres respectiv față de următorii factori:

- lipsa de experiență,
- neîncredere în partener,
- nesiguranța condițiilor economice,
- constrângerea din partea părinților,
- opinia colegelor și colegilor de la locul de muncă,
- abandonarea sau întreruperea carierei profesionale, a instituției de învățămînt superior,
- schimbarea bruscă a statusului social
- modificarea obligațiilor familiale și sociale,
- autoîntreținerea materială incertă,
- conflictul față de o graviditate extraconjugală, antekonjugală și conjugală tardivă.

b) **DORINȚA** de a rămâne gravidă:

- îmbogățirea și împlinirea EU-lui psihic,
- satisfacția sentimentului matern,
- autoevaluarea mai accentuată,
- delimitarea rolului femeii față de kolegele fără copii.

c) **CONFLICTUL generat de graviditate:**

- schimbarea biologică externă și estetică a femeii,
- ideea abandonului tranzitoriu din partea soțului,
- frica de apariția unei alte femei,
- antagonismul dintre dorința sexuală a soțului și ocrotirea instinctivă a fătului din partea gravidei,
- respingerea și frigiditatea,
- conflictul posibil dintre prezentul copil și copii de altă vîrstă sau copiii soțului dintr-o familie anterioară.

d) **STERSUL legat de graviditate:**

- incertitudinea generată de drepturile și obligațiile gravidei și ale viitoareii mame,
- etiologia generată de avorturile spontane anterioare,
- complicații și boli concomitente posibile,
- probleme de inadaptabilitate psihologică, obsesii,
- vîrsta (primipară peste 35 ani),
- supraîncărcare cu sarcini în familie, la locul de muncă și în mediul social neprietenos.

Factorii stresanți pot menține, declanșa și agrava următoarele stări negative:

- irascibilitate
- anxietate
- frustrare afectivă
- pesimism
- abandonarea mediului obișnuit (casa părintească)
- dezamăgire
- depresiune
- psihopatie
- ură
- pseudosinucidere
- sinucidere



NEREALIZAREA MATERNITĂȚII :

- nevroza soțului, dublată de reproșurile sale (justificate sau nejustificate),
- izolarea instinctivă a femeii de rude, prietene, familiile cu copii,
- apariția unor conflicte profesionale, dublate de suprasolicitarea în tendința ei spre perfecțiune la locul de muncă,
- dispăreașia (conflict afectiv față de actul sexual dorit și totodată respins, de temut, dureros),
- teama de viața sexuală și de brutalitatea masculină,
- frigiditatea,
- alcoolismul soțului, dublat de absenteisme nejustificate din familie,
- nevroza situațională declanșată de schimbarea bruscă a mediului geografic sau social,
- nevroza de „suspense“,
- nevroza eșecului familial și profesional,
- nevroza migrației (rural—urban),
- depresiunea cauzată și menținută de îngrijirea prelungită a unui bolnav (mamă, tată),

- frica de pensionare (pensionită),
- gelozie morbidă (sine materia),
- delirul marital, grefat pe fapte imaginare,
- gelozia senzuală (psihică) cerebrală, focalizată pe o altă femeie mai cultă și gelozia sexuală ca rezultată a îndepărtării fizice treptate a soțului.

Tragedia maternității nerealizate uneori se manifestă printr-un eveniment dramatic: soția, presupusă infertilă, recepționează o avalanșă de reproșuri din partea soțului, în ultima instanță recurge la înșelarea acestuia pentru a rămâne gravidă. Cuplul ajuns la un medic conștiincios, află că problema infertilității există, dar nu la soție ci la soț, această stare fiind iremediabilă.

După savantul canadian, de origine maghiară, *Selye*, în modelul STRESULUI pot să apară următoarele etape: stadiul de alarmă, de rezistență, de adaptare sau de epuizare. Sindromul de adaptare se poate materializa într-un rol cinic, ambivalent sau printr-o pasivitate imobilizantă, care duce la o psihopatie, ce se somatizează foarte repede la nivelul unui organ.

Atît literatura de specialitate cît și experiența multor generații de medici de medicină generală, a ajuns la o constatare clară privind etiologia, caracterul, conținutul și urmările forței de atracție afective, care apare la diverse vârste ale femeii de la pubertate și pînă la menopauză, în diferite constelații medico-sociale, medico-legale și morale, care în limba uzuală sau literară se numește dragoste.

Din punct de vedere psihomedical ea are următoarele forme:

- Dragoste: — platonică
- | | |
|----------------------------|---------------|
| — de aspirație | — senzuală |
| — de prietenie | — dominatoare |
| — spirituală | — de vanitate |
| — obsesivă (neimpărtășită) | — de robie |
| — psihică | — erotică |
| — pasională | — patologică |

În unele situații speciale, conflictuale aceste stări alterate se pot termina în boli (angină pectorală, hipertensiune arterială, enterocolită, boală ulceroasă, irascibilitate posesională). Însă uneori, în extremis pot ajunge pînă la: deviații sexuale patologice, delikte pasionale, crime și sinucideri.

II

Începînd din anul 1960 în literatura de specialitate de medicină socială și psihologie medicală apar o serie de publicații străine pentru cititorul neavizat. Autorii pleacă de la concepția unei posibilități teoretice ale unor trăiri și experiențe psihosomatice prenatale. Este vorba deci de o experiență individuală a fătului în cursul vieții intrauterine. Autori competenți ca *Graber*, *Kruse*, *Roscovski* și *Grana* vorbesc de vise intrauterine, care în anumite condiții excepționale se pot obiectiviza, înregistra și relua.

În 1975, 1978 *Grof* din New York, *Haesler* din Zürich relatează despre o cercetare psihoanalitică retrospectivă, a unor studențe voluntare din California, cărora li s-a administrat un drog halucinogen, LSD, sub influența căruia la întrebări țintite, sub hipnoză, s-au dobîndit unele

informații din subconștientul acestor subiecte, referitoare la perioada pre-și imediat postnatală.

Trevarthen în lucrarea sa, „Behavioural Embryology“, New York 1973 și *Gottlieb* în lucrarea „Conceptions of prenatal development“, arată că la om evoluția sistemelor senzoriale parcurge următoarele etape:

1. începe cu înregistrarea excitanților externi la nivelul pielii, mai ales al regiunii buzelor.
2. urmează controlul mediului de către sistemul vestibular.
3. apare sistemul auditiv.
4. și în ultimul rând se concretizează sistemul vizual.

H. și *M. Papoušek*, Amsterdam 1975, *Grossmann*, München, 1977 au pregătit un șir întreg de filme și videofilme neîntrerupte, ziua și noaptea, pentru a obiectiviza totalitatea fenomenelor perceptibile de un observator la nou-născuți.

Și ei au ajuns la concluzia că viața umană nu începe nici din punct de vedere somatic, psihosenzorial sau comportamental o dată cu nașterea. Cu ajutorul ecografului și al filmelor pregătite prin această metodă, s-a demonstrat incontestabil faptul că feții reacționează cit se poate de coordonat nu numai la schimbările staticii materne, ci și față de modificările senzoriale și emotive ale gravidei.

O serie de mame tinere au fost convinse cu ajutorul sonografului, pe care s-au prezentat feți mai viștnici ale unor gravide în lunile VII—IX, să renunțe la intenția lor de a-și întrerupe sarcina. S-a demonstrat că medicamentele nocive, alcoolismul, tabagismul, alimentația incorectă sau viața sexuală excesivă respectiv infecțiile virotice au o influență negativă asupra embrionului, fătului.

Totodată s-a constatat că există un dialog permanent între viitoarea mamă și făt. Verbalizarea unor sentimente liniștitoare declanșate de cintece de leagăn sau dacă gravida cîntă la un instrument muzical, dacă ascultă un concert la radio sau televiziune și nervii ei se deconectează, pe ecranul sonografului mișcările și comportamentul fătului devin lente și deconectante. În schimb orice agresiune asupra gravidei, prin acest dialog permanent și neîntrerupt, se repercutează în câteva secunde asupra fătului și în cazuri extreme stresul permanent se materializează în lanțul hormonal, hipofizar al mamei și al fătului, declanșînd în ultima instanță contracții uterine și naștere prematură.

Azi știm exact că separarea bruscă a nou-născutului de mamă are efecte negative în întreaga evoluție ulterioară a sugarului. Dacă în viața intrauterină bătăile cardiace materne imprimă o siguranță de mediu cert asupra fătului, concentrarea a 40—50 nou-născuți într-o secție izolată, unde fiecare plînge într-un alt moment, iar fătul trebuie să se adapteze condițiilor precare extrauterine, unde se-ntrerup brusc o serie de elemente ca pulsația cordonului ombilical, protecția lichidului amniotic, căldura constantă intrauterină pH-ul fiziologic al mamei, cordul matern ritmic și placenta dătătoare de viață. fără senzație cutanată, auditivă și mai târziu vizuală a mamei se pot declanșa situații patologice ale nou-născutului, perceptibile toată viața.

Astăzi neonatologia și genetica (*Kruse*, *Rottmann*) ne-au furnizat dovezi incontestabile, confirmate ulterior de *Biebel* și *Ammon* (1975) că le-

ziunea psihică a gravidelor duce nu numai la imaturitate, ci și la malformații congenitale.

Din nou ecografii, sonograful sînt acele aparate moderne, care obiectivează și prin videofilme reține pentru cercetări științifice ulterioare, comportamentul patologic, convulsii tonice și clonice, explicabile prin visele alterate ale fătului în viața intrauterină.

La sfîrșitul deceniului al VII-lea și începutul deceniului al VIII-lea în foarte multe țări dezvoltate, treptat se schimbă etica obstetricianului în sensul că invită tatăl în sala de naștere. Inițiativa a pornit de la obstetricienii francezi și se extinde treptat în toată Europa.

Azi există experiențe clare și eficiente în acest sens și totodată în direcția extinderii școlii mamei la școala părinților sau experiența suedeză, unde pe lângă concediul de maternitate, apare și concediul de paternitate. Noi am adăuga că la propunerea medicilor de medicină generală, ar fi vitală extinderea concediului de maternitate pe un an și pe lângă școala mamei, a părinților să se organizeze, chiar fără dispoziții centrale sau județene, școala bunicilor, respectiv școala surorilor și fraților, care vor supraveghea sau alimenta chiar sugarul.

Concluzii

- a) În îmbunătățirea ocrotirii mamei și copilului pe lângă perfecționarea codului familiei, a legislației asigurărilor sociale un rol important joacă reconsiderarea radicală a învățămîntului universitar și postuniversitar al medicului de medicină generală.
- b) În programa analitică nu se mai poate amîna introducerea psihologiei medicale, a sexologiei și a medicinei psihosomatice.
- c) Starea de sănătate a familiei, în ultimă instanță, nu o vor decide medicii specialiști, care consultă membrii familiei în diferite etape de timp, eșalonat, ci medicul de medicină generală de prim-contact (de familie).
- d) Dacă cele mai recente cuceriri științifice au demonstrat că nu numai bolile somatice ale mamei alterează dezvoltarea fătului ci și echilibrul ei emotiv, atunci toate strădanile societății trebuie să se focalizeze spre stabilizarea acestui echilibru, în primul rînd prin îmbunătățirea condițiilor de muncă și de viață a mamelor.
- e) Cabinetele prenuptiale din capitală sau din reședințele județene nu trebuie să se limiteze la un examen clinic sumar, ci să se extindă și asupra unor probleme genetice, psihice și juridice.

Sosit la redacție: 13 decembrie 1983

Bibliografia la autori

E. I. Farkas, Evelyn Farkas

MOTHER, CHILD IN CORRELATION WITH FAMILIAL AND WORKING-PLACE DISTRESS

In this paper it has been pointed out that in the physician's first-contact activity the structure of percentage of the problems arising in the practice of general medicine is as follows: economico-social — 40%, medical — 30%, psychosomatic — 30%.

The investigation by the test of project M.M.P.I. (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) showed that female psychosomatic qualities had different aspects from those of males. A new psychosomatic condition of the female, named A.I.E-

XITHYMIA is mentioned, when the lesioned ego of the mother, of the woman is blocked and lacks the capacity of expressing her sentiments.

The patient is brought to the physician, being obliged by her acute somatic complications. As for the neurotic, also with familial or working-place distress, she chooses to see the doctor, and she reveals everything by a rich confabulation without any inhibitedness and quite unrestrained.

The second part of the paper systematically describes the experiences of the foetus during embryonic life, and it demonstrates that the positive and negative sensorial and emotional modifications of the pregnant woman bring about an adequate echo in the consciousness and behaviour of the foetus, possible to record by the method of echography.

Thus, immaturity, congenital malformations, neurotic infant may occur not only due to some viral infections or inadequate antibiotic therapy, but also as a result of certain psychic aggressions experienced by the gravida.

Clinic for Cardiovascular Surgery (Head: dr. R. Deac) Tirgu-Mures

THE RECONSTRUCTION OF THE MITRAL VALVE WITH STABILIZED BIOLOGIC TISSUE IN 33 CLINICAL CASES

R. Deac, M. Liebhart, S. Brădișteanu, E. Făgărășan, V. Bilcă

The complex structure of the mitral valve and its interrelated function with other components of the mitral apparatus and left ventricle make difficult the duplication with an artificial substitute. The clinical application of heart valve replacement and the search for an ideal valvular substitute entered the 3rd decade. In the absence of an ideal valvular substitute the conservative surgery of the mitral valve still has indications in cases with anatomical and functional correctable lesions. Although the literature contains many data about mitral valve reconstruction procedures for mitral incompetence (7—14), there are few reports on the conservative surgery with leaflet advancement for mitral stenosis. We are not aware of the utilization of a stabilized biologic tissue for mitral valve reconstruction in cases with isolated of predominant mitral stenosis. The dissatisfaction with available valvular substitutes renewed the interest in the reconstruction of the mitral valve.

Previous works of *Sauvage et al.* (1), *Selmonosky et al.* (3), *Bailey et al.* (12), *Marion et al.* (4), *Frater et al.* (19), have shown the possibility to reconstruct the mitral valve by leaflet advancement using autologous biologic tissue (pericardium, fascia lata). There are data indicating that *autologous fresh* pericardium and fascia lata shrink in valvular area. The availability of a stabilized biologic tissue of human or animal origin with known qualities prompted us to evaluate its use for leaflet advancement in combination with procedure of complete valvotomy for mitral valve reconstruction in cases with predominant stenotic lesions.

Materials and methods

Between February 1980 and July 1982, 33 patients with predominant mitral stenosis of rheumatic origin were operated upon. In this group 29 were females (87%) and 4 males (12,2%). The mean age was 33 (age range 22—56 years).

Table 1. Type of valvular lesions

Mitral stenoses — isolated	18 cases
Mitral stenosis + Mitral incompetence	6 cases
Mitral stenosis + Associated valvular lesions.	9 cases

Twenty-two patients were in sinus rhythm and 12 in atrial fibrillation. At time of operation 2 patients were in New York Heart Association Functional Class II, 29 in Class III and 2 in Class IV. Two patients had previous closed mitral valvotomy. Left atrial thrombus was found intraoperatively in 5 patients and 2 patients had previous cerebral embolisms. Only 8 patients, essentially those with associated anomalies, had hemodynamic studies performed before the operation. Complete mitral valvotomy combined with mitral valvuloplasty by patch advancement of the mural leaflet were performed in 27 cases of mitral stenosis as an isolated lesion or associated with minor to moderate mitral incompetence. In 6 cases associated procedures were performed.

Operative technique

The patients were operated upon through median sternotomy under cardio-pulmonary by-pass with moderate body hypothermia (25—30 °C) combined with cardioplegic arrest and local cooling for myocardial protection. Left ventricular (LV) vent was introduced via LV apex. Wide exposure of the mitral valve was often obtained through an incision in the left atrium (LA), posterior to the interatrial groove and facilitated by a relaxed state of the heart under cardioplegic conditions. The mitral orifice was estimated by the operating surgeon as being between 1—1.5sq. cm in 18 cases and below 1 sq. cm in 9 cases. Twenty four cases had also changes at the cordae level as thickening, fusion and shortening. In all 33 cases the mural leaflet was thickened and shortened. Both commissures were fused and fibrotic. Due to a variety of intraoperative reporting a computerized operative protocol has been designed. Complete mitral valvotomy was performed by bilateral commissurotomy, splitting of the papillary muscles and mobilization of the leaflets and subvalvular structures when required. The shortened mural leaflet was incised at its insertion for the most of the circumference up to 5—10 mm to the commissural area (fig. 1, 2). Few 3rd degree chordae were sectioned. Through this incision the subvalvular structures were examined from the ventricular site and further mobilization of the chordae, papillary muscles and leaflets performed. Commissurotomy is carried further under this "biplane" control.

Stenosed mitral valve (A) and Reconstructed posterior leaflet with biologic patch (B) Posterior leaflet advancement technique with biologic patch

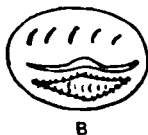


Fig. 1



Fig. 2

The decision to reconstruct or to replace the valve is taken only after the examinations of the mitral apparatus from above and below through the described incision. After the complete valvotomy which produced an adequate mitral orifice, a stabilized biologic tissue patch was inserted in the incision at the base of the mural leaflet by a continuous single 3/0 Ethibond suture. The stabilized biologic tissue patch was tailored according to the size of the orifice in the mural leaflet and to the desired shape of the leaflet itself related to the necessity to coapt efficiently with the dura mater leaflet. In 29 cases the biologic tissue patch used was human dura mater stabilized with Glutaraldehyde and in 4 cases the patch was heterologous pericardium. The competence of the mitral valve was assessed intraoperatively by known procedures. The cardio-pulmonary by-pass time varied from 65 to 116 minutes with a mean of 81 minutes for isolated procedure and from 105 to 173 minutes (mean 134 minutes) in the group with associated procedures. Two cases were operated upon on beating heart with a mean perfusion time of 100 minutes. Thirty-one cases were operated under cardioplegia with a mean aortic cross-clamping time of 47 minutes for isolated procedures and 68 minutes for the group with associated procedures. The first 2 patients were anticoagulated with Prothrombin depressant for 6 weeks. Three patients are on continuous anticoagulation treatment, 2 for aortic valve replacement with Björk-Shiley valves and 1 for left atrial thrombus removed at the operation (patient in atrial fibrillation). Mitral valve incompetence at the commissural area was corrected by sutures with teflon pledgets. In other 2 cases it was left uncorrected.

Results

There was no operative or hospital death in the present series. Thirty-three patients left the hospital and 32 (97%) were followed up between 4 and 32 months after the operation (mean 13.8 months). All the patients examined recently have improved after operation except two of them. Twenty-two patients are now in NYHA Class I, 8 in Class II, 1 in Class III and 1 in Class IV.

At clinical examination 3 patients have systolic murmur grade 3/VI in the mitral area (one with mitral incompetence before the operation). Six patients have 1—2/VI systolic murmur at the apex (3 had mitral incompetence before the operation). Twenty-three patients have competent mitral valves. Eight patients with previous mitral incompetence have no systolic murmur in the mitral area (Table II).

Table II. Systolic murmurs in the mitral area.

No systolic murmur	23 cases
Systolic murmur 1—2/VI	6 cases
Systolic murmur 3/VI	3 cases

The cardio-thoracic ratio could be calculated in 30 patients: in 4 cases did not change in comparison with that before the operation, in 19 cases decreased and in 7 cases increased (5 with systolic murmurs). The LA size measured in 26 cases decreased in 16, did not change in 5 and increased in 5 cases.

Three patients have diastolic rumble at 6, 6 and 7 months after the operation. In other 8 patients at 10 to 32 months after the operation a

short diastolic rumble could be detected after exercise. Eleven patients have normal heart sounds.

No TE complications were noted in this series of operated patients.

Discussion

In the surgical treatment of the predominant stenotic lesions of the mitral valve we have favored the open-heart approach since 1975. The safety of the open valvotomy and the better control of operative technique, were proved in our first series of 100 cases without operative or hospital death. In spite of adequate valvotomy, some of the competent mitral valve tested on the operative table showed systolic murmur due to residual mitral incompetence shortly after the operation. It was evident from our intraoperative findings that the residual mitral incompetence due to the impaired coaptation of the mitral leaflets after open valvotomy in up to 20% of the cases was related to the thickened and shortened mural leaflet, among other factors. Correction of the mitral incompetence at the commissural area could be performed by annuloplastic sutures at the price of rendering the mitral orifice less than optimal. Evidence from the literature indicates the involvement of the mural leaflet in physiologic and pathologic mitral valve closure. The ratio of rough zone to clear zone in the middle scallop of the posterior leaflet is 1.4 while in the anterior leaflet it is 0.6. This implies that a greater portion of the posterior leaflet comes into contact with the anterior leaflet during valve closure (18). The mobility of the posterior leaflets was restricted by diseases more frequently than the anterior leaflet (7). A good hinge movement is required for leaflet and the subvalvular apparatus must be explored and freed if indicated (12). In other cases the posterior leaflet is tethered down and has no full excursion to meet the anterior leaflet (12). *Carpentier* (9) has shown that this frequent finding is due to the retraction of secondary chordae at that point and therefore must be sectioned selectively (12). In cases with advanced lesions of the subvalvular structure and of the anterior leaflet or calcification of the valve we indicated and performed mitral valve replacement. However, in other group of patients we found lesions with marginal indications for valve replacement, cases in whom the valve could be salvaged by a reconstructive procedure. Some of the explored mitral valves had components too good to be replaced in spite of lesions at different levels of subvalvular apparatus. The refined reconstructive techniques developed by *Carpentier* (8—11) and *Duran* (12, 13) have opened the era of modern conservative surgery of the mitral valve. Previous works of *Lillehei*, *Meredino*, *Kay*, *Reed*, *Wooler*, *McGoon*, *Gerbode* and many others described various techniques to correct mitral incompetence (14). Inspired by well-known techniques 1—4, (19), we have performed since February 1980, 33 mitral valve reconstructions with complete valvotomy and patch extension of the mural leaflet with stabilized biologic tissue. In an effort to ensure an adequate mitral orifice and a competent valve, the insertion of the pliable tissue patch offered to the mural leaflet a larger area for coaptation with the anterior leaflet and a mobile hinge for the movement of the thickened mural leaflet. The autologous tissue (pericardium, fascia lata) used in the technique described by *Sauvage* (1), *Bailey* (2), *Marion*

(4), Selmonosky (3), Frater (19) has the disadvantage of fibrotic thickening in valvular area.

The ideal tissue for leaflet extension in mitral valve reconstruction would be one readily available, sterile, less antigenic and durable without calcification. Human dura mater stabilized with Glutharaldehyde was chosen as an appropriate tissue for leaflet advancement seeing its qualities and the similarity with aortic leaflet structure — bundle of collagen crossing each other in opposite directions as a network-like structure. Experimental studies in dogs up to 14 months after the insertion as a conduit with valve between the right ventricle and pulmonary artery showed good preservation of dura mater structure and good thrombo-resistance. This tissue has also been used in 15 clinical cases for closure of atrial septal defects and for right ventricular outflow tract reconstruction in Fallot tetralogy since 1976 with no evidence of shrinking, calcification or aneurysmal dilatation. As an allograft it is possible to be less antigenic than a xenograft. The pericardial xenograft tissue preserved with Glutharaldehyde has been used in 4 cases for leaflet extension as described, based on large experience of many centers with pericardial xenograft valve, including ours (5,20). The indications for mitral valve reconstruction with stabilized biologic tissue were: adult patients with predominantly mitral stenotic lesions of rheumatic origin with short and thickened mural leaflet; absence of significant pathology of the anterior leaflet; mitral valve free of calcifications; small LV inadequate for a large biologic prosthetic valve to match the surface area of a given patient; less than severe pathology of subvalvular structures. As a policy, the operative procedure to be performed for a stenotic lesion of the mitral valve is decided only intraoperatively after careful assessment of every component of the mitral apparatus. Every effort was made to attempt the reconstruction before taking the decision to replace the valve. In cases with unsatisfactory reconstructive procedure valve replacement is indicated. The advantages of the procedure are the preservation of the patient's own valve, the absence of thrombo-embolic complications, and freedom of anticoagulant treatment. The reconstructive procedure could be done with low or no mortality. The small number of patients in this group and the very short follow-up does not allow yet valid conclusions. The procedure is still a palliative operation. The more severe the deformity of the leaflets and subvalvular apparatus at the time of the operation, the greater the likelihood that the patient would require valve replacement in the future (6,16). As a more aggressive approach, it seems possible to resect and replace larger parts of the leaflets with stabilized biologic tissue if the free margin of the original leaflet and its chordal attachment could be preserved and sutured to it. The long term behaviour of the stabilized biologic tissue in the functioning leaflet of the mitral valve could be important for the future of biological valves. The reconstructive procedure as described offers the possibility to explore and correct subvalvular lesions not obvious through the mitral orifice and from the atrium. The procedure could be combined with other reconstructive procedures of the mitral valve. Less turbulent flow through the reconstructed valve may protect the structures from further deterioration. In this era of although not yet ideal, but better valvular substi-

tutes, we need new comparison between improved procedures of valvular reconstructions and valve replacement.

Conclusions

1. Mitral valve reconstruction with stabilized biologic tissue could be carried out successfully.
2. Satisfactory results have been obtained in 33 patients (low mortality and morbidity, avoidance or delayed valve replacement).
3. In cases with short posterior leaflet the decision for replacement or reconstruction is facilitated by an incision at its base, which allows exploration of mitral apparatus.
4. Complete mitral valvotomy combined with extension of posterior leaflet produced an adequate mitral orifice and a competent valve in cases with correctable lesions.
5. Satisfactory function of the mitral valve could be obtained with this technique up to 2 $\frac{1}{2}$ years the operation.

References

1. *Sauvage L. R., Wood S. I., Berger K. E., Campbell A. A.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1966), 52, 6, 849; 2. *Bailey C. P., Zimmerman I., Hirose T., Folk F. S.*: Geriatrics (1970), 25, 119; 3. *Selmonosky C. A., Ehrenhaft I.L.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1969), 10, 6; 4. *Marion P., Chaupsaur S., Estanove S., George M.*: Annales Chir. Thor. et Cardiovasc. (1970), 9, 4, 417; 5. *Deac R., Liebhart M., Bratu D., Benedek I., Brădișteanu S.*: Cardiac valve Replacement with Pericardial Xenograft. In: *Birks W., Ostermeyer I., Schulte H. D.*: Cardiovascular Surgery, 1980, 640; 6. *Housman L. B., Bonchek L., Lambert L., Grunkemeier G., Starr A.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1977), 73, 5, 742; 7. *Burr L. H., Krayenbuhl C., Sutton M., S. I., Paneth M.*: J. Thorac and Cardiovasc. Surgery (1977), 73, 4, 589; 8. *Carpentier A.*: La Presse Médicale (1969), 77, 251; 9. *Carpentier A.*: Plastic and reconstructive mitral valve surgery. In: *Kalmason D.*: The Mitral Valve. Acton, London, 1976, 527; 10. *Carpentier A. et al.*: J. Thorac, and Cardiovasc. Surgery (1971), 61, 1; 11. *Capentier A. et al.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1980), 79, 3, 330; 12. *Duran G., Ubago I. L. M.*: Conservative mitral valve surgery: problems and developments in the technique of Prosthetic Ring Annuloplasty. In: *Kalmason D.*: The Mitral Valve. Acton, London, 1976, 549; 13. *Duran C. G. et al.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1980), 79, 3, 326; 14. *Oury I. M., Peterson R. L., Folkert H. T. L., Daily P. O.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1977), 73, 6, 825; 15. *Rittenhouse E. A., Davis C. C., Wood S. I., Sauvage L. R.*: J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery (1978), 6, 79, 870; 16. *Byrne I., Kirsch M. M., Morris J. D., Sloan H.*: Ann. Thorac. Surgery (1980), 29, 2, 142; 17. *Clark R. E., Gould P. L., Swanson W. M.*: Bull. of Texas Heart Inst. (1974), 1, 5, 437; 18. *Ranganathan N., Silver M. D., Wilgle E. D.*: Recent Advances in the Knowledge of the anatomy of the Mitral Valve. In: *Kalmason D.*: The Mitral Valve. Acton, London, 1976, 7; 19. *Frater R. W. M., Berghuis I., Brown A. L., Ellis F. H. Jr.*: J. Cardiovasc. Surgery (1965), 6, 214; 20. *Ionescu M. I., Smith D. R., Hasan S. S., Chidambaram M., Tandon A.*: Annals of Thorac. Surgery (1982), 34, 3, 265.

ASPECTE ALE ECG ORTOGONALE ŞI VCG (FRANK) LA FEMEI SĂNĂTOASE ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTĂ

M. Sabău, Veronica Avrigeanu, Angela Gliga, L. Bordy, Ileana Arsenescu,
Elisabeta Brassai, R. Ghinescu*, Gh. Arsenescu

Diagnosticul electrocardiologic s-a îmbunătăţit mult în ultimul timp datorită introducerii unor criterii cantitative, obţinute mai ales pe baza ECG ortogonale corectate, a căror valabilitate a fost confirmată prin analiza la calculator.

Necesitatea stabilirii limitelor normale ale valorilor ECG a fost recunoscută încă în anii 60 de către *Simonson* şi de atunci tot mai numeroase studii s-au ocupat cu găsirea unor norme care să asigure corectitudinea acestor limite în funcţie de care se pot stabili apoi criteriile diagnostice.

În referatul său din 1974, *Simonson* (14) atrăgea din nou atenţia asupra necesităţii unei evaluări statistice adecvate a limitelor normale prin calcularea procentului de 2 sau 2,5% care permite obţinerea limitelor distribuţiei de 95—96% a valorilor, având în vedere că în cele mai multe cazuri dispersia acestor valori este asimetrică, formula $\bar{x} \pm 2DS$ nefiind valabilă decât în cazurile unei distribuţii simetrice. Este de asemenea necesară alegerea unui număr suficient de normali dintr-un anumit grup, cunoscute fiind variaţiile valorilor ECG cu vârsta, sexul, constituţia individuală şi chiar de la ţară la ţară (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17).

Se consideră că un număr de 100 normali de o anumită vîrstă şi de acelaşi sex este suficient pentru a reprezenta o anumită populaţie.

Avînd în vedere aceste lucruri şi continuînd preocupările colectivului nostru în legătură cu stabilirea limitelor normale ale ECG ortogonale şi VCG (Frank) în funcţie de vîrstă şi sex în ţara noastră, am studiat un număr de 323 femei sănătoase.

Material şi metodă

ECG ortogonală şi VCG (Frank) au fost înregistrate pe hîrtie, pe bandă magnetică în frecvenţă de modulaţie şi respectiv pe film de pe ecranul unui osciloscop, la un număr de 323 femei sănătoase, muncitoare la o întreprindere textilă tirgumureşeană. Alegerea lor s-a făcut pe baza fişelor medicale existente ca şi a anamnezei şi examenului clinic, excluzînd persoanele bolnave cu afecţiuni cardiovasculare, renale, obezitate, diabet tulburări endocrine, deformităţi toracice.

Traseele electrice cu aritmii sau tulburări de conducere (QRS>0,112) au fost excluse.

Persoanele alese au fost grupate în 3 loturi: A—102 persoane între

*) Prelucrarea statistică a fost realizată de către Centrul Teritorial de Calcul electronic din Tirgu-Mureş.

20—29 ani, B—113 persoane cuprinse între 30—39 ani și C—108 persoane între 40—55 ani.

Electrozii toracici au fost plasați în spațiul 4 intercostal la nivelul marginii sternale, iar înregistrările au fost efectuate în apnee expiratorie. Derivațiile X, Y, Z ca și buclele vectoriale în planurile frontal (F), sagital stîng (S) și orizontal (O) au fost mărite și s-au efectuat măsurători manuale scalare, planare și spațiale- mărimea (M), azimutul (H°) și elevația (V°)-după normalizarea traseelor prin împărțirea complexelor QRS și ST-T cite 8 părți egale, măsurătorile planare și spațiale fiind realizate după recomandările făcute de American Heart Association (1975).

Pentru stabilirea limitelor inferioare (Li) și superioare (Ls) s-au calculat mediile (\bar{x}), derivațiile standard (DS) ca și percentila de 2% în cazurile în care distribuția valorilor s-a dovedit asimetrică prin teste g_1 și g_2 ale lui Fischer, uneori fiind necesară „normalizarea” curbelor prin logaritmare după procedeul descris de Sotobata (16).

Pentru unghiuri, limitele au fost stabilite prin studiul histogramelor distribuțiilor. Înregistrările pe bandă magnetică au fost folosite pentru prelucrarea la calculator necesară comparațiilor cu loturile asemănătoare de bărbați ca și pentru analiza multivariată în vederea găsirii parametrilor de discriminare în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stîngi la paciențele cu hipertensiune arterială.

Se consideră drept criterii de diagnostic, valorile care depășesc Li sau Ls ale distribuției ce conține 96% din persoanele normale de un anumit sex și vîrstă.

Rezultate

Rezultatele diferitelor măsurători efectuate sînt redată în fig. nr. 1,2 și în tabelele nr. 1—4. Se poate constata că există o tendință la scăderea voltajului undelor cu vîrstă, ceea ce se poate explica printr-un anumit grad de scleroză miocardică (descrisă și la bărbați) care reduce ponderea musculaturii active în ciuda faptului că masa totală cardiacă poate fi

Tabelul nr. 1

Frecvența cardiacă (FC), intervalele PQ, QRS și QT (necorectat) la grupurile de femei studiate. (\bar{x} -media aritmetică, DS- derivația standard, Li, Ls- limitele inferioare și superioare ale distribuției de 95—96%).

FC/min	\bar{x} DS Li → Ls	79 + 14.4 56 → 108	76 ± 8.12 57 → 99	72 ± 16.06 52 → 93
PQ/sec	\bar{x} DS Li → Ls	0.129 ± 0.01 0.088 → 0.174	0.136 ± 0.017 0.103 → 0.177	0.14 ± 0.014 0.106 → 0.186
QRS/sec	\bar{x} DS Li → Ls	0.091 ± 0.011 0.076 → 0.108	0.10 ± 0.013 0.082 → 0.12	0.095 ± 0.01 0.079 → 0.115
QT/sec	\bar{x} DS Li → Ls	0.366 ± 0.024 0.32 → 0.412	0.387 ± 0.022 0.337 → 0.436	0.381 ± 0.043 0.328 → 0.434

ușor crescută așa cum s-a putut constata și prin măsurătorile ecocardiografice (4). Această tendință este vizibilă atât în derivațiile X, Y, Z cât și în cazul vectorilor maximali spațiali QRS și T, a căror orientare nu suferă însă modificări notabile (fig. nr. 1,2).

Se observă de asemenea o ușoară tendință de alungire a intervalelor PQ, QRS și QT cu vârsta (tabelul nr. 1).

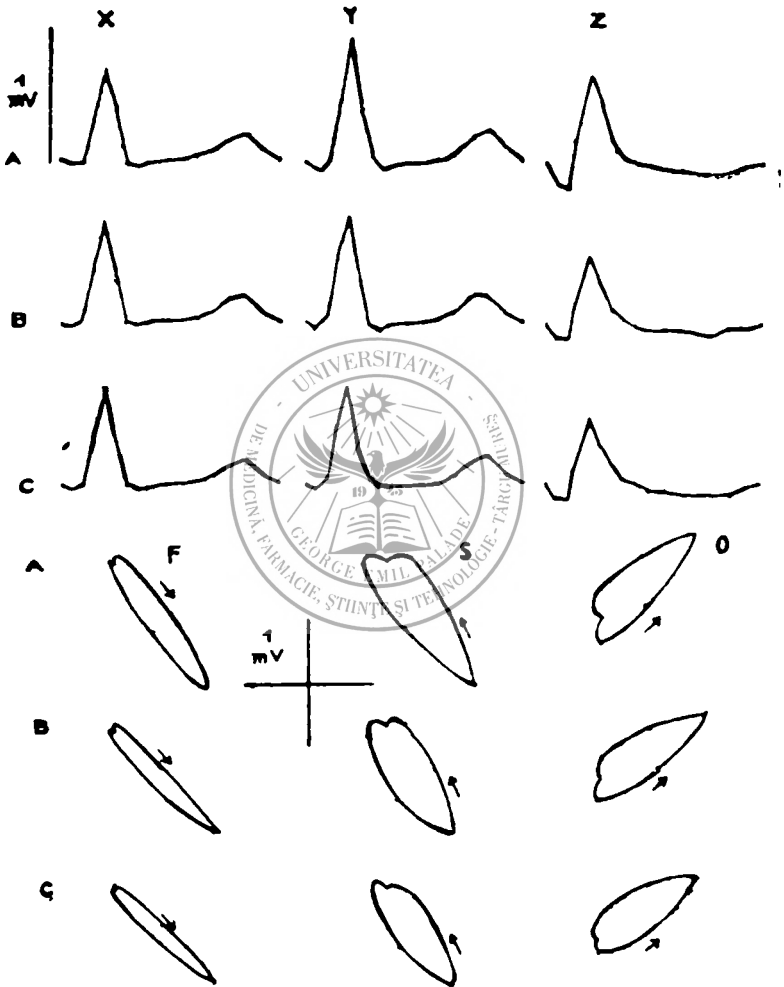


Fig. nr. 1: Derivațiile ortogonale X, Y, Z și buclele vectoriale QRS în planurile frontal (F), sagital sting (S) și orizontal (O), reconstruite din mediile traseelor normalizate în timp la grupurile de femei studiate.

Tabelul nr. 2

Valorile unor măsurători de voltaj spațiale, planare și scalare la grupurile de femei studiate: vectorul maximal spațial QRS ($\max QRS_{xyz}$), T ($\max T_{xyz}$), Q ($\max Q_{xyz}$), vectorul maximal QRS în planul orizontal ($\max QRS_{xz}$), amplitudinea maximă R în derivațiile X, Z (Rx, Rz) și suma lor (Rx+Rz), rapoartele R/S în derivația X, Q/R în Z și dintre vectorii maximali spațiali QRS și Q ($\max QRS_{xyz}/\max Q_{xyz}$).

		A	B	C
$\max QRS_{xyz}$ mV	\bar{x} DS Li → Ls	1.422 ± 0.346 0.73 → 2.11	1.387* ± 0.28 0.836 → 2.006	1.272 ± 0.325 0.62 → 1.92
$\max T_{xyz}$ mV	\bar{x} DS Li → Ls	0.35 ± 0.12 0.11 → 0.59	0.342 ± 0.046 0.25 → 0.43	0.325* ± 0.101 0.123 → 0.527
$\max Q_{xyz}$ mV	\bar{x} DS Li → Ls	0.25* ± 0.11 0.07 → 0.54	0.209* ± 0.101 0.068 → 0.46	0.187* ± 0.098 0.057 → 0.444
$\max QRS_{xz}$ mV	\bar{x} DS Li → Ls	1.019 ± 0.25 0.501 → 1.53	1.014* ± 0.24 0.61 → 1.45	1.016 ± 0.25 0.5 → 1.52
Rx mV	\bar{x} DS Li → Ls	0.782* ± 0.236 0.375 → 1.34	0.877* ± 0.216 0.549 → 1.28	0.859* ± 0.244 0.354 → 1.343
Rz mV	\bar{x} DS Li → Ls	0.679* ± 0.242 0.274 → 1.228	0.562* ± 0.236 0.137 → 0.985	0.554 ± 0.246 0.136 → 1.051
Rx+Rz mV	\bar{x} DS Li → Ls	1.461* ± 0.353 0.921 → 2.183	1.44 ± 0.309 0.881 → 2.088	1.413 ± 0.343 0.751 → 2.241
R/Sx	\bar{x} DS Li → Ls	9.9* ± 16.6 1.43 → 62.2	8.8* ± 14.29 2.48 → 51.2	7.4* ± 10.03 1.9 → 45.5
Q/Rz	\bar{x} DS Li → Ls	0.435* ± 0.267 0.08 → 1.12	0.72* ± 2.06 0.104 → 2.53	0.401* ± 0.314 0.06 → 1.42
$\frac{\max QRS_{xyz}}{\max Q_{xyz}}$	\bar{x} DS Li → Ls	7.1* ± 4.8 2.67 → 19.5	7.8* ± 4.01 2.78 → 17.3	8.8* ± 5.68 3.19 → 20.9

* distribuție asimetrică

Tabelul nr. 3

Valorile unor măsurători unghiulare planare la grupurile de femei studiate: unghiul vectorului maximal QRS în planul frontal (max QRS_{xy} și orizontal/max QRS_z), al vectorului maximal T în planul orizontal (max T_{zz}), unghiul dintre vectorii maximali QRS și T în planul orizontal (max QRS. T_{zz}).

		A	B	C
\sphericalangle max QRS _{xy} ^o	\bar{x} DS Li → Ls	51* ±16.3 13 → 81	44* ±20.1 -6 → 74	40 ±21.04 -1.8 → 82
\sphericalangle max QRS _z ^o	\bar{x} DS Li → Ls	38 ±17.1 4.7 → 73	29 ±14.6 0.6 → 59	29 ±19.4 -9.5 → 68
\sphericalangle max T _{zz} ^o	\bar{x} DS Li → Ls	-18 ±17.3 -53 → 16	-17* ±18.1 -52 → 19	-20 ±25.6 -72 → 30
\sphericalangle max QRS.T _{zz} ^o	\bar{x} DS Li → Ls	57 ±23.8 9 → 105	47 ±22.1 3 → 92	52* ±27.7 5 → 117

* distribuție asimetrică

Tabelul nr. 4

Sensul rotației buclelor vectoriale QRS în cele trei planuri, frontal (F), sagital stîng (S) și orizontal (O), la grupurile de femei studiate.

F	orar	20	19.6	39
	antiorar	0	2	1
	∞	80	78	60
S	orar	0	0	0
	antiorar	59	64	58
	∞	41	36	42
O	orar	0	0	0
	antiorar	72	77	75
	∞	28	23	25

Discuții și concluzii

Rezultatele obținute confirmă tendința de scădere a voltajului undelor ECG cu vârsta și la femei, precum și faptul că valorile sînt în general mai mici decît cele ale bărbaților de aceeași vîrstă (1,2).

Acest lucru prezintă importanță mai ales pentru diagnosticul hipertrofiilor ventriculare în cazul în care acesta este realizat numai pe baza unor criterii de voltaj (5).

Amplitudinea mai mică a undelor la femei a fost atribuită diferențelor în ceea ce privește mărimea torsului, grosimea stratului de grăsime și mărimea inimii (11). De remarcat este și amplitudinea mai mică a undelor Q în toate cele trei derivații (X, Y, Z) ca și orientarea mai puțin anterioară a vectorului maximal T în planul orizontal. Aceste observații sînt identice cu cele ale lui Nematî (11) explicînd la femei absența uneori a undelor R inițiale în precordialele drepte ca și undele T negative ce pot apărea în precordialele stîngi. Interesantă ni se pare și orientarea vectorului maximal QRS în planul frontal, orientare ale cărei limite la

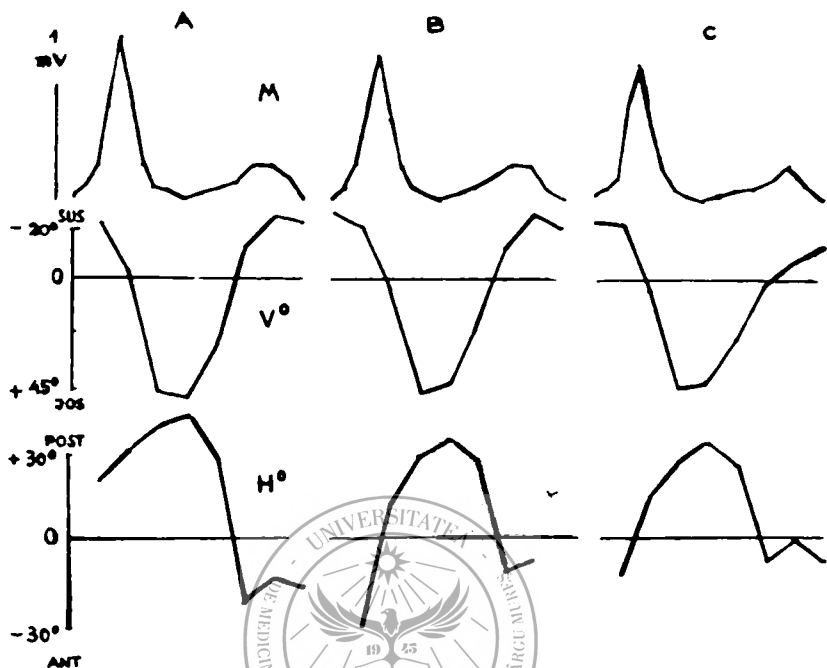


Fig. nr. 2: Caracteristicile spațiale magnitudine (M), elevație (V°) și azimut (H°), reconstruite din mediile traseelor normalizate în timp la grupurile de femei studiate. Pentru H° și V° nu s-au calculat momentele ST-T numai cele pentru QRS din cauza valorilor mici care realizează frecvențe încrucișări la nivel zero.

toate grupele studiate este între -6° și $+82^\circ$, diferind de valorile normale ale derivațiilor standard (-30° și $+110^\circ$).

Datorită faptului că la multe din măsurători distribuția valorilor este asimetrică, stabilirea L_i și L_s ca $\bar{x} \pm 2DS$ nu este corectă, fiind necesară calcularea acestora prin distribuția de 95—96%.

Criteriile utilizate în diagnosticul electrocardiologic, bazate pe ECG convențională în 12 derivații nu și-au dovedit valabilitatea, mai ales în cazul măsurătorilor de voltaj, tocmai din cauza dispersiei mari a valorilor precum și datorită faptului că ele nu au fost stabilite la loturi suficiente de mari și omogene care să țină seama de sex și vîrstă (5, 12, 14).

Așa cum s-a putut demonstra într-o serie afecțiuni (hipertensiune arterială, hipertrofii ventriculare, cord pulmonar) folosind ECG ortogonală și analiza multivariată care ia în considerare mai mulți parametri simultan, procentajul diagnosticilor corecte poate fi mult mărit (2, 3, 8, 10).

Utilizarea acestei metode de calcul este singura care ar putea deci îmbunătăți într-un mod substanțial diagnosticul electrocardiologic. Utilizarea unor criterii de diagnostic obținute în condiții neadecvate și insuficient testate din punct de vedere al sensibilității și specificității lor, nu

este indicată și în aceste condiții, nu ne putem aștepta la creșterea puterii de diagnostic a ECG.

Ținând cont de aceste probleme, studiul variațiilor ECG ortogonale și VCG în funcție de vîrstă și sex și stabilirea limitelor normale ale diferiților parametri, valabile în țara noastră, realizează o bază obiectivă pentru îmbunătățirea diagnosticului electrocardiologic.

Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Hașu X., Szóts G.: Adv. Cardiol. (1976), 16, 108; 2. Arsenescu Gh., Sabău M., Badiu Gh., Ursace L., Domjanschitz B., Văduva I.: Rev. med. (1978), 1, 39; 3. Arsenescu Gh., Sabău M., Badiu Gh., Văduva I., Cherciu M., Meclea Gh.: Rev. Roum. Physiol. (1979), 16, 3; 4. Arsenescu Gh., Tintoiu I., Meclea Gh., Popa A., Sabău M.: The effect of age on electrical phenomena of the heart, left ventricular wall thickness and cardiac performance in normal men. In: de Padua F. and MacFarlane P. „New frontiers of Electrocardiology“, John Wiley and Sons, Chichester, 1981, 326; 5. Arsenescu Gh., Sabău M., Arsenescu I., Avriganu V., Ghinescu R., Gliga A., Bordy L.: The 10th International Congress on Electrocardiology, Bratislava, august 1983, Abstracts, 146; 6. Draper H., Peffer C., Stallmann F., Littmann D., Pipberger H.: Circulation (1964), 30, 853; 7. Ishikawa H.: Jap. Circulation J. (1973), 37, 537; 8. Kerr A., Adicoff A., Klingeman J., Pipberger H.: Am. J. Cardiol. (1970), 25, 34; 9. Lyon A., Belletti D.: Brit. Heart J. (1968), 30, 172; 10. McCaughan D., Littmann D., Pipberger H.: Am. Heart J. (1973), 85, 467; 11. Nemati M., Doyle J., McCaughan D., Dunn R., Pipberger H.: Am. Heart J. (1978), 95, 12; 12. Pipberger H.: Computer analysis of ECG' s. In: Caceres C. and Dreifus L. „Clinical ECG and Computers“, Academic Press, New York, 1970, 109; 13. Sabău M., Brassai E., Bordy L., Gliga A., Avriganu V., Bordean M., Muică R., Arsenescu Gh.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg-Mureș, 1982, Rez. com., 112; 14. Simonson E.: Am. J. Cardiol. (1974), 33, 271; 15. Sotobata I., Richman H., Simonson E.: Circulation (1968), 37, 438; 16. Sotobata I., Kimura M., Ishikawa H., Yamauchi K.: Jap. Circulation J. (1975), 39, 895; 17. *** Rev. Portug. Cardiol. (1982), 6, 293.

Sosit la redacție: 14 februarie 1984

M. Sabău, Veronica Avriganu, Angela Gliga, L. Bordy, Ileana Arsenescu, Elisabeta Brassai, R. Ghinescu, Gh. Arsenescu

ORTHOGONAL FRANK ECG AND VCG IN NORMAL WOMEN

Frank Lead ECG and VCG have been studied in 323 working women, divided in 3 groups according to their age: A — 102 women aged 20—29, B — 113 women aged 30—39 and C — 108 women aged 40—55.

Some scalar, planar and spatial measurements from time-normalized tracings have been made, and the mean values, as well as the lower and upper limits of 95—96% distribution range have been established.

A decrease of the wave amplitudes with age is observed, accompanied by a slight increase of PQ, QRS and QT intervals.

The normal values according to age and sex, valid in this country, are useful in the electrocardiological diagnosis, especially in ventricular hypertrophies.

PROBLEMELE DE DIAGNOSTIC ȘI ATITUDINE TERAPEUTICĂ ÎN COLECISTOPANCREATITELE ACUTE (C.P.A.)

T. Georgescu, V. Nistor, C. Crăciun, L. Creangă, F. Nagy, A. Boțianu

În perioada 1970—1982, au fost internați și tratați în clinica noastră 262 bolnavi cu afecțiuni pancreatice, din care 45 cazuri de colecistopancreatite acute (C.P.A.).

Colecistopancreatita acută este asocierea colecistitei cu pancreatita, dintre care cel puțin una din afecțiuni trebuie să fie în stare acută, așa cum o definea Turai (1967). Această definiție este limitativă din cauza multiplelor asocieri lezionale care nu reflectă realitatea clinică. În acest sens, noi am încadrat în C.P.A. inflamația acută a ambelor organe, indiferent de prezența litiazei sau nu. Din cele 170 pancreatite acute, 45 au fost colecistopancreatite acute, 43 fiind consecința litiazei biliare și 2 nelitiazice, dar ambele cu colecistită acută flegmonoasă și pancreatită necrotico-hemoragică.

Particularitățile clinice pe care le ridică această suferință mai ales la bolnavii aflați la prima manifestare, sînt datorate polimorfismului clinic oferit de o participare inegală a celor două organe afectate. Simptomatologia preponderantă poate aparține colecistitei acute, cea a pancreatitei acute fiind pe plan „secundar” și descoperită prin examinări insistente și repetate în această direcție (glicemie, enzime, radiologic și nu rareori explorare chirurgicală), sau simptomatologia pancreatitei acute domină tabloul clinic în formele grave și cea a colecistului se descoperă intraoperator sau ulterior la colecistografie.

Din analiza materialului nostru pe cei 13 ani — 170 pancreatite acute (PA) — reiese că doar 45 au fost colecistopancreatite acute ceea ce înseamnă că proporția coafectării celor două organe nu este așa de mare. În materialul nostru au existat doar două cazuri de colecistite nelitiazice, restul de 43 erau litiazice, iar în 21 cazuri litiaza a fost și coledociană. Substratul anatomic al leziunilor s-a prezentat foarte variat, de la colecistita acută catarală la cea cangrenoasă, chiar perforată, iar leziunile pancreatice de la edem la necroză, 3 din cazuri fiind pancreatite recidivante (aspect nodular, retractil, fibros, sugerînd în două din cazuri cancerul de pancreas).

Colecistopancreatita acută în cazuistica noastră a survenit între 26 ani (1 caz) și 73 ani (2 cazuri), frecvența maximă fiind între 40 și 60 ani.

Cu excepția unor forme fruste de C.P.A. majoritatea cazurilor au avut o simptomatologie relativ orientativă dar au existat și cazuri în care doar lipsa diagnosticului de organ, vărsăturile bilioase trenante, durerile epigastrice și în hipocondrul stîng ne-au sugerat diagnosticul, la fel ca și explorarea radiologică. În două cazuri în afara unei dureri în fosa iliacă dreaptă și a leucocitozei de peste 15 000 mmc, nici un alt simptom nu era prezent, dar nici alte semne care să sugereze o suferință apendiculară. Aspirația gastrică care a dus la ameliorarea fenomenelor subiective ne-a orientat spre poziția de colecistopancreatită acută abdomenul fiind ac-

cesibil palpării după aspirație, cu care ocazie am perceput o tumefacție în hipocondrul drept. Incertitudinea diagnosticului ne-a obligat la verificarea operatorie cu care ocazie am descoperit în ambele cazuri colecistite flegmonoase litiázice cu pancreatită acută edematoasă. Colecistectomia a fost suficientă în ambele cazuri.

Tratamentul tentat inițial a fost cel medical. Tratamentul chirurgical aplicat celor 43 colecistopancreatite acute a fost pe lângă cel al pancreatitei acute (decapsulare pancreatică, debridare-excizie, infiltrație, lavaj cu antienzime și novocaină-antibiotic, cortizon) cel adecvat căii biliare. În cazurile grave, la bătrâni și la țarați, ne-am mulțumit cu operații minime pentru început: colecistostomii în 4 cazuri pentru decompresivitatea C.B.P., urmate de operații radicale în timpul doi, sau colecistectomii cu coledocotomie și drenaj Kehr în 3 cazuri. În total, pentru cele 45 C.P.A. am efectuat în final, 13 colecistectomii simple, 21+2 colecistectomii + coledocolitotomie și drenaj Kehr, 2 colecistostomii și 7 sfincterotomii sau plastii asociate colecistectomiei, în care explorarea preoperatorie în urgență întârziată a evidențiat un pasaj dificil (oddită scleroasă?) sau calcul inclavat în papilă.

Deși au fost operate în urgență câteva cazuri de bolnavi vîrstnici și țarați, nu am înregistrat nici un deces. Reintervențiile au fost necesare doar în cele 4 cazuri de colecistostomii și în 2 din cele 3 cazuri de coledocotomie + Kehr, fără explorare în urgență, la care am descoperit la colangiografia de control pe tubul Kehr, calculi coledocieni restanți.

Concluzii

- Colecistopancreatita acută rămîne o afecțiune foarte gravă, a cărei gravitate este imprimată de evoluția pancreatitei și de forma acesteia.
- Tabloul clinic fiind diferit de la o criză la alta, predominînd în mod variabil cînd simptomatologia colecistitei, cînd cea a pancreatitei sau cazurile fruste, diagnosticul nu este ușor de stabilit.
- Tratamentul trebuie să fie totdeauna conservator — medical, cel chirurgical în urgență întârziată sau numai în caz de eșec al celui medical în lipsa diagnosticului, sau cînd agravarea simptomelor îl impun.
- Intervenția chirurgicală în urgență trebuie să vizeze scăderea presiunii în căile biliopancreatice, deci operație limitată și îndreptată spre suferința pancreasului cînd acesta este pe prim plan, restul rămîind pentru operația întârziată.
- Complicațiile tardive ale C.P.A. în cazistica noastră au fost: fals chist de pancreas (2 cazuri), fistulă sau sechestrarea pancreasului (cite 1 caz) și abcesul (2 cazuri) s-au pretat la operația întârziată cu rezultate foarte bune.

Bibliografie

1. Bota N., Ignat Sanda, Mogoșeanu M., Ignat P.: Pancreatita acută revelatoare a unei microlitiază veziculare cu examen radiologic negativ. Lucrare comunicată la ședința U.S.S.M. filiala Deva cu tema: „Pancreatitele acute (aspecte clinice și terapeutice)”, Deva, 5 iunie 1982; 2. Colaghera C., Crișan G., Nicola T., Barabás D., Mătușan Adriana: Chirurgia (1980), 29 1, 9; 3. Colaghera C., Crișan G., Nica C., Brinzeanu A., Miculit F., Glük G., Teodorescu C., Dumele G.: Colecistopancreatitele acute. Lu-

crare comunicată la şedinţa U.S.S.M. filiala Deva cu tema: „Pancreatitele acute (aspecte clinice şi terapeutice)“, Deva, 5 iunie 1982; 4. *Lèger L., Chieche B., Glouti A., Laurel A.*: J. de Chir. (1978), I, 115, 2, 65; 5. *Szombathelyi L., Kassay C., Pop C.*: Aspecte de diagnostic şi tratament în colecistopancreatitele acute. În: Burlui D., Bancu V. E. (sub red.): Chirurgia căii biliare principale. Simpozion şi masă rotundă. Baia Mare, 1976, 79; 6. *Trapnell J. E.*: World J. Surg. (1983), 5, 319; 7. *Țurai I., Mănescu-Călărăş I.*: Chirurgia (1967), 1. 1.

Sosit la redacţie: 28 decembrie 1983.

T. Georgescu, V. Nistor, C. Crăciun, L. Creangă, F. Nagy, A. Boţianu

DIAGNOSTICAL ISSUES AND THERAPEUTICAL ATTITUDE IN ACUTE CHOLECYSTOPANCREATITIS CASES (ACP)

The authors present the clinico-therapeutical aspects of 45 cases of acute cholecystopancreatitis, out of the total of 263 pancreatic affections hospitalized and treated at the Clinic of Surgery Nr. II., Tîrgu-Mureş, Romania, during 11 years (1972—1982). According to I. Turai, the definition of this disease seemed to be simple, but as a matter of fact it has its limits, and cannot reflect the picture of clinical reality, due to the possible multiple associations. We have included in ACP those 43 cases in which both affections were acute.

The treatment of the 43 ACP cases, in addition to that of acute pancreatitis (decapsulation, infiltrations + lavage or simple infiltrations), consisted of 13 cholecystectomies, 21 cholecystectomies + choledocholithotomies + Kehr, 2 cholecystojejunostomies, 21 cholecystectomies and 7 sphincteroplasties. There were no deaths.

Spitalul Judeţean Sfîntu Gheorghe, Compartimentul de ortopedie.

REZULTATE ŞI APRECIERI PRIVIND REZOLVAREA CHIRURGICALĂ A CONTRACTURII POSTINJECTIONALE ÎN EXTENSIE A GENUNCHIULUI LA COPII

*J. Sándor, A. Cintirigă, I. Szmolka, Zs. Benkő, I. Kubanek,
J. László, S. Csiki*

Retracţia postinjecţională a cvadricepsului (13) este o afecţiune iatrogenă care apare la sugari şi copii ducînd la limitarea sau blocarea flexiei pe coapsă, avînd drept cauză injecţiile intramusculare şi traumatismele locale.

Patogenia bolii cuprinde mai multe mecanisme: apariţia hematomului intramuscular, traumatisme repetate ale fibrelor musculare, tehnică greşită de administrare a injecţiei, abcese locale. Medicamentele injectate determină infecţii locale sterile cu formarea de ţesut cicatricial fibroscleros rigid. Este compromisă circulaţia sangvină a ţesutului muscular cu aceleaşi consecinţe.

Concentraţia crescută a soluţiilor administrate determină degenerarea fibrelor musculare. Administrarea repetată în acelaşi loc a injec-

țiilor determină apariția de cristale în țesutul subcutanat, fapt confirmat și de noi.

Material și metodă

În perioada 1 ian. 1975 — 31 dec. 1983 am efectuat 147 de intervenții chirurgicale pe 96 de bolnavi.

Elementul esențial pentru diagnostic și evaluarea rezultatelor postoperatorii îl constituie examenul motilității articulației genunchiului (flexia) și al mersului. Frecvent este afectat mușchiul vast lateral și mușchiul drept femural.

Gr. 1. Forma completă și inferioară este rezolvată chirurgical prin tenotomia „Z” în plan frontal a tendonului cvadricipital (10, 13) (fig. nr. 1). Imobilizarea gipsată postoperatorie este de 6 săptămâni.

Gr. 2. Forma superioară se rezolvă chirurgical prin dezinserția mușchiului drept femural de pe spina iliacă antero-inferioară, prin descoperirea și secționarea tendonului direct al acestuia. Se pot secționa toate fasciculele aflate sub tensiune. Imobilizarea postoperatorie este de 3 săptămâni, cu genunchiul în flexie de 90°. Am efectuat 16 intervenții chirurgicale.

Gr. 3. Forma mixtă se rezolvă prin combinarea tenotomiei „Z” în plan frontal a cvadricepsului cu dezinserția tendonului direct al mușchiului drept femural. Am efectuat 7 intervenții, imobilizarea este de 3 săptămâni.

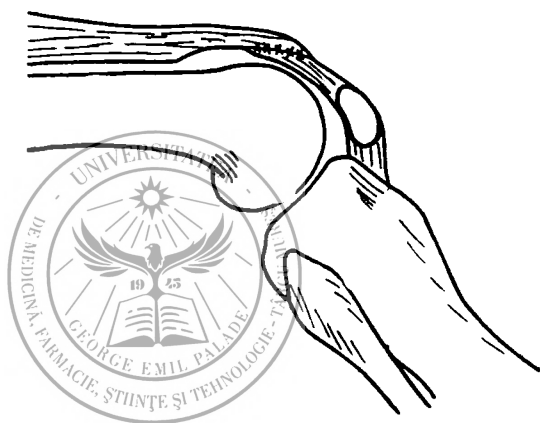


Fig. nr. 1

Rezultate

Rezultatul postoperator în funcție de flexia genunchiului cu șoldul în extensie și vîrsta bolnavului sint prezentate în tabelul nr. 1:

Tabelul nr. 1

	Vîrsta	Grade	Nr. intervenții
Gr. 1.	1,5— 4	112,72	65
	4 — 7	103,40	24
	7 —14	101,21	20
Gr. 2, 3	7 —15	126,56	18

Considerăm rezultate bune când flexia activă a genunchiului este de cel puțin 90° și extensia de 180°, cu șoldul în extensie, iar mersul este normal. Am obținut rezultate bune în 92—93% din cazuri. Flexie sub 90° am obținut la câțiva bolnavi cu capacități intelectuale reduse și care nu au colaborat la recuperarea funcțională.

Concluzii

Rezultate bune am obținut la vârste mici, unde masa musculară nu este atrofiată și potențialul de recuperare este mare.

Tenotomia în „Z” nu este traumatizantă, alungirea tendonului cvadricipital se poate efectua bilateral în aceeași ședință în funcție de gravitatea retracției.

La forma superioară dezinsertia tendonului dreptului femural rezolvă retracția, în cazuri bilaterale se rezolvă în același timp.

În formele mixte bilaterale se operează în doi timpi.

Rezultate nefavorabile am obținut la bolnavi de vîrstă înaintată cu o vechime a bolii de peste 5 ani, capacitate intelectuală redusă, condiții sociale precare.

Scopul principal al gimnasticii de recuperare funcțională este întărirea forței mușchilor exteriori ai gâmbei pe coapsă, astfel extensia activă a genunchiului nu este afectată.

În practica medicală un rol foarte important trebuie acordat profilaxiei retracției iatrogene a cvadricepsului prin instruirea cadrelor medii sanitare în vederea administrării corecte a soluțiilor injectabile la nivelul coapsei.

Bibliografie

1. *Clement C. Baci*: Anatomia funcțională și biomecanică a aparatului locomotor. Ed. sport-turism. București, 1977;
2. *Denischi A.*: Cum tratăm malformațiile congenitale ale aparatului locomotor. Ed. medicală, București, 1968;
3. *Fairbank T. J., Barret A. M.*: J. Bone Jt. Surg. (1961), 34-B, 326;
4. *Gammie W. F. P., Taylor J., Ulrich H.*: J. Bone Jt. Surg. (1963), 45-B, 2, 370;
5. *Gunn D. R.*: J. Bone Jt. Surg. (1964), 46-B, 3, 492;
6. *Hagen R.*: Acta ortop. Scand. (1968), 29, 565;
7. *Jeffreys T. E.*: J. Bone Jt. Surg. (1963), 45-B, 740;
8. *Koncz I., Lénárt Gy., Cser I.*: Magyar Traumat. (1960), 3, 134;
9. *Lénárt G., Kullmann L.*: Clin. Orthop. (1974), 99, 125;
10. *Littmann I.*: Sebészeti műtéttan. Medicina, Budapest, 1977;
11. *Lloyd-Roberts G. C., Thomas T. G.*: J. Bone Jt. Surg. (1964), 46-B, 498;
12. *Mészáros T.*: Magyar Traumat. (1975), 18, 137;
13. *Molnár L., Schanzl A.*: Magyar Traumat. (1971), 14, 106;
- 13a. *Nagyathé Gy., Bukorinszky J., Wein G., Dankó J.*: Gyermekegyógyászat (1980), 31, 550;
14. *Radu L., Socolescu M., Vereanu D.*: Chirurgia (1981), 30, 3, 177;
15. *Williams P. F.*: J. Bone Jt. Surg. (1968), 50-B, 278.

Sosit la redacție: 27 iunie 1983

SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÎNDITĂ: INTERVENȚIA PROBABILĂ A VIRUSULUI HEPATITEI B ÎN PRODUCEREA SA

Monica Sabău

Cu toate că sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDD), cunoscut în literatura anglo-saxonă ca „Acquired Immune Deficiency Sindrom“ (AIDS), a fost individualizat abia în 1981 (2, 3), această entitate morbidă preocupă lumea medicală de pretutindeni (9, 38, 40) datorită tendinței sale de răspîndire epidemică și a consecințelor grave soldate cu o letalitate de peste 41% în primul an după stabilirea diagnosticului și de aproape 100% în anii următori (8).

Expresiile clinice majore ale sindromului sînt:

- pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, care survine în 51% din cazuri,
- sarcomul Kaposi (30%),
- ambele infecții oportuniste (12%), infecții ce au o largă diversitate clinică (pneumonii, meningite sau encefalite cauzate de *aspergillus*, candida, *cryptococcus*, virusul citomegalic, *nocardia*, *strongiloides*, *toxoplasma*, *zygomycetes* sau micobacterii (*Mycobacterium avium* și *tuberculosis*); esofagite cauzate de candida, virusul citomegalic sau herpes simplex; leucoencefalopatia multifocală progresivă cu papovavirus; enterocolita produsă de *cryptosporium* sau *Isospora belli* și herpes cutaneo-mucos extins cu o durată de peste 5 săptămîni. Aceste afecțiuni survin la persoane sub vîrsta de 60 de ani, care nu prezentau anterior o stare de imunodepresie (4, 7, 8, 20, 21, 28, 36).

Absența unor teste de laborator, specifice și accesibile pentru stabilirea diagnosticului, face ca selectarea pacienților, respectiv aprecierea corectă a incidenței sale să se facă numai pe baza definiției sindromului (8).

Cadrul nosologic al epidemiei cu SIDD acceptat pentru urmărirea bolnavilor s-ar putea să nu includă întreg spectrul manifestărilor care variază de la absența evidentă uneori a semnelor sau existența unor fenomene nespecifice, la modificări caracteristice sindromului de imunodeficiență sau afecțiunilor maligne consecutive acestei imunodeficiențe (4, 8).

Sindromul ar putea astfel să nu includă formele inaparente sau asimptomatice de boală, după cum s-ar putea să includă afecțiuni cu manifestări caracteristice clinic dar fără deficit al imunității celulare, aceste afecțiuni nefiind transmisibile și deci necontribuind la actuala epidemie (8).

Stabilirea diagnosticului de SIDD se face mai ales pe baza semnelor clinice cu o durată de minimum 3 luni: poliadenopatie generalizată, scăderi în greutate (10%), febră intermitentă sau continuă, diaree, astenie, transpirații nocturne. Deficitul imunității celulare poate fi evidențiat prin determinarea limfocitelor T helper, T supresor cu ajutorul anticorpilor monoclonali (OKT₄ și OKT₈), depistarea limfocitopeniei, absența răspunsului limfocitelor T in vitro la mitogeni, negativarea răspunsului in vivo la intradermoreacția cu atingene ubicvitare, determinarea beta 2 microglo-

bulinei (19), a alfa interferonului-acid labil (16) sau a nivelului de alfa 1 timozină (24). O deosebită valoare diagnostică revine examenului histologic al ganglionilor în cazul limfadenopatiei generalizate, respectiv metodelor microbiologice de cultivare, acolo unde este posibil, a germenilor oportuniști.

Obligativitatea confirmării cazurilor prin tehnici histologice și microbiologice, maschează adevărata magnitudine a afecțiunii, dar dă posibilitatea aprecierii mai corecte a aspectelor clinice și mai ales epidemiologice ale SIDD (17).

SIDD se consideră a fi consecința unei infecții persistente cu virusuri convenționale, virusul hepatitei B (VHB) sau citomegalic (VCM), sau cu virusuri neconvenționale-lentivirusuri (Kuru, Jacob Creutzfeldt), respectiv cu retrovirusuri-oncornavirusuri (38), care induc gazdei un deficit imunitar, gazda astfel compromisă dezvoltând neoplazii (mai ales sarcom Kaposi și limfom), sau fiind ținta unor infecții cu microorganisme oportuniste (14, 31). Trei dintre virusuri sînt mai ales incriminate în etiologia SIDD: VCM, mononucleaza cu VCM apărînd la imunosupresați cu transplantate, virusul fiind pus în evidență de asemenea în sarcomul Kaposi; *virusul leucemiei umane cu celule T*, izolat din limfocitele T ale singelui periferic provenit de la bolnavi cu SIDD și VHB.

SIDD ar putea reprezenta un model de „gazdă compromisă” cu deficit al limfocitelor T (17, 37). Deficitul imunitar care stă la baza acestor manifestări este modificarea timpurie, în sensul scăderii limfocitelor T-helper, cu inversarea raportului T helper/T supresor, inversare care alterează mecanismul de imunoreglare cu suprimarea răspunsului imun celular. Este importantă constatarea că funcția limfocitelor T se poate parțial corecta in vitro cu substanțe de tip interleukina-2 sau un analog de hormon timic-timopentina (27, 34), constatări care au stat la baza încercărilor de tratament. Deși și limfocitele B par a fi afectate de SIDD, datele referitoare la aceste modificări sînt lacunare.

Cele mai numeroase cazuri de SIDD au fost semnalate în S.U.A. (2,6‰0000) în special în orașe mari ca New York (31,6‰0000) San Francisco (24‰0000), Miami (19,1‰0000), 93% din cazuri apărînd la bărbați, 47% fiind între 30—39 de ani (4, 5, 8, 39). Pînă în decembrie 1983 au fost raportate peste 3000 cazuri, din care 10% în 1981, 39% în 1982 și 49% în 1983, estimîndu-se că pînă în 1985 numărul lor va atinge 20000 (22). Îmbolnăviri au fost semnalate de asemenea în Canada și în 15 țări europene, în special în Franța (38), un caz fiind depistat și în Cehoslovacia (25). Pentru Europa, 87% din bolnavi au fost de sex masculin, 50% între 30—39 de ani, cea mai mare parte (58%) prezentînd infecții oportuniste, 23% sarcom Kaposi, în 16% din cazuri apărînd ambele manifestări.

La bolnavii originari din Africa Centrală, datele epidemiologice și clinice diferă de cele obținute la americani sau europeni, în sensul că sindromul apare mai ales la femei, sarcomul Kaposi este rar, predominînd infecțiile oportuniste cu *Toxoplasma gondii*, *cryptococcus* sau *mycobacterii* și în proporții mult mai mici cu *Pneumocystis carinii* (1). Principalii factori de risc incriminați în inducerea sindromului sînt: homosexualitatea, administrarea intravenoasă (i.v.) a drogurilor, hemofilia, respectiv transfuziile repetate și factorul geografic. Astfel, incidența SIDD variază între 75—79% la homosexuali sau bisexuali cu mai mulți parteneri, între

12—14% la heterosexuali bărbați și între 4—6% la heterosexuali femei (4, 8).

Dacă agentul cauzal al sindromului este realmente de natură infecțioasă, partenierii sexuali ai pacienților cu acest sindrom au un risc crescut de contaminare, transmiterea bolii în asemenea situații fiind deja semnalată (12, 15, 23).

În două studii efectuate în S.U.A. (4, 8) pe 745 cazuri cu SIDD s-a dovedit că 21—25,5% din pacienți erau narcomani care își administrau drogurile i.v. Sînt raportate de asemenea cazuri de imunodeficiență severă la hemofilici, sau consecutive transfuziilor de sînge sau produse de sînge (7,15) ca și exanginotransfuziilor la sugari (10). Aceste observații clinice și epidemiologice întăresc supoziția să agentul infecțios al SIDD este transmisibil prin sînge.

Apariția de infecții oportuniste severe cu imunodeficit celular la persoane de origine haitiană sau africană emigranți în S.U.A. sau Europa, a ridicat problema existenței unor areale geografice cu maximă incidență a acestui sindrom (6). Faptul că același profil etiologic respectiv frecvența maximă a SIDD la homosexuali sau politransfuzati se întîlnește și în Europa ca și în S.U.A., dar mai ales faptul că majoritatea bolnavilor din Europa au călătorit în S.U.A. și în special în Haiti și Africa Centrală în ultimii 4—5 ani, întărește această supoziție (39). Proveniența SIDD din Haiti și Africa Centrală mai ridică și problema posibilităților de apariție a unor mutații virale în aceste areale.

Mai sînt supuse riscului de contaminare persoanele în detenție pentru o perioadă mai lungă de timp (11) și copiii născuți din părinți cu SIDD (30), mai ales cînd mama este contaminată, în aceste cazuri se presupune transmiterea intrauterină sau perinatală a agentului SIDD (35), analoagă cu transmiterea VHB.

Cu toată terapia antifecțioasă, numărul cazurilor vindecate este mic, bolnavii fac recăderi sau infecții cu un alt germen oportunist. Încercările de tratament a SIDD prin transplant de măduvă, administrarea de interferon sau hormoni timici, au dat rezultate incerte.

Deși nu sînt evidente clare de trăsmitere a SIDD de la pacienți la personalul medical (9, 13, 32), se recomandă aceleași măsuri de raportare a cazurilor (obligatorie pentru S.U.A. și unele țări europene), de izolare a bolnavilor, de supraveghere atentă și triere a donatorilor de sînge, de sterilizare a instrumentarului medical, măsuri de precauție la manipularea sau prelucrarea singelui provenit de la pacienți, în special de la hemofilici, ca și în cazul serurilor de la pacienți cu hepatită B.

Cu privire la posibila implicare a VHB în inducerea SIDD, deosebit de interesante par a fi unele aspecte epidemiologice asemănătoare ale celor două infecții:

— modalitățile comune de transmitere prin sînge, derivate de sînge, instrumentar medical, contact sexual sau perinatal;

— existența acelorași grupe supuse riscului, narcomani, homosexuali, persoane care necesită transfuzii repetate, copii născuți din părinți contaminați;

— afectarea mai ales a sexului masculin;

— modificarea răspunsului imun al gazdei prin acțiunea directă a agenților asupra celulelor T cu inducerea unui deficit imun celular.

Faptul că incidența maximă a SIDD se produce la un interval de 10 ani față de incidența maximă a infecției cu VHB, a condus pe Ravenholt (33) să emită ipoteza că SIDD ar fi o manifestare tardivă a infecției cu VHB.

McDonald (29) consideră că agentul SIDD ca și agentul delta sînt dependenți în replicarea sa de funcția helper a VHB, că se localizează în AgHBs care este „calul troian” care adăpostește și permite pătrunderea agentului în organism. SIDD se asociază totuși destul de rar cu antigenemie HBs, numai un caz din 46 cu acest sindrom a fost AgHBs pozitiv, față de 6 din 114 la grupa de control. Autorul presupune că agentul cauzal al SIDD ar putea fi adăpostit și de alți markeri ai VHB, motiv pentru care nu se poate detecta. Un procent de 91 homosexuali cu SIDD au fost deținători de anti-VHB.

Ferremans (18) a pus în evidență în limfocitele pacienților cu SIDD existența unor particule „virus-like”, presupunînd ca și Injo (26) că aceste particule ar fi asemănătoare cu VHB.

Chiar dacă numai parțial aceste date vor fi confirmate, problema legăturii VHB cu SIDD are importanță practică deosebită deoarece în lipsa cunoașterii agentului specific al bolii ar fi posibilă prevenirea ei prin administrarea de vaccin antihepatită B. Un fapt de observație epidemiologică vine să confirme această supoziție, numărul cazurilor cu SIDD la homosexualii vaccinați față de hepatita B fiind jumătate comparativ cu cei nevaccinați.

Pină la completa elucidare a numeroaselor probleme legate de etiopatogenia și tratamentul acestui sindrom, care vor necesita desigur importante eforturi și conlucrare pe plan internațional, acțiunile preventive, inclusiv vaccinarea antihepatită B, ar putea frîna îngrijorătoarea răspîndire a SIDD.

Bibliografie

1. Biggar R. J.: First European Cong. WHO, Aarhus, Denmark, oct. 1983; 2. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1981), 30, 250; 3. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1981), 30, 305; 4. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982) 31, 294; 5. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 305; 6. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 353; 7. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 365; 8. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 507; 9. CDC New Engl. J. Med. (1982), 306, 248; 10. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 652; 11. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 700; 12. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 697; 13. Chronique OMS (1983), 37, 107; 14. Conley F. K., Jenkins K. A., Remington J. S.: Human Pathol. (1981), 12, 690; 15. Curran J. W.: New Engl. J. Md. (1983), 309, 609; 16. De Stefano E.: J. Infect. Dis. (1982), 146, 451; 17. Duca M.: Rev. med. chir. (Iași) (1984), 88, 125; 18. Ferremans W., Menu R., Dustin P.: Lancet (1983), II, 52; 19. Francioli P., Clement F.: New Engl. J. Med. (1982), 307, 1402; 20. Friedman-Kien A. E.: Am. Acad. Dermatol. (1981), 5, 468; 21. Gottlieb M. S., Schroff R., Schanker H. M.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 1425; 22. Groopman J. K., Estky A. S.: Ann. Inter. Med. (1983), 99, 259; 23. Harris C., Butkus S. C., Klein R. S.: New Engl. J. Med. (1983), 308, 1181; 24. Hersh M., Reuben J. M., Rios A.: New Engl. J. Med. (1983), 308, 45; 25. Hollán Z., Fust G., Horváth A.: Orvosi Hetilap (1984),

125, 375; 26. Injo E.: Lancet (1984), I, 47; 27. Mascart F.: Lancet (1983), II, 735; 28. Masur H., Michelis M. A., Greene J. B.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 8; 29. McDonald M. J., Hamilton J. D., Durack D. T.: Lancet (1983), II, 882; 30. Oleskie J.: J.A.M.A. (1983), 249, 2345; 31. Pitchenik A. E., Russell B. W., Cleary T.: New Engl. J. Med. (1982), 307, 1410; 32. Public Health Lab., CDC, Brit. med. J. (1983), 287, 407; 33. Ravenholt R. T.: Lancet (1983), II, 885; 34. Rook A. H.: J. clin. Invest. (1983), 72, 398; 35. Rubinstein A.: Am. J. Dis. Child. (1983), 137, 828; 36. Siegal F. P., Lopez C., Hammer G. S.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 1439; 37. Vătă A.: Rev. med. chir. (Iasi), (1984), 88, 189; 38. WHO Wkly Epidem. Rec. (1983), 58, 227; 39. WHO Wkly Epidem. Rec. (1983), 58, 305; 40. WHO Wkly Epidem. Rec. (1984), 59, 39.

Sosit la redacție: 31 aprilie 1984

Clinica de Pediatrie nr. 3 (cond.: conf. dr. C. Rusnac, doctor în medicină) din
Tirgu-Mureș

CU PRIVIRE LA CAZURILE DE INFECȚIE URINARĂ INTERNATE ÎN CLINICA DE PEDIATRIE ÎN PERIOADA 1 IAN. 1973—31 DEC. 1982*

Martha Adler, C. Rusnac, Olga B. Metz, Judit Bérczes, B. Jeremiás

Infecțiile tractului urinar (I.T.U.) sînt îmbolnăviri întîlnite la toate vîrstele și în toate domeniile practicii medicale (1, 5, 7, 11, 15, 26, 30). Ele reprezintă o problemă majoră prin frecvența mare în perioada copilăriei și prin repercusiunile importante asupra stării de sănătate a adolescentului și adultului (2, 6, 9, 24, 27).

Principalele aspecte ale problemei, pe plan mondial, sînt legate de criteriile de localizare a infecțiilor urinare (3, 4, 12, 14, 28, 29) și mai ales descoperirea de noi metode de screening pentru diagnosticarea infecției urinare, simple, eficiente și rapid de executat (16, 17, 18, 19, 20, 25).

Față de aceste probleme — care stau la baza interesului crescut față de I.T.U. în ultimul timp — am considerat că putem aduce o contribuție modestă cu unele date izvorîte dintr-o experiență clinică și o cazuistică suficient de bogate.

Material și metodă

Lucrarea se bazează pe studiul a 770 copii cu infecții urinare internați în clinica de pediatrie între 1 I 1973 și 31 XII 1982. Studiul a urmărit un număr important de parametri: incidența, vîrsta, sexul, mediul de proveniență a copiilor, încadrarea în forme clinice, etiologia, sensibilitatea germenilor la antibiotice, asocierea cu anomalii ale tractului urinar, litiază

* Lucrare comunicată în ședința U.S.S.M. Mureș, secția Pediatrie din 11 XI 1983

și / sau reflux vezicoureteral, tratamentul de atac și chimioprofilaxia, rezultatele terapeutice obținute.

Pentru fiecare caz s-a întocmit o fișă, datele centralizate fiind prelucrate statistic.

Rezultate și discuții

Din studiul nostru reiese că incidența I.T.U. raportată la numărul total de copii internați în perioada respectivă a fost de 1,9% (o valoare mijlocie față de datele din literatura de specialitate și care variază între 1,5 și 3,3%) (7, 8, 18, 22, 23, 25, 26, 27, 28). Distribuția pe anii studiați a fost inegală, numărul cazurilor de I.T.U. variind între 108 cazuri în 1977 și 54 în 1979. După mediul de proveniență al copiilor, 465 (60, 39%) erau din mediu rural și 305 (39,61%) din cel urban.

Vârsta bolnavilor ne-a arătat următoarea distribuție: copii 0—1 lună 1,13% (87 cazuri); sugari 1—12 luni 29,48% (227 cazuri), copii mici și preșcolari 1—6 ani 26,75% (206 cazuri) și școlari 7—16 ani 32,47% (250 cazuri). În ansamblu, incidența infecției urinare a predominat — așa cum se subliniază și în literatura de specialitate (7, 9, 10, 18, 21, 26, 27) — la sexul feminin: 535 cazuri (69,4%) față de 235 cazuri înregistrate la băieți (30,52%), deci un raport global fete/băieți de peste 2/1. Pe grupe de vârstă, acest raport a oscilat — ca și în cazul altor autori (7, 18, 22, 25) între 1/1 la nou-născuți și 4/1 la școlari, la sugari, de pildă, fiind de 2/1.

Încadrarea în forme clinice după localizarea anatomică a fost dificilă. Totuși pe baza criteriilor cunoscute (18), 407 cazuri (52,86%) au fost etichetate ca infecții urinare „înalte” (pielonefrită), iar 213 (27,66% din cazuri) infecții urinare „joase” (cistite acute); în schimb, 150 de cazuri (19,48%) nu au putut fi localizate anatomic.

După evoluție, 507 cazuri au fost acute, la primul puseu (65,84%); 245 cazuri (31,82%) infecții recidivante și 18 cazuri (2,34%) pielonefrite cronice.

Studiul etiologic a dus la următoarele rezultate: în ansamblu, etiologia a fost dominată de *E. coli*, prezent în 531 cazuri (68,94%); pe locul doi s-a situat *Klebsiella* cu 101 cazuri (13,1%), iar pe locul trei *Proteus* cu 60, respectiv 7,81% din cazuri. Au urmat la distanță, cu procente foarte mici: *Enterobacter* (2,73%), *Pseudomonas* (2,08%), stafilococi (1,95%) și, în sfârșit, streptococi (0,60%). Asocierile de germeni — cel mai ades din grupul gramnegativilor — au fost găsite în 2,73 procente.

Sensibilitatea antibiotică și chimioterapică a celor mai importanți germeni izolați din urocultură a fost următoarea: *E. coli* a fost sensibil la Biseptol, Colistin, Ampicilină și Negram (în ordinea eficienței); *Klebsiella* la Negram, Biseptol, Colistin; *Proteus* la Nitrofurantoin, Negram, Gentamicină și Biseptol; picianicul la Carbenicilină și Cefalosporine.

Asocierea anomaliilor tractului urinar, congenitale sau cistigate, morfologice sau funcționale a fost întâlnită la 89 copii, lista lor cuprinzând: stenoze ale joncțiunii bazineto-ureterale cu pielectazie consecutivă la 41 bolnavi, mai rar prin mal rotație sau malpoziție a rinichilor (7 cazuri), cât mai ales prin pensă vasculară (traiect vascular aberant) în 34 cazuri. Au urmat în ordine descrescândă a frecvenței, stenozele ureterale sus situate (8 cazuri), jos situate (14 cazuri) și, mai rar, stenoze de tije caliceale (3 cazuri). Alte malformații, cu o incidență mai scăzută (1 pînă la 3)

au fost: bifiditate pieloureterală sau dublicitate pielocaliceală, uni- sau bilaterale; hidronefroze sau ureterohidronefroze, ori numai megaurere, de asemenea, uni- sau bilaterale; ren dublu, rinichi hipoplazic, rinichi în potcoavă, agenezie renală unilaterală, ptoză renală, megavezică, valvă de uretră posterioară. În 74 cazuri, aceste malformații au fost singulare, în rest ele au fost asociate câte două sau chiar trei tipuri (de exemplu, ren dublu, hidronefroză și megaurer sau ureter bifid). La 46 copii am pus în evidență și anomalii de tip reflux vezicoureteral de gradul 1 sau 2, iar litiaza urinară a fost prezentă la 51 de copii cu infecție urinară.

Dintre semnele clinice nu ne vom opri decât asupra unora dintre ele, precum: colică renală asociată infecției urinare la 15% dintre bolnavi, sindrom febril prelungit la 10%, dureri abdominale recurente la noul-născuți cu I.T.U. După cum se știe, simptomatologia de suferință de organ apare mai bine conturată după vârsta de 3 ani, în rest predominând semnele generale sau de afectare digestivă.

Laboratul ne-a relevat o retenție azotată crescută la toate cele 18 cazuri de pielonefrită cronică și la limita superioară a normalului, retrocedind în câteva zile, la 1/3 din cazurile de pielonefrită acută.

În ce privește tratamentul de atac în puseele acute de I.T.U., monochimioterapia a fost utilizată în 85% din cazuri (Ampicilină, Gentamicină sau Kanamicină, Colestin, Biseptol sau Neoxazol) și numai în 15% asocieri de antibiotice sau de antibiotice cu chimioterapice (Ampicilină + Gentamicină sau Kanamicină, sau Ampicilină + Biseptol sau Negram, ori Negram plus Biseptol).

Chimicprofilaxia recidivelor executată la toate infecțiile survenite pe uropatii malformative cu obstrucție sau reflux vezicoureteral, dar și la cele fără astfel de anomalii, la care reinfectia a apărut în primele 3 săptămâni după întreruperea tratamentului sau la copiii care au făcut mai mult de 3 reinfecții pe an, s-a axat în mod exclusiv pe chimioterapice de tip Biseptol, Neoxazol sau Nitrofurantoin. Durata fiind variabilă (uneori pentru toată viața bolnavului) și a multitudinii de scheme terapeutice utilizate în profilaxia recidivelor de I.T.U., credem că se impune — mai ales în această privință o standardizare a metodelor de terapie profilactică.

Concluzii

1. În clinica de pediatrie din Tirgu-Mureș, incidența infecției urinare raportată la numărul total de copii internați în ultimii 10 ani a fost de 1,9%.
2. Distribuția pe anii studiați a fost în medie de 77 cazuri pe an, predominând la fete (69,4%) și în mediul rural (60,39%).
3. După vârsta, numai 1,13% au fost nou-născuți; 29,48% sugari; 26,75% copii mici și preșcolari și 32,47% școlari.
4. După localizarea anatomică, infecții urinare „înalte” au fost 52,86% din cazuri; 27,66% au fost infecții urinare „joase”, iar 19,48% au rămas neetichetate ca sediu.
5. După evoluție 65,84% din cazuri au fost acute (la primul puseu); 31,82% recidivante și 2,34% pielonefrite cronice.
6. În ansamblu, etiologia a fost dominată de *E. coli* (68,94%), urmată de *Klebsiella* (13,1%), *Proteus* (7,81%) și la distanță ceilalți germeni (*Enterobacter*, *Pseudomonas*, stafilococi, streptococi etc.). Asocierile de germeni au constituit 2,73% din cazuri.

7. În general vorbind, sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a fost de la an la an mai redusă, tocmai a principalelor medicamente utilizate (Ampicilină, Kanamicină și sulfamide), foarte probabil datorită utilizării lor în mod abuziv în alte infecții (respiratorii și digestive).

8. Anomaliile tractului urinar s-au găsit asociate infecției la 89 copii (46 și cu reflux vezicoureteral), iar la 51 s-a pus în evidență și o litiază urinară.

9. Ca tratament de atac s-a folosit monoterapia (antibiotice sau chimioterapice) în 85% din cazuri și asocierea acestora la 15%.

10. Chimioprofilaxia recidivelor s-a axat în mod exclusiv pe Biseptol, Neoxazol sau Nitrofurantoin, iar ca durată, ea a variat în funcție de prezența sau absența obstrucției, respectiv a stazei sau a refluxului vezicoureteral și a posibilității rezolvării acestora pe cale urologică-chirurgicală.

Bibliografie

1. Allouis M., Jehan P., Braco H., Babut J. M.: Ann Pédiat. (1980), 27, 425; 2. Asscher A. W.: Lancet (1978), 7, 889; 3. Bensman A., Desnottes J. F., Quiniou-Mandar F., Befekadu E., Beyue P.: Arch. Fr. Pédiat. (1978), 35, 242; 4. Bensman A.: Ann. Pédiat. (1979), 26, 277; 5. Căruntu Fl., Duminiță Al., Bocirnea C., Predovicu Maria Felicia, Angelescu C.: Viața med. (1978) XXV, 3, 113; 6. Căruntu Fl.: Produse farmaceutice, București (1980), 6, 16; 7. Denis R., De Meuter F.: Arch. Fr. Pédiat. (1978), 35, 726; 8. Dodat H., Philiberti M., Sellem C., Floret D., Chambon M., Pouillaude J. M.: Lyon Med. (1981), 245, 5, 233; 9. Girardet P., Frutiger P., Lang R.: Pédiatrician (1980), 9, 322; 10. Gluhovschi Gh., Decun M., Grozav I., Crăniceanu E., Mănescu N., Zosin C.: Viața med. (1978), XXV, 12, 549; 11. Giugnard J. P.: Schweiz. Med. Wochenschr. (1977), 107, 1671; 12. Hellerstein S., Duggan E., Welchert E., Grossman H., Sharma P.: J. Pediatrics (1981), 98, 201; 13. Kwasnik F., Klauber G., Tolton R. C.: J. Urol. (1979), 121, 658; 14. Mănescu N., Drăgan Iuliana, Gluhovschi Gh., Csáki N., Trandafirescu Virginia, Lîghezan I., Topciu V., Zosin C.: Viața med. (1981), XXVIII, 12, 551; 15. Moncrieff M., Bamford M., Benson J., Bodoen J.: Arch. Dis. Child (1980), 55, 723; 16. Monfort G., Sollini G.: Chir. Pédiat. (1979), 20, 277; 17. Popescu V., Arion C.: Pediatria (1978), XXVII, 1, 83; 18. Popescu V., Arion C., Dragomir D., Georgescu Maria, Vlăsceanu Ștefania, Popescu A., Spătaru Laura, Trușcă Gabriela, Vasilescu Ioana Mihaela, Vișinescu Mioara Gabriela: Pediatria (1982), XXXI, 2, 163; 19. Prot. D.: Le Pédiatre (1977), 60, 253; 20. Pîlkanen J., Vilksa J., Koskimies O.: Acta Paediat. Scand. (1981), 70, 879; 21. Rusnac C., Catrinel Rusnac-Stan, Baghiu Despina, Marta Adler, Gizella Kovács: Rev. med. (1974), XX, 2, 133, 22. Rusnac C., Marta Adler, Maria Florișteanu, Ajtay A. Sorina Avram-Prîpon Maria Hints: Comunicare la Consfătuirea de pediatrie cu tema: "Infecțiile tractului urinar la copil", Baia Mare, 1 octombrie 1983; 23. Selden R. V., Friedman J., Kaplan M. R.: Pediatric ann. (1981), 10, 12; 24. Smellie J. M., Katz G., Grünberg R. N.: Lancet (1978), 2, 175; 25. Tran P. M., Soussement A., Vandekerkove M., Mariani R.: Arch. Fr. Pédiat. (1980), 37, 667; 26. Turcanu L., Sabău I.: Nefrologie pediatrică, Ed. Med. București, (1977); 27. Varna Al., Chișu V., Oțoiu N.: Urologie infantilă, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; 28. Wientzsen R. L. Pediatrics (1979), 63, 467; 29. Uza G., Dejica D.: Med. Int. (Buc.)

(1978), 30, 153; 30. Zosin C.: Nefrologie clinică, Ed. Med., București, 1979, 337.

Sosit la redacție: 25 februarie 1984.

Martha Adler, C. Rusnac, Olga Metz, Judith Bérczes, B. Jeremiás

CASES OF URINARY INFECTIONS HOSPITALIZED AT THE CLINIC OF PAEDIATRICS, TIRGU-MUREȘ, BETWEEN 1. JAN. 1973 AND 31. DEC. 1982

In 770 children with infections of urinary tract (IUT), hospitalized at the Clinic of Paediatrics, Tîrgu-Mureș, between 1973 and 1982, the authors have found 1.9% incidence of this disease, the yearly average being 77 cases, predominantly girls (69.4%). The newborn infants represented 1.2% of the cases, sucklings 29.5%, young children and children under school age 26.8%, and schoolchildren 32.5%. Regarding the localization, "high" IUT were 52.9% of the cases "low" IUT 27.66%, whereas the rest of them were not designated. In respect of the evolution 65.8% of the cases were acute, 31.8% recidivist and 2.4% had chronic pyelonephritis. In the aetiology *E. coli* prevailed (69%), followed by *Klebsiella* (14%) and *Proteus* (8%), while associations represented 2.7% of the cases. The anomalies of the urinary tract occurred in 89 children (46 also with vesico-ureteral reflux), and in 51 urinary lithiasis was revealed.

Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. dr. M. Rocsin, doctor farmacist)
a I.M.F. și Oficiul farmaceutic (director: dr. A. Kacsó, doctor farmacist)
din Tîrgu-Mureș

CONTRIBUȚII PRIVIND STUDIUL FIZICO-CHIMIC AL FITINATULUI DE ALUMINIU OBTINUT DIN TĂRIȚA DE GRIU

L. Fülöp, Klaudia Szánthó, I. Veréph, E. Vajna

Date bibliografice privitoare la obținerea inozitexafosfatului de aluminiu au apărut încă în anii 1950 (1), fără însă să apară apoi date despre utilizarea practică a acestui produs.

Colectivul nostru presupunând că există proprietăți comune între ortofosfatul de aluminiu — folosit cu succes ca pansament gastric — și între inozitexafosfatul de aluminiu, a studiat posibilitățile de utilizare a acestui fosfat organic de aluminiu pentru scopuri similare (tratamentul ulcerului gastric), (2, 3, 4, 5).

Am reușit să obținem acest produs folosind ca materie primă țărița de griu al cărei conținut de fitină este de 1—3 g%. (Metoda de obținere constituie subiectul unui proiect de inovație).

Acest preparat s-a dovedit a fi eficace în tratamentul ulcerului gastric experimental la cobai. (Rezultatele acestei cercetări au fost comunicate într-o lucrare anterioară). (6) Produsul nu reprezintă toxicitate. Utilizându-l la un număr de 30 de indivizi voluntari cu afecțiuni gastrice (hiperaciditate, ulcer) preparatul s-a dovedit a fi un pansament gastric cu efect bun.

Aceste rezultate promițătoare ne-au sugerat să relatăm și unele proprietăți fizico-chimice ale preparatului.

● *Partea experimentală*

Fitinatul de aluminiu obținut de noi este o pulbere albă, insolubilă în apă. Suspensia apoasă prezintă o reacție aproape neutră $\text{pH}=6,8$.

La o serie formată din 5 preparate am efectuat următorul control fizico-chimic: am determinat densitatea pulberii, unghiul de alunecare (gradul de adeziune). Conținutul de aluminiu a fost determinat complexometric. Conținutul de fosfor a fost determinat fotometric, după o dezagregare oxidativă prealabilă a preparatului. Am determinat și capacitatea de neutralizare.

Rezultatele acestei determinări sint trecute în tabelul nr. 1:

Tabelul nr. 1

Formula aproximativă a fitinatului de aluminiu: $\text{C}_6\text{H}_8(\text{OPO}_2)_6\text{Al}_4$

Indicatori	Valori
Densitatea aparentă	0,44—0,57
Densitatea reală	1,41—1,63
Unghiul de alunecare	50—76°
Conținutul de aluminiu	5,2—6,1 g ⁰ / ₀
Conținutul de fosfor	9,6—12,0 g ⁰ / ₀
Capacitate de neutralizare	35—40 ml HCl 0,1 N/1 g preparat

În legătură cu controlul chimic al preparatelor menționăm faptul că în prezența ionilor de aluminiu în mediu de acid azotic inozitexafosfatul nu se precipită cu azotatul de bismut. Acest fenomen a fost observat și în cazul utilizării ca reactiv de precipitare a sulfatului de cupru. Datorită acestui fapt n-am putut aplica metodele titrimetrice (7—8) pentru dozarea inozitexafosfatului din acest preparat și am recurs la dozarea fotometrică a fosforului.

Preparatul nostru conține și o cantitate de cca 1,5 g⁰/₀ ioni alcalinopămîntoși exprimat în ion de magneziu. Conține urme de amidon, dar n-am putut decela ortofosfați.

Scopul nostru final este de a obține un preparat farmaceutic — un gel stabil nealterabil — util în tratamentul simptomatic al ulcerului gastric.

Bibliografie

1. Jackman R. H., Black C. A.: Soil Sci. (1951), 72, 179; 2. Lebeau P., Janot M. M.: Traite de Pharmacie Chimique. Masson, Paris, 1955—56; 3. Bruckner Gy.: Szerves kémia. Tankönyvkiadó, Budapest, 1973; 4. Dobrescu D.: Farmacodinamie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1977; 5. Oprian O. și colab.: Agenda medicală. Ed. medicală, București, 1978; 6. Rácz-Kotilla E., Fülöp L.: Rev. med. (1978), XXIV, 2, 158; 7. Vasiliev R. și colab.: Comunicare prezentată la Congresul de farmacie, 1958, 160; 8. *** Farmacopeea Sovietică. Ed. X, Ed. Medicina Moscova, 1968.

Sosit la redacție: 22 decembrie 1983.

CONTRIBUTIONS TO THE PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF ALUMINIUM
PHYTINATE FROM WHEAT BRAN

Certain physico-chemical characteristics of aluminium phytinate from wheat bran have been studied. The product contains 5.2 — 6.1% Al, 9.8 — 12% P and 1.5% alkaline-earth metals (given in Mg). The powder (dens. 1.41—1.63) is practically insoluble in water. Capacity of neutralization: 35 — 40 ml HCl 0.1 N/g.

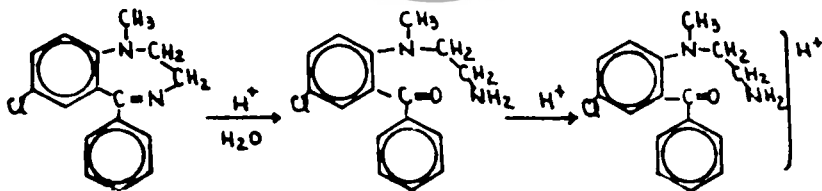
As it was noted in a previous paper, the preparation proved to be effective in experimental ulcer of guinea pigs and it has no toxicity. Good results were obtained when used in 30 volunteers with gastric affections (hyperacidity, ulcer) as an antacid layer in the stomach.

Disciplina de controlul medicamentelor (cond.: șef de lucrări dr. Agnes Blazsek-Bodó, doctor în chimie) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

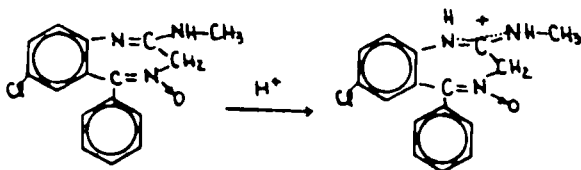
NOI POSIBILITĂȚI DE DOZARE A UNOR COMPUȘI DIN GRUPA
BENZODIAZEPINELOR

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss

Prezența atomilor de azot din heptaciclul derivaților 1,4 benzodiazepinici le conferă caracter bazic. Bazicitatea relativă a substanțelor din această grupă de medicamente este influențată de grupările funcționale electrofile prezente în molecula lor. Dintre substanțele medicamentoase studiate (Medazepam, Clordiazepoxid, Oxazepam, Diazepam, Nitrazepam) se constată cea mai pronunțată capacitate de protonare în cazul Medazepamului și al Clordiazepoxidului. Datorită reacțiilor ce au loc, ciclul Medazepamului la un pH acid se desface formînd o amină alifatică primară:



iar Clordiazepoxidul în mediu acid, fără asigurarea hidrolizei heptaciclului, se protonează la nivelul atomului de azot din catena laterală (1):



Caracterul slab bazic al derivaților benzodiazepinici explică posibilitatea titrării lor în solvenți protogeni (2,3), precipitarea lor cu tetraiodomercuriat, tetraiodocadmiat, reactivul Dragendorff (4), posibilitatea dozării lor cu complexii cromului (5—8), cu heteropoliacizi, tetrafeniborat, tetracianato mercuriat (9) etc. Tăria bazicității relative a celor cinci substanțe din grupa 1,4-benzodiazepinelor a fost dovedită și în cursul unor experiențe anterioare (10,11), din care rezultă că unii coloranți azoici sulfonați (tropolina 000, negrul de eriochrom T) formează săruri liposolubile extractibile în CHCl_3 , reacție care permite dozarea sensibilă a celor două substanțe cu caracterul bazic cel mai accentuat, Medazepamul și Clordiazepoxidul.

Avind în vedere constatările anterioare, precum și faptul că substanțele organice bazice cu azot protonabil pot fi dozate prin titrare bifazică (12—14) folosind soluție titrată DOSS 0,005 M, am încercat posibilitatea utilizării acestei metode și în cazul determinării substanțelor medicamentoase din grupa benzodiazepinelor. Conform presupunerilor anterioare, bazicitatea azotului (N_1) scade considerabil din cauza prezenței unor grupări electrophile ($=\text{C}=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$)



Datorită bazicității lor mai reduse, nu formează cantitativ sarea liposolubilă stoechiometric calculată, respectiv, consumul soluției titrate de DOSS nu corespunde valorilor calculate, nefiind nici reproductibilă. Se constată însă că titrarea bifazică cu DOSS 0,005 M este întru totul utilizabilă în vederea microdozării Medazepamului și Clordiazepoxidului atât în cazul substanței medicamentoase pure, cât și din forme farmaceutice.

Partea experimentală

Reactivii necesari:

— Soluție titrată de DOSS 0,005 M (Din diocilsulfosuccinat-Na uscat la 105°C timp de 2 ore, se cîntăresc la balanță analitică 2,2230 g, se dizolvă prin ușoară încălzire în apă, se completează pînă la 1000 ml. Factorul soluției se poate determina față de papaverină sau față de Medazepam substanță pură).

1 ml soluție DOSS 0,005 M corespunde la 1,3535 mg Medazepam respectiv la 1,499 mg Clordiazepoxid.

— Amestec de indicatori: 2 p. soluție cloroformică de galben de dimetil $0,1^0_0$ și 1 p. soluție cloroformică de verde de malachit $0,1^0_0$.

— Soluție tampon de $\text{pH} = 2,2$ (Acid citric 20,50 g și $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 1,45 g se dizolvă în apă și se completează cu apă la 1000 ml).

— HCl 0,1 N.

— Cloroform.

Metoda de lucru:

O cantitate de 5—20 mg de Medazepam cîntărită la balanța analitică se dizolvă în 20 ml cloroform, se adaugă 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și 3—4 picături din amestec de indicatori și se titrează cu soluție titrată de DOSS 0,005 M. Rezultatele titrărilor sint cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Determinarea Medazepamului substanță pură cu DOSS 0,005 M la pH = 2,2

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
3,99	2,91	3,9386	98,71	$k = 9$ $P = 95\%$ $t = 2,26$ $s_{\bar{x}} = 0,338$ $A = 99,90 \pm 0,763$
3,99	2,96	4,0180	100,70	
4,60	3,39	4,5850	99,67	
5,60	4,15	5,6170	100,17	
5,88	4,36	5,9040	100,42	
6,30	4,62	6,2630	99,44	
6,30	4,68	6,3370	100,58	
7,20	5,30	7,1700	99,58	
7,98	5,90	7,9927	100,15	
11,76	8,66	11,7213	99,67	

Pentru stabilirea pH-ului optim, am mai executat titrarea și la pH=1, înlocuind soluția tampon cu HCl 0,1 N. După cum rezultă din tabelul nr. 2, nu se constată îmbunătățirea metodei de lucru.

Tabelul nr. 2

Determinarea Medazepamului substanță pură la pH = 1

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
4,60	3,34	4,5269	98,27	$k = 7$ $P = 95\%$ $t = 2,37$ $s_{\bar{x}} = 0,547$ $A = 99,90 \pm 1,214$
5,40	3,84	5,1970	96,25	
5,50	3,98	5,3870	97,95	
7,70	5,64	7,6337	99,14	
8,10	5,90	7,7860	98,58	
8,30	5,95	8,0533	97,03	
14,70	10,95	14,8210	100,82	
16,90	12,53	16,9590	100,35	

Titrarea bifazică s-a dovedit aplicabilă și în cazul dozării Medazepamului din forme farmaceutice (comprimate Rudotel), excipienții de tablete neinfluențând precizia determinării.

După determinarea greutateii medii, se pulverizează aproximativ 10 tablete, se cîntăresc exact 0,5—1 g pulbere de tablete, se dizolvă în cloroform, într-un balon cotat de 25 ml. Se completează la semn cu CHCl_3 , după aceea se filtrează soluția și se titrează cîte 5 ml adăugînd 15 ml

CHCl₃, 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și 3—4 picături de amestec de indicatori. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 3, din care rezultă că din 10 mg Medazepam prevăzut pe tabletă se regăsesc în medie $9,43 \pm 0,192$ mg principiu activ.

Tabelul nr. 3
Titrarea Medazepamului din comprimatele Rudotel

Cant. luată în lucru		Cons. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
compr. (g)	Medazep. (mg)		mg	rap. la gr. medie	
0, 0318	2,118	1,53	2,0710	9,70	gr. medie = 0,1501 g k = 11 P = 95% t = 2,20 $s_{\bar{x}} = 0,08733$ A = $9,43 \pm 0,192$
0, 0394	2,621	1,89	2,5580	9,80	
0, 0547	3,644	2,55	3,4510	9,40	
0, 0787	5,246	3,68	4,9800	9,50	
0, 1012	6,742	4,56	6,1720	9,10	
0, 1179	7,854	5,30	7,1730	9,10	
0, 1190	7,928	5,41	7,3240	9,20	
0, 1280	8,527	5,79	7,8370	9,20	
0, 1280	8,527	6,11	8,2698	9,70	
0, 1664	11,086	7,96	10,7738	9,70	
0, 1715	11,425	8,26	11,1799	9,80	
0, 2471	16,460	10,96	14,8340	9,00	

Urmărind aceeași metodă de lucru, ca și în cazul Medazepamului, Clordiazepoxidul poate fi determinat de asemenea prin titrarea cu DOSS 0,005 M. Rezultatele determinărilor sînt trecute în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4
Determinarea Clordiazepoxidului substanță pură

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
2,67	1,81	2,72	101,87	k=11 P=95% t=2.20 $s_{\bar{x}} = 0,552$ A = $99,90 \pm 1,214$
3,00	2,08	3,12	104,00	
3,00	2,01	3,01	100,33	
3,34	2,19	3,29	98,50	
4,34	2,85	4,27	98,38	
5,01	3,25	4,87	97,20	
6,00	4,09	6,13	102,16	
7,00	4,63	6,94	99,14	
9,00	5,94	8,90	98,88	
10,00	6,60	9,90	99,00	
12,00	8,04	12,05	100,41	
15,00	9,94	14,90	99,33	

Rezultate și concluzii

Titrare bifazică realizată cu soluția titrată de DOSS 0,005 M permite determinarea sensibilă a Medazepamului și a Clordiazepoxidului. Dozind cantități între 2—15 mg substanță medicamentoasă, în cazul

Medazepamului rezultatele sînt obținute cu abaterea standard $s_{\bar{x}} = 0,338$ în jurul mediei ($\bar{x} = 99,90\%$), iar în cazul substanței de Clordiazepoxid: $s_{\bar{x}} = \pm 0,552$ ($\bar{x} = 99,90\%$).

Metoda titrării cu DOSS prezintă cîteva avantaje față de determinările efectuate în mediu neapós /2,4/, dintre care menționăm: posibilitatea titrării unor cantități de mg de substanță activă, efectuarea dozării și în prezența excipienților bazici de tabletare, selectivitatea determinării pentru Medazepam și Clordiazepoxid, pe lângă celelalte substanțe medicamentoase din grupa 1,4 benzodiazepinelor cu caracter bazic mai redus.

Bibliografie

1. Möhrle H., Schittenhelm D., Gundlach P.: Arch. der Pharm. (1972), 305, 2, 108; 2. Ebel S.: Syntetische Arzneimittel. Verlag Chemie, Weinheim-New York, 1973; 3. x x x Farmacopeea Română. Ed. IX; 4. Clarke E. G. C.: Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London, 1969; 5. Gănescu I., Várhelyi Cs., Grințan G., Boboc L.: Pharmazie (1976), 31, 4, 259; 6. Marcu P., Grecu I.: Pharmazie (1979), 34, 7, 432; 7. Grecu I., Barbu S.: Farmacia (1968), 16, 4, 199; 8. Grecu I., Marcu P.: Farmacia (1973), 21, 6, 230; 9. Popovici I.: Studiul analitic al unor medicamente din clasa 1,4 benzodiazepinelor utilizate ca tranchilizante. Teză de doctorat. I.M.F. București, 1978; 10. Blazsek-Bodó A., Kiss I., Józsa J.: Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaților benzodiazepinici cu coloranți azoici și utilizarea acestora în scopul dozării Medazepamului. Lucrare înaintată pentru Congresul Național de Farmacie, București, 1984; 11. Blazsek-Bodó A., Józsa J., Kiss I.: Studiul și aplicarea metodei „Acid dye”. Lucrare înaintată pentru Congresul F.I.P., Budapesta, 1984; 12. Blazsek-Bodó A., Józsa I., Kiss I.: Revista medicală (1980), 26, 1, 69; 13. Pellerin F., Mancheron D., Demay D.: Annal. pharm. franç. (1972), 30, 6, 429; 14. Pellerin F., Gautier J. A., Demay D.: Annal. pharm. franç. (1964), 22, 495.

Sosit la redacție: 13 aprilie 1984

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss

NEW POSSIBILITIES OF ASSAYING SOME COMPOUNDS OF THE BENZODIAZEPINE GROUP

The possibility of diphasid titration of some medicamentous substances of the group of 1,4 benzodiazepines: Medazepam, Diazepam, Chlordiazepoxide, Oxazepam, Nitrazepam has been studied. In buffers at pH = 2.2 or acidulated with HCl 0.1 N at pH = 1.0, the substances with stronger basicity (Medazepam, Chlordiazepoxide) take up protons and from lipophil salts with DOSS, extractable in CHCl₃. The diphasic titration of Diazepam, Oxazepam and Nitrazepam is not feasible due to the more reduced basicity of these substances. Based on this reaction, we have worked out a diphasic titrimetric method with a view to assay Medazepam and Chlordiazepoxide, using titrated DOSS 0.005 M solution and mixture of indicators of dimethyl yellow and malachite green. Thus, we succeeded in determining amounts of 2—15 mg medicamentous substance and active principle, respectively, in tablets and dragées.

GYORS MÓDSZER FENOTIAZIN SZÁRMAZÉKOK MEGHATÁROZÁSÁRA VIZELETBŐL

Kincses Ajtay Mária, Dudutz Gyöngyi

A fenotiazin származékok egymagukban, vagy más központi idegrendszere ható bénító szerekkel társítva (barbitursav származékok, benzodiazepin származékok, alkohol) egyaránt okozhatnak szándékos (öngyilkossági), vagy véletlen heveny mérgezést. Ezt a tényt a sürgősségi toxikológiai laboratóriumok legújabb adatai is alátámasztják (1). A véletlen, gyakran halálos kimenetelű mérgezések áldozatai főleg gyermekek (2).

Dolgozatunkban gyors módszert ismertettünk a fenotiazin származékok vizeletből történő mennyiségi meghatározására, mely lehetővé teszi a mérgezés sürgősségi ellátását, a kiürülés követését, valamint az anyag szelektív mennyiségi értékelését más hasonló hatású gyógyszer jelenlétében.

A módszer előnye a tanulmányozott szakirodalomban közölt eljárásokkal szemben (3—15), hogy nem igényli a gyógyszer előzetes kivonását, a meghatározást közvetlenül a vizeletből végezhetjük el, így a veszteség részben kiküszöbölhető.

A módszer a szakirodalomban „acid dye method” néven ismert elven alapszik, amelynek lényege az, hogy a fenotiazin származékok alkaloidákhoz és más szerves bázisokhoz hasonlóan, savas vagy amfoter jellegű színezékekkel liposzolubilis, szerves oldószerral mennyiségileg kivonható additív termék képeznek. A kivonás után a vegyület savanyítással elbontható, a szabadabbá vált festékanyag pedig spektrofotometriásan visszamérhető (16).

Anyag és módszer

A módszer beállításához standard anyagként klordelazin sósavas sóját használtuk, az említett festékanyagok közül a tropeolin OO-t választottuk.

Felhasznált anyagok;

1. Klordelazin klorhidrát standard: 1 ml= 10^{-4} g. Használat előtt tízszeres hígítást készítünk: 1 ml= 10^{-5} g.

2. Kiegyenlítő oldatok:

a) Britton—Robinson, pH=2—10 (foszforsav 0,04 M, ecetsav 0,04 M, bórsav 0,04 M, nátrium hidroxid 0,2 M);

b) Walpole, pH=3,6—5,6 (nátrium acetát 0,2 M, ecetsav 0,2 M);

c) Mc Ilvain pH=2—8 (Na_2HPO_4 0,2 M, citromsav 0,1 M).

3. Tropeolin OO 0,1 %-os vizes oldata.

4. Kénsav 10 %-os metanolos oldata.

5. Kloroform p.a.

A meghatározás menete a következő: a vizsgálandó klordelazin oldathoz 5 ml puffer oldatot és 0,1 ml tropeolin OO 0,10 %-os oldatát adjuk.

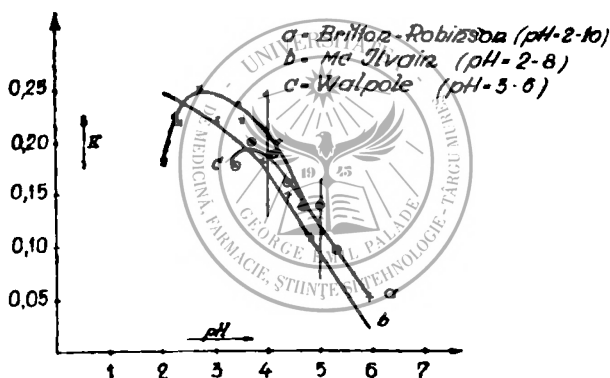
Összerázás után az addíciós terméket 5 ml kloroformmal kivonjuk, választótölcsérben leválasztjuk, majd 1 ml 1 0/0-os metanolos kénsav oldattal megsavanyítjuk. A keletkezett szín intenzitását spektrofotometriásan mérjük. A szín abszorpciós maximumát Spekord UV VIS (Zeiss) készüléken határoztuk meg.

$$\lambda_{\max} = 535 \text{ nm.}$$

A módszer érzékenysége optimális feltételeinek tanulmányozása végett, a meghatározásokat először állandó klordelazin koncentrációval (15 $\mu\text{g}/5 \text{ ml}$), 2—10-ig terjedő pH intervallumban végeztük el. A pH értékeket a fent említett kiegyenlítő oldatokkal állítottuk be.

Eredmények és megbeszélés

Az eredmények azt mutatják, hogy a szín intenzitása, s ennek megfelelően az addíciós termék képződésének mértéke, a pH függvényében jelentősen változik (1. ábra). Alacsony pH-nál (2—3 között) az extinkciók minden esetben — függetlenül a kiegyenlítő oldat milyenségétől — ma-



1. ábra: A szín-intenzitás változása a pH függvényében, állandó klordelazin koncentráció mellett, különböző kiegyenlítő oldatok jelenlétében.

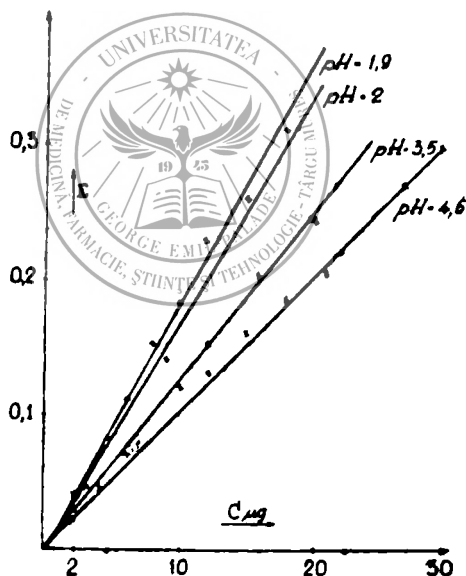
gasabb értékeket mutattak; a pH növekedésével (3—5) a szín intenzitása csökkent, 6-os pH felett a kloroformos kivonat savanyítás után szintelen marad, ami azt bizonyítja, hogy a két anyag egymáshatásából szerves oldószerezellel kivonható addíciós termék nem képződik. A kiegyenlítő, pufferoldat milyensége a termék képződését nem befolyásolja (1. táblázat).

A táblázatból kitűnik, hogy az azonos pH értéknél mért extinkciók azonosak, függetlenül az alkalmazott kiegyenlítő oldat összetételétől.

A továbbiakban felállítottuk a klordelazin kalibrációs görbéit növekvő pH értékeknél, 3—30 $\mu\text{g}/5 \text{ ml}$ koncentrációs intervallumban. Az egyesek a pH függvényében eltolódnak, a pH növekedésével az érzékenység csökken (2. ábra). Az érzékenység alsó határa 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

1. táblázat

pH=2 kiegyenlítő o.: Mc Ilvain		pH=2 kiegyenlítő o.: Britton—Robinson	
konc.	extink.	konc.	extink.
$3 \cdot 10^{-6}$ g	0,045	$3 \cdot 10^{-6}$ g	0,045
$6 \cdot 10^{-6}$ g	0,11	$6 \cdot 10^{-6}$ g	0,105
$9 \cdot 10^{-6}$ g	0,14	$9 \cdot 10^{-6}$ g	0,14
$12 \cdot 10^{-6}$ g	0,18	$12 \cdot 10^{-6}$ g	0,175
$15 \cdot 10^{-6}$ g	0,22	$15 \cdot 10^{-6}$ g	0,24
$18 \cdot 10^{-6}$ g	0,30	$18 \cdot 10^{-6}$ g	0,29



2. ábra: A klordelazin etalon görbéi, különböző pH értékeknél, Mc Ilvain kiegyenlítő oldatban.

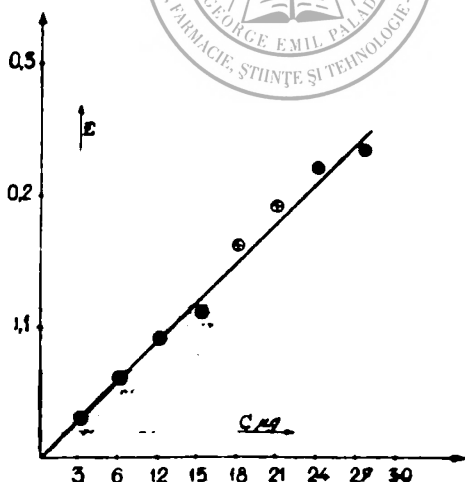
Az eredmények statisztikai értékelése azt mutatja, hogy (mint az egyenesek korrelációs egyenleteiből kitűnik) a koncentráció-extinkció lineáritása minden esetben jó, a korrelációs együttható értéke kitűnő, de

magasabb pH-nál dolgozva a módszer reprodukibilitása megfelelőbb, alacsonyabb a standard deviáció értéke, kisebb a relatív hibaszázalék (2. táblázat).

2. táblázat

Kiegyenlítő- oldat Mc Ilvain	Korrelációsegyenlet	r	So	$\frac{e^2}{e_0} = \frac{S_0}{\bar{y}} \cdot 100$
1. pH=2	$E \pm 1,04 \cdot 10^{-2} = (1,84 \cdot 10^{-2} \pm \pm 6,56 \cdot 10^{-4}) \cdot C + (-8,8 \cdot 10^{-3} \pm 8,8 \cdot 10^{-3})$	$r = \pm 0,9965$	$\pm 1 \cdot 10^{-2}$	5
2. pH=4,6	$E \pm 5 \cdot 10^{-3} = (9,72 \cdot 10^{-3} \pm \pm 1,8 \cdot 10^{-3}) \cdot C + (6,6 \cdot 10^{-3} \pm 3,4 \cdot 10^{-3})$	$r = \pm 0,9986$	$\pm 5 \cdot 10^{-3}$	3

A módszert a klordelazinnak vizeletből történő meghatározására alkalmaztuk. 4,6-os pH értéknél dolgoztunk, melyet Mc Ilvain kiegyenlítő oldattal állítottunk be. Módszerünk segítségével a klordelazin vizeletből előzetes kivonás nélkül, közvetlenül meghatározható. Kísérleteink azt mutatják, hogy vizelet esetében 10-szer nagyobb mennyiségű tropeolin OO oldat szükséges a hozzáadott klordelazin kvantitatív megkötéséhez, mint a tiszta anyag esetében (0,1 ml helyett 1 ml). A felesleg valószínűleg a vizeletben található szerves bázisok lekötéséhez szükséges, melyek azonban kloroformban nem vonódnak ki.



3. ábra: Vizelethez hozzáadott klordelazin etlon görbéje, Mc Ilvain kiegyenlítő oldatban (pH=4,6).

A 3. ábra a vizelethez adott klordelazin etalon görbáját ábrázolja. A vizelet 5 ml-nyi részleteihez növekvő mennyiségű klordelazint adagoltunk (3—30 µg között), majd a fentleírt módon elvégeztük a meghatározásokat. A keletkezett szín intenzitását vakpróbával szemben mértük meg, melyet vizelethez hozzáadott reagensekből, azonos körülmények között állítottunk elő.

Következtetések

Az ismertetett módszer előnyeit a következőkben foglaljuk össze:

1. nagyfokú érzékenysége (az érzékenység alsó határa 0,5 µg/ml);
2. közvetlenül alkalmazható a fenotiazin származékok vizeletből történő meghatározására, azok előzetes kivonása nélkül;
3. szelektív: barbitursav származékok, benzodiazepin származékok, meprobamat, alkohol egyidejű jelenléte a vizeletben az eredményeket nem befolyásolja.

Irodalom

1. *Taindel Cl.* és mtsai: in vol.: Aspectele clinice și de laborator în intoxicațiile acute. Lucrările primului Simpozion Național de Toxicologie. București, 1978, 49; 2. *Szamosi J.*: Gyermekkori mérgezések. Medicina, Budapest, 1980; 3. *Blazek J.*: Die Pharmazie (1967), 120, 3, 129; 4. *Agrawal S. P., Blake M. J.*: J. of Pharm. Sci. (1963), 58, 8, 1011; 5. *Beral H., Murea L.*: Acta Pharm. Iug. (1965), 15, 3, 77; 6. *Gramberg K., Blagojević Z.*: Acta Pharm. Iug. (1964), 14, 2, 17; 7. *Tarasiewicz M., Puzanowska H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 20, 3, 263; 8. *Basinska H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 18, 2, 123; 9. *Patriarche G. J., Lingane J. J.*: Ann. Pharm. Franç. (1970), 28, 7-8, 511; 10. *Kelsey M. I., Moscatelli E. A.*: J. Chrom. (1973), 85, 1, 65; 11. *Turano P., Turner J.*: J. Chrom. (1973), 75, 2, 277; 12. *Huang C. L., Guyton J.*: J. Pharm. Sci. (1969), 58, 2, 267; 13. *Beltagy Y. A., Issa A., Rida S. M.*: Die Pharmazie (1976), 31, 7, 484; 14. *Puzanowska—Tarasiewicz H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 20, 3, 263; 15. *Ștefănescu E., Antonescu V.*: Farmacia (1981), 29, 4, 223; 16. *Vejdelek Z. I., Kakač B.*: Farbenreaktion in der spektrofotometrischen organischer Verbindungen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1980, I. köt.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984. január 31.

Maria Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz

RAPID METHOD OF QUANTITATIVE ASSAY OF SOME PHENOTHIAZINE DERIVATIVES IN THE URINE

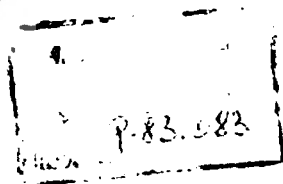
The authors have carried out a spectrophotometrical method of quantitative assay of chlordelazine in the urine. This method is based on the formation of an additional complex with tropeolin 00, extractable quantitatively in chloroform. After acidulation the complex decomposes and the chloroform extract becomes red, with $\lambda_{\max} = 535 \text{ nm}$.

The linear character of the calibration curves is good, between 1 and 30 µg substance.

This method may be applied in direct assays in the urine; the simultaneous presence of barbiturate and benzodiazepine derivatives in the urine does not disturb the assay.

P. 111. 696.

REVISTA MEDICALĂ



2

1984

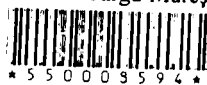


COLECTIVUL
de redacție al Revistei medicale:

Redactor responsabil: prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Țemilian
Redactori adjuncți: conf. dr. Simu George
prof. dr. doc. Maros Tiberiu
șef lucr. dr. Nicolaescu Ioan
Secretari de redacție: prof. dr. Roșca Gheorghe
Szilágyi Ludovic

COLEGIUL DE REDACȚIE:

dr. Becuș Mirela, prof. dr. Bocskay Ștefan, prof. dr. Boga Coloman,
prof. dr. Bota Virgil, prof. dr. Cojocaru Aurel, conf. dr. Cotoi Simion,
dr. Deac Radu, prof. dr. Ducea Corneliu, prof. dr. Feszt Gheorghe,
prof. dr. Ieremia Lucian, prof. dr. László Ioan, prof. dr. U.M.F. Târgu-Mureș
conf. dr. Rácz-Kotilla Elisabeta



REVISTA MEDICALĂ

PUBlicaTIE

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

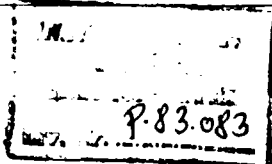
Redacția: Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

ANUL XXX (1984)

Nr. 2

IULIE—DECEMBRIE

SUMAR



- V. E. Bancu, A. Keresztessy Koszta, T. Grozescu, E. Bălint, V. Gliga, M. Băghiu, C. Copotoiu, S. Bancu, M. Eșianu, E. Wilhelm: Experiența Clinicii Chirurgicale nr. 1 din Tirgu-Mureș în tratamentul chirurgical al ulcerului gastroduodenal 6
- A. Cojocaru, Anna Iazigian, Erika Fokl, M. Horga: Sinteza splenică de acizi nucleici în cursul răspunsului imun primar: efectul (tetrahidrofurani-2)-5-fluorouracilului 9
- C. Boga, F. Fülöp: Rolul și posibilitățile medicului obstetrician în influențarea indicatorilor demografici 14
- S. Cotoi: The congenital origin of parasystolic cardiac arrhythmias 17
- Elisabeta Răcz-Kotilla, Maria T. Dogaru, G. Răcz: Acțiunea medicamentului Rutin-S asupra sistemului nervos central 19
- D. Nicolescu, R. Boja, Carmen Nedelcu: Contribuții la nefropexia cu histoacryl. Tehnică, rezultate 23
- C. Pană, G. Simu, Z. Naftali, A. Boțianu, M. Eșianu: Tumorile inflamatoare cronice nespecifice ale cecului 26
- M. Péter: Proposals for the introduction of a new taxonomic category with a view to include viruses in the classification of living things 29
- Gh. Vasilescu, Ligia Simionescu, G. Simu, Victoria Dimitriu, Réka Vánca: Tiroglobulina serică în gușa difuză și nodulară 32
- B. Tökés, L. Albert, Z. Kisgyörgy: As-triazine condensate cu nucleu chinolinic. II. Corelații între activitatea biologică, parametrii polarografici, spectrali și structurali în seria derivaților triazinici 37
- T. Georgescu, C. Pană, Z. Naftali, C. Crăciun, A. Boțianu, F. Nagy: Reflexiuni etiopatogenice și terapeutice în pancreatitele acute 40
- I. Formanek, L. Adám, L. Domokos, Doina Bilca, Era Miklósi Mózes: Studiul eficacității unor conservanți pentru soluții apoase de uz extern 46
- Főrika Margit: Az antraciklin-szerkezetű antineopláziás szerek szívre gyakorolt mellékhatásai 49
- Ana Bratu, C. Dudea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur: Comparația între suma ST obținută prin harta electrocardiografică precordială și electrocardiograma uzuală în cardiopatia ischemică 55
- M. Dandel, Ileana Arsenescu, Luminița Lazăr, Monica Toma, Gh. Arsenescu: Variațiile timpilor sistolici la adulți sănătoși în raport cu vârsta 58

<i>P. Koválszki, Cs. Benedek, Z. Brassai, G. Benedek, S. Cotoi:</i> Locul nifedipinei în tratamentul hipertensiunii arteriale	63
<i>Despina M. Baghiu, I. Muntean, Judith Bérczes:</i> Cercetări ale imunității celulare la sugarii malnutriți	68
<i>Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária, [Ristea Ioan]:</i> A klórdelazin-tropeolin 00 rendszer fizikai-kémiai vizsgálata	74
<i>Ilona Kiss, G. Rácz:</i> Dozarea fluorometrică și spectrofotometrică a umbeliferonei izolate din rădăcina de <i>Angelica archangelica</i> L.	80
<i>V. A. Blazsek:</i> Cercetarea legăturii dintre raportul de tiol/disulfură din nucleozomi și activitatea genetică celulară. IV. Compoziția chimică a subunităților din cromatina de ficat de șoareci	85
<i>Maria Tudosie, L. Popoviciu, I. Bagathai, I. Băiculescu, Voica Foișoreanu:</i> Changes of the computerized EEG maps in various forms of epilepsy after adequate therapy	89
<i>L. Hecser, Șt. Florian, Z. Ander:</i> Moarte subită prin ruptură de chist hidatic cardiac	93



REVISTA MEDICALĂ

PUBLICATION

OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INSTITUTE,
TG.-MUREȘ,

AND OF THE UNION OF THE SOCIETIES OF MEDICAL SCIENCES,
MUREȘ BRANCH, ROMANIA

Editorial Office: Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu, Nr. 38

Telephone: 1 55 51

VOLUME XXX (1984)

Nr. 2

JULY—DECEMBER

TABLE OF CONTENTS

V. E. Bancu, A. Keresztessy Koszta, T. Grozescu, E. Bálint, V. Gliga, M. Baghiu, C. Copotoiu, Ș. Bancu, M. Eșianu, E. Wilhelm: Experience of the Surgical Clinic Nr. 1, Tg.-Mureș, in the Surgical Treatment of Gastro-duodenal Ulcer	6
A. Cojocaru, Anna Iazigian, Erika Folt, M. Horga: Splenic Synthesis of Nucleic Acids During Primary Immune Response: Effect of (Tetrahydrofuran-yl)-2,-5-fluorouracil	9
C. Boga, F. Fülöp: The Role and Possibilities of the Obstetrician in Influencing Demographic Indicators	14
S. Cotoi: The Congenital Origin of Parasystolic Cardiac Arrhythmias	17
Elisabeta Rácz-Kotilla, Maria T. Dogaru, G. Rácz: Action of Rutin-S on the Central Nervous System	19
D. Nicolescu, R. Boja, Carmen Nedelcu: Nephropexy with Histoacryl — Technique, Results	23
C. Pană, G. Simu, Z. Naftali, A. Boțianu, M. Eșianu: Chronic Non-specific Inflammatory Tumours of the Caecum	26
M. Péter: Proposals for the Introduction of a New Taxonomic Category with a View to Include Viruses in the Classification of Living Things	29
Gh. Vasilescu, Ligia Simionescu, G. Simu, Victoria Dimitriu, Réka Vánca: Serum Thyroglobulin (TG) in Diffuse and Nodular Goiter	32
B. Tőkés, L. Albert, Z. Kisgyörgy: As-triazine Condensated with Quinoline Nucleus. II. Correlations Between the Biological Activity, Polarographic, Spectral and Structural Parameters in the Series of As-triazine Derivatives	37
T. Georgescu, C. Pană, Z. Naftali, C. Crăciun, A. Boțianu, F. Nagy: Aetiopathogenic, Diagnostic and Therapeutic Reflectons on Acute Pancreatitis Cases	40
I. Formanek, L. Adam, L. Domokos, Doina Blică, Éva Miklósi Mózes: Study on the Efficacy of Certain Preservatives for Aqueous Solutions for External Use	46
Margit Fórika: Side-effects of Antineoplastic Drugs with Anthracycline Structure on the Heart	49

<i>Ana Bratu, C. Dudea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur:</i> Comparison Between the ST Sum by Precordial Electrocardiographic Map and the Usual Electrocardiogram in Ischaemic Cardiopathy	55
<i>M. Dandel, Ileana Arsenescu, Luminița Lazăr, Monica Toma, Gh. Arsenescu:</i> Effects of Age on Systolic Time Intervals in Healthy Adults	58
<i>P. Koválszki, Cs. Benedek, Z. Brassai, G. Benedek, S. Cotoi:</i> Role of Nifedipine in the Combined Treatment of Arterial Hypertension	63
<i>Despina M. Baghiu, I. Muntean, Judith Bérczes:</i> Researches on Cellular Immunity in Malnourished Infants	68
<i>Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária, Rîstea Ioan:</i> Physico-chemical Study on the Interaction of Certain Phenothiazine Derivatives with Tropaeolin 00	74
<i>Ilona Kiss, G. Rácz:</i> Fluorometrical and Spectrophotometrical Assay of Umbelliferone Isolated from the Root of <i>Angelica archangelica</i> L.	80
<i>V. A. Blazsek:</i> Research on the Relationship Between the Nucleosomal Thiol Disulphide and the Cellular Genetic Activity. IV. Chemical Composition of the Chromatin Subunits from Mouse Liver	85
<i>Maria Tudosié, L. Popoviciu, I. Bagathai, I. Băiculescu, Voica Foişoreanu:</i> Changes of the Computerized EEG Maps in Various Forms of Epilepsy after Adequate Therapy	89
<i>L. Hecser, Şt. Florian, Z. Ander:</i> Sudden Death by Rupture of Cardiac Hydatid Cyst	93



EXPERIENȚA CLINICII CHIRURGICALE NR. 1 DIN TIRGU-MUREȘ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI GASTRODUODENAL

V. E. Bancu, A. Keresztessy K., T. Grozescu, E. Bălint, V. Gliga,
M. Baghiu, C. Copotoiu, S. Bancu, M. Eșianu, E. Wilhelm

Studiul clinic retrospectiv pe care îl prezentăm în legătură cu tratamentul chirurgical al bolii ulceroase, atestă concepția evolutivă a clinicii în această problemă încă controversată.

Într-o perioadă de 11 ani (1970—1980) au fost internați în Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tirgu-Mureș, un număr de 1 776 bolnavi cu boală ulceroasă, la care s-au practicat 1 789 operații, 13 fiind reintervenții precoce pentru complicații peritoneale sau hemoragice. S-au mai înregistrat 4 leziuni diverse: un ulcer duodenal cu megaduoden tratat prin rezecție gastrică cu triplă anastomoză pe ansă „omega“ (procedeu Bancu); 3 ulcere duodenale hemoragice cu hipertensiune portală, tratate prin deconexiune esofagiană Boerema la care s-a asociat vagotomia cu piloroplastie Heinecke-Mikulicz. În aceeași perioadă înregistrăm un număr de 72 reintervenții pentru complicații tardive ale tratamentului chirurgical în boala ulceroasă, care fac obiectul altei lucrări.

Din cei 1 776 bolnavi operați, 576 au fost internați în urgență. 1 200 de bolnavi au fost cronici. 333 fiind femei și 1 443 bărbați.

Ulcerul duodenal figurează în cazuistica noastră la 1 252 de bolnavi, dintre care cei mai mulți, 854 de cazuri, au prezentat ulcere complicate: ulcer duodenal calos, stenoizant, penetrant (în pancreas, în pediculul hepatic), hemoragic, mai multe din aceste leziuni asociate, ulcer duodenal perforat sau cel după sutură. 378 de cazuri au fost ulcere cronice, iar 20 ulcere jos situate.

În clinica noastră tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal a fost diversificat pe parcursul anilor. Pe primul loc se situează încă rezecția cu anastomoză Péan-Billroth I — 534 cazuri, locul II fiind ocupat de vagotomie cu 372 cazuri, urmate de rezecția cu anastomoză tip Billroth II — 261 cazuri, din care 19 rezecții pentru excludere (excluderea pilorului sau a ulcerului).

Din anul 1978 când vagotomia cunoaște o vertiginoasă creștere în clinica noastră, statistica intervențiilor chirurgicale se schimbă: crește procentajul procedeelor de vagotomie și scade cel al operațiilor tip Billroth II. Astfel, în 1978, pentru 142 ulcere duodenale, s-au practicat 74 vagotomii, 52 rezecții cu anastomoză Péan-Billroth I, 12 rezecții cu anastomoză Billroth II și 6 suturi (dintre care 5 asociate altor tipuri de intervenții). În 1979, la 176 ulcere duodenale operate au fost practicate 103 vagotomii, 68 rezecții gastrice tip Péan-Billroth I, 2 operații tip Billroth II și 3 suturi, iar în 1980 înregistrăm pe cele 124 ulcere duodenale operate, 75 vagotomii, 48 de intervenții tip Billroth I și o singură operație tip Billroth II.

Metodele de drenaj asociate vagotomiei au fost foarte variate. În cazuistica noastră, s-a recurs cel mai frecvent la piloroplastia Judd, în 190 de cazuri.

Dintre cele 73 suturi, 60 au fost efectuate, ca intervenție unică în ulcerul duodenal perforat. Menționăm că au fost reoperate 45 de ulcere duodenale după sutură, dintre care doar 15 au provenit din cazurile noastre.

Ulcerul gastric este consemnat în cazuistica clinicii noastre de 448 ori, 49 fiind cu localizare dublă (ulcer gastric + duodenal). Localizarea dublă ridică problema reactivării ulcerului duodenal, cicatrizat pe parcursul evoluției ulcerului gastric.

Tratamentul chirurgical aplicat ulcerului gastric a fost rezecția gastrică largă. Astfel înregistrăm: 363 rezecții cu anastomoză Péan-Billroth I, 35 rezecții cu anastomoză Hoffmeister-Finsterer, 6 rezecții cu anastomoză Reichel-Polya, 18 suturi, o gastroenteroanastomoză, și doar 3 vagotomii, asociate cu antrectomie, fiind vorba în 2 cazuri de ulcere duble, gastric și duodenal, și de 1 ulcer gastric hemoragic suturat inițial (ulcerul gastric fiind îndepărtat prin rezecția limitată).

De remarcat că, din anul 1978 rezecțiile cu anastomoză tip Billroth II, cunosc o evidentă scădere, iar în 1980 devin o raritate. În anul 1978 au fost operate 34 ulcere gastrice, la care s-au efectuat 33 rezecții cu anastomoză Péan-Billroth I și o sutură. În 1979 la 34 ulcere gastrice, s-au făcut 31 rezecții cu anastomoză Péan-Billroth I și 3 suturi. La cele 30 ulcere gastrice operate în 1980, s-au efectuat 26 rezecții cu anastomoză Péan-Billroth I, 3 suturi și o singură rezecție cu anastomoză Hoffmeister-Finsterer.

Boala ulceroasă fără ulcer am întâlnit-o în 18 cazuri, la care s-a efectuat de 15 ori vagotomia tronculară asociată de 13 ori cu piloroplastie și în 2 cazuri cu antrectomie, respectiv antroduodenostomie.

Complicații imediate grave ale tratamentului chirurgical în boala ulceroasă, s-au înregistrat în 20 cazuri, din care 13 au necesitat reintervenții precoce. Acestea au fost: 6 fistule duodenale (3 după operație Péan-Billroth I, 2 rezolvate prin rezecția anastomozei urmată într-un caz tot de anastomoză Péan-Billroth I, în altul de Hoffmeister-Finsterer, iar în al treilea caz prin tratament conservator și 3 după operații Reichel-Polya, în care, la un caz provenit din alt serviciu, cu fistulă de bont, s-a efectuat o fistulă dirijată, urmată de deces; celelalte două au fost rezolvate prin tratament conservator); 3 fistule pancreatice după rezecție gastrică cu anastomoză Péan-Billroth I, pentru ulcer duodenal penetrant în pancreas, rezolvate prin tratament conservator; o necroză gastrică cu peritonită generalizată, la a doua lovitură, după sutura în urgență a unui ulcer gastric juxtacardial perforat, care a necesitat o gastrectomie totală, urmată de deces; 4 ocluzii postoperatorii precoce la bolnavi cu ulcere duodenale perforate (2 după rezecție Péan-Billroth I, 2 după vagotomie cu piloroplastie, înregistrându-se 2 decese); 2 evisceratii după rezecții gastrice pentru ulcer gastric hemoragic cu gastrectomie exploratorie; 2 complicații hemoragice prin leziuni de splină, rezolvate prin splenectomie și 2 atonii gastrice după vagotomie cu gastroenteroanastomoză la bolnavi cu stenoze pilorice vechi, cu stomac mult dilatat și cu dezeci-

libre importante hidroelectrolitice. La unul din bolnavi s-a efectuat o anastomoză precolică anterioară.

După cele 1 789 operații efectuate pentru boală ulceroasă ca și după reintervențiile precoce, s-au consemnat, în total, 26 decese (1,46%).

Asociația ciroză-ulcer am întâlnit-o în 8 cazuri, majoritatea fiind ulcere hemoragice. În cadrul ulcerelor hemoragice mai putem semnală drept cauză a hemoragiei, prolapsul de mucoasă antrală în duoden, în 3 cazuri.

Discuții

Din studiul prezentat se constată că din cei 1 776 bolnavi operați pentru boală ulceroasă, 333 au fost femei iar 1 443 bărbați.

În cadrul ulcerului duodenal cele mai multe intervenții au fost efectuate pentru ulcere complicate, cu o evoluție îndelungată, caloase, stenozante, penetrante (în pancreas sau în pediculul hepatic), hemoragice, perforate și, mai puțin de jumătate, ulcere cronice necomPLICATE, 378 cazuri.

În tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal locul I este deținut încă de rezecție, 795 operații, urmată de vagotomie, 372 cazuri, operație care în ultimul timp a câștigat teren. Noi o efectuăm nu numai la bolnavii tineri sau la cei cu răspuns vagal, stimulat la insulină, test pe care nu-l mai determinăm decât postoperator, la distanță, pentru aprecierea efectului vagal, ci în toate situațiile unde considerăm că rezolvarea tehnică a ulcerului este extrem de dificilă și ar putea pune în pericol viața bolnavului.

Dintre metodele de drenaj asociate vagotomiei, extrem de variate în cazuistica noastră, cea mai frecventă a fost piloroplastia Judd, preferată în ulcerele duodenale anterioare, perforate.

Rezolvarea chirurgicală a ulcerului gastric a fost rezecția, în 408 cazuri; s-au efectuat 18 suturi pentru ulcere gastrice perforate, la bolnavii vîrstnici, țarați cu peritonite de peste 12 ore; o vagotomie cu antrectomie pentru un ulcer hemoragic sîturat anterior și o gastrectomie polară superioară pentru un ulcer gastric juxtacardial hemoragic.

Asociația ulcerului gastric cu ulcerul duodenal a impus, în cazuistica noastră, 47 rezecții și 2 vagotomii cu antrectomie. În această situație rezecția este dictată de prezența ulcerului gastric.

În cadrul bolii ulceroase fără ulcer, atitudinea noastră a fost vagotomia cu o metodă de drenaj, în 15 cazuri, și doar în 3 cazuri rezecția, acolo unde a existat și o sîngerare la nivelul mucoasei gastrice.

După cele 1 789 operații efectuate, am înregistrat 20 complicații care au necesitat în 13 cazuri reintervenții precoce și un număr de 26 decese (1,46%), postoperatorii imediate.

Dacă am încerca să facem o ierarhizare a valorii terapeutice a diferitelor tipuri de intervenții, problematica se leagă mai ales de ulcerul duodenal. În cazul ulcerului gastric atitudinea pare tranșată în favoarea rezecției. În experiența clinicii noastre, rezecția urmată de anastomoză Péan, dă cele mai bune rezultate, fiind tehnic aproape întotdeauna posibilă.

Cu toate că literatura de specialitate anglo-saxonă abundă în publicarea unor foarte bune rezultate după vagotomie, mergîndu-se în unele

centre pînă la afirmația că tratamentul ulcerului duodenal înseamnă vagotomie cu o metodă de drenaj, iar vagotomiile însoțite de excizia ulcerului au fost aplicate chiar și în ulcerele gastrice; noi nu sîntem încă în măsură să concluzionăm asupra valorii vagotomiei din mai multe motive:

— Nu am aplicat vagotomia de principiu în tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal;

— Nu avem o cazuistică suficient de mare urmărită în timp;

— Nu se poate spune că fiecare echipă execută operația cu aceeași acuratețe tehnică, pentru a avea o statistică omogenă a reușitelor și nereușitelor;

— Școala de chirurgie românească are o experiență foarte bună în diferitele variante ale rezecției gastrice, metode care au dat deplină satisfacție pe parcursul timpului, și desigur, această experiență a fost acumulată și de colectivele clinicilor chirurgicale din Tirgu-Mureș. Tactica și tehnica chirurgicală a rezecțiilor gastrice pentru ulcere duodenale complicate a fost atît de mult ameliorată, încît mortalitatea și morbiditatea postoperatorie au scăzut foarte mult.

— În cadrul ulcerelor duodenale complicate, vagotomiile dau cele mai bune rezultate în perforații, care, fiind de obicei pe peretele anterior, fac posibile exciziile ulcerelor în timpul efectuării piloroplastiei Judd.

— În ulcerele duodenale stenozante am avut rezultate mai slabe — hipotonia gastrică de după vagotomie sumîndu-se hipotoniei procurate de stenoza pilorică, fapt ce ne-a dus la indicarea rară a vagotomiilor în astfel de cazuri.

— În ulcerele duodenale hemoragice — care de cele mai multe ori sînt penetrante, alegerea între rezecție cu îndepărtarea sursei de hemoragie și vagotomia cu piloroplastie și sutură ulcerului este greu de făcut dar este obligatorie în ulcerele jos situate juxta- sau subampulare.

Bunele rezultate ce se obțin după vagotomii cu antrectomii, nu scutesc aceste operații de timpul cel mai dificil al intervenției, care este prepararea duodenului.

Indicăm deci pe mai departe vagotomiile în tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal, bazîndu-ne mai ales pe date clinice și ale factorilor etiologici (în special vîrsta) și mai puțin pe criterii de laborator.

În ulcerele duodenale complicate mai ales în perforații vom prefera vagotomia care ne-a dat de-a lungul anilor satisfacții deosebite.

Vagotomia rămîne și o operație de circumstanță, în cazul ulcerelor duodenale cu modificări anatomice grave, care prin rezecție ar periclita viața bolnavului.

Succesul vagotomiei este strîns legat și de corectitudinea operației de drenaj, în sensul diferitelor tipuri de piloroplastii, gastroenteroanastomoză transmezocolică posterioară (Von Hacker) sau gastroduodenostomia termino-terminală după antrectomie.

Golirea stomacului după vagotomie trebuie să fie bine asigurată, printr-o stomă beantă și corect executată. Golirea defectuoasă a stomacului și staza gastrică deschide lanțul patogenetic al ulcerului peptic gastric.

Sosit la redacție: 24 decembrie 1984.

EXPERIENCE OF THE SURGICAL CLINIC NR. 1, TG.-MUREȘ, IN THE SURGICAL TREATMENT OF GASTRODUODENAL ULCER

The paper represents a clinical study on the treatment of gastroduodenal ulcer, based on a casuistics of 1776 patients having undergone an operation during 11 years (1970—1980).

The data of 1252 cases of interventions for duodenal ulcer made the authors draw conclusions that follow the dynamics of the procedures used during the years, affording a comparative analysis of the results after the operations of gastric resection and vagotomy, the reasons why one or another procedure was preferred, motivated by the indications, advantages and therapeutical value of each surgical intervention.

They have also presented the experience in the treatment of gastric ulcer of 448 cases, which shows the option of gastric resection with Péan's procedure.

The incidence of early postoperative complications, the conditions in which they occurred, as well as the 0.33% death rate classify this paper well in special literature, underlining the fact that this clinic has gained fundamental experience in the therapy of gastroduodenal ulcer, which makes it possible to look both in the past and future.



Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină)
a I.M.F. din Tirgu-Mures

SINTEZA SPLENICĂ DE ACIZI NUCLEICI ÎN CURSUL RĂSPUNSULUI IMUN PRIMAR: EFECTUL (TETRAHIDROFURANIL-2)-5-FLUOROURACILULUI

A. Cojocaru, Anna Iazigian, Erika Fokt, M. Horga*

Analogii pirimidinici fluorurați reprezintă o categorie de substanțe ce intervin în metabolismul acizilor nucleici și inhibă procesele de creștere, în special în neoplasme (Friedkin, 1977; Armstrong și Elkind, 1980; Kirkwood și colab., 1980), cel mai cunoscut fiind 5-fluorouracilul.

Un derivat pirimidinic fluorurat mai puțin studiat este (tetrahidro-furanil-2)-5-fluorouracilul, utilizat în terapia cancerului cu localizare digestivă (stomac, colon, rect) sau la nivelul glandelor mamare, precum și în tratamentul tumorilor cerebrale (Hall și colab., 1977).

În cercetări anterioare, consacrate studiului acestui analog pirimidinic am demonstrat efectul său inhibitor asupra metabolismului oxidativ al polimorfonuclearelor neutrofile (Cojocaru și László, 1982), precum și al consumului splenic de oxigen și am pus în evidență afectarea răs-

* Asistență tehnică: Lukács Anna și Krizbai L.

punsului imun primar atît la nivel celular cît și al sintezei de imunoglobuline (Cojocaru și colab., 1983; 1984).

În lucrarea de față am urmărit efectul (tetrahidrofuranil-2)-5-fluorouracil (TF) timp de 4, 8 și respectiv 16 zile. La una din serii, atît la lotul martor cît și la loturile tratate, s-a indus răspunsul imun primar prin administrarea intraperitoneală a 3×10^9 eritrocite de oaie în NaCl 0,9₀ cu 4 zile înainte de sacrificare. S-a utilizat preparatul Ftorafur („Medexport“, URSS), administrîndu-se intraperitoneal zilnic timp de 4, 8 respectiv 16 zile în doză de 30 mg/kg. Animalele au fost sacrificate prin decapitare iar splina prelevată în soluție Hanks la 4° C s-a macerat, după cîntărire la balanța analitică, prin sită de nylon pentru obținerea unei suspensii de celule splenice care s-a tratat apoi cu acid tricloracetic 10%. Acizii nucleici — ADN și ARN — s-au determinat prin metoda Tsanev și Markov (1960) adaptată de unul din noi pentru splină. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizînd testul „t“ a lui Student.

Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe un număr de 120 șoareci CBA de ambele sexe, împărțiți în două serii conținînd fiecare cîte un lot martor (M) și lotul tratat cronic cu (tetrahidrofuranil-2)-5-fluorouracil (TF) timp de 4, 8 și respectiv 16 zile. La una din serii, atît la lotul martor cît și la loturile tratate, s-a indus răspunsul imun primar prin administrarea intraperitoneală a 3×10^9 eritrocite de oaie în NaCl 0,9₀ cu 4 zile înainte de sacrificare. S-a utilizat preparatul Ftorafur („Medexport“, URSS), administrîndu-se intraperitoneal zilnic timp de 4, 8 respectiv 16 zile în doză de 30 mg/kg. Animalele au fost sacrificate prin decapitare iar splina prelevată în soluție Hanks la 4° C s-a macerat, după cîntărire la balanța analitică, prin sită de nylon pentru obținerea unei suspensii de celule splenice care s-a tratat apoi cu acid tricloracetic 10%. Acizii nucleici — ADN și ARN — s-au determinat prin metoda Tsanev și Markov (1960) adaptată de unul din noi pentru splină. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizînd testul „t“ a lui Student.

Rezultate și discuții

Valorile de acizi nucleici stabilite pentru loturile martor și exprimate în $\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut sînt prezentate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Valorile splenice de acizi nucleici la loturile martor

Acizi nucleici	n	$\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed	P-ARN/P-ADN
P-ARN	14	$71,73 \pm 7,66$	$0,57 \pm 0,08$
P-ADN	14	$125,00 \pm 8,74$	

Administrarea eritrocitelor de oaie la șoareci CBA determină un răspuns imun care constă din creșterea semnificativă a numărului de celule splenice formatoare de plaje de hemoliză (Finger și Hof, 1973; Cojocaru și colab., 1984). Activarea sintezei proteice este reflectată de creșterea foarte semnificativă a concentrației de ARN în splină și în consecință a raportului P-ARN/P-ADN. Concentrația de ADN splenic nu este modificată (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Efectul imunizării cu eritrocite de oaie asupra concentrației splenice de acizi nucleici ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)

Acizi nucleici	Lotul martor	Lotul imunizat	p
P-ARN	$71,73 \pm 7,66$ n=14	$87,27 \pm 4,70$ n=16	$p < 0,001$
P-ADN	$125,00 \pm 8,74$ n=14	$124,97 \pm 13,48$ n=16	$p > 0,50$
P-ARN P-ADN	$0,57 \pm 0,08$	$0,70 \pm 0,08$	$p < 0,001$

Aceste rezultate concordă cu datele obținute de *Araței și colab. (1972)* care au găsit ARN-ul splenic respectiv raportul ARN/ADN crescut în răspunsul imun primar, precum și cu datele lui *Church și colab. (1968)*. De asemenea, activarea sintezei de ARN în microzomii celulelor splenice a fost evidențiată de *Perelygin și colab. (1975)* care au studiat faza inductivă a răspunsului imun.

Tratamentul cronic cu TF determină scăderea foarte semnificativă a concentrației splenice a ADN după 4 zile de administrare a substanței, revenirea la valorile normale la 8 zile și o nouă scădere marcată după 16 zile (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3

Variațiile concentrației de acizi nucleici splenici după tratamentul cu Ftorafur

Lotul experimental	P-ARN ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)	P-ADN ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)	P-ARN/P-ADN
M	$71,73 \pm 7,66$ n=14	$125,00 \pm 8,74$ n=14	$0,57 \pm 0,08$ n=14
4 TF	$80,45 \pm 10,27$ n=16 $p < 0,02$	$97,61 \pm 23,01$ n=16 $p < 0,001$	$0,87 \pm 0,28$ n=16 $p < 0,001$
8 TF	$92,95 \pm 13,35$ n=16 $p < 0,001$	$125,88 \pm 14,73$ n=14 $p > 0,50$	$0,75 \pm 0,14$ n=14 $p < 0,001$
16 TF	$89,01 \pm 10,77$ n=8 $p < 0,001$	$99,69 \pm 19,49$ n=8 $p < 0,001$	$0,92 \pm 0,24$ n=8 $p < 0,001$

Concentrația de ARN este probabil semnificativ crescută la 4 zile de la administrarea substanței și foarte semnificativ crescută la 8 și 16 zile de tratament. Raportul P-ARN/P-ADN este foarte semnificativ crescut pentru toate cele 3 perioade de tratament.

Se știe că fluoropirimidinele sînt metabolizate de enzimele caracteristice metabolismului uracilului. Cînd concentrația pirimidinelor fluorurate este suficient de mare, biosinteza ARN este inhibată la nivelul timi-

dilatsintetazei, iar în ARN acestea se încorporează în defavoarea pirimidinelor normale (Horowitz și colab., 1977; Kirkwood și colab., 1980). În consecință se inhibă sinteza de ADN și mitoza, iar sinteza de ARN se desfășoară anormal, în locul uracilului încorporându-se analogul fluorurat.

Inhibarea sintezei de ADN de către TF este evidentă și în experiențele noastre în loturile tratate 4 și 16 zile. Revenirea concentrației de ADN la valorile normale în lotul tratat 8 zile poate fi o consecință a mobilizării „căii de salvare“ a sintezei pirimidinice care pune la dispoziția sintezei de ADN pirimidine preformate (Metzler, 1977). Epuizarea rezervei acestora poate duce în administrarea de lungă durată a anti-metaboliților la scăderea marcată a concentrației de ADN (lotul de 16 zile).

În experiențele noastre, creșterea concentrației de ARN poate fi rezultatul dirijării precursorilor purinici și pirimidinici spre sinteza acestui acid nucleic, sinteza de ADN fiind blocată.

În condițiile imunizării și tratării cu TF, valorile ARN obținute pentru loturile tratate și imunizate sînt mai mari decît cele ale loturilor corespunzătoare neimunizate dar diferența nu este semnificativă. În aceleași condiții, diferențele între valorile ADN ale celor două loturi tratate devin semnificative după 8 și respectiv 16 zile de tratament (tabelul nr. 4).

Variațiile concentrației de acizi nucleici splenici la animalele imunizate, după tratamentul cu Ftorafur

Lotul experimental	P-ARN		P-ADN	
	Neimunizat ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)	Imunizat ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)	Neimunizat ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)	Imunizat ($\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ țesut umed)
4 TF	$80,45 \pm 10,27$ n=16	$84,70 \pm 7,55$ n=18 p>0,20	$97,61 \pm 23,08$ n=16	$98,39 \pm 16,92$ n=18 p>0,50
8 TF	$92,95 \pm 13,35$ n=16	$98,40 \pm 13,56$ n=16 p>0,20	$125,88 \pm 14,73$ n=14	$101,61 \pm 15,20$ n=16 p<0,001
16 TF	$89,01 \pm 10,77$ n=8	$97,03 \pm 9,54$ n=14 p>0,10	$99,69 \pm 19,49$ n=8	$142,80 \pm 26,51$ n=14 p<0,001

Rezultatele noastre coroborate cu datele anterioare obținute de noi privind variațiile numărului de celule formatoare de plaje (Cojocaru și colab., 1984; Iazigian și colab., 1984), confirmă afectarea răspunsului imun primar la nivelul sintezei de imunoglobuline și ne permite să afirmăm că este activată sinteza unui compartiment de proteine nespecifice. Scăderea sintezei de imunoglobuline în prezența concentrațiilor crescute de ARN se poate explica prin interferența unor molecule anormale de ARN care determină sinteza unor proteine modificate conformațional.

Concluzii

1. Imunizarea cu eritrocite de oaie a șoarecilor CBA determină creșterea la nivelul splinei a concentrației de ARN, valorile de ADN splenic nefiind influențate.

2. Administrarea de (tetrahidrofuranil-2)-5-fluorouracil determină creșterea splenică de ARN și variații bifazice ale concentrației de ADN.

3. Raportul P-ARN/P-ADN este foarte semnificativ crescut la toate loturile tratate cu derivatul de 5-fluorouracil studiat.

4. Modificarea concentrației de acizi nucleici la animalele imunizate și tratate, coroborate cu variațiile limfocitelor splenice formatoare de plaje confirmă afectarea răspunsului imun primar la nivelul sintezei de imunoglobuline.

Bibliografie

1. Araței H., Bălan M., Volosievici-Mirza L.: Rev. Roum. Embryol. Cytol., S. Cytol. (1972), 9, 25; 2. Armstrong R. D., Elkind R. B.: Cancer Res. (1980), 40, 3333; 3. Church R. B., Storb U., McCarthy B. J., Weiser R. S.: J. Immunol. (1968), 101, 399; 4. Cojocaru A., Iazigian A., Lechințan M.: A XIII-a Reuniune Națională de Imunologie Tirgu-Mureș, 1984, p. 43; 5. Cojocaru A., Iazigian A., Sorescu D.: 5th International Congress of Immunology, Kyoto. 703-07 (1983); 6. Cojocaru A., Laszló M.: Rev. med. (1982), 28, 20; 7. Finger H., Hof H.: Clujul Medical (1973), 46, 367; 8. Friedkin M.: in Metzler D. E., Biochemistry, Acad. Press. 1977, 876; 9. Hall S. W., Valdivieso M., Benjamin R. S.: Cancer Treatment Reports (1977), 61, 1495; 10. Horowitz J., Ou C. N., Ishaq M., Ofengang J., Bierbaum J.: in Metzler, D. E., Biochemistry, Acad. Press. 1977, 876; 11. Iazigian A., Cojocaru A., Fokt E.: A XIII-a Reuniune Națională de Imunologie. Tirgu-Mureș, (1984), p. 105; 12. Kirkwood J. M., Ensminger W., Rosowsky A., Papathanasopoulos N., Frei E.: Cancer Res. (1980), 40, 107; 13. Metzler D. E.: Biochemistry, Acad. Press, 1977, 877; 14. Perelygin N. L., Perelygin O. V.: Zhurnal Mikrobiol. Epidemiol. i Immunobiol. (1975), 5, 29; 15. Tsanev R. G., Markov G. G.: Biochimie (1960), 25, 151.

Sosit la redacție: 17 octombrie 1984.

A. Cojocaru, Ana Iazigian, Erika Fokt, M. Horga

SPLenic SYNTHESIS OF NUCLEIC ACIDS DURING PRIMARY IMMUNE RESPONSE: EFFECT OF (TETRAHYDROFURANYL-2)-5-FLUOROURACIL

The authors have studied the effect of (tetrahydrofuranil-2)-5-fluorouracil on the splenic synthesis of nucleic acids during primary immune response.

The immunization of CBA mice with ovine erythrocytes determines the increase of RNA concentration at the level of the spleen, the values of splenic DNA not being influenced.

The administration of tetrahydrofuranil-2)-5-fluorouracil induces the splenic increase of RNA and the diphasic variations of DNA concentrations.

The ratio P-RNA/P-DNA is very significantly increased in all the groups treated with the derivative of 5-fluorouracil studied.

The modification of the concentration of nucleic acids in the immunized and treated animals corroborated with variations of plaque-forming splenic lymphocytes confirms that the primary immune response at the level of the synthesis of immunoglobulins has been affected.

ROLUL ȘI POSIBILITĂȚILE MEDICULUI OBSTETRICIAN ÎN INFLUENȚAREA INDICATORILOR DEMOGRAFICI

C. Boga, F. Fülöp

Principiile și obiectivele politicii demografice a P.C.R. au fost elocvent stabilite în „Programul P.C.R.„, în care se prevede „luarea unor măsuri corespunzătoare în vederea asigurării unui spor demografic corespunzător, realizării unei proporții juste de vîrstă a populației, menținerii tineretii populației noastre“. Toate acestea au fost accentuate și mai clar cu ocazia ultimelor analize pe această linie, efectuate de către Comitetul Politic Executiv al Comitetului Central al P.C.R. stabilindu-se sarcini precise fiecărui compartiment și specialist al sectorului nostru sanitar.

Fenomenele demografice sînt determinate de un adevărat complex de factori naturali, istorici, economici, sociali, culturali, biologici și medicali, iar evoluția favorabilă sau defavorabilă a lor este influențată de interacțiunea acestora în timp și în spațiu.

Analiza modului de acțiune a acestora în toată complexitatea ei, precum și contribuția proporțională a fiecăruia asupra evoluției fenomenelor demografice, depășește cadrul și scopul acestei lucrări. Ne rezumăm doar la concluzia, că în societățile avansate acești factori nu acționează în mod spontan, acțiunea lor poate fi influențată și dirijată de om, astfel politica demografică a fiecărei țări este dirijată, evoluția populației, în consecință, fiind planificată în timp.

În cadrul acestui proces de „dirijare—planificare“ a fenomenelor — dintre care cel mai activ este cel de natalitate —, sectorului sanitar îi revin sarcini importante. Cu excepția factorilor ecologici și istorici, acțiunea celorlalte poate și trebuie să fie influențată de activitatea medico-sanitară. Analizînd mai profund contribuția rețelei sanitare la creșterea natalității și asigurarea unui spor natural mai accentuat al populației țării, reiese că sectorului de ocrotire a mamei, copilului și tineretului îi revin sarcinile cele mai importante, astfel obstetricienii și pediatrul dețin un rol central în acțiunile inițiate în acest sens. Acționînd asupra factorilor sociali, culturali, biologici și medicali, ei trebuie să asigure ocrotirea preconcepțională, în timpul sarcinii, nașterii și a lăuziei femeii, pentru a da naștere la copii bine dezvoltăți și cu potențial biologic crescut, iar după naștere, să asigure creșterea și dezvoltarea armonioasă a acestora. În lucrarea noastră ne referim doar la rolul și posibilitățile obstetricianului în influențarea acțiunii acestor factori.

Obstetricianul poate influența *acțiunea factorilor sociali* prin:

— propuneri de măsuri care vizează condițiile de muncă și de viață ale femeii în general și cele ale gravidei în special, printre care amintim: eliminarea sau reducerea noxelor profesionale de toate tipurile, asigurarea igienei intime a femeii la locul de muncă, asigurarea transportului

la și de la locul de muncă, asigurarea unor condiții igienice optime de locuit, de alimentație, de odihnă și recreere etc.;

— în colaborare cu medicii de întreprindere să vegheze asupra respectării legislației care privește ocrotirea femeii gravide la locul de muncă;

— propunerea, de la caz la caz, a schimbării locului de muncă, acordarea orarului redus, scutirea din schimburile II și III, respectiv acordarea de concedii medicale gravidelor bolnave și cu risc materno-fetal crescut.

În ce privește *factorii culturali*, obstetricianului îi revin sarcini multiple:

— trebuie să contribuie activ la elaborarea planului și metodologiei de educație sanitară adresată mai ales școlărilor, tineretului și familiei. Aceste planuri trebuie să urmărească formarea unor deprinderi igienice și sexuale sănătoase încă din copilărie, să contribuie la formarea unei opinii sănătoase despre familie, celula de bază a societății. Participă la elaborarea planurilor și metodologiei, precum și la coordonarea tehnică a activității medicilor din rețeaua de bază în acest domeniu extrem de important, organizând formele de educație „sfatul premarital”, sau „cercul tinerilor căsătoriți”, obstetricianul poate preveni o serie întreagă de cauze generatoare de sterilitate;

— prin coordonarea tehnică a educației gravidelor prin cursurile „Școala mamei”, contribuie la formarea deprinderilor igienice, care pot asigura o evoluție favorabilă a sarcinii și a nașterii, ținând cont și de pregătirea psihoprofilactică a gravidei pentru naștere, metodă valabilă, dar nu prea folosită în ultimul timp.

Prin măsurile educaționale amintite anterior, dar și prin organizarea corespunzătoare a activității cabinetelor de ginecologie infantilă, a celor de prevenire și combatere a sterilității, obstetricianul poate influența favorabil și acțiunea *factorilor biologici*, crescând proporția fertilității în cadrul populației feminine. La aceasta contribuie și acțiunile de depistare activă în masă a stărilor de sterilitate la grupa de femei 20—30 ani, luarea în evidență, dispensarizarea și tratamentul de specialitate a femeilor sterile la nivelul Cabinetului județean de prevenire și combatere a sterilității și infertilității, în strinsă colaborare cu secțiile de spital.

Influențarea acțiunii *factorilor medicali* asigură posibilitățile cele mai multiple și reale medicului obstetrician și constituie cel mai propice teren de desfășurare a activității sale bine delimitate și etapizate:

— *consultația premaritală, sau prenupțială*, pe lângă examenul clinic general și examenele stipulate de legislație, va trebui să conțină și examenul ginecologic și genetic al viitorului cuplu, precum și o investigație psihosocială a lui. La reușita acestui moment foarte important, trebuie să contribuie, printr-o muncă în echipă, medicul de medicină generală, obstetricianul, endocrinologul, geneticianul, psihologul, sociologul și la nevoie și alți specialiști, care printr-o colaborare strinsă trebuie să facă „bilanțul bio-socio-medical și cultural” al viitorului cuplu, stabilind și măsuri concrete de intervenție acolo, unde este cazul;

— *consultația prenatală* are ca scop: depistarea stării de graviditate în primele 8 săptămâni, stabilirea unui bilanț clinic-general și obste-

trical la prima consultație — pe baza căruia selectează gravidele cu risc de la început, — urmărirea și dispensarizarea diferențiată a gravidelor, aplicarea măsurilor igienice, de educație sanitară și sociale generale de ocrotire a femeii gravide, aplicarea tuturor măsurilor medicale, profilactice și curative în ambulator, și staționar pentru prevenirea cauzelor generatoare de avort, naștere prematură, dismaturitate, malformații congenitale etc., asigurând o evoluție favorabilă a sarcinii, cu reducerea la minimum posibil, a riscului materno-fetal. Credem că consultația prenatală va deveni într-adevăr veriga decisivă în îmbunătățirea indicilor de calitate obstetricali și demografici numai în cazul, dacă totalitatea gravidelor care se încadrează în diferitele grupe de risc materno-fetal, va fi depistată din timp, și fiecare gravidă, care necesită un tratament profilactico-curativ, va fi internată în timp oportun. într-o secție de specialitate.

Ne referim în special la următoarele grupe de risc: iminența de avort și de naștere prematură, starea de amenințare de avort habitual, diabetul zaharat, cardiopatiile asociate sarcinii, disgravidiile tardive încă din formele inițiale, sarcinile gemelare (care trebuie internate obligatoriu în a 28-a săptămână, chiar și în lipsa semnelor de iminență de naștere prematură), hipotrofiile fetale evidente și uterele cicatriceale cu indicație de cezariană iterativă permanentă. În activitatea de urmărire și dispensarizare a gravidelor, rol determinant au unitățile de bază și medicii de medicină generală, dar întreaga activitate a lor trebuie organizată și coordonată tehnic și profesional de către obstetrician, cu ajutorul organizatorilor de sănătate.

— *conduita la naștere*, trebuie să asigure securitatea nașterii pentru mamă și copil, cu scopul reducerii mortalității materne prin risc obstetric, a mortalității perinatale și neonatale și nu în ultimul rând a traumatismelor obstetricale, generatoare de handicapuri somatice și psihice definitive. În acest scop supravegherea și asistența medicală la naștere trebuie să fie asigurată în mod obligatoriu de medicul obstetrician, având la dispoziție, la nevoie, neonatologul și specialistul de ATI:

— *urmărirea și consultația postnatală*, trebuie să asigure urmărirea evoluției lăuziei, iar la sfârșit printr-o consultație ginecologică să facă bilanțul stării de sănătate a femeii, precum și influența evenimentelor asupra stării sale de fertilitate. În acest cadru, în cazul nașterilor premature ancheta retrospectivă este obligatorie și urmărește depistarea cauzelor, precum și tratamentul acestora, cu scopul de a preveni alte nașteri premature.

Toate aceste activități sînt reglementate prin legislația sanitară în vigoare, iar sarcinile multiple au caracter obligatoriu de serviciu pentru obstetrician.

Din cele de mai sus reiese, că rolul obstetricianului este important în influențarea indicatorilor demografici, dar nu este hotărîtor-determinant. El are nevoie de colaborarea și sprijinul întregului sector sanitar în realizarea sarcinilor profesionale, prin care influențează în mod prioritar, acțiunea factorilor biologici și medicali asupra fenomenelor demografice. În influențarea factorilor sociali și culturali, rolul hotărîtor revine celorlalte sectoare de activitate, sectorul sanitar în general și obstetricianul în special, avînd posibilități de influențare limitate, dar

bine conturate, în calitate de organ tehnic-consultant în întreprinderea tuturor măsurilor inițiate și organizate de organele administrative teritoriale.

Pe baza considerațiilor generale din prezenta lucrare, a prevederilor Programului de măsuri național, a unor aspecte negative în ocrotirea mamei, în vederea îmbunătățirii indicatorilor demografici, se recomandă următoarele:

1. Evaluarea bazei materiale și de cadre a rețelei de ocrotire a mamei și măsuri de îmbunătățire a acesteia, în funcție de asigurare a ei, revizuirea competențelor profesionale a tuturor maternităților în activitatea de asistență medicală a femeii gravide.

2. Reorganizarea și intensificarea activității tuturor cabinetelor judejane de ginecologie infantilă, de consult premarital și a celor de prevenire și combatere a sterilității și infertilității.

3. Permanentizarea acțiunii de examinare ginecologică periodică a tuturor femeilor de vîrstă fertilă, dispensarizarea și tratamentul corect a ginecopatelor depistate.

4. Generalizarea unei noi metodologii de depistare precoce și luarea în evidență a gravidelor, de dispensarizare diferențiată a tuturor gravidelor cu risc materno-fetal crescut, îndrumarea tehnică și profesională permanentă a activității rețelei de bază prin cursuri de perfecționare, respectiv printr-o activitate eficientă de for metodologic de specialitate.

5. Luarea tuturor măsurilor de securitate a nașterii la toate maternitățile, contribuind astfel la reducerea mortalității materne, a celei perinatale și neonatale.

6. Revizuirea și îmbunătățirea întregii activități de educație sanitară la toate nivelele.

Sosit la redacție: 30 octombrie 1984

Clinica medicală III (Head.: conf. dr. S. Cotoi) Tîrgu-Mureș

THE CONGENITAL ORIGIN OF PARASYSTOLIC CARDIAC ARRHYTHMIAS

S. Cotoi

We were impressed by the high rate occurrence of cardiac arrhythmias with ectopic mechanism found during routine electrocardiogram recordings, in young and healthy patients, with normal heart.

In this paper our intention is to present a peculiar explanation for the origin of the parasystolic type of arrhythmias in healthy patients.

Material

In 12 patients aged 18—38 years left atrial tachycardia, and in 4 patients right atrial ectopic tachycardia was found. There were 9 females

and 7 males without special complaints and able to perform a normal activity; among them a football player and two well trained athletes are worthy to be mentioned. The parasystolic type of tachycardia was established using intracardiac and oesophageal leads. Among the tachycardia episodes, atrial parasystolic beats with the same shape as those from tachycardia were found. In two patients short episodes of sinus arrest at the end of tachycardia, with lightheadness and even syncope were observed, and in one patient short episodes of atrial fibrillation (4).

In 17 patients, 10 males and 7 females, between 13 and 14 years old, episodes of ventricular tachycardia of parasystolic type, with parasystolic beats among the tachycardia episodes were found. The oesophageal recordings were able to point out ventricular origin of tachycardia and to better appreciate the atrial activity. All the patients were without special complaints, one football player, one rower and three hard trained athletes. In two instances the ventricular tachycardia occurred in the same family, two brothers, and mother and son (5).

In 24 patients only atrial parasystolic beats, and in 63 only ventricular parasystolic beats were found, all being young, with good physical fitness and clinically normal heart.

Discussion and conclusions

The parasystolic arrhythmia is not commonly recognized and may be observed in healthy young patients, being associated with favourable prognosis and generally does not require specific therapy. The criteria for a parasystolic focus are: variable coupling intervals, constant shortest interectopic interval and fusion beats (1, 2, 3).

A parasystolic focus may initiate the paroxysm of atrial or ventricular tachycardia. This would imply the presence of an exit block which is normally operative and which tends to prevent the escape of impulses from the parasystolic pacemaker. When the block diminishes or disappears, it allows all the ectopic impulses to give rise to premature beats, resulting in a paroxysmal tachycardia (1, 2, 3, 6).

The foetal structures of AV node and His bundle are less sharply circumscribed or delineated and have many irregular edges. The postnatal morphogenesis includes a resorptive degeneration of these irregular edges. Unfortunately this orderly normal process does not always proceed properly, and in some adult heart there are residual irregularities, as persistent foetal dispersion, which serve as abnormal foci of automaticity (6, 7).

The presence of persistent foetal dispersion of nodal and His bundle fragments within the central fibrous body, septum and even in atrial working myocardium, may explain the otherwise healthy heart and the possibility to perform strenuous physical activity.

The congenital origin of the parasystolic arrhythmias in these patients may be a very attractive explanation. The persistent foetal dispersion of specific myocardial tissue fragments within the atria, the central fibrous body and interventricular septum, as postulated by T. James, may be a valuable explanation in our cases (3, 5). These nests of specific myocardial cells are ideally located to serve as abnormal foci of automaticity, giving origin to parasystolic rhythm (7).

References

1. *Bellet J.*: Essentials of cardiac arrhythmias. Diagnosis and management. W. B. Saunders Comp. Philadelphia—London—Toronto, 1973;
2. *Chung E. K.*: Principles of cardiac arrhythmias. William-Wilkins Comp., Baltimore, 1971;
3. *Cotoi S.*: Rev. Roum. Med., Med. Int. (1984), 22, 182;
4. *Cotoi S., Repolski M., Carasca E., Incze A.*: Rev. Roum. Med., Med. Int. (1981), 19, 241;
5. *Cotoi S., Szász G.*: Rev. Roum. Med., Med. Int. (1983), 21, 145;
6. *James T. N.*: Jap. Circulation J. (1983), 47, 1;
7. *James T. N., Marshall T. K.*: Circulation (1976), 63, 1027.

Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Rácz-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de farmacognozie (cond.: prof. dr. G. Rácz), doctor farmacist
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

ACȚIUNEA MEDICAMENTULUI RUTIN-S ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Elisabeta Rácz-Kotilla, Maria T. Dogăru, G. Rácz

RUTIN-S este un produs de condensare al rutozidului cu acid epsilon-aminohexanoic, realizat de Em. Grigorescu, I. Selmicu și M. Lazăr (Brevet de invenție OSIM Nr. 51865). În comparație cu rutozidul, acest produs de semisinteză prezintă avantajul unei bune solubilități în apă, toxicitate relativă mai redusă ($DL_{50} = 4800$ mg/kg corp), acțiune diuretică mai pronunțată, efect hipotensiv de durată medie (2).

Cercetările farmacodinamice au fost continuate în vederea cunoașterii efectului asupra sistemului nervos central la șoarece urmărind influența exercitată asupra comportamentului după schemele lui *Malone* (3) și *Sandberg* (6), precum și acțiunea analgezică (7).

Material și metodă

Rutin-S este condiționat sub formă de comprimate, producător I.M.F. Iași. Facultatea de Farmacie, Laboratorul de microproducție. Substanța medicamentoasă a fost pusă la dispoziția noastră de Em. Grigorescu.

Ca animal de experiență am folosit șoarecele alb, mascul, în greutate de $25 \pm 3,0$ g.

1. Influența exercitată de RUTIN-S asupra somnului narcotic indus cu eter etilic administrat prin inhalare și respectiv cu pentobarbita! administrat intraperitoneal în doza de 50 mg/kg corp a fost urmărită după 2 ore de la administrare. Deviația standard a metodei este de 90%.

2. Efectul produsului RUTIN-S asupra motilității animalelor de experiență a fost înregistrat prin metoda folosită anterior (4) și anume

după 1, 2 și respectiv 3 ore de la administrarea intraperitoneală. Deviația standard a metodei este de 10%.

3. În vederea stabilirii efectului tranchilizant, animalele au fost preselecționate și s-a urmărit reflexul de redresare exprimat prin durată menținerii pe suport (valoarea medie la loturi de 10 animale este de 310 secunde) și numărul mișcărilor efectuate în acest interval (valoarea medie la loturi de 10 animale este de 240 mișcări). Raportul durată/număr de mișcări este de 10/7,7 față de care s-au exprimat schimbările survenite în urma administrării produsului RUTIN-S. Eroarea (deviația standard) metodei este de 10%.

4. Acțiunea analgezică a fost determinată prin două metode stabilind pe de o parte durată instalării reflexului de lingere a tălpii în urma excitației termice, pe de altă parte numărul mișcărilor declanșate prin administrarea intraperitoneală a unei soluții de acid acetic 0,7% (5). Deviația standard a metodei este de 7% în cazul excitației termice și de 5,1% la cea chimică.

Rezultate

1. Rezultatele privind influențarea somnului narcotic și anume prelungirea acestuia, sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1
Durata prelungirii somnului narcotic

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Eter etilic (inhalare) % (deviația standard) ±	Pentobarbital (intraperitoneal, 50 mg/kg corp) % (deviația standard) ±
10	7 (2,3)	5 (8,0)
20	26 (5,0)	22 (10,2)
50	47 (7,8)	48 (12,0)
100	79 (12,4)	69 (11,0)

Rezultatele cuprinse în tabelul nr. 1 se referă la varianta în care RUTIN-S s-a administrat subcutan, iar eterul etilic a fost folosit prin inhalare după 2 ore de la injectare. Somnul animalelor a fost mai liniștit, cu excitație mai scurtă, față de loturile cărora li s-a administrat ser fiziologic urmat de inhalarea eterului. În doza de 50 mg/kg corp RUTIN-S prelungește somnul narcotic cu 47%.

În privința influențării somnului indus cu pentobarbital administrat intraperitoneal, în cazul dozei de 50 mg/kg corp durată de 60 minute a somnului reprezintă o prelungire de 48%, cvasi identică cu cea înregistrată prin inhalare cu eter. În dozele de 10, 20, 50 și respectiv 100 mg/kg corp se constată o relație directă între doza de RUTIN-S și efectul de prelungire a somnului.

2. Motilitatea animalelor de experiență a fost diminuată în cazul aceluși doze administrate ca și la metoda anterioară, datele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Diminuarea motilității spontane

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	după 1 oră % (deviația) ±	după 2 ore % (deviația) ±	după 3 ore % (deviația) ±
10	14 (1,2)	20 (1,6)	26 (2,4)
20	29 (2,2)	42 (3,1)	45 (3,2)
50	34 (2,7)	43 (3,2)	48 (3,5)
100	35 (2,8)	45 (3,6)	50 (3,8)

Din tabelul nr. 2 rezultă, la fel ca și din cel precedent, o relație între doză și tăria acțiunii. Doza eficace minimă poate fi considerată cea de 20 mg/kg corp la care motilitatea scade în cea de a doua și respectiv a treia oră cu 42 respectiv 45%. Crescând doza la 50 mg și respectiv 100 mg/kg corp scăderea motilității este influențată în mică măsură.

3. Efectul tranchilizant rezultă din datele cuprinse în tabelul nr. 3:

Tabelul nr. 3

Efectul tranchilizant exprimat prin raportul între durata menținerii pe suport (d) și numărul mișcărilor (nr.)

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Înainte de tratament		2 ore după tratament		Raport d nr.
	d	nr.	d	nr.	
0	312	240	310	238	10,0/7,7
10	302	251	315	240	10,4/7,4
20	321	210	384	192	12,0/7,0
50	303	237	373	174	12,5/5,6
100	306	250	379	183	12,4/5,6

După cum rezultă din tabelul nr. 3 pentru fiecare lot de 10 animale s-a determinat durata de menținere pe suport (exprimată în secunde) și numărul de mișcări efectuate în acest răstimp, preselectiunea făcându-se în așa fel ca valorile privind raportul d/nr. să fie de 10,0/7,7, valori care au putut fi reproduse în condițiile noastre de lucru la diferite loturi. Sub acțiunea tratamentului cu RUTIN-S durata menținerii pe suport a crescut în mod constant, iar numărul de mișcări efectuate a scăzut. Ca și în cazul metodei precedente, doza eficace minimă poate fi considerată cea de 20 mg/kg corp, valorile prezintă o ușoară creștere la doza de 50 mg, dar nu devin mai accentuate prin mărirea dozei la 100 mg.

4. Efectul analgezic s-a dovedit a fi mai pronunțat în cazul declanșării senzației dureroase prin metoda chimică, în comparație cu răspunsul la excitantul fizic, așa cum rezultă din tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4

Efectul analgezic

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Metoda termică		Metoda chimică	
	‰ (deviația standard) ±		‰ (deviația standard) ±	
10	12	(8,2)	39	(4,7)
20	50	(10,1)	71	(4,8)
50	58	(11,4)	79	(5,2)
100	64	(14,3)	83	(7,0)

Rezultatele cuprinse în tabelul nr. 4 denotă un efect antialgic pronunțat în doza de 20 mg/kg corp, intensitatea acțiunii crește relativ puțin o dată cu mărirea dozei.

Considerăm că efectul asupra sistemului nervos central prezintă interes în situația în care — față de multiple alte utilizări terapeutice (1) — acest tip de acțiune al derivaților benzopironici nu a fost încă semnalat, respectiv efectul sedativ nu a fost însoțit de cel analgezic (7).



Concluzii

Medicamentul RUTIN-S, derivat de semisinteză al rutozidului (Farmacopeea Română, ediția a IX-a) cu acid epsilon-aminohexanoic, prezintă efect deprimant asupra sistemului nervos central în condiții experimentale. În doza de 50 mg/kg corp prelungeste somnul narcotic indus prin inhalarea eterului etilic și respectiv prin administrarea intraperitoneală de pentobarbital. În doza de 20 mg/kg corp duce la diminuarea motilității spontane (cu 45‰ după 3 ore), precum și la prelungirea duratei de menținere pe suport și scăderea concomitentă a numărului de mișcări. În aceeași doză prezintă un efect analgezic pronunțat (de 71‰ față de o soluție de 0,7‰ acid acetic administrată intraperitoneal).

Doza letală stabilită anterior (2) fiind de 4800 mg/kg corp, iar doza eficientă determinată la aceeași specie de animal (șoarece) de 20—50 mg/kg corp, factorul de siguranță calculat pentru doza mai mare este de 96.

Bibliografie

1. Gábor M.: Advances in the pharmacology of benzopyrone derivatives and related compound, in „Flavonoid and Bioflavonoids. 1981“, Akadémiai Kiadó, Budapest. 1982, 363; 2. Grigorescu Em., Rácz G., Rácz-Kotilla E., Dorneanu V., Lazăr M. I., Bădescu Al., Adam L., Pesici Gh.: in „Comunicări prezentate la primul simpozion al medicamentului românesc“, Editura Medicală, București, 1979, 535; 3. Malone M. H.; in „Proc. 7th Symposium Farmacognosie. Uitg. Vrije Universiteit Brussel. 1981, 3; 4. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Józsa J.: Acta Horticulturae (1980) 96, 49:

5. Rácz-Kotilla E., Petre M., Rácz G.: Rev. med. (1982) 28, 180; 6. Sandberg F.: in „Chemistry in Botanical Classification“, Academic Press, New York and London, 1973, 303; 7. Shankaranarayan D., Gopalakrishnan C., Kameswaran L.: Acta int. Pharmacodyn. (1979), 239, 257.

Sosit la redacție: 23 martie 1984

Elisabeta Rácz-Kotilla, Maria T. Dogaru, G. Rácz

ACTION OF Rutin-S ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Rutin-S is a product of semisynthesis of rutosid with epsilon-aminocaproic acid. Doses ranging between 10—100 mg/kg body weight were given subcutaneously to male white mice.

The narcotic sleep induced with ether by inhalation and with pentobarbital by intraperitoneal administration became longer by 48% when given in a dose of 50 mg/kg body weight. The motility of the animals is reduced by 45% when the dose is 20 mg/kg body weight. The tranquilizing effect calculated by the duration of climbing reflex related to the number of movements occurs when the dose is 20 mg/kg body weight. The analgesic effect recorded after applying thermic excitant and administering acetic acid (0.7%) intraperitoneally, respectively, is marked beginning with a dose of 20 mg/kg body weight. LD₅₀ = 4800 mg/kg body weight.

Clinica de Urologie (cond.: conf. dr. D. Nicolescu, doctor în medicină)
din Tirgu-Mureș

CONTRIBUȚII LA NEFROPEXIA CU HISTOACRYL

— Tehnică, rezultate —

D. Nicolescu, R. Boja, V. Oșan, stud. Carmen Nedelcu

Preocupările pentru îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale de nefropexie au luat un avânt remarcabil după anii 1960, o dată cu introducerea unor explorări, capabile să definească mai corect indicația operativă în ptiza renală (6, 7).

Aceste preocupări se orientează mai ales în a găsi acele tehnici care, pe lângă o fixare bună și definitivă a rinichiului, să conducă la alterări morfologice și funcționale renale cât mai reduse (3, 10).

Dintre noile tehnici operatorii, astăzi se plasează pe loc de frunte nefropexia cu histoacryl, tehnică cu care, după datele din literatura de specialitate cât și ale noastre, se obțin rezultate superioare față de celelalte tehnici (5, 6, 7, 10, 12).

Astfel, începând cu anul 1974, dată la care am intrat în posesia acestui adeziv, totalitatea nefropexiilor le-am realizat cu ajutorul histoacrylului (2, 5, 6).

Material și metodă

Între anii 1974—1981, dintr-un total de 120 ptoze renale survenite în materialul nostru clinic, s-a indicat și executat o nefropexie primară la 40 de cazuri (30%). Amintim, dar oitem din discuția prezentă, alte peste 30 de nefropexii efectuate după aceeași tehnică, realizate în mod complementar cu ocazia altor operații care au necesitat izolarea completă a rinichiului (plastii bazinetale, nefrectomii parțiale etc.).

Histoacrylul este un adeziv tisular sintetic, produs al firmei Braun-Melsungen (3, 9, 10, 12). Din punct de vedere chimic este un monomer de butil-2-cianacrilat. Această substanță, ajunsă în contact cu structuri biologice, printr-un proces de polimerizare are capacitatea de a le lipi. Domeniile de utilizare ale histoacrylului sînt în prezent foarte extinse în medicină: chirurgia generală, chirurgia vasculară, ginecologia, chirurgia plastică și nu în ultima instanță urologia (1, 4, 8, 9, 11).

Este un produs lipsit de proprietăți cancerigene și fiind complet resorbabil provoacă doar reacții pasagere de corp străin.

Ca și cale de abord s-a folosit lombotomia. Insistăm asupra necesității unui abord larg care să permită izolarea completă a rinichiului, a pediculului său vascular, a bazinetului și ureterului lombar, condiții sinequa-non a unei pexii renale corecte, fără angulări, strangulări sau tracționări a vaselor renale și a căii excretorii pieloureterale. Se va izola și rechina inferior întreaga atmosferă grăsoasă perirenală, evidențiind larg fața anterioară a mușchiului psoaps și a pătratului lombar. Este obligatorie o hemostază riguroasă, deoarece histoacrylul este ineficient în mediu sangvinolent.

Înainte de a trece la fixarea propriu-zisă a rinichiului se vor efectua cel puțin două simulări de punere corectă în contact a rinichiului la peretele muscular posterior. Aceste probe sînt necesare din două motive: 1. Adezivul, ajuns în contact cu țesuturile, polimerizează instantaneu, de unde necesitatea rapidității manevrelor de pexare. 2. Pentru a verifica dacă viitoarea poziție a rinichiului este cea dorită, cu ureter necudat, și pedicul vascular lipsit de tracțiune și angulare.

Se aplică apoi cleiul de histoacryl pe cele două suprafețe, sub formă de mici insule. Este suficientă pexarea doar a jumătății superioare a feței posterioare a rinichiului. Această prezintă avantajul de a evita o eventuală comprimare pieloureterală. Se mențin în contact manual strîns timp de aprox. 1 min., suprafețele încheiate, perioadă în care polimerizarea histoacrylului este completă. Eficiența fixării rezultă din neparticiparea rinichiului la mișcările respiratorii. Este contraindicată verificarea manuală a imobilității obținute. Dacă rinichiul nu s-a fixat, este vorba fie de o greșeală de tehnică, fie de alterare a preparatului. În aceste cazuri se poate, și trebuie repetată fixarea. Se înlătură histoacrylul aplicat anterior, și se reface întreaga procedură. La sfîrșit, în mod suplimentar, recomandăm realizarea unui hamac sub polul caudal al rinichiului, prin sutura celor două lambouri ale capsulei grăsoase. Drenaș lombar aspirativ de 48 de ore. Imobilizarea la pat a bolnavului pentru 7 zile.

Rezultate

Cazurile noastre au fost urmărite timp de 1 an, perioadă considerată suficientă pentru a decide eficiența tehnicii.

Au fost studiați următorii parametri: acuzele subiective, urocultura, tensiunea arterială, urografia intravenoasă, cu clișeu în ortostatism și nefrogramă izotopică. Arteriografia Selinger s-a practicat doar la cele 7 cazuri care au prezentat o hipertensiune arterială.

Din tabelul nr. 1 rezultă valoarea comparativă a acestor date, (perioada preoperatorie cît și postoperatorie).

Tabelul nr. 1

Acuze sub. +		Urocult. poz.		HTA		UIV +		Nefrogramă izotopică		Arteriografie	
A.O.	P.O.	A.O.	P.O.	A.O.	P.O.	A.O.	P.C.	A.O.	P.O.	A.O.	P.O.
30	2	15	2	7	1	40	0	35	3	7	—

Din analiza acestor date, rezultă următoarele:

1. Acuzele dureroase, prezente la 30/40 din bolnave s-au amendat ia 28 dintre ele.
2. Infecția urinară a persistat la 2/15 cazuri.
3. Tensiunea arterială s-a normalizat la 6 din 7 bolnave.
4. UIV cu clișeu în ortostatism, arată o fixare corectă și dispariția stazei în toate cazurile.
5. Pe nefrograma izotopică persistă semnale de deficit excretor doar la 3 din 35 de cazuri.
6. Arteriografia postoperatorie nu a fost repetată la nici una din cele 7 bolnave, deoarece hipertensiunea a persistat doar la o singură bolnavă, care a avut însă o cauză neurogenă.

Discuții

În raport cu materialele folosite pentru pexarea rinichiului, *Lurtz* grupează cele peste 200 de nefropexii descrise în literatura de specialitate, în următoarele 4 categorii (5, 6):

- I. Nefropexia cu capsulă fibroasă.**
Autori: *Albarran, Marion, Edelbols*.
Dezavantaje: hemoragice, perforarea pleurei, greoaie.
- II. Nefropexii transparenchimatose.**
Autori: *Rehn, Bassini, Guyon*.
Dezavantaje: singeroase, pierderi importante de parenchim, fistule urinare.
- III. Nefropexii plastice:** fascii, tegumente, mușchi.
Autori: *Kirschner, Müller, Lowsley, Rivoir, Saraffof*.
Dezavantaje: laborioase, singerinde.
- IV. Nefropexii prin realizarea de aderențe artificiale:** iod, talc, cleiuri tisulare biologice (resorcină) și sintetice (histoacryl).
Autori: *Länggenhauer, Linder*.
Avantaje: simple, rapide, nesingerinde, fără pierderi de parenchim și musculatură, nu decapsulează, nu perforază pleura, realizabile și pe capsulă slabă, mortalitate mică, durabilitate bună.

Concluzii

Pe baza experienței personale, dobândite cu 40 de nefropexii efectuate cu histoacryl, cit și a datelor din literatura de specialitate, se poate afirma că nefropexia cu histoacryl reprezintă în prezent tehnica chirurgicală de elecție a ptozei renale. Este o intervenție simplă, eficientă și ieftină iar în comparație cu celelalte tehnici de nefropexii permite fără dificultate reintervențiile pe rinichiul pexat.

Bibliografie

1. Beer J., Thiel U.: Z. Urol. (1972), 65, 3, 203; 2. Burghel Th., Nicolescu D., Macarie I., Murgu I.: Valoarea cleiului de histoacryl în tratamentul leziunilor traumatiche ale rinichiului. Volum Consfătuirea de Urologie, 1976, Craiova; 3. Freese P., Heinrich P., Hinze M.: Chirurg. (1966) 37, 56; 4. Furka I., Bornemisza G., Mikó I.: Acta. Chir. Acad. Sci. Hung. (1974) 15, 3, 233; 5. Nicolescu D., Duvan S.: Nefropexia cu histoacryl. Notă preliminară. Lucrare comunicată la ședința U.S.S.M. București, mai 1975; 6. Nicolescu D., Boja R., Oșan V., Hilma V.: Atitudinea noastră diagnostică și terapeutică în ptoza renală. Comunicare la Sesiunea anuală de valorificare a cercetării științifice, Tirgu-Mureș, 14—15 mai 1982; 7. Petit R., Delvignef J.: Acta Urologica Belgica (1973). 41. 3, 336; 8. Rauchenwald K., Henning K., Urlesberger H.: Acta. Urol. (1973), 4, 169; 9. Simons E.: Med. Mitt. (Melsungen) (1968), 42, 49; 10. Thiel K. H., Rathert P., Siemensen H.: Chirurg. (1966) 37, 54; 11. Percherstorfer M., Wiltshcke H., Zinnbauer B.: Wien. klin. Wschr. (1970), 82, 19, 357; 12. Reuter H. J.: Erste Erfahrungen in der Anwendung von Kunststoffen und Kleber in der Urologie. Kunststoffe in der Chirurgie, Symposium, Innsbruck, vom. 13, 2 bis 16, 2, 1969, 161;

Sosist la redacție: 14 iunie 1983.

D. Nicolescu, R. Boja, V. Oșan, Carmen Nedetcu

NEPHROPEXY WITH HISTOACRYL — TECHNIQUE, RESULTS

In 1974—1981 the authors performed 40 nephropexies with Histoacryl.

After showing the chemical structure, the properties and the way of utilization of this synthetic tissular adhesive, named Histoacryl, the paper describes the technique of execution of this type of nephropexy, underlining the necessity of the accuracy of operative manoeuvres, a main condition of the success. The results have been analysed.

Simplicity, innocuity, the low rate of complications and the favourable results over 90% recommend nephropexy with Histoacryl as a proper method in treating renal ptosis.

Clinica Chirurgică nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Pană, doctor-docent)
din Tirgu-Mureș

TUMORILE INFLAMATOARE CRONICE NESPECIFICE ALE CECULUI

C. Pană, G. Simu, Z. Naftali, A. Boțianu, M. Eșianu

Tumorile inflamatoare cronice nespecifice pot interesa orice segment al intestinului. Predomină cecul urmat de colonul sigmoidian (5, 6, 7, 11). Ele sînt cunoscute în literatura de specialitate sub denumiri multiple și diferite. Stirnesc interesul medicului practician prin problemele delicate de diagnostic și tratament ca și prin creșterea incidenței lor în ultimul timp.

Material clinic

Am avut ocazia să observăm și să tratăm, în perioada 1970—1981 8 bolnavi cu tumori inflamatoare cronice nespecifice ale cecului. Din acest lot fac parte 5 bărbați și 3 femei; 6 între 41—46 ani, 1 de 32 ani și 1 de 75 ani; 6 bolnavi au fost operați pe abdomen în antecedente: la 4 s-a practicat apendicectomia, la 1 rezecția de stomac și la 1 rezecția de ileon pentru boli benigne.

Toți bolnavii s-au internat în stadiul tumoral: 4 cu diagnosticul de bloc apendicular și cei 4 apendicetomizați în antecedente cu tumoare a cecului; dintre aceștia un bolnav a fost etichetat din policlinică, cancer al cecului, deși starea generală era bună la vârsta lui (75 ani).

Diagnosticul radiologic (clismă baritată și / sau bariupasaj) a fost constant de tumoare a cecului. Diagnosticul histologic extemporaneu a menționat constant benignitatea tumorii.

Operațiile practicate: 7 hemicolectomii drepte și 1 colectomie segmentară completată cu ileoascendentostomie.

Rezultate: 8 vindecări, dintre care 2 cu vindecare secundară, una cu o fistulă retroperitoneală pe locul de dren, alta cu supurația superficială a plăgii peretelui abdominal. Nu s-a înregistrat nici o fistulă stercorală prin insuficiența suturii digestive.

Discuții

Constatările noastre pe lotul modest de bolnavi operați vin să confirme pe acelea ale altor autori. Unele cazuri fac parte din formele rare ale acestei afecțiuni prezentînd unele particularități. Astfel, la o bolnavă secțiunea tumorii pe piesa operatoare a pus în evidență în centru noduri de material neresorbabil utilizat la infundarea bontului apendicular în antecedente, iar la un bolnav apendicele interesat secundar de tumoare era situat intraperitoneal, iar tumoarea era perforată retroperitoneal (abces).

Tumoarea a ocupat în toate cazurile fundul cecului și ileonul terminal cu valvula ileocecală; în două cazuri a înglobat și apendicele. Tumoarea a fost dură constant și — în general voluminoasă, cu infiltrație parietală granulativă sclerolipomatoasă, cu suprafața neregulată, fixată constant, în lotul nostru de bolnavi, de peretele postero-lateral al abdomenului pe întinderi diferite. Tumoarea a fost segmentară și unică la toți bolnavii.

Alți autori au publicat cazuri de tumori cu extindere mare (9, 11) și tumori cu localizare multiplă concomitentă (7, 13). Procesul lezional începe la seroasă și subseroasă și se extinde progresiv la musculoasă și submucoasă. Mucoasa este respectată de cele mai multe ori (3, 4, 7, 9). Alteori, mai rar este ulcerată (6, 9, 12) ori prezintă soluție de continuitate (perforație) ca într-un caz din lotul observat. Leziunea parietală, deși tumorală, a respectat lumenul intestinal în 7 cazuri: o bolnavă s-a internat cu subocluzie intestinală. Nodulii limfatici regionali măriți.

Examenul histologic extemporaneu a fost practicat constant în lotul nostru: în 7 cazuri din țesuturi peritumorale, într-un caz (complicat cu perforație) din tumoare. El a menționat constant caracterul benign al tumorii, așa cum au constatat și alții autori (1, 2, 4, 6, 8, 9).

Diagnosticul histologic extemporaneu nu ne-a oferit destulă incre-

dere din două motive: poate fi benign și din țesuturile inflamatoare pericancerose și este grevat de un indice de eroare (mic este adevărat).

Etiologia este neprecizată încă. Au fost incriminați factori multipli și diferiți: microbi, virusuri, substanțe iritante (materiale nerezorabile de sutură, talc, licopodium ori amidon). Credem însă că nu trebuie minimalizat rolul factorului individual (reacția la factorii etiologici).

Tabloul clinic este necaracteristic, constatare făcută de toți autorii. El este dominat de palparea tumorii în fosa iliacă dreaptă isoțită de dureri de intensitate variabilă, care evoluează sub formă de pusee. Febra este prezentă numai în pusee, iar tulburările de tranzit sint inconstante și trecătoare.

Imaginile radiologice au fost: amputația de grade diferite a cecului (3 cazuri), îngroșarea neregulată a peretelui cecului (3 cazuri), compresia cecului din afară (1 caz) și imagine lacunară (1 caz). Rezultă că imaginea radiologică a tumorilor cronice nespecifice ale cecului este necaracteristică; ea se confundă cu cea a cancerului și a tuberculozei ileocecale pseudotumorale, constatare subliniată de majoritatea autorilor (1, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12).

Suferința evoluează în puseuri și ea poate să ducă la complicații: perforații cu abcese (ca într-un caz de-al nostru) ori cu peritonită generalizată; hemoragii (când se produc ulcerări ale mucoasei) și — mai rar — ocluzii intestinale prin stenoză.

Tratamentul medical (11) nu a corespuns așteptărilor. De altfel, indicația lui este extrem de pretențioasă în lipsa diagnosticului precis. La cei 4 bolnavi internați, în puseu, cu diagnosticul de bloc apendicular, noi am instituit tratamentul obișnuit al blocului apendicular timp de cea 10 zile, după care persistența tumorii cu aproximativ aceleași dimensiuni din puseu, ne-a determinat să renunțăm la diagnosticul de bloc apendicular.

Am recurs în toate cazurile la tratamentul chirurgical, ca toți autorii, și am practicat 7 hemicolecotomii drepte și numai o singură colectomie segmentară, atitudine publicată de toți autorii. Hemicolecotomia dreaptă cu respectarea legilor oncologice este operație prea largă pentru tumorile inflamatoare cronice nespecifice ale cecului, dar ea este justificată de imprecizia diagnosticului clinic și intraoperator macro- și microscopic (4, 6, 7, 8, 9, 10, 12). Am practicat o singură colectomie segmentară pe baza examenului histologic extemporaneu, când datorită perforației am putut recolta țesut de examinat din plină tumoare.

Considerăm că limitarea hemicolecotomiilor drepte în tumorile inflamatoare nespecifice ale cecului este posibilă numai prin cecotomie și recoltare de țesut din plină tumoare pentru examen histologic extemporaneu.

Bibliografie

1. Ackerman L. V., Rosai J.: Surgical Pathology, C. V. Mosby, St. Louis, 1974, 1171; 2. Anderson W. A. D., Kissane J. M.: Pathology, C. V. Mosby, St. Louis, 1977, 1293; 3. Bancu V. E., Georgescu T., Simu G., Bălint E., Grozescu T.: Rev. med. (1980), 1, 3; 4. Black M. B.: Am Surgeon (1971), 37, 1, 15; 5. Costescu N., Pambucian G.: Chirurgia (1967), 8, 617; 6. Mialaret J., Julien M., Malafosse M.: Pathologie Chirurgicale, 1980, vol. IV, 780; 7. Milliez P.: Ann. Chir. (1972), 26, 11—12, 657;

8. *Petrescu C. și colab.: Chirurgia (1970), 1, 25; 9. Saghin P., Stinghe F.: Chirurgia (1968), 4, 614; 10. Sarmesiu C. și colab.: Chirurgia (1969), 8, 733; 11. Schneider R. E., Babb J., Hoare A. M., Hawkins C. F.: Brit. Med. J. (1976), 2, 794; 12. Simici P.: Tumorile inflamatorii ale colonului, Patologia chirurgicală, vol. V. Editura Medicală, București, 1974, 427.*

Sosit la redacție: 21 septembrie 1982.

C. Pană, G. Simu, Z. Naftali, A. Boțianu, M. Eșianu

CHRONIC NON-SPECIFIC INFLAMMATORY TUMOURS OF THE CAECUM

The authors have made a retrospective study on 8 patients with chronic non-specific inflammatory tumours, having undergone surgical intervention between 1970 and 1981. All the patients were hospitalized in tumoural stage. Clinical and radiological diagnosis was lacking in all the cases. The intra-operative histopathological diagnosis was taken into account only in one case in which the tissue was removed from a full tumour and the resection of the caecum was carried out with ileo-coloascendent anastomosis. In the other cases the uncertainty of histological benignity in the peritumoural tissues led to straight hemicolectomies, — too extensive operations for a benign tumour. Recovery was obtained in all the cases.

Medical and Pharmaceutical Institute, Department of Microbiology,
(head: prof. dr. I. László) Tîrgu-Mureș

PROPOSALS FOR THE INTRODUCTION OF A NEW TAXONOMIC CATEGORY WITH A VIEW TO INCLUDE VIRUSES IN THE CLASSIFICATION OF LIVING THINGS

M. Péter

The more truly a certain system reflects reality, the better. The essential condition of this requirement is the thorough knowledge of the living things to be classified as for their morphology, physiology and phylogenesis. Since there are gaps in the information especially about the latter, the broad classification of the whole living world, true to life and based on phylogenesis, cannot be made in a satisfactory manner at the present time.

As for the consequences of these difficulties, in this paper we will deal only with one of them. This problem is: setting aside viruses in most of the systems of broad classification of organisms (*Copeland 1938, Engler 1954, Soó 1965, Whittaker 1969, Leedale 1974, and others*). They are still mentioned by the seventh edition of *Bergey's Manual (1957)* in its *Protophyta Divisio's* third class (*Microtrotobioetes*), second order (*Virales*), but the eighth edition (1974) intentionally avoids mentioning them for the time being. This standpoint, which is obviously to be found in handbooks and manuals, too, is scientifically justified, as a lot of problems concerning viruses arise in this respect, thus: — 1, it has not been deci-

ded yet if they belong to the living world or not; — 2. they differ radically from all the other groups of living things as far as their characteristic features are concerned; — 3. as for their phylogenesis, until now only hypotheses have been made. But didactically this situation is extremely disadvantageous, because it causes uncertainty, and willynilly, it deprives pupils and students of an at least "temporarily" valid, comprehensive view of living matter.

On the basis of this consideration, in order to have a makeshift solution, we propose a new classification based on systems already well-known, chiefly on that of Whittaker (1969). The essence of this would be to cover all the living things, including viruses.

Carrying out this conception comes up against a lot of difficulties partly already mentioned. In order to throw this unbridgeable gap into relief between viruses and the rest of the living world as truly as possible, but at the same time to consider them as belonging to living things, thus including them in our scheme, we propose to introduce a new taxonomic category, superior to kingdom, namely "Mundus". According to this, living things might be classified as follows:

	Mundus I <i>Acellulatae</i>
	Regnum 1. Viri
Living things	
	Mundus II <i>Cellulatae</i>
	Regnum 1. Procaryotae
	" 2. Fungi
	" 3. Vegetabilia
	" 4. Animalia

Thus, all the forms of the living world could be included in two supreme taxonomic categories (Mundus). The first one, *Acellulatae* would cover all the forms of the living substance that have not any cellular organisation (in the course of phylogenesis they either have not reached it, or have lost it); have a genetic code of their own laid down in a single nucleic acid, so being able to perform self-reproduction; possess an extracellular form with well-defined physical structure and chemical composition, being able of spreading from cell to cell, bearing the term virion, and have an absolute and obligate parasite intracellular vegetative form as well (or have only this latter form), which very often may cause morphological and functional modifications in the host-cell. Mundus *Acellulatae* would include one single kingdom, namely Viri. According to the above definition, the viruses of procaryotic as well as of eucaryotic cells are included here. Viroids, after the thorough knowledge of them, should also be included here.

Since the classification of these is carried out by a committee (ICTV) formed by the most competent researchers, who have obtained outstanding results (Wildy 1971, Fenner-1976, Matthews 1979), it is evident that we do not offer any proposals.

What justifies that we place viruses among the living things? The concept of life has not been exactly defined even until now, so we do not know its inferior limit, either. Therefore, to exclude viruses from the living world should not be considered, at least for the present, as well-established. We include viruses in the living world because, in our

opinion, life is such a process in which the incessant self-reproduction is interwoven with the hereditary variability. Viruses and even viroids agree with this criterion.

The omission of viruses from the systems of broad classification (no matter what its motives are) even involuntarily minimalizes their importance. But it must be admitted that either they are placed among the living things or not, their significance in a lot of decisive fields of our life (human and veterinary medicine, phytopathology, pharmaceutical industry, molecular biology etc.) has become so great that the attention should not be diverted from them, but it must be called to them.

The second world, *Mundus Cellulatae* includes the living things with cellular structure, divided in 4 kingdoms (Procaryotae, Fungi, Vegetabilia, Animalia). As for this supreme group, we have no new proposals, only in two controversial questions our views will be presented briefly.

Instead of the term Monera used for the lowest kingdom in the systems worked out by Copeland (1938) and Whittaker (1969), respectively, we consider it more useful to apply the taxon Procaryotae suggested by Murray in 1968 and also accepted by the authors of Bergey's Manual, 8th edition (1974). As for the classification of this kingdom, we agree with that proposed by Bergey's Manual (1974).

Concerning the kingdom Protista placed at the second level in the system of Whittaker (1969) we recognize the advantages of including the unicellular eucaryotes in a single group, but since this solution presents some shortcomings, for the time being we would rather support the modification suggested by Leedale (1974), which classifies both unicellular and multicellular eucaryotes only in three kingdoms (Plantae, Fungi, Animalia). However, this does not preclude the insertion of the kingdom Protista in the classification suggested by us.

Intentionally we do not make any proposals regarding the inferior taxa of the kingdom, considering that this is the troublesome "private affair" of each branch of science.

Conclusions

1.. We consider it necessary, especially for didactic purposes, to include viruses in the systems of classification of living things. 2., With a view to solve this problem, we suggest the introduction of a taxonomic category superior to kingdom, termed „*Mundus*“. 3., We divide the living things into two worlds: I. *Mundus Acellulatae* which in a single kingdom comprises viruses and II. *Mundus Cellulatae*, which covers the living things with cellular structure in four kingdoms. 4., We do not make any proposals concerning the taxa inferior to kingdom, but we accept the existing ones.

References

1. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Seventh Edition, The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1957; 2. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Eighth Edition. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1974; 3. Copeland H. F., cit. Whittaker: 4. Engler A.: Syllabus der Pflanzenfamilien. Zwölfte neugestaltete Auflage von H. Melchior und E. Werdermann. I Band. Bornträger-Verlag, Berlin 1954; 5. Fenner F.: Classification and nomenclature of viruses, Intervirology

(1976), 7, 1—115; 6. *Frohne D., Jensen U.*: Systematik des Pflanzenreichs 2., neubearbeitete und erweiterte Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart — New York 1979; 7. *Leedale*, cit. Frohne; 8. *Matthews R. E. F.*: Classification and nomenclature of viruses. Intervirology (1979), 12, 129—296; 9. *Soó R.*: Fejlődéstörténeti növényrendszertan. Tankönyv Kiadó, Budapest, 1965; 10. *Whittaker R. H.*: New Concepts of Kingdoms of Organisms, Science (1969), 163, No. 3863, 150—160; 11. *Wildy P.*: Classification and nomenclature of viruses, Monographs in Virology. Karger, Basel, 1971, 5.

Clinica de Endocrinologie (cond.: conf. dr. Gh. Vasilescu, doctor în medicină) din Tirgu-Mureș și Institutul de Endocrinologie (cond.: prof. dr. Marcela Pitiș, doctor-docent) din București

TIROGLOBULINA SERICĂ ÎN GUȘA DIFUZĂ ȘI NODULARĂ

Gh. Vasilescu, Ligia Simionescu, G. Simu, Victoria Dimitriu,
Réka Váncza

Tiroglobulina (Tg) serică a devenit, datorită tehnicilor moderne de dozare (*Simionescu*, 1982), un indicator prețios în diagnosticul și urmărirea unor stări patologice tiroidiene (*Feldt-Rasmussen*, 1982). O seamă de investigații anterioare (*Vasilescu și colab.*, 1981) au evidențiat concentrații diferite de Tg serică în raport cu forma clinică de gușă. Cercetări din ultimii ani (*Eber și colab.*, 1982) au precizat că se produc creșteri importante ale Tg serice în raport cu apariția carcinomului tiroidian diferențiat și cu apariția metastazelor.

În lucrarea prezentă ne-am propus să evidențiem nivelul Tg serice la pacienți cu gușă difuză și nodulară, precum și stabilirea unui eventual raport între valorile Tg și transformarea gușii într-o stare de leziune malignă nedagnosticată.

Material și metodă

Am studiat, prin metode clinice și paraclinice, metode specifice de explorare tiroidiană, 136 de pacienți proveniți dintr-o zonă de mare frecvență a gușii endemice. Pacienții au avut vârsta între 24—61 de ani și în marea lor majoritate (92⁰/₀) au fost de sex feminin. Au fost incluse, în plus, 8 cazuri clinice, de sex feminin, cuprinse între aceleași limite de vîrstă, la care s-au constatat valori foarte mari ale Tg. Un număr restrîns dintre cazuri au fost examinate prin metode histopatologice (după tiroidectomie subtotală pentru gușă). La toate cazurile Tg s-a dozat RIA printr-o metodă cu dublu anticorp (*Simionescu*, 1982). Pe baza criteriilor clinice și de laborator convenționale au fost excluse, din prelucrare, cazurile cu boli asociate, cazuri care ar fi putut influența nivelele Tg serice, precum și cazurile cu procese maligne tiroidiene diagnosticate.

Cazurile le-am grupat pe baza testelor de explorare tiroidiană, a aspectului morfologic local și pe baza modificărilor apărute pe scintigramă.

Rezultate și discuții

Probele de explorare tiroidiană au permis încadrarea cazurilor, din punct de vedere funcțional, în limitele normale. Dozările hormonale au arătat că în condiții de gușă endemică, în majoritatea cazurilor, se evidențiază activitatea crescută a TSH (Vasilescu și colab., 1982).

Tabelul nr. 1
Valorile medii și limitele concentrațiilor de Tg

Forma clinică	Nr. cazuri	Tg (ng/ml)		
		media	± DS	limite
Gușă difuză	50	16,64	7,00	7,03—38,50
Gușă multinodulară	50	136,47	15,56	15,19—488,62
Nodul tiroidian „rece”	36	325,01	31,87	28,70—673,00

Nivelul crescut al Tg la pacienții considerați eutiroidieni pare datorat volumului mare al gușii, transformării structurale accentuate și mai ales prezenței nodulului „rece” inclusiv în cazurile de gușă multinodulară. La un număr restrâns dintre cazuri s-a putut face legătura între aspectul clinic al nodulului, imaginea scintigrafică (necaptantă) și transformarea histopatologică.

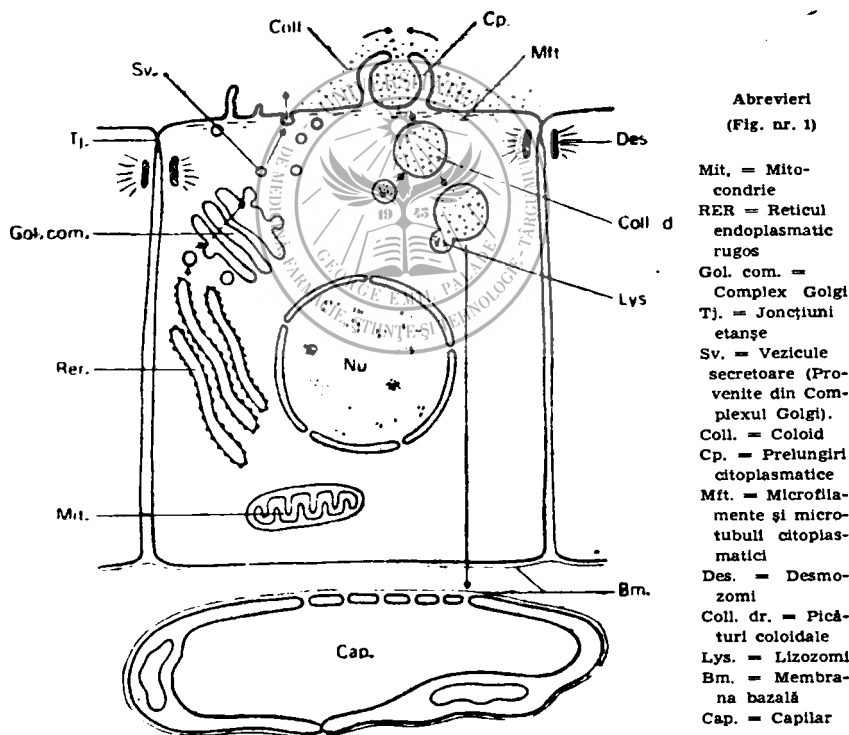
Tabelul nr. 2
Cazuri clinice cu valori ale Tg foarte mari

Nr.	Tg (ng/ml)	Diagnosticul clinic	Diagnosticul histopat.
1.	1449,50	Gușă multinodulară	Gușă coloidală macrofoliculară
2.	1399,89	Gușă multinodulară recidivată	Gușă nodulară hialinizată
3.	>1000,0	Gușă multinodulară recidivată	—
4.	>1000,0	Nodul tiroidian „rece”	—
5.	870,00	Gușă multinodulară	Carcinom diferențiat
6.	684,00	Adenom toxic	—
7.	650,24	Nodul tiroidian „rece”	Adenom macrofolicular cu zonă hemoragică și cavitate centrală
8.	616,00	Gușă multinodulară	—

Se constată o creștere apreciabilă a Tg serice în gușa nodulară și multinodulară cu zone de țesut nefuncțional. Valorile mari ale Tg apar mai ales în fazele de dezvoltare a gușii, care produc concomitent schim-

bări ale structurii glandulare, precum și schimbări în raporturile spațiale intra- și intercelulare. În etapele de formare a gușii apar perioade în care activitatea TSH este intermitent sau permanent crescută. Cazurile cu valori mari ale Tg pun în discuție problema transformării gușii într-o leziune tumorală malignă, inclusiv metastazantă.

În literatura de specialitate au fost semnalate cazuri cu creșteri ale Tg serice în gușa difuză și în chistul tiroidian. Numeroși autori au semnalat importante creșteri de Tg în carcinomul tiroidian diferențiat netratat și în momentul dezvoltării metastazelor (Taddei și colab., 1982, Eber și colab., 1982). Dozarea seriată a Tg în aceste cazuri devine necesară. Noi considerăm utilă extinderea dozărilor seriate la cazurile clinice cu valori inițiale mari, care din punct de vedere statistic sînt cu potențial malign crescut. O serie de cazuri cu tiroidită subacută sau cu adenom tiroidiene benigne pot evolua pe plan clinic cu creșteri ale Tg. Pare să existe o legătură între volumul mare al gușii nodulare netoxice și nivelul crescut al Tg, creștere explicată, în parte, prin acțiunea dominantă a TSH-ului. Este de reținut faptul că unii



Abrevieri
(Fig. nr. 1)

- Mit. = Mitochondrie
- RER = Reticul endoplasmatic rugos
- Gol.com. = Complex Golgi
- Tj. = Joncțiuni etanșe
- Sv. = Vezicule secretoare (Provenite din Complexul Golgi)
- Coll. = Coloid
- Cp. = Prolungiri citoplasmice
- Mft. = Microfilamente și microtubulii citoplasmatici
- Des. = Desmozomi
- Coll. dr. = Picături coloidale
- Lys. = Lizozomi
- Bm. = Membrana bazală
- Cap. = Capilar

Fig. nr. 1: Organitele celulare epiteliale tiroidiene, în funcție de starea de sinteză, stocaj sau degradare a Tg (după O. RIORDAN și colab., 1982).

autori au descris aspecte microscopice de adenom în cadrul unor forme de gușă nodulară (Tașcă, 1978). Cercetări pe material necropic evidențiază cancer tiroidian ocult, cu incidență pînă la 28% (Lindhal, 1976). Unele comunicări arată că în gușă nodulară aparent benignă incidența cancerului tiroidian poate ajunge pînă la 17%, în timp ce în nodulul solitar se ridică pînă la 25% (Tașcă, 1978).

Se discută mecanismul de trecere a Tg în circulația sistemică. Se cunoaște precis că ARN mesager este sintetizat în nucleul celulei foliculare tiroidiene, iar lanțurile peptidice ale Tg sînt transpuse la nivelul ARN mesager pe polizomii aflați în R.e.r. (O'Riordan și colab., 1982).

Tiroglobulina este transferată de la nivelul R.e.r. în complexul Golgi, de unde trece în veziculele excretore care, prin exocitoză, își golesc conținutul în lumenul folicular. Experimental s-a dovedit că administrarea de TSH (Thyroid stimulating hormone) stimulează golirea veziculelor în lumenul folicular.

Pseudopodele formate de membrana citoplasmatică apicală fagocitează cantități mici de coloid, care apar în celula foliculară sub formă de picături coloidale. Numărul acestor picături crește mult după administrarea de TSH. Picăturile au o tendință de deplasare spre regiunea mijlocie și bazală a celulei, respectiv spre membrana bazală. Degradarea Tg se produce printr-un sistem enzimatic conținut în lizozomi (Lys). În celula tiroidiană activă lizozomii se deplasează dinspre regiunea bazală a celulei spre regiunea apicală, întilnind astfel deplasarea în sens invers a Tg. În condiții patologice, mai ales în gușă nodulară și multinodulară, întreaga arhitectură intra- și extracelulară este schimbată (Tașcă, 1978), creîndu-se astfel posibilități multiple de trecere a Tg în circulația sistemică.

Valori crescute de Tg se constată și în unele forme clinice de hipertiroidie, dar în majoritatea cazurilor ele rămîn sub nivelul valorilor constatate în nodulul „rece” (Vasilescu și colab., 1984). În plus, se poate afirma că importanța dozării Tg în bolile tiroidiene crește mult dacă rezultatele sînt corelate cu celelalte teste de explorare (Ulla Feldt-Rasmussen, 1983).

Concluzii

Valorile cele mai crescute de Tg se constată în cazurile de gușă nodulară, în special acolo unde există unul sau mai mulți noduli „reci”;

— Considerăm că valorile crescute ale Tg sînt determinate de cel puțin trei factori esențiali: 1. creșterea în volum a gușii, antrenînd modificările de structură; 2. Apariția zonelor de necroză intratiroidiană; 3. Creșterea activității TSH-ului pe un teren receptor transformat patologic;

— Corelații directe între creșterile valorilor Tg și entitățile clinice studiate s-au putut face numai în cazurile de nodul tiroidian „rece”.

— Alături de principalele trăsături clinice și de caracteristicile morfologice ale nodulului, care ridică probabilitatea transformării gușii în tumoare malignă tiroidiană, se adaugă și valorile mari ale Tg constatate

in explorarea curentă sau seriată (la cazurile provenite din zone de gușă endemică).

Bibliografie

1. Eber M., Abecassis J., Grob J. G., Otto G., Israel J. M., Methlin G.: Nuclear Medicine and Biology, Pergamon Press, Paris, 1982, vol. IV., 3493; 2. Lindahl F.: Danisch med. Bull. (1976), 75, 107; 3. O'riordan J. L. H., Malan P. G., Gould R. P.: Essentials of Endocrinology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1982, 135; 4. Simionescu Ligia: Radioimunoanaliza hormonilor, Ed. Medicală, București, 1982; 5. Simionescu Ligia, Zamfir-Grigorescu Doinița, Dimitriu Victoria, Aman Ecaterina: Rev. Roum. Méd. Endocrinol. (1983), 21, 2, 113; 6. Tașcă C.: Histopatologia tiroidei, Ed. Acad. R.S.R., București, 1978; 7. Taddei I., Paulin I., Legnaioli M., Modigliani U., Santoro A. C.: Nuclear Medicine and Biology, Permaon Press, Paris, 1982, vol. I, 835; 8. Feldt-Rasmussen Ulla: J. Endocrinol. Invest. (1982), 5, 161; 9. Feldt-Rasmussen Ulla: Alergy (1983), 38, 369; 10. Vasilescu Gh., Dimitriu Victoria, Hints Maria, Trîmbițaș Doina, Hirschfeld I., Totoianu I. Gh.: Al IV-lea Congres Național de Endocrinologie, Brașov, 10—12 septembrie 1981, 22; 11. Vasilescu Gh., Oltean Dana, Nagy Éva, Ciobanu Valentina, Vánca Réka, Hirschfeld I.: Rev. Med. (1982), 28, 143; 12. Vasilescu Gh., Dimitriu V., Hints M.: 7th International Congres of Endocrinology, Quebec, Canada, 1984, abstr. 1547.

Sosit la redacție: 1 noiembrie 1984.

Gh. Vasilescu, Ligia Simionescu, G. Simu, Victoria Dimitriu, Réka Vánca

SERUM THYROGLOBULIN (TG) IN DIFFUSE AND NODULAR GOITER

By thyroid exploration methods the authors have studied 136 patients in a region of endemic goiter. The age of the patients was between 24 and 61 years, and most (92%) of them were females. In addition, 8 clinical female cases of the above age groups were included; the TG values of these patients were very high (616—1449.50 Tg ng/ml), and they were examined histopathologically, too. In all cases, the RIA of TG was performed through the method of double antibodies.

The highest values of TG were found in cases of nodular goiter, especially where there is one or more "cold" nodules.

They consider that the high TG values are determined at least by three essential factors: 1. Increase in the volume of the goiter, with structural modifications; 2. Occurrence of intrathyroid necrotic zones; 3. Increase of TSH activity in a receptor area transformed pathologically.

The direct correlations between the increases of TG values and the clinical entities studied were possible only in cases of "cold" thyroid nodules.

Besides the principal clinical features and morphological characteristics of the nodule, which are likely to transform the goiter in malignant thyroid tumour, the high TG values found in current or serial exploration (in cases coming from regions of endemic goiter) are also added.

Disciplina de chimie fizică (cond.: conf. dr. B. Tőkés, doctor în chimie),
Disciplina de chimie organică (cond.: șef de lucrări dr. Floare Ispas, doctor în
chimie) și Disciplina de botanică farmaceutică (cond.: conf. dr. I. Fűzi, doctor
în biologie) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

AS-TRIAZINE CONDENSATE CU NUCLEU CHINOLINIC

II. Corelații între activitatea biologică, parametrii polarografici, spectrali și structurali în seria derivaților triazinici*

B. Tőkés, L. Albert, Z. Kisgyörgy

Deși activitatea biologică a unor reprezentanți ai as-triazinelor este cunoscută de cca. 20 de ani (1—3), cercetarea lor sistematică nici pînă azi nu a fost realizată. Aproape de loc nu au fost studiate as-triazinele condensate cu nucleu chinolic. Avînd în vedere perspectivele largi pe care le deschid acești compuși în terapie (4, 5), am întreprins un studiu multilateral al derivaților as-triazino-/6,5c/-3-fenil-chinolinici, unii dintre aceștia fiind sintetizați pentru prima oară de colectivul nostru (6). În seria experimentală substituenții au fost introduși în diverse poziții ale ciclului fenilic.

Partea experimentală

1. *Reactivi.* Toți reactivii utilizați la sinteze, analize polarografice și spectrale au fost de calitate p.a.

2. *Aparatură.* Polarograf LP-55 prevăzut cu un înregistrator tip EZ-2; spectrograf SPECORD UV-VIS.

3. *Tehnică de lucru.* Sinteza, înregistrarea, curbelor polarografice și a celor de absorbție spectrală a substanțelor studiate au fost descrise în lucrările noastre anterioare (7, 8).

Activitatea biologică a compuşilor a fost testată pe baza acțiunii soluțiilor lor 0,5% asupra germinării semințelor, respectiv asupra dezvoltării în lungime a radiculelor de *Sinapis alba* L. Durata testării: 64 h.

Rezultate și discuții

Structura as-triazinelor studiate și datele experimentale obținute în urma analizelor polarografice ($E_{1/2}$), spectrale ($lg\epsilon$), precum și prin testarea biologică (g^0 , $1/1_0$), sint cuprinse în fig. 1 și tabelul 1. S-au mai evidențiat în acest tabel, constantele de substituent (σ) și constantele de hidrofobicitate Hansch (π).

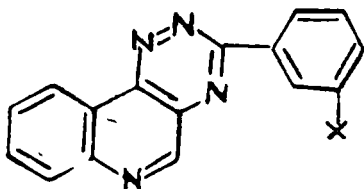


Fig. nr. 1

Structura as-triazino-/
6,5c/-3-fenilchinolinelor
substituie (X : H, Cl,
OH).

* Lucrare comunicată la Sesiunea anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tîrgu-Mureș, 14 mai 1983.

Tabelul nr. 1

Datele polarografice și spectrale ale seriei as-triazino-/6,5c/-3-fenilchinolinelor substituie și acțiunea lor asupra germinării semințelor, respectiv asupra dezvoltării în lungime a radiculelor de *Sinapis alba* L.

X	Treptele polarografice		Acț. biol.		Absorb. UV	Const. subst.	
	$(E_{1/2})_1$	$(E_{1/2})_2$	$g^0/0$	1/1 ₀	lg ε	σ	π
m-OH	-0,310	-0,500	74	0,464	3,63	0,121	-0,66
p-Cl	-0,280	-0,450	78	0,434	3,73	0,227	0,93
m-Cl	-0,290	-0,480	92	0,477	3,80	0,373	1,04
m-NH ₂	-0,320	-0,510	94	0,670	3,83	0,160	-1,29

Din aceste date rezultă clar că toți termenii seriei cercetate prezintă o acțiune inhibantă netă asupra diviziunii mitotice (procentul de germinație, $g^0/0$), respectiv asupra dezvoltării în lungime a radiculelor plantulelor de muștar alb (1/1₀, unde 1₀ reprezintă lungimea controlului), efectele fiind cele mai pronunțate în cazul derivaților as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolină, respectiv as-triazino-/6,5c/-3-(p-clor-fenil)-chinolină.

Prezintă un interes aparte faptul că, în timp ce lungimea de undă corespunzătoare maximelor de absorbție în UV nu variază semnificativ cu poziția și natura substituenților, cele trei maxime fiind situate la toți derivații la 242 ± 3 , 274 ± 1 și 308 ± 3 nm (fig. nr. 2), parametrii polarografici — potențialele de semiundă ale celor două trepte (fig. nr. 3) — prezintă modificări substanțiale în funcție de efectele grupărilor introduse în ciclul fenilic. Că explicațiile a acestor anomalii presupunem că, în condițiile polarografiei acționează efecte sterice speciale între mole-

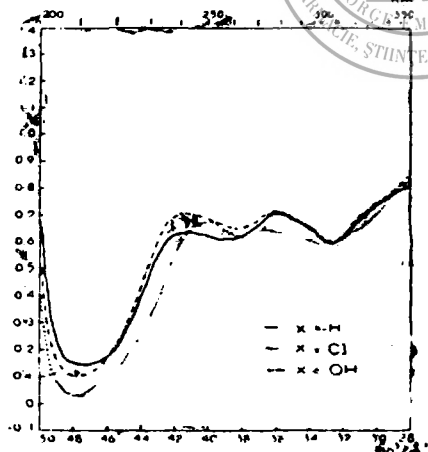


Fig. nr. 2:

Spectrul de absorbție în UV al as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolinei.



Fig. nr. 3:

Polarograma as-triazino-/6,5c/-3-(m-OH-fenil)-chinolinei. Soluția de bază: H₂SO₄ 0,1 M în etanol 30%.

cula depolarizantului și suprafața electrodului, fenomene care la analiza spectrală — evident — nu apar. Dezvoltind această idee mai departe, presupunem că, schimbările în activitatea biologică a termenilor seriei, se pot datora — cel puțin în parte — unor particularități stereochemice asemănătoare.

Din datele cuprinse în tabelul nr. 1 se pot deduce și unele interdependențe cantitative. În urma calculelor corelative am constatat că activitatea biologică, exprimată prin creșterea relativă a radiclelor, variază aproximativ liniar atît cu constanta de substituent σ , cît și cu constanta de hidrofobicitate π :

$$\frac{1}{I_0} = -(0,41 \pm 0,17) \sigma + (0,469 \pm 0,042)$$

$$n = 4; r = -0,86; s_0 = \pm 0,068$$

respectiv

$$\frac{1}{I_0} = -(0,070 \pm 0,042) \pi + (0,512 \pm 0,043)$$

$$n = 4; r = -0,76; s_0 = \pm 0,085$$

Este interesant deci că în seria compușilor studiați cei doi parametri structurali variază paralel:

$$\pi = (4,75 \pm 1,40) \sigma - (0,66 \pm 0,34)$$

$$n = 4; r = 0,92; s_0 = \pm 0,55$$

Cît privește corelația celorlalți parametri, raportul de 1/10 variază aproximativ liniar și cu potențialele de semiundă ale celor două trepte polarografice:

$$\text{Treapta 1: } \frac{1}{I_0} = -(4,6 \pm 2,6) E_{1/2} - (0,87 \pm 0,78)$$

$$n = 4; r = -0,78; s_0 = \pm 0,082$$

$$\text{Treapta 2: } \frac{1}{I_0} = -(2,9 \pm 2,0) E_{1/2} - (0,91 \pm 0,97)$$

$$n = 4; r = -0,72; s_0 = \pm 0,091$$

Cu toate că în aceste ecuații corelative coeficientul de corelație este relativ scăzut (sub 0,9), ele trebuie luate în considerare avînd în vedere natura complexă a acțiunii biologice față de cea a proceselor fizico-chimice relativ simple.

Se manifestă o corelație semnificativ liniară între procentajul germinăției și logaritmul coeficientului molar de extincție, singurul parametru spectral care a variat cu structura compușilor:

$$g^0_0 = (106,6 \pm 3,7) \lg \epsilon - (315,2 \pm 7,2)$$

$$n = 4; r = 0,95; s_0 = \pm 0,019$$

respectiv, între aceleași mărimi pe scară dublă logaritmică:

$$\lg(g^0_0) = (0,56 \pm 0,12) \lg \epsilon - (0,16 \pm 0,46)$$

$$n = 4; r = 0,95; s_0 = \pm 0,019$$

adică

$$g^0_0 = 0,69 \epsilon^{0,56}$$

Pe de altă parte, cei doi parametri, optic și electrochimic, variază aproximativ paralel:

$$\lg \epsilon = -(4,0 \pm 2,0) E_{1/2} + (2,55 \pm 0,59)$$

$$n = 4; r = -0,82; s_0 = \pm 0,062$$

Deoarece parametrii $E_{1/2}$ și $lg\epsilon$ reflectă energetica proceselor de tranziții respectiv transfere electronice, corelațiile formulate cu mărimile care măsoară activitatea biologică, furnizează informații pentru înțelegerea mai profundă a interacțiunilor dintre substanța activă și receptor.

Bibliografie

1. Damme R. A., Johannes A. G., Cox H. C., Berends W.: Rev. trav. chim. (1960), 79, 255; 2. Lewis A., Sheperd R. G.: J. org. chem. (1971), 36, 3502; 3. Doleschall G., Lempert K.: Tetrahedron (1974), 30, 3997; 4. Berényi Dánielné, Benkő B., Pallos L.: Magy. Kém. Folyóirat (1976), 4, 179; Wishnu J. I.: Archiv der Pharmazie (1979), 312, 18; 6. Albert L., Ispas Floarea, Antal Ilona: Farmacia (1984), 32, 43; 7. Albert L., Tőkés B., Czégeni I., Domokos L.: Rev. med. (1978), 24, 171; 8. Albert L., Tőkés B., Hodoșan F.: Rev. med. (1979), 25, 127.

Sosit la redacție: 8 octombrie 1984.

B. Tőkés, L. Albert, Z. Kisgyörgy

AS-TRIAZINE CONDENSATED WITH QUINOLINE NUCLEUS. II. CORRELATIONS BETWEEN THE BIOLOGICAL ACTIVITY, POLAROGRAPHIC, SPECTRAL AND STRUCTURAL PARAMETERS IN THE SERIES OF AS-TRIAZINE DERIVATIVES

The authors have systematically investigated a series of synthesized new as-triazine derivatives, as-triazino (6.5c)-3-phenylquinolines substituted in the phenylic nucleus, as for the possibility of correlating their biological activity with the structural parameters, as well as with the adequate polarographic and spectral characteristics. It has been demonstrated that these derivatives have a remarkable inhibitory action on the germination of the seeds of *Sinapis alba* L. and on the lengthwise growth of the radicles of these plants, respectively. The differences found in their biological activity may be due partly to some stereochemical peculiarities of the interactions between the active substance and the receptor. They have deduced the correlative equations between the relative variation of the length of the radicales and the substituent constants σ and π , the polarographic half-wave potentials, respectively, between the absorption coefficient and the half-wave potential, the germination percentage of the seeds of *Sinapis alba* L., respectively.

Clinica Chirurgicală nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Pană, doctor-docent) din Tîrgu-Mureș

REFLEXIUNI ETIOPATOGENICE, DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN PANCREATITELE ACUTE

T. Georgescu, C. Pană, Z. Naftali, C. Crăciun, A. Boțianu, F. Nagy

Încertitudinile etiopatogenice cât și numărul mare al procedeeelor medico-chirurgicale propuse în tratamentul diferitelor forme de pancreatită acută (P.A.), fac ca această gravă îmbolnăvire să aibă încă multe necunoscute și controversate. De la simplul tratament conservator de reechilibrare, în special volemică, pînă la pancreatectomia „zisă” totală sau duodenopancreatectomia totală, aceste procedee au fost tentante.

În ultimul timp un interes crescut a fost concentrat asupra modificărilor fiziopatologice, dezvoltate în, și în jurul glandei. Leziunea

locală parenchimatoasă conduce la o considerabilă extravazare de lichid extracelular și astfel la o hipovolemie agresivă. Procesul de autodigestie generat înăuntrul și în jurul glandei, recunoscut ca o „fiertură“ a mai multor componente cu efect vasoactiv, distruge țesuturile iar acestea rînd pe rînd produc modificări sistemice (*Trapnell*). Sînt afectate astfel: mecanismul coagulării, acțiunea inimii, rezistența periferică, funcția hepatică, plămîinii, rinichii, creierul și mecanismul endocrin homeostatic. Cînd insuficiența multisistemică are o formă severă, putem spune că bolnavul este în stare de „șoc enzimatic“, stare întilnită la mulți dintre bolnavii cu P.A.

Ne-am propus ca pe marginea cazuisticii dintre anii 1970—1982 care totalizează 263 afecțiuni pancreatice internate și tratate în Clinica Chirurgicală nr. 2 din Tîrgu-Mureș, să facem unele reflexiuni referitoare la cele 170 P.A. cu etiologii și forma anatomoclinice diverse, din care 12 sînt pancreatite acute postoperatorii (P.A.P.O.) (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1
Pancreatite acute 1970—1982

Total afecțiuni pancreatice:	263 bolnavi
Pancreatite acute 158+12 (P.A.P.O.):	170 „
B = 112	F = 58
Total cazuri operate:	105+12 P.A.P.O.
Total intervenții efectuate:	127
din care	
reintervenții:	22

Clasificarea pancreatitelor acute adoptată de noi a fost aceea propusă de Raymond Read la Congresul din 1963 de la Marsilia în pancreatite acute primare sau pure și recidivante sau recurente, iar cea anatomoclinică a lui Baculev și Vinogradov, mai frecvent utilizată în chirurgia românească (*Martin*) în: pancreatite acute edematoase (P.A.E.); pancreatite acute supurate (P.A.S.) care sînt mai mult o complicație a bolii (săptămîna a treia) decît o formă anatomopatologică. Am mai separat din pancreatitele acute. colecistopancreatitele acute (C.P.A.), cărora le-am dedicat chiar o lucrare aparte și alte forme de pancreatit acută ale căror cauze sînt mai rare: pancreatit acută survenite pe neoplasm de cap de pancreas (P.A.N.C.P.) și pancreatite acute posttraumatice (P.A.P.T.), (tabelul nr. 2).

Din cazuistica noastră reiese că P.A. secundare, de origine biliară sînt într-un număr mai mare 86, față de cele primare 72, primele fiind și cele care beneficiază de un tratament chirurgical corespunzător și cu rezultate bune. Ca forme recurente, semnalăm 8 cazuri primare la a doua, a treia sau a patra recidivă și trei de origine biliară.

Dintre formele anatomopatologice care au beneficiat în mai mare măsură de tratamentul conservator au fost cele edematoase: 46 din cele 78. Nu putem însă afirma cu certitudine că toate au fost edematoase, singurele elemente fiind cele clinice și în special evoluția favorabilă (clinic și laborator).

Pancreatitele acute necrotico-hemoragice (P.A.N.H.), 25 în total, au beneficiat de 23 intervenții cu 3 decese și în 2 cazuri de tratament conservator complex, rezolvate favorabil, deși au fost în stare gravă de șoc enzimatic (agitație extremă-psihoză toxică sau encefalopatie pan-

Tabelul nr. 2
Pancreatite acute (1970—1982)
Clasificarea etiologică și anatomopatologică

Pancreatite acute	Nr. cazuri	De origine biliară (secundară)
Primare — pure	72	86
Pancreatite acute recidivante	8	3 operate
Recurente	—	—
Forma anatomopatologică		
P.A.E.	78	32
P.A.N.H.	25	23
C.P.A.	50	45
P.A.P.T.	1	1
P.A.N.C.P.	2	2
P.A.S.	2	2
Total:	158	105

creatică), care histologic se prezintă ca o demielinizare lipolitică a S.N.C., al cărui mecanism este încă necunoscut.

Sub termenul de colecistopancreatită acută noi am tratat doar acele cazuri în care ambele afecțiuni au fost acute și le-am verificat operator (45 cazuri). Dacă am fi adoptat termenul propus de Țurui (1967) în care numai unul dintre organe trebuie să fie inflammat acut, numărul acestora ar fi fost mult mai mare.

Problema diagnosticului și a prognosticului întâmpină din păcate greutateți, întrucât lipsesc semne și simptome sigure, iar cele de laborator nu sînt totdeauna edificatoare pentru P.A. Căutăm totuși semnele și simptomele clinice cunoscute, examinările de laborator (glicemia, amilazele, lipazele, ionograma și hemoleucograma) le efectuăm de principiu, la care adăugăm examenul radiologic toraco-abdominal nativ și E.C.G.-ul. De multe ori însă, lipsa diagnosticului de organ în cadrul unui abdomen acut ne îndrumă spre diagnosticul de pancreatită acută.

Momentul operator a fost decis în urgență de: evoluția gravă a pancreatitei acute, care nu a reactionat la terapia conservatoare aplicată la toate cazurile diagnosticate de la început, și în toate cazurile cu abdomen acut în evoluție în lipsa diagnosticului de organ.

Tratamentul P.A. este un tratament complex, inițial conservator în care primul gest este echilibrarea hidroelectrolitică (volemică), paralel cu cel antișoc, antienzimatic, antiinfectios, antisecretor și antialgic. Tratamentul chirurgical a fost efectuat în funcție de starea biologică a bolnavului și în special de forma anatomopatologică a pancreatitei. Colecistopancreatitele acute au beneficiat în 45 din 50 de cazuri de tratament chirurgical în urgență sau urgență aminată. Celelalte forme au fost supuse diferitelor intervenții cum reiese din tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Pancreatita acută (P.A.) — tratament chirurgical 1970—1982 (total 170 cazuri)

Forma anatomoclinică	Nr. cazuri		Felul tratamentului									
	ope- rate	ne op.	Decap- sulare Infiltr. Lavaž	Seches- tr. Drenaž	Cole- cisto- stomie	Coleciste- ctomie	Lap. expl.	Cole- doco- tomie	Gastro- stomie	Derivații	Medi- cal	Rezultate
										Plastii		
P.A.E.	32	46	9	—	3+2 scarif.	9	1	7+2 sfinct.	1	colecistoduodeno 1 plastie coledoc 1	46	2 decese
P.A.N.H.	23	2	4	—	5	3+5 coledoc. + Kehr	—	3	1	—	2	3 decese
C.P.A.	45	5	—	—	5 infiltr.	14 5 coledoc	—	21	—	—	5	f. bune
P.A.P.T.	1	—	—	1+ sătură	—	—	—	—	—	—	—	1 fistulă
P.A.N.C.P.	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2 decese
P.A.S.	2	—	—	2	—	2	—	—	—	—	—	vindecat
Total:	105	53	13	3	13	36	3	33	2	2	53	7 decese

Complicațiile survenite în cazuistica noastră au fost timpurii și tardive.

— Timpurii, de tipul pancreatitiei progresive și care au necesitat intervenții au fost în număr de 6, din care la un caz cu colecistectomie inițială a fost necesară reintervenția pentru necroză de coledoc și duodenită edematoasă și care a impus coledocotomie, plastie cu epiploon, drenaj Kehr, de contact și subhepatic (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4
P.A. Complicații tardive. Tratament — rezultate

Forma complicațiilor	Nr. caz	Tipul intervenției	Rezultate
Hemoragie intrachistică	1	Splenopancreatectomie, coledoco- jejunostomie Roux	Vindecăt
False chisturi de pancreas	15	14 chistogastrostomie 1 chistojejunostomie Roux	Vindecăt 14 Agravat 1
Abcese pancreatice	2	Sechestrectomie, drenaj + colecistectomie	Vindecăt 2
Obstrucții intestinale	2	1 sechestrectomie + Gea Balfour	Vindecăt 1
Pleurezie inchistată	1	Toracotomie, decorticare, drenaj aspirativ	Vindecăt 1
Coledocită gangren. perforată	1	Colecistectomie, coledocotomie, plastie cu epiploon, drenaj Kehr	Vindecăt 1
Fistulă pancreatică	1	Fistulogastrostomie	Vindecăt 1
	1	Tratament medical	Vindecăt 1

— Complicațiile tardive, în număr de 24, au fost reprezentate în marea lor majoritate de falsele chisturi de pancreas din care unul cu hemoragie intrachistică, două abcese pancreatice două stenoze duodenale și un caz de pleurezie închistată cu titrul crescut al amilazelor care a necesitat după repetate puncții, toracotomia cu decorticare și drenaj aspirativ, urmat de vindecare.

Rezultatele obținute pe cele 158 P.A. — operate 105 și neoperate 53 — au fost de: 78 vindecări, 49 ameliorări. 2 agravări și 7 decese (4,4%), iar la complicațiile tardive la care s-au practicat 24 reintervenții, am înregistrat 20 vindecări, o agravare și 1 deces.

Cazurile tratate conservator necesită explorări ulterioare, colecistografie sau colecistocolangiografie care este bine să se efectueze tardiv, la cel puțin 6 săptămâni, întrucât celula hepatică în suferință, necesită acest timp pentru a se reface.

Concluzii

— Etiopatogeneza P.A. nu este încă elucidată în intimitatea ei, dar în ultimul timp i se acordă o atenție deosebită, datorită prognosticului grav. Leziunea locală parenchimatousă conduce la extravazare de lichid extracelular cu hipovolemie severă. Procesul de autodigestie ce se pro-

duce în, și în jurul pancreasului eliberează un lichid vasoactiv ce distruge țesuturile, producând modificări sistemice. În afara litiazei (factor biliar), care intervine în P.A. într-un procent de peste 65%, sînt o serie de alți factori: terenul metabolic, ateromatos, factori alergici, traumatici etc.

— Diagnosticul pozitiv și diferențial este deseori dificil, în funcție de forma anatomo-clinică pe care o îmbracă pancreatita acută. Nu rareori acesta se stabilește prin lipsa diagnosticului de organ sau cu ocazia laparotomiei.

— Tratatamentul P.A. este inițial conservator și se adresează în primul rînd stărilor de șoc toxic, enzimatic în toate verigile sale, terapia cu lichide fiind pe primul plan.

Tratatamentul chirurgical trebuie aplicat în toate cazurile unde evoluția nu a fost influențată de tratamentul medical complex sau ea se agravează.

Actul chirurgical trebuie să realizeze, pe lângă intervenția directă asupra cauzei, drenajul extern al lojii pancreatice și drenajul decompresiv al căii biliare principale.

Bibliografie

1. *Acalovschi I., Turdeanu T., Bontidean Angela*: Chirurgia (1980), XXIX, 1, 25;
2. *Alexander I.*: J. Chir. Paris (1975), I., 1101, 5, 405;
3. *Bancu E., Csizér Z., Georgescu T., Baghiu M., Gliga V.*: Chirurgia (1981), XXX, 5, 333;
4. *Gavrilu D., Ionescu C., Grigorescu Al.*: Chirurgia (1972), XXI, 5, 423;
5. *Georgescu T., Nistor V., Crăciun C., Creangă L., Nagy F., Boțianu A.*: Probleme de diagnostic și atitudine terapeutică în colecistopancreatitele acute. Comunicare la Sesiunea științifică a cadrelor didactice I.M.F. Tirgu-Mureș, 11 XII 1982;
6. *Gruid Crișan*: Pancreatită acută. Ed. Facla, Timișoara, 1980;
7. *Guivarc H. M.* și colab.: J. de Chir. Paris (1972), 103, 5—6, 470;
8. *Juvara I., Fur I., Priscu Al.*: Chirurgia pancreasului. Ed. Medicală, București, 1957;
9. *Leger L., Chiche B., Ghouti A., Louvel A.*: J. de Chir. Paris (1978), I., 115, 2, 65;
10. *Martin P.*: Pancreatitele acute. Dacia, Cluj-Napoca, 1981;
11. *Mircea N., Furtunescu B., Balaban M., David St., Jianu E., Alexiu O.*: Chirurgia (1975), XXIV, 3, 173;
12. *Pană C., Nistor V., Creangă L., Crăciun C., Moise R.*: Pancreatita acută postoperatorie. Comunicare U.S.S.M. Deva, 5 mai 1982;
13. *Seicaru T., Grădinaru V.*: Chirurgia (1981), XXX, 6, 429;
14. *Trapnell E. J.*: World J. Surg. (1981), 5, 319;
15. *Turai I., Mănescu I.*: Chirurgia (1967), XIV, 1, 1;
16. *Turai I., Ciurel M.*: Chirurgia pancreasului. Ed. Academiei R.S.R., București, 1970.

Sosit la redacție: 28 decembrie 1983

T. Georgescu, C. Pană, Z. Naftali, C. Crăciun, A. Boțianu, F. Nagy

AETIOPATHOGENIC, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC REFLECTIONS ON ACUTE PANCREATITIS CASES

The authors have made a retrospective study on 170 cases of acute pancreatitis (AP) of various aetiology, out of 263 patients with pancreatic affections hospitalized and treated at the Surgical Clinic Nr. 2, Tg.-Mureș, in 1970—1982. These

170 cases of acute pancreatitis, 114 males and 56 females, were as follows: 25 necrotic-haemorrhagic; 78 oedematous; 50 acute cholecysto-pancreatitis cases; 2 APs in patients with CC. of the head of the pancreas; 2 suppurated APs; 1 posttraumatic AP and 12 postoperative acute pancreatitis cases.

The 170 APs underwent 105 surgical interventions, 53 being treated conservatively and 12 acute pancreatitis cases postoperatively.

In various postoperative complications there were 24 re-interventions.

The time of the operation was determined by the evolution of the primary or recidivist acute pancreatitis or by its immediate or tardive complications.

Out of the total of 105 operated patients and 53 unoperated ones there were 7 deaths (4.4%), 78 recoveries, 49 ameliorations, 2 aggravations and 24 delayed complications.

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. Tîrgu-Mureș

STUDIUL EFICACITĂȚII UNOR CONSERVANȚI PENTRU SOLUȚII APOASE DE UZ EXTERN

I. Formanek, L. Ádám, L. Domokos, Doina Bilca, Eva Miklósi Mózes

Problema contaminării microbiologice a preparatelor farmaceutice nesterile a făcut obiectul unor cercetări microbiologice datorită unor accidente terapeutice provocate de forme farmaceutice contaminate cu microorganisme patogene sau potențial patogene (3, 5, 12, 14).

Pe baza rezultatelor unor cercetări prezentate anterior (1, 7, 8), care indică oportunitatea utilizării conservanților în amestec, în continuare ne-am propus studiul activității antimicrobiene a unor sisteme bi- și tricompente, în comparație cu cea a soluției conservante și a amestecului de Nipagin M — Nipasol (9+1).

Am studiat în special asocierea nipaesterilor cu acid sorbic, respectiv acid benzoic, amestecuri care au dat rezultate promițătoare la conservarea unor emulsii de tip U/A (8) și a unei soluții model care formează un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor (soluție de peptonă 1%).

Intrucît în literatura de specialitate rezultatele cercetării se referă mai ales la forme farmaceutice de uz intern (6, 9, 10, 13, 15, 16, 17), sau la unele forme farmaceutice de uz extern ca: unguente, emulsii, colire (2, 4, 7, 8) și mai puțin la soluții apoase de uz extern, în lucrarea de față am trecut în revistă rezultatele cercetărilor privind testarea conservanților la anumite extracte apoase din droguri vegetale pentru uz extern.

Material și metodă

În lucrarea de față am efectuat un studiu comparativ al eficacității unor conservanți în extractele apoase folosite pentru uz extern. În partea experimentală, pentru testarea conservanților am preparat următoarele extracte apoase (decocturi):

I. Extract apos de Lysimachia species 10% (antiseptic, antiflogistic, utilizat în stomatologie);

II. Extract apos de Lythrum salicaria 10% (astringent, antihemoragic, antibacterian);

III. Soluție odontalgică (antiseptic, dezodorant); (compoziție: Coryli folium 10,00 g, Salviae folium 10,00 g, Alchemillae folium 10,00 g, Lysimachia herba 10,00 g, Hippocastani folium 5,00 g, Juglandis folium 5,00 g); decoctul preparat din 2—3 linguri de amestec cu 250 ml de apă (11);

IV. Soluție odontalgică (compoziție: Agrimoniae herba 20,00 g, Salviae folium 15,00 g, Serpylli herba 10,00 g, Menthae piperitae herba 5,00 g); decoct preparat din 2—3 linguri de amestec cu 250 ml de apă (11).

Pentru testarea conservanților am preparat din cele patru extracte apoase o soluție de bază, în care s-au incorporat conservanții în concentrații uzuale în 8 combinații: 1. Acid sorbic + Nipagin M (0,1+0,1%); 2. Acid sorbic + Nipazol (0,1+0,03%); 3. Acid sorbic + Nipagin M + Nipazol (0,1+0,1+0,03%); 4. Acid benzoic + Nipagin M (0,1+0,1%); 5. Acid benzoic + Nipazol (0,1+0,03%); 6. Acid benzoic + Nipagin M + Nipazol (0,1+0,1+0,03%); 7. Solutio conservans (F. R. IX): Nipagin M + Nipazol (0,075+0,025%); 8. Nipagin M + Nipazol (0,135+0,015) (F. R. IX).

S-a folosit metoda infectării artificiale cu suspensii de germeni în soluție izotonică de clorură de sodiu cu următoarele microorganisme: 1. Staphylococcus aureus ATCC 6538 ($2,5 \cdot 10^6$ /ml); 2. Escherichia coli ATCC 25922 ($2,5 \cdot 10^5$ /ml); 3. Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 ($2,5 \cdot 10^5$ /ml); 4. Candida albicans ($1,5 \cdot 10^4$ /ml).

La 24 ore, 7 zile și 14 zile s-au prelevat probe cu o ansă calibrată (0,02 ml) și s-au însămânțat pe medii de cultură solide (geloză simplă, respectiv Sabouraud). După o incubare de 20 ore (respectiv 72 ore la Candida albicans) s-au numărat coloniile formate.

Rezultate și discuții

Din rezultatul cercetărilor reiese că fiecare dintre cele 4 preparate farmaceutice au acțiune antibacteriană (fără aplicarea conservanților) asupra microorganismului Staphylococcus aureus. În celelalte cazuri preparatele farmaceutice n-au avut acest efect antibacterian și antifungic permițând dezvoltarea microorganismelor.

Rezultatele obținute sînt prezentate într-un tabel sinoptic, în care sînt trecute numărul convențional de colonii determinate la 1 — 7 — 14 zile după însămînțare și „eficacitatea” în % a conservanților / eficacitate = (numărul total de colonii la martor — numărul total de colonii la probă) \times 100 / numărul total de colonii la martor.

Din tabel se remarcă activitatea superioară a amestecurilor bicomponente cu compoziție Acid sorbic + Nipazol, respectiv Acid benzoic + Nipazol (la amestecul „2” eficacitate de 98,8%, iar la „5” de 100,00%). Dintre asocierile de trei componenți în care ia parte și Nipagin M de asemenea s-au dovedit eficiente (la amestecul „3” eficacitate de 97,30%, iar la „6” de 98,00%). Dintre asocierile bicomponente cu nipaesteri în raport de 7,5 p Nipagin M și 2,5 p Nipazol s-au dovedit mai eficiente (eficacitate de 81,3%) față de raportul 13,5+1,5 (eficacitate 69,2%).

În concluzie se poate releva activitatea net superioară a conservan-

Tabelul nr. 1

Studiul eficacității unor conservanți pentru soluții apoase de uz extern

Nr. conserv.	Zile	Numărul convențional de colonii 1—7—14 zile																Nr. total de col.	Eficacitatea %	
		Staph. aur.				Esch. coli				Pseud. aer.				Candida a.						
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV			
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	7	94,2
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1			
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	98,8	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	97,3	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	97,3	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	98,0	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
7	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	1	0	3	0	24	81,3	
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1	0	0	0			
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	0	0	0			
8	1	0	0	0	0	2	0	1	0	4	4	0	0	1	1	0	0	40	69,2	
	7	0	0	0	0	0	2	1	0	4	4	0	0	1	0	0	1			
	14	0	0	0	0	0	3	1	0	4	4	0	0	0	0	0	1			
M	1	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	1	4	131	
	7	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	4		
	14	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	2	4		

Legendă: 0 = steril;
 1 = 1—10 colonii;
 2 = 11—100 colonii;
 3 = 101—1000 colonii;
 4 = nenumăr.
 M = martor

ților din grupa acizilor organici (Acid sorbic și Acid benzoic) în combinații bi- și tricompente cu nipaesteri față de amestecurile bicomponente ale nipaesterilor.

Bibliografie

1. *Adám L., Szánthó Eva, Csegedi Iolanda, Csath-Stinzel Zamfira, Giurgiu M., Domokos L., Bilca Doina, Formanek I.*: Rev. med. (1982), 28, 172; 2. *Ban I., Suciú Gh., Ilea Laurenția, Bergner Eva, Făgărășan E.*: Practica farm. iunie (1977), 75; 3. *Boțeanu Silvia, Gheorghiu Elena*: Practica farm. noiembrie (1979), 13; 4. *Büchi J., Hansen J., Tammi-*

lehto A.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 602; 5. Bühlmann X. și colab.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 321; 6. Cruceanu I.: Practica farm. iunie (1977), 55; 7. Csath-Stinzel Zamfira, Horváth G.: Rev. med. (1972), 18, 337; 8. Csath-Stinzel Zamfira, Horváth G., Ádám L., Pop A.: Rev. med. (1982), 28, 72; 9. Devleeschouwe M. și colab.: Pharm. Acta Helv. (1979), 54, 370; 10. Ecker V., Fischer E.: Chem. Abstr. (1970), 72, 93314 e; 11. Farkas I. J., Ajtay M.: Formulae magistralis, ed. III. (1982), I.M.F. Tîrgu-Mureș; 12. Ionescu Stoian P., Baron Olga, Bottesch Sanda: Farmacia (1970), 18, 71; 13. Leuk V., Schmidt B.: Arzneimittel Forsch. (1969), 19, 572; 14. Savopol E.: Practica farm. iunie (1979), 87; 15. Speiser P.: Pharm. Acta Helv. (1968), 43, 193; 16. Szánthó Eva, Pețeanu Emanuela, Horváth G.: Farmacia (1970), 9, 559; 17. Szánthó Eva și colab.: Rev. med. (1970), 16, 199 și Farmacia (1971), 19, 155.

Sosit la redacție: 26 aprilie 1984.

I. Formanek, L. Ádám, L. Domokos, Doina Bilcă, Éva Miklósi-Mózes

STUDY ON THE EFFICACY OF CERTAIN PRESERVATIVES FOR AQUEOUS SOLUTIONS FOR EXTERNAL USE

The authors have made a comparative study on the efficacy of certain preservatives in aqueous extracts of vegetal drugs for external use (aqueous extracts containing: *Lysimachiae herba*, *Salviae folium*, *Hippocastani folium*, *Juglandis folium* etc.).

They used the method of infection with suspensions of germs in isotonic solution of sodium chloride with the following micro-organisms: 1. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ($2.5 \cdot 10^9$ /ml); 2. *Escherichia coli* ATCC 25922 ($2.5 \cdot 10^8$ /ml); 3. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ($2.5 \cdot 10^8$ /ml); 4. *Candida albicans* ($1.5 \cdot 10^4$ /ml).

It was possible to reveal the obviously superior activity of the preservatives of the group of organic acids (ascorbic acid, benzoic acid) in di- and tricomponent combinations with nipaesters in comparison with dicomponent mixtures of nipaesters.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Gyógyszertani Tanszék
(vezető: dr. Feszt György egyetemi tanár, az orvostudományok doktora)

AZ ANTRACIKLIN-SZERKEZETŰ ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK SZÍVRE GYAKOROLT MELLÉKHATÁSAI

Fórika Margit

Az utóbbi 30 év alatt nagyszámú antraciklin-antibiotikumot izoláltak és szintetizáltak, de a farmakológiai és klinikai információk nagyrésze elsősorban a daunorubicinre (DNR) és a hozzá szerkezetileg nagyon hasonló doxorubicinre (DXR) vonatkoznak. Más antraciklin származékokról (Zorubicin, Carubicin, Aclacinomycin A, antraciklin-DNS komplexek és AD₃₂) kevesebb adat ismeretes.

A DNR antraciklin-glikozid típusú antibiotikum. 1963-ban izolálták a *Streptomyces peucetius* nevű gombából. Molekulája egy tetraciklin-gyűrűs aglikont, — a vörös színű naftacén-kinont (daunomycinon) — és egy hozzá glikozid-kötéssel kapcsolódó aminocukrot (daunosamin) tartalmaz. A DXR szerkezete megegyezik a DNR-val, csupán egy OH csoporttal többet tartalmaz.

Hatástani szempontból fontos farmakokinetikai adatok (12, 19, 20, 22, 24, 25, 28).

Úgy a DNR, mint a DXR kis koncentrációban oldódik fiziológiás oldatban. Intravénás adagolás után hamar eltűnik a vérből. A plazmából való eltűnésének a görbéje trifázisos. Az első fázis a szövetekbe való felvételét tükrözi ($t_{1/2}=10-30'$), a második fázis az elbontását ($t_{1/2}=8-10$ h), a lassú finális fázis pedig az anyag fokozatos felszabadulását a sokféle kötődési helyről ($t_{1/2}=24-48$ h). A DNR 90%-a, a DXR-nek pedig 50%-a kötődik a plazma fehérjékhez. A szövetekhez (szív, tüdő, máj, lép) való kötődésük mértékét jelzi a szövet/plazma koncentrációjuk aránya, 550/1 ill. 20/1. A hemato-encefalikus gáton a gyógyszer nem hatol át, a szövetekben nagyrésze a sejtmaghoz, kisebb része a mitokondriumokhoz valamint a szöveti fehérjékhez kapcsolódik. Kiürülése a vesén keresztül jelentéktelen, nagyrészt a májon keresztül az epével történik (májdiszfunkció esetén adagmódosítás szükséges). Antineopláziás hatású metabolitjai a plazmában jelenlévő daunorubicinol ill. doxorubicinol. Más metabolitokat is találtak a vizeletben és az epehólyagban, de ezek citotoxicitása még nem ismert.

Daganatellenes hatásuk mechanizmusa.

Az antraciklin-antibiotikumoknak sokféle biokémiai hatásuk van, így nehéz megkülönböztetni a tumorsejt ölé és a gazdaszövetre gyakorolt toxikus hatásuk mechanizmusát. Jelenleg daganatellenes hatásuknak 3féle mechanizmusát ismerjük (6, 15, 19, 20, 27, 34): 1) DNS-interkaláció, 2) membránhoz kötődés, 3) szabad gyök képzés és lipid peroxidáció.

1) *DNS-interkaláció:* A DNR elsőnek leírt hatása a DNS-el való kölcsönhatás. Maximális hatását a sejtciklus S fázisában fejt ki, de a többi fázisban is hat. A DNR molekula beilleszkedik a DNS kettős helixébe olyan módon, hogy az aglikon a szomszédos bázis-kettősök között és velük párhuzamosan helyezkedik el. Az antraciklin molekula aminocukor része diszponibilitássá válik és erős ionos kötéssel (cukorfoszfát) kötődik a DNS gerincéhez. Ennek következménye: 1) a DNS fragmentációja és újraképződésének gátlása, 2) az RNS, valamint a sejt specifikus fehérjéi szintézisének gátlása. A különböző RNS fajták szintézise közül, a riboszomális RNS-é a legérzékenyebb az antraciklin-származékokkal szemben. Minthogy egyes szerkezeti analogonjaik nem gátolják a DNS szintézist, ugyanakkor hatásos daganatellenes szerek, feltételezik, hogy a riboszomális RNS-szintézis gátlása sokkal fontosabb az antitumorális hatásban, mint a DNS-szintézis közvetlen gátlása. Azt észlelték pl. hogy az Aclacinomycin A-nak csökkent a mutagén hatása, de van tumorelles aktivitása.

2) *Membránhoz való kötődése:* Kimutatták, hogy a DNR és DXR a DNS-szintézist gátlónál alacsonyabb koncentrációban a sejtthártyához kötődik és károsítja a membránfunkciót. Így állatokon végzett kísérletekben azt észlelték, hogy a DXR fokozza a sejtmembrán permeabilitását a Na^+ -mal szemben és károsítja a Ca^{++} -anyagcserét. Nem azonosították

még az összes membránkötődési helyet, de bebizonyították, hogy ezek a szerek kardiopinhez tudnak kapcsolódni. Minthogy a sejtmembrán rosszindulatú daganatokban és a szívmitokondriumokban, magas kardiopin tartalmú, több szerző feltételezi, hogy ez magyarázza meg az antraciklin-antibiotikumok antineopláziás, ugyanakkor kardiotoxikus hatását.

3) *Szabad gyök képzés, lipid peroxidáció:* Sato és mtsai (id. Young, 1981) írták le először az antraciklin antibiotikumoknak azt a képességét, hogy oxigén-gyök képzését indítják meg. Kimutatták, hogy a P_{450} -reduktáz mikroszomális enzim katalizálja a DNR és DXR redukcióját szemikinin szabad gyökig, majd ez gyorsan redukálja a molekuláris oxigént szuperoxid ionná (O_2^-). Rámutatnak arra is, hogy ez a reakció általánosan jellemző a kinon tartalmú daganatellenes szerekre. *Handa és Sato* 1975 (id. *Wang és mtsai*, 1980) mikroszomális rendszerben oxigén-gyök létezését mutatta ki, kinon tartalmú rákellenes kemoterápeutikum adagolása után. A szuperoxid anion a membránlipidek peroxidációja útján sejtmembrán károsodást okoz, s így módosítja a sejtthártya permeabilitását és ionokkal szembeni szelektivitását. *Myers és mtsai* (id. *Young*, 1981) írták le az első bizonyítékát annak, hogy az antraciklinek egyes hatásai a szabad gyök képző reakciókkal kapcsolatosak. Azt észlelték ugyanis, hogy a szabad gyök megkötő alfa-tokoferol csökkenti a DXR adagolást követő szívizom károsodást. Ez a megfigyelés vezetett ahhoz az elképzeléshez, hogy a DXR által kiváltott kardiomiopátia, az oxigén-gyök okozta membránkárosodás következménye. Megállapították, hogy a DXR, az eritrocitákban és a vérlemezkékben is fokozza az oxigén-gyök képzést. Az érintett sejt, vagy membrán típusa szerint a lipid-peroxidok hemolizist, lizoszóma szétesést okozhatnak. Az antraciklinek szabad gyök képző tulajdonsága a B és a C gyűrűk szubsztituenseitől függ. Azokra az antraciklinekre, amelyekből hiányzik a B gyűrű 11-es helyén a hidroxil-gyök, a P_{450} -reduktáz lassabban hat és ezek kisebb mértékben citotoxikusak mint a DXR. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy az Aclacinomycin A kevésbé kardiotoxikus.

A fenti adatokból feltételezhető, hogy a szabad gyök képzésének szerepe van az antraciklinek mutagén és kardiotoxikus hatásának kiváltásában, de nem ismeretes, hogy milyen szerepet játszik tumorelles hatásukban.

Kardiotoxikus mellékhatások.

Az antraciklin antibiotikumok daganatellenes kezelésben való alkalmazásának határt szab kardiotoxikus mellékhatásuk, a DNR és DXR okozta kardiomiopátia (CMP).

Az irodalmi adatok szerint, a CMP kialakulása több tényezőtől függ. Így az adag, az alkalmazás módja, a kúrák ritmusa, az injekciók gyakorisága, a kezeltek kora, a társított beavatkozások (gyógyszer, rtg. sugár, hipertermia).

Gherman és mtsai (1979) úgy vélik, hogy a két szer közül a DXR a toxikusabb, mivel a kezeltek 19 %-nál CMP-át vált ki, míg a DNR csak a betegek 7 %-nál.

Az adag döntő szerepét a CMP kialakulásában sokan leírták és a DNR-ből 600—650 mg m^2 , a DXR-ből 500—550 mg m^2 -nek találják azt a totális kumulatív dózist, amelyet nem kívánatos meghaladni egy kúra alatt (1, 3, 4, 10, 18, 23, 26, 28, 34). *Henderson és Frei* (1979), *Jurga és*

mtsai (1982), DXR-el kezelt betegeiken hasonló véleményre jutottak: 1 % a CMP kialakulásának a veszélye 500 mg/m² összadag után, 11 % 501–600 mg/m² után és több mint 30 % 600 mg/m² fölötti totális dózis után.

Többen hivatkoznak arra, hogy vannak individuális különbségek és hogy a kumulatív dózis nem egyedüli meghatározója a CMP kialakulásának. *Fenyvesi* és munkatársai (1982), a DXR szívkárosító hatását már 176 mg/m², *Weinstein* és munkatársai (1980) 150 mg/m² adagoktól is észlelték, míg *Minow* és mtsai. (id. *Ismail* és *Whittaker* 1979) 450 mg/m²-nél nagyobb adagokkal kezelt 54 betegük közül csak egynél látták a kardiotoxicitás jeleit. *Weiss* és *Manthel* (id. *Ismail* és *Whittaker* 1979) 23 DXR-el kezelt beteget követve azt állapítják meg, hogy az egyszeri nagy adag okozza a szívizomkárosodást. függetlenül a kumulatív összadagtól. Feltételezik, hogy a kardiotoxikus hatás kapcsolatban van a szer koncentráció-maximumával a szervezetben, amely elősegíti a DXR felhalmozódását a szívizom-sejtben. Hasonló a meglátása *von Hoffn*ak és mtsai-nak (1979), akik 1970 és 1977 között 4018 DXR-el kezelt beteg adatait értékelték. Úgy találták, hogy 550 mg/m² összadag esetén a rizikó 7% ha a szert egyszer adják 3 hetenként, 5% ha 3 egymást követő napon át adják 3 hetenként és 2% ha heti egy injekciót adnak. Az életkor is fontos tényező, a gyermekek és az öregek különösen érzékenyek az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus hatásával szemben (1, 4, 7, 15, 16, 26). Sokan hangsúlyozzák a mellkas egyidejű rtg. besugárzásának a jelentőségét, amely kifejezetten fokozza a fenti szerek szívkárosító hatását, s így ezek extrém alacsony adagjaitól is megjelenhet a szívelégtelenség (1, 4, 9, 15). *Olive* (1983) úgy véli, hogy mediasztinális radioterápia társítása esetén az antineopláziás szerek adagját 1/3-al csökkenteni kell. A polikemoterápia ugyancsak nagy szerepet játszik a kardiotoxikus hatás előidézésében. A vinkrisztin, bleomicin, daktinomycin, ciklofoszfamid, metotrexát társítás additív szinergizmus révén elősegíti a CMP kialakulását (21). *Kim* és mtsai. (1979) megfigyelték, hogy az adjuváns kezelésként alkalmazott hipertermia ugyancsak fokozza a DXR aritmogén hatását.

Az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus mellékhatásának két klinikai megnyilvánulási formája van: akut és krónikus. Az akut mérgező hatás kétféle képpen jelentkezhet:

1) *Nem specifikus EKG zavarok*: a kezelés kezdetén jelentkezhetnek benignus aritmiák, szupraventrikuláris, ventrikuláris tahikardia, ST szakasz és T hullám abnormitások, amelyek reverzibilisek és nincsenek kapcsolatban a később kialakuló szívelégtelenséggel (2, 4, 10, 11, 15, 17, 18, 21, 29, 34). A szerzőknek az a véleménye hogy a CMP-hoz társuló EKG zavarok a kezelés egy későbbi szakában jelentkeznek és a T hullám fokozatosan kifejlődő lelapulásában és inverziójában, a QRS hullámok feszült-ségének a csökkenésében, az intraventrikuláris vezetés lelassulásában fejlődnek ki (11, 14, 17, 26). Azt a tényt, hogy az EKG elváltozások nem biztos mutatói a később kifejlődő CMP-nak. *Gilladoga* és mtsai. (1976) is tapasztalták. 7 DXR-el kezelt betegük közül, akiknél átmeneti EKG rendellenességet észleltek, csak kettőnél jelentkezett CMP, míg 36 EKG zavarok nélküli betegük közül 4-nél CMP fejlődött ki.

2) A heveny mérgező hatás másik megjelenési formája a közvetlen szívizom károsodás, amely a szív kontraktilitás hirtelen csökkenésében és pangásos szívelégtelenségben mutatkozik meg. Ez a szindróma fatális ki-

menetelő lehet, vagy túlélhető komoly szívizom bántalommal, de teljes gyógyulásról is beszámoltak. Valószínűnek tartják, hogy ez az akut szindróma része annak a folyamatnak, amely a krónikus CMP kialakulásához vezet, de kapcsolatot az akut mérgezés súlyossága és a később kifejlődő krónikus CMP között nem mutattak ki.

A krónikus mérgező hatás a kezelés egy későbbi szakában, hetek, hónapok múlva, sőt a kezelés befejezése után is jelentkezhet és hirtelen kialakuló pangásos szívelégtelenségben nyilvánul meg, amely gyorsan progrediál a szer megvonása után is. Mortalitása kb 50% (4, 17). Az irodalmi adatok beszámolnak arról, hogy a legtöbb esetben az EKG, mellkas rgt., kardiális enzim-koncentrációk nem mutatnak olyan specifikus változást, amelyből következtetni lehetne a pangásos szívelégtelenség kialakulásának veszélyére. Minden szerző megegyezik abban, hogy az antraciklin szerkezetű antineopláziás szerekkel történő kezelés alatt, a CMP jelenlétének legbiztosabb mutatója a szisztolés idő intervallumok (STI), főképp a preejekciós idő és a balkamrai ejekciós idő hányadosának (PEP LVET) a módosulása, amely a CMP klinikai jeleinek megjelenése előtt már megfigyelhető (1, 8, 9, 15, 17, 18). Újabban a transzjuguláris endomiokardiális biopszia technikáját használják az antraciklin-szerkezetű daganatellenes szerek által okozott CMP jelenlétének a megállapítására. Ennek a segítségével azonosítani tudják azokat a betegeket, akik többet tolerálnak az illető gyógyszerből mint a szokásos maximális adag, ugyanakkor ez a módszer a szívre gyakorolt mérgező hatás akut és krónikus formájának elkülönítésére is alkalmas (1, 4, 9, 15).

Az antraciklin-antibiotikumok kardiotoxikus mellékhatásának mechanizmusa ismeretlen. Jaenke (1974, 1976) a DXR okozta CMP kifejlődésében jelentőséget tulajdonít a kísérleti állatokban észlelt koronária átáramlás csökkentő hatásnak, ami celluláris hipoxiát eredményez és oka lehet a miokardium lézióinak. A szerzők nagy többsége két más mechanizmust helyez előtérbe: 1) a szabad gyök okozta károsító hatásokat, valamint a 2) közvetlen membrán hatásokat.

Wang és mtsai (1980), Young és mtsai (1981) feltételezik, hogy az antraciklinek adagolása után meginduló szuperoxid-anion képződés a szívizom-sejtben, valamint ezt követően a membrán-lipideknél a peroxidációja, a sejthártya súlyos károsodásához vezet. Megállapították, hogy a szövet-szelektivitásnak az oka az, hogy a szívizomban nagymennyiségben vannak mitokondriumok, amelyek a szuperoxid-gyök gazdag forrásai. Az emlősök szívizom-sejtje a károsító hatás ellen úgy védekezik, hogy az oxigén-gyököt detoxifikálja a szuperoxid-diszmutáz (SOD) segítségével, amely a szuperoxidot hidrogénperoxiddá alakítja át. Az így keletkezett hidrogénperoxidot a kataláz és a glutation-peroxidáz segítségével bontja el. A szív szuperoxid-bontó képessége tehát függ a SOD, valamint a citoszol glutation-peroxidáz tartalmától. DXR kezelés alatt azonban azt észlelték, hogy a szívizomban ez utóbbi enzim aktivitása gyorsan csökken (5). Eszerint tehát a DXR serkenti a szuperoxid képzést és gátolja annak méregtelenítését a szívben. Valószínű, hogy ezáltal elvész a szuperoxid-gyök képződése és elbontása fölötti kontroll, a fiziológiás védekező mechanizmusok kimerülnek és érvényre jut az O_2^- károsító hatása. A szuperoxid anion beindítja a telítetlen zsírsavak oxidációját, amelynek károsító hatása főképpen a szubcelluláris hártályakon érvényesül. A lipid-peroxi-

dáció következményeképpen megváltozik a lipidek tridimenzionális elhelyezkedése, ami módosítja a biológiai membránok ionokkal szembeni permeabilitását (6, 30).

Az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus mellékhatásának egy másik lehetséges mechanizmusa a sejthártyára gyakorolt közvetlen hatásuk. A membránhoz kötődve károsítják annak szerkezetét és az ion transzportot. *Henderson és Frei* (1979) nyulakon végzett kísérletekben megnövekedett Ca^{++} -szintet találtak a kezelt állatok szívében és úgy vélik, hogy a kalcium felhalmozódás okozta nekrozis a kardiotoxikus hatás oka lehet. Kimutatták, hogy a DXR gátolja a mitokondriumok légzési láncában a koenzim Q_{10} -et. *Wilkie* (1979) izolált patkánymáj mitokondriumon azt észlelte, hogy a DNR és DXR nagy koncentrációban gátolja a sejtek oxigénfelvételt és szerinte a szívmegeállást a szívizom mitokondriumainak károsodása okozza. *Gosálvez és mtsai.* (1979) nyúl szív mikroszomáin észlelték a DXR gátló hatását a Na/K dependens ATP-áz aktivitására. Rámutattak arra, hogy a gátlásért a lipid-peroxidáció lehet a felelős, mivel az enzim lipid-dependens. Előállították a DXR-nek egy olyan származékát is, amely nem hat a Na/K ATP-ázra. Ez a származék, a quelamicin, nem kardiotoxikus és kisebb az általános toxicitása is, ugyanakkor daganatellenes hatása megtartott. *Jaenle* (1976) progresszíven kifejlődő szívizom léziót idézett elő nyulakon, növekvő adagban adva a DXR-t. Megállapították, hogy a DXR-nek az az össz-mennyisége, amelyik a szívizom Na^+ és Ca^{++} tartalmának a megnövekedését okozta, a kezelés alatt nem váltott ki komoly morfológiai elváltozásokat, azonban késői CMP kialakulásához vezetett. Ezek szerint az elektrolit anyagcsere zavarai megelőzik a morfológiai elváltozásokat. A szerző véleménye az, hogy az EKG elváltozásokat az ion-anyagcsere zavarok hozzák létre. Mások az EKG abnormitásokat a koszorúsér keringés zavarára által kiváltott szívizom ischémiának tulajdonítják. Így *Mhatre és mtsai.* (1971) 24 kutyán végzett kísérletükben megállapították, hogy mind a DNR, mind a DXR jelentős mennyiségben alakul át a vérben daunomycinná és ez a metabolit válthatja ki az észlelt koszorúsér konstrikciót.

A DNR és DXR által okozott CMP morfológiai jellegzetességeit *Jaenké* (1974) nyulakon végzett kísérletek alapján írta le. A fő elváltozások a szívizom fokális és diffúz degenerációja és elhalása, amit intersticiális fibrózis kísér. Más szerzők véleményével összhangban kimutatta, hogy a két szer által okozott CMP-ra jellemző a szívizom rostkötegek számának csökkenése, a szívizomrostok lízise, amelyhez nyulakon a mitokondriumok elfajulása is társul.

Irodalom

1. *Alexander J.* és mtsai: N. Engl. J. Med. (1979), 300, 278; 2. *Buchner R.*: Dtsch. med. Wschr. (1978), 103, 1311; 3. *Breckenridge A. M.*: Brit. med. J. (1979), 1, 793; 4. *Bristov M. R.* és mtsai: Ann. Int. Med. (1978), 89, 168; 5. *Dawson M.* és mtsai: J. Pharm. Pharmacol. (1931), 33, Suppl. 68 P; 6. *Dinu Veronica, Căpîlna S.*: Viața Med. (1977), 4, 181; 7. *Favrot M. C.* és mtsai: Pédiatrie (1981), 36, 437; 8. *Fenyvesi T.* és mtsai: Magyar Belorv. Arch. (1982), 19, 60; 9. *Friedmann M. A.* és mtsai: JAMA (1978), 240, 1603; 10. *Gherman Gr., Lazarov P., Márza V.*: Oncologie (1979), 3, 219; 11. *Gilladoga C. An-*

gela és mtsai: *Cancer* (1976), 30, 1070; 12. *Goodman L. S., Gilman A.*: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. Macmillan Comp., New-York, 1975; 13. *Gosalvez M., van Rossum G. D. V., Blanco F. Mary*: *Cancer Res.* (1979), 39, 257; 14. *Guthrie D., Gibson A. L.*: *Brit. Med. J.* (1977), 2, 1447; 15. *Henderson I. C., Frei E.*: *N. Engl. J. Med.* (1979), 300, 310; 16. *von Hoff D.* és mtsai: *Ann. Int. Med.* (1979), 91, 710; 17. *Al-Ismail S. A. D., Whittaker J. A.*: *Lancet* (1978), 1, 8077; 18. *Al-Ismail S. A. D., Whittaker J. A.*: *Brit. Med. J.* (1979), 1, 1392; 19. *Jaenke R. S.*: *Lab. Invest.* (1974), 30, 292; 20. *Jaenke R. S.*: *Cancer Res.* (1976), 36, 2958; 21. *Jurga L.* és mtsai: *Neoplasma* (1982), 29, 341; 22. *Kerpel-Fronius S.*: *Orvosképzés* (1979), 54, 244; 23. *Kim Y. D.* és mtsai: *JAMA* (1979), 241, 1816; 24. *Knowles R. S., Virdan J. E.*: *Brit. med. J.* (1980), 281, 589; 25. *Mhatre R.* és mtsai: *J. Pharm. Exp. Therap.* (1971), 178, 216; 26. *Olive D.*: *Orvosi Hetilap* (1983), 27, 1658; 27. *Pindur U.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1980), 120, 1691; 28. *Souhami L.*: *JAMA* (1978), 240, 1624; 29. *Strakebaum G. A., Durack D. T.*: *Lancet* (1975), 2, 711; 30. *Toncsev H.* és mtsai: *Kisérl. Orvostud.* (1983), 35, 16; 31. *Wang Y. M.* és mtsai: *Cancer Res.* (1980), 40, 1022; 32. *Weinstein H. J.* és mtsai: *N. Engl. J. Med.* (1980), 303, 473; 33. *Wilkie D.*: *J. Royal Soc. Med.* (1979), 72, 8; 34. *Young R. C., Ozols R. F., Mayers Gh. E.*: *N. Engl. J. Med.* (1981) 305, 139.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984 február 3.

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

COMPARAȚIA ÎNTRE SUMA ST OBTINUTĂ PRIN HARTA ELECTROCARDIOGRAFICĂ PRECORDIALĂ ȘI ELECTROCARDIO- GRAMA UZUALĂ ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICA

Ana Bratu, C. Ducea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur

Harta electrocardiologică precordială (HEP) este utilizată în ultima vreme, în studiul electrofiziologic al cardiopatiei ischemice (CI) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Metoda HEP a apărut ca o încercare de a obține date mai exacte și detaliate asupra extinderii și gravității modificărilor corespunzătoare leziunilor produse de insuficiența coronariană. Ea constă din aplicarea pe toracele anterior a unui număr de 36 electrozi așezați la distanțe egale între ei, cuplați cu un dispozitiv întrerupător—distribuitor și apoi cu electrocardiograful. Primul electrod este plasat pe linia sternală în spațiul II intercostal drept. Se înregistrează astfel din 36 de puncte potențialele electrice precordiale din care se compune harta electrocardiografică precordială.

Există și studii experimentale (11) care demonstrează corelația între ischemia subendocardică și modificările segmentului ST la epicard și implicit în aria toracică anterioară. Am recurs la metoda HEP pentru a putea aprecia cuantificat modificările electrice determinate de CI. În raport cu electrocardiogramele uzuale (ECG-uzuale).

Material și metodă

Lotul cercetat a fost alcătuit din 75 de bolnavi cu CI și care prezentau pe ECG-uzuale semnele convenționale ale ischemiei subendocardice. S-au exclus cazurile cu ECG modificate prin alte cauze (hipertrofie ventriculară, bloc de ramură stîngă, supradozaj digitalic, tulburări electrolitice, tulburări de ritm). Fiecărui bolnav i s-a înregistrat HEP și ECG-uzuale, pentru cea dintîi utilizînd o tehnică asemănătoare celei propuse de Maroko (17), folosindu-se 36 de electrozi toracici, care corespund regiunii toracice anterioare și în care se include și seria V_1-V_6 . Înregistrarea s-a făcut cu bolnavul în poziție culcată, cu viteza de 50 mm/sec., pentru a ușura analiza segmentului ST. S-a asigurat etalonarea corectă și obținerea unei linii izoelectrice stricte.

S-a apreciat subdenivelarea segmentului ST în mm într-un punct situat la 0,06 secunde după vîrfurile undei S. Numărul de mm rezultați prin însumarea tuturor subdenivelărilor mai mari de 1 mm din cele 36 poziții formează suma ST, considerată separat pentru ECG-uzuale și pentru HEP. Se constată că suma subdenivelărilor ST considerată per global este mai mare în cazul HEP (879 mm) decît în cazul derivațiilor uzuale (557 mm). Așa cum reiese din tabelul anexat se constată că analizînd situația pe subgrupe defalcate în funcție de mărimea sumei ST, repartizarea cazurilor se face în HEP spre grupele mai mari decît în derivațiile uzuale (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Repartizarea bolnavilor în funcție de suma ST în mm, măsurate pe HEP și ECG-uzuale

Suma ST în mm	Numărul bolnavilor cu suma ST măsurată în mm prin	
	HEP	ECG-uzuale
4—6	0	27
6—8	2	28
8—10	27	14
10—12	14	5
12—14	15	1
14—16	10	—
16—18	3	—
18—20	4	—
Nr. total bolnavi	75	75

S-a făcut calculul abaterilor medii pătratice (S_s). Cu suma ST ale HEP se obține următoarea abatere medie pătratică $S_s = \frac{683}{75} = 3$ mm.

Cu suma ST ale ECG-uzuale se obține $S_s = \frac{1915}{75} = 5$ mm.

Rezultate

Repartizarea cazurilor pe subgrupele defalcate în funcție de mărimea sumei subdenivelărilor ST se face spre grupele cu valori mai

mari în HEP față de ECG-uzuale. Suma subdenivelărilor ST per global este mai mare în HEP (879), față de ECG-uzuale (557). Abaterea medie pătratică este mai mare în cazul ECG-uzuale decât în cazul HEP. Rezultă că metoda HEP permite o evaluare „amplificată” a denivelărilor segmentului ST produse de insuficiența coronariană. Atât această amplificare cât și repartizarea pe grupe de valori ale sumei ST fac ca metoda HEP să ofere date mai semnificative decât ECG-uzuale.

În afară de argumentele de ordin matematic arătate mai sus și care fac o comparație cifrică globală între datele ECG-uzuale și HEP, trebuie atrasă atenția asupra unui alt avantaj al metodei HEP și anume acela că ea permite aprecierea extinderii pe suprafața precordială a zonei în care se proiectează subdenivelarea segmentului ST. Acest aspect, care impietează într-o oarecare măsură asupra raporturilor cantitative globale dintre datele ECG-uzuale și datele HEP, are însă o importanță deosebită din punct de vedere al semnificației clinice.

Concluzii

Luind în considerare aceste rezultate se poate afirma că HEP oferă date cu semnificație electrocardiografică superioară ECG-uzuale, deci implicit informații mai precise asupra stării clinice și substratului anatomopatologic al cardiopatiei ischemice.

Bibliografie

1. Blomquist C. G. și colab.: *Circulation* (1975), 52, suppl. II, 425;
2. Capone R. J., Most A. S., Sydlík P. A.: *Chest* (1975), 1, 1315; 3. Lux R. și colab.: *Circulation* (1974), 50, 4, 233; 4. Madias J. E., Ventkataram K., Hood W. B.: *Circulation* (1975), 52, 799; 5. Madias J. E., Hood W. B.: *Am. Heart J.* (1977), 93, 603; 6. Madias J. E.: *Circulation* (1978), 95, 1, 96;
7. Madias J. E., Hood W. B.: *Electrocardiol. J.* (1978), 11, 97; 8. Maroko P. R. și colab.: *Am. J. Cardiol.* (1972), 29, 223; 9. Merx W. și colab.: *Circulation* (1980), 62, 2, 266; 10. Muller J. E., Maroko P. R., Braunwald E.: *Circulation* (1975), 52, 16; 11. Preda I. și colab.: *Orvosi Hetilap* (1978), 51, 3101; 12. Reese L., Scheidt T., Killip T.: *Circulation* (1973), suppl. IV, 48, 38; 13. Reid P. R., Pelids L. J., Schillingford J. P.: *Brit. Heart J.* (1971), 8131, 1404; 14. Ross J.: *Circulation* (1976), 53, suppl. I, 73; 15. Thompson G., Trayner I.: *Brit. Heart J.* (1976), 38, 1020; 16. Toyama S., Suzuki J., Koyama M.: *J. of Electrocardiology* (1980), 13, 4, 323; 17. Willerson J. T., Sanders A. C.: *Clin. Cardiol.* (1977).

Sosit la redacție: 12 ianuarie 1981.

Ana Bratu, C. Dudea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur

COMPARISON BETWEEN THE ST SUM BY PRECORDIAL ELECTROCARDIOGRAPHIC MAP AND THE USUAL ELECTROCARDIOGRAM IN ISCHAEMIC CARDIOPATHY

In 75 cases of subendocardiac ischaemia the authors recorded the usual electrocardiogram and the precordial electrocardiographic map. In both situations the sum of ST depressions greater than 1 mm was determined. The aim of this

study was to establish whether the precordial electrocardiographic map provides more accurate information about subendocardiac ischaemia than by usual electrocardiograms. Using the method of standard deviations, it has been pointed out that the precordial electrocardiographic map gives data with superior significance to the usual electrocardiogram, and so implicitly, more accurate information about the clinical state and the anatomic-pathological substratum of the disease.

Disciplina de fiziologie (cond.: conf. dr. Gh. Arsenescu, doctor-docent)
din Tirgu-Mureş

VARIAŢIILE TIMPILOR SISTOLICI LA ADULŢI SĂNĂTOŞI IN RAPORT CU VÎRSTA

M. Dandel, Ileana Arsenescu, Luminiţa Lazăr, Monica Toma, Gh. Arsenescu

Utilitatea determinării timpilor sistolici (TS) pentru evaluarea contractilităţii miocardului a rămas şi astăzi încă o problemă controversată (1, 2, 4, 11). Fiind o metodă de explorare neinvazivă simplă, rapidă şi repetabilă ea nu a fost abandonată, cu toate că datele furnizate sînt de cele mai multe ori greu interpretabile şi nu rare ori chiar capabile de a induce în eroare (2, 4). Deşi există o multitudine de factori de care trebuie ţinut cont în delimitarea normalului de patologic, în mod curent, corectarea valorilor măsurate se face după ecuaţiile de regresie ale lui Weissler şi colab. (1963-1968) care includ doar sexul şi frecvenţa cardiacă. O eventuală dependenţă a duratei TS de vîrsta individului a fost mai puţin investigată, deşi deja în 1964 Harrison şi colab. au semnalat o alungire progresivă a PPE o dată cu înaintarea în vîrstă, iar Willems şi colab. (1976) au elaborat chiar şi o formulă de corecţie pentru perioada de ejecţie a ventriculului stîng în care a inclus pe lîngă sex şi frecvenţă cardiacă, presiunea sistolică şi vîrsta individului.

În cadrul unor cercetări mai ample privind valabilitatea TS pentru determinarea performanţei cardiace ne-am propus investigarea acţiunii vîrstei asupra duratelor TS în vederea unei eventuale îmbunătăţiri a valorii lor în decelarea alterării contractilităţii miocardice.

Material şi metodă

Cercetările au fost extinse asupra unui număr total de 100 de adulţi sănătoşi între 20 şi 75 de ani dintre care 50 bărbaţi şi 50 femei. Atît lotul de bărbaţi, cît şi cel de femei a fost alcătuit din 5 grupe a cîte 10 persoane fiecare, cuprinzînd indivizii între 20—29, 30—39, 40—49, 50—59 şi 60—75 de ani. La indivizii aparţinînd celor 5 grupe de vîrstă s-au determinat: sistola electromecanică (QS_2), sistola mecanică (S_1S_2), perioada de preejecţie (PPE), perioada de ejecţie a ventriculului stîng (PEVS), intervalul QS_1 , perioada de contracţie izovolumetrică (PCI), precum şi raporturile PEVS/PPE şi PEVS/PCI. Determinările TS s-au efectuat prin tehnicile obişnuite, descrise în lucrările noastre anterioare (10, 18).

Rezultate

Valorile medii ale duratelor TS pentru cele 5 grupe de vîrstă sînt redade în tabelele nr. 1 și 2:

Tabelul nr. 1

Valorile medii ale TS la femei sănătoase

	Grupe de vîrstă				
	20—29	30—39	40—49	50—59	60—75
QS ₂	0,349±0,010 0,512±0,013	0,359±0,014 0,509±0,010	0,368±0,009 0,528±0,011	0,373±0,034 0,524±0,034	0,378±0,028 0,536±0,020
S ₁ S ₂	0,310±0,012 0,439±0,012	0,317±0,010 0,448±0,024	0,318±0,009 0,445±0,010	0,330±0,036 0,451±0,035	0,341±0,028 0,471±0,025
PEVS	0,293±0,014 0,422±0,013	0,290±0,010 0,411±0,012	0,284±0,018 0,410±0,013	0,289±0,035 0,412±0,030	0,304±0,027 0,433±0,022
PPE	0,056±0,009 0,089±0,009	0,069±0,009 0,102±0,008	0,082±0,014 0,108±0,014	0,084±0,006 0,114±0,006	0,072±0,009 0,103±0,003
PCI	0,017±0,005	0,027±0,008	0,034±0,012	0,041±0,007	0,035±0,008
QS ₁	0,039±0,005 0,062±0,008	0,041±0,008 0,063±0,006	0,050±0,001 0,074±0,006	0,043±0,005 0,068±0,009	0,037±0,010 0,063±0,008
PEVS PPE	5,38±0,99	4,28±0,76	3,58±0,72	3,44±0,69	4,60±1,03
PEVS PCI	19,15±7,12	11,63±3,23	9,43±3,50	7,18±1,01	9,03±2,72

Pentru QS₂, QS₁, S₁S₂, PEVS și PPE sub valorile măsurate pe traseele înregistrate sînt trecute și valorile corectate în funcție de sex și frecvența cardiacă după ecuațiile de regresie obținute de Weissler și colab. (21).

După cum se observă din tabelul nr. 1, duratele medii ale PPE și PCI sînt evident mai scurte la indivizii între 20 și 29 de ani comparativ cu cei care au depășit vîrsta de 40 de ani. În mod corespunzător, valorile medii ale raporturilor PEVS/PPE și PEVS/PCI sînt mult mai mari la indivizii tineri comparativ cu cei de vîrstă medie sau vîrstnici, peste 60 de ani. Comparînd persoanele tinere între 20 și 39 de ani cu cele care au depășit vîrsta de 40 de ani, am constatat că la femei, cu excepția PEVS, toți timpii sistolici suferă modificări semnificative o dată cu înaintarea în vîrstă (tabelul nr. 3).

Rezultate similare au fost obținute și la bărbați unde apare și mai evidentă o alungire progresivă a duratei PPE și PCI de la o decadă de vîrstă la alta (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Valorile medii ale TS la bărbați sănătoși

Timpi sist.	Grupe de vîrstă				
	20—29	30—39	40—49	50—59	60—75
QS ₂	0,372±0,017 0,520±0,014	0,374±0,032 0,515±0,017	0,390±0,031 0,533±0,019	0,412±0,027 0,549±0,013	0,396±0,024 0,533±0,019
S ₁ S ₂	0,312±0,019 0,439±0,015	0,329±0,031 0,442±0,019	0,335±0,032 0,456±0,022	0,345±0,024 0,460±0,013	0,323±0,023 0,446±0,019
PPE	0,077±0,011 0,106±0,009	0,079±0,011 0,105±0,009	0,084±0,008 0,108±0,009	0,097±0,009 0,122±0,009	0,111±0,017 0,138±0,020
PEVS	0,294±0,014 0,413±0,013	0,285±0,029 0,409±0,021	0,306±0,028 0,423±0,020	0,316±0,024 0,425±0,015	0,285±0,029 0,398±0,021
QS ₁	0,059±0,007 0,086±0,010	0,056±0,009 0,084±0,009	0,055±0,006 0,083±0,007	0,064±0,008 0,090±0,009	0,074±0,011 0,100±0,013
PCI	0,018±0,005	0,024±0,010	0,028±0,009	0,030±0,007	0,038±0,014
PEVS/PPE	3,88±0,61	3,91±0,72	3,67±0,78	3,39±0,65	2,63±0,52
PEVS/PCI	17,98±5,18	13,40±3,60	11,80±3,05	11,04±2,12	8,47±2,25

Pentru QS₂, QS₁, S₁S₂, PEVS și PPE, sub valorile măsurate sînt trecute și valorile corecte în funcție de sex și frecvența cardiacă după ecuațiile de regresie obținute de Weissler și colab. (21).

Comparînd indivizii pînă la 40 de ani cu cei care au depășit această vîrstă, ca și în cazul persoanelor de sex feminin, cu excepția duratei PEVS toți ceilalți TS suferă modificări semnificative o dată cu înaintarea în vîrstă (tabelul nr. 3).

După cum se poate observa în tabelul nr. 3, cele mai semnificative modificări după vîrstă de 40 de ani, la ambele sexe, sînt alungirea sistolei electromecanice (QS₂), precum și cea a perioadei de contracție izovolumetrică (PCI) și preejecție (PPE). Perioada de ejecție rămînd practic nemodificată, în timp ce PCI și PPE suferă alungiri semnificative, atrage după sine o reducere semnificativă a raporturilor PEVS/PPE și PEVS/PCI ($p < 0,001$).

La bărbați am putut stabili chiar și existența unei corelații pozitive statistice semnificative ($p < 0,01$) între vîrstă individului și durata PCI respectiv PPE. Tot semnificative ($p < 0,01$) s-au dovedit și corelațiile negative între vîrstă și raportul PEVS/PPE, respectiv vîrstă și raportul PEVS/PCI (tabelul nr. 4). La femei am obținut o corelație pozitivă, semnificativă ($p < 0,01$) între vîrstă și durata PCI, precum și una negativă, tot semnificativă ($p < 0,05$) între vîrstă și raportul PEVS/PCI. Pentru

Tabelul nr. 3

Modificarea duratelor TS după vîrsta de 40 de ani

Timpi sistolici	Sex	Grupe de vîrstă		Semnificația diferentelor
		20—39 ani	40—75 ani	
QS ₁	B	0,513±0,017	0,539±0,020	p<0,001
	F	0,510±0,011	0,529±0,024	p<0,001
S ₁ S ₂	B	0,440±0,017	0,454±0,021	p<0,01
	F	0,444±0,018	0,456±0,028	p<0,05
PEVS	B	0,412±0,017	0,416±0,023	p>0,2
	F	0,416±0,013	0,418±0,025	p>0,2
PPE	B	0,105±0,010	0,122±0,018	p<0,001
	F	0,094±0,016	0,108±0,011	p<0,01
PCI	B	0,020±0,004	0,029±0,011	p<0,001
	F	0,021±0,008	0,037±0,010	p<0,001
QS ₁	B	0,085±0,009	0,090±0,012	p>0,05
	F	0,062±0,007	0,068±0,008	p<0,02
PEVS	B	3,89±0,68	3,26±0,062	p<0,02
	F	4,90±0,93	3,78±0,096	p<0,001
PCI	B	15,96±1,63	10,43±3,21	p<0,001
	F	15,35±1,71	8,55±0,91	p<0,001

Valorile timpilor sistolici QS₁, QS₂, S₁S₂, PPE și PEVS reprezintă cifre corectate conform ecuațiilor de regresie ale lui Weissler și colab. (21).

Tabelul nr. 4

Corelația dintre vîrstă și valorile timpilor sistolici la sănătoși

Timpi sistolici	Sex	Ecuații de regresie	r	p
PCI	B	y = 0,459 x + 6,345	+ 0,99	<0,01
	F	y = 0,477 x + 9,541	+ 0,82	<0,01
PPE	B	y = 0,663 x + 58,161	+ 0,93	<0,01
	F	+ 0,58	>0,05
PEVS/PCI	B	y = 23,793 - 0,262 x	- 0,92	<0,01
	F	y = 22,301 - 0,251 x	- 0,79	<0,01
PEVS/PPE	B	y = 5,171 - 0,035 x	- 0,82	<0,01
	F	- 0,52	>0,05

PPE și raportul PEVS/PPE corelațiile au fost semnificative doar în cazul în care au fost excluse din calcul persoanele care au depășit vîrsta de 65 de ani, deoarece după această vîrstă PPE, contrar celor observate la bărbați, prezenta valori similare celor măsurate la persoane tinere.

În ceea ce privește diferențele dintre valorile TS la cele două sexe, rezultatele obținute nu pledează în favoarea existenței lor deoarece, mai ales la PCI, QS_2 , S_1S_2 și PEVS, valorile medii obținute pentru întregul lot cercetat sînt aproape identice pentru cele două sexe.

Discuții și concluzii

Apariția unor modificări morfofuncționale ale aparatului cardiovascular o dată cu înaintarea în vîrstă este dovedită și unanim acceptată (3, 6, 8). După vîrsta de 40 ani, printr-o alungire progresivă a bazei, cordul se orizontalizează și ia forma caracteristică vîrstelor înaintate, prezentînd în același timp o serie de aspecte macro- și microscopice care îl diferențiază net de cordul indivizilor tineri (5, 6). Modificări degenerative ale pereților arteriali pot fi evidențiate foarte timpuriu, cel mai caracteristic fiind procesul degenerativ de vîrstă al fibrelor elastice (6). S-au pus în evidență și diferențe fiziologice mari în ceea ce privește valoarea coordonatelor spațiale ale vectorilor maximali QRS și ST în raport cu decadele de vîrstă (3, 14). Dintre consecințele funcționale ale unor astfel de modificări, cele mai semnificative ar fi creșterea presiunii telediastolice ventriculare stîngi, scăderea progresivă a debitului sistolic și creșterea presiunii arteriale, iar spre sfîrșitul decadei a șasea se poate evidenția și o reducere a capacității funcționale a inimii (6, 13). Dacă TS reprezintă într-adevăr un indice al contractilității, atunci cel puțin unii dintre ei ar trebui să sufere modificări semnificative cu vîrsta. Într-adevăr, alungirea progresivă cu vîrsta a PCI și PPF pe care am semnalat-o și în lucrările noastre anterioare (10, 18) a fost sesizată și de alți autori (7, 8, 9). Față de observațiile lui *Slodki* și colab. (1969), privind durata mai mare a QS_2 la indivizi pește 70 ani, rezultatele obținute de noi dovedesc o alungire mult mai timpurie a acesui interval prin evidențierea unor diferențe semnificative între durata QS_2 la indivizii pînă la 40 de ani, comparativ cu cei peste 40 de ani. Nu am putut confirma în schimb observațiile lui *Willems* și colab. (19) privind alungirea PEVS o dată cu înaintarea în vîrstă. Astfel, în timp ce autorii menționați au găsit o corelație pozitivă între vîrstă și durata ejecției, la cele 100 de persoane investigate de noi, PEVS nu a prezentat modificări semnificative cu vîrsta. Această lipsă a alungirii PEVS în condițiile unei reduceri progresive a elasticității aortei s-ar putea explica, cel puțin parțial prin scăderea progresivă a debitului sistolic după vîrsta de 40 ani. *Martin* și colab. (12) au găsit o corelație strînsă ($r=0.94$) între modificările PPE și PCI în caz de modificare a contractilității miocardice. Corelația dintre modificările PCI, măsurată de pe traseul poligrafic și denumită din acest motiv „PCI externă“, și cele ale așa zisei „PCI reală“ sau timpul de ascensiune a presiunii, a fost mai puțin strînsă ($r=0.77$). *Talley* și colab. (16) au dovedit că durata PPE este mult scurtată la creșterea contractilității și creșterea volumului enddiastolic al ventriculului stîng, neafectată de creșterea frecvenței cardiace, și ușor prelungită prin creșterea presiunii aortice diastolice. S-a confirmat astfel că PPE poate servi ca un index al contractilității dacă volumul enddiastolic al ventriculului stîng (VS) și presiunea enddiastolică sînt nemodificate. În realitate însă, s-a putut dovedi că pînă și la persoanele sănătoase, o dată cu înaintarea în vîrstă volumul și presiunea enddiastolică a VS suferă o creștere progresivă (6, 8). Corelațiile semnificative între vîrstă și du-

rata PCI respectiv raportul PEVS/PCI, ca și cele dintre vîrstă și PPE respectiv PEVS PPE impun astfel necesitatea de a ține cont de vîrsta individului la delimitarea normalului de patologic, deoarece în caz contrar, acești doi parametri, considerați ca cei mai utili în cadrul TS pentru evaluarea contractilității, își pierd și mai mult din valoarea lor, și așa discutabilă dacă se au în vedere multitudinea de factori de care depind.

Bibliografie

1. Ahmed S. S., Levinson G. E., Schwartz C. J.: *Circulation* (1972), 44, 327; 2. Arsenescu I., Dandel M., Arvay S., Dudea C.: *Revista medicală* (1984) sub tipar; 3. Arsenescu Gh.: *Curs de fiziologie*, vol. II, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1976; 4. Craige E.: *Heart sounds in the heart disease*, E. Braunwald, V. B. Saunders comp., Philadelphia, London, Toronto, 1980, 39; 5. David C., Dumitru M.: *Dispensarizarea populației vîrstnice*, ed. a II-a, București, 1974, 232; 6. Dumitru M.: *Bazele gerontocardiologiei*, Ed. Med. București, 1979; 7. Gephardt W.: *Forum Cardiol.* (1967), 10; 8. Harris W. S.: *Systolic time intervals in the noninvasive assessment of left ventricular performance in man: Cardiac Mechanics*, I. Mirsky, John Wiley & Sons, INC, New York, Sydney, Toronto, 1974, 234; 9. Harrison T. R., Dixon K., Russel R. O., Bidwai P. S., Coleman H. N.: *Amer. Heart J.* (1964), 67, 189; 10. Lazăr T. L.: *Acțiunea vîrstei asupra timpilor sistolici la bărbați sănătoși*, *Lucrare de diplomă*, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1980; 11. Luisada A.: *Amer. Heart J.* (1972), 83, 705; 12. Martin C. E., Shaver J. A., Thompson M. E., Leonard J. J.: *Circulation* (1970), 42, Suppl. III, 121; 13. Schmidt J.: *Landarzt* (1967), 43, 493; 14. Simonson E.: *Amer. J. Cardiol.* (1972), 79, 64; 15. Slodki S. J., Hussain A. T., Luisada A. A.: *J. Amer. Geriatr. Soc.* (1969), 17, 673; 16. Talley R. C., Mayer J. F., McNay J. L.: *Amer. J. Cardiol.* (1971), 27, 384; 17. Tiedt N.: *Herz-Kreislauf-Funktionen*, VEB Vlg. Berlin, 1979, 206; 18. Toma M.: *Limitele fiziologice ale timpilor sistolici la femei*. *Lucrare de diplomă*, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1982; 19. Willems J. L., Roelandt J., DeGeest H., Kesteloot H., Joosens J.: *Circulation* (1970), 42, 37; 20. Weissler A. M., Harris L. C., White G. D.: *J. Appl. Physiol.* (1963), 18, 919; 21. Weissler A. M., Harris W. S., Schoenfeld D. C.: *Circulation* (1968), 37, 149.

Sosit la redacție: 19 noiembrie 1984.

M. Dandel, Ilcana Arsenescu, Luminița Lazăr, Monica Toma, Gh. Arsenescu

EFFECTS OF AGE ON SYSTOLIC TIME INTERVALS IN HEALTHY ADULTS

As part of a more broad study concerning the validity of systolic time intervals as indices of left ventricular performance and contractility, we focused on the importance of age in establishing the limits between normal and pathological for these parameters. Our study has been extended on a total number of 100 healthy adult persons, 50 men and 50 women aged 20—75 years. The studies showed that most of the systolic time intervals vary significantly with age, suggesting the possibility and at the same time the need to correct the measured values not only for the effects of heart rate, but also for those of the persons' age: otherwise the probability of misleading, because of the several factors that affect their duration besides the contractility, is much greater.

LOCUL NIFEDIPINEI ÎN TRATAMENTUL COMBINAT AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

P. Koválszki, Cs. Benedek, Z. Brassai, G. Benedek, S. Cotoi

În peste 50% a cazurilor, hipertensiunea arterială poate fi controlată cu ajutorul monoterapiei — beta-blocanți sau diuretice — sau cu combinația acestor două tipuri de preparate (16). În cazul celorlalți pacienți însă aceste modalități terapeutice nu asigură normalizarea valorilor tensionale ridicate. Acest fenomen este explicabil prin funcționarea a mai multor mecanisme preoare la același bolnav și prin, declanșarea unor mecanisme de contrareglare de monoterapia antihipertensivă (14). Asocierea preparatelor cu efect vasodilatator periferic — ca preparate de „etapa a treia“, realizează controlul adecvat al hipertensiunii arteriale severe, ele neputînd fi aplicate în monoterapie tocmai din cauza efectelor secundare care duc și la instalarea „falsei rezistențe“, cum sînt tahicardia reflexă sau retenția hidrosalină (4).

Primul preparat aplicat în combinație cu beta-blocant și diuretic a fost dihidralazina. Eficacitatea clinică și hemodinamică a acestei triple asocieri a fost atestată și de noi (7). Dihidralazina în doze mai mari și în aplicare îndelungată, deseori, nu e bine tolerată din cauza cefaleei declanșate sau din cauza lupusului iatrogen cauzat (13). Această asociere triplă nu e invariabil eficace (1, 3, 7, 12).

Recent au fost introduse în terapeutică antagoniștii de calciu, care blochează în mod complet și reversibil efectele condiționate de influxul ionilor de calciu în miocard și în musculatura netedă vasculară asupra procesului de cuplare electromecanică, reducînd astfel rezistența vasculară periferică crescută în hipertensiunea arterială (2).

În lucrări anterioare am comunicat observațiile noastre referitoare la efectele hemodinamice acute ale nifedipinei — antagonist de calciu introdus și în terapeutică noastră — cît și cele privind aplicabilitatea ei în tratamentul urgențelor hipertensive (8, 9). Pentru a elucida locul nifedipinei în tratamentul combinat al hipertensiunii arteriale, am întreprins un studiu de farmacologie clinică ale cărui rezultate și concluzii le vom comunica în cele ce urmează.

Material și metode

Studiul se compune din două părți. În prima parte (Studiul A) am urmărit efectele asocierii nifedipinei la o combinație antihipertensivă constînd din beta-blocant (Propranolol) sau alfa-metildopa plus diuretic în hipertensiuni severe și complicate cu insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică la bolnavi internați în staționar. În a doua parte (Studiul B) am studiat comparativ eficacitatea dihidralazinei și nifedipinei în combinație fixă cu propranololul și diuretic la

bolnavi ambulatori la care hipertensiunea nu s-a putut controla cu asocierea dihidralazină—propranolol—diuretic din cauza efectelor secundare ale dihidralazinei administrate în doze zilnice depășind 75 mg/zi.

Toți bolnavii incluși în studiu au fost explorați în vederea încadrării etiologice și stadiale cât și în privința asocierii altor afecțiuni conform recomandărilor OMS în vigoare (16).

Preparatele comerciale aplicate au fost: Propranolol^R tbl. à 40 mg, alfa-metildopa- Dopegyt^R tbl. à 250 mg, dihidralazină-Hipopresol^R tbl. à 25 mg, furosemid-Furantril tbl. à 40 mg și nifedipină-Corinfar^R drg. a 10 mg.

S-a urmărit comportamentul tensiunii arteriale sistolice (TAS), diastolice (TAD) a frecvenței cardiace (FC) și s-a calculat tensiunea arterială medie (TAM) pe baza formulei $TAM = \frac{TAS - TAD}{3} + TAD$ (mmHg). La bolnavii cu insuficiență renală cronică s-a urmărit diureza zilnică și filtratul glomerular cu ajutorul clearance-ului de creatinină endogenă, iar la toți s-a urmărit evoluția simptomelor clinice. Evaluarea statistică s-a efectuat cu ajutorul calculării valorilor medii, a deviațiilor standard și a tendinței de semnificație cu autocontrol (10).

Rezultate și discuții

Studiul A. Lotul de bolnavi se compune din 11 pacienți internați, caracteristicile fiind cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Nr. cazuri: 11; Bărbați: 8; Fem.: 3; Vârsta: între 42—68 de ani		
Etiologie:	— Hipertensiune art. esențială	: 7 cazuri
	— Glomerulonefrită cronică	: 3 ..
	— Glomeruloscleroză diabetică	: 1 caz
Gravitate:	— Stadiul II.	: 4 cazuri
	— Stadiul III.	: 7 ..
Complicații:	— Cardiopatie ischemică	: 2 cazuri
	— Insuficiență renală cronică	: 4 ..
	— Insuficiență cardiacă	: 2 ..
	— Ateroscleroză obliterantă st II.	: 2 ..

Medicația administrată este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Preparatele și dozajele zilnice aplicate

Propranolol ^R (160 mg/zi) + Furosemid ^R (40—120 mg) + Corinfar ^R (30 mg/zi)	6 caz.
Dopegyt ^R (1000 mg/zi) + Furosemid ^R (40—120 mg/zi) + Corinfar ^R (30 mg/zi)	5 caz.

Evoluția tensiunii arteriale medii, a filtratului glomerular (FG) la bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC) este cuprinsă în:

Tabelul nr. 3

	Înainte de asociere cu nifedipină	După asociere cu nifedipină	Semnificație
TAM (mmHg) (lot întreg)	145±12	124±10	p<0,01
TAM (mmHg) lot cu IRC	135±15	120± 8	p<0,02
FG (ml/min)	28± 6	32± 8	NS

Asocierea nifedipinei a fost bine tolerată, starea clinică a pacienților cu cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă s-a ameliorat. Nifedipina posedă un efect coronarodilatator și antianginos, iar prin reducerea post-sarcinii ventriculare stîngi ameliorează cardiodinamica (2). Diureza bolnavilor cu insuficiență renală cronică nu s-a redus, starea lor de asemeni s-a ameliorat, iar semnele clinice ale sindromului de ischemie periferică cronică nu s-a agravat la cei cu ateroscleroză obliterantă. Astfel nifedipina a contribuit la realizarea scăderii tensionale dorite la bolnavii cu hipertensiune severă și complicată, acționînd sinergistic cu alfa-metildopa, propranolol și cu diuretic, fără efecte adverse nedorite, fenomen constat și de alți autori (5, 6, 15).

Studiul B. Lotul se compune din 12 pacienți, caracteristicile fiind cuprinse în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4

Nr. cazuri: 12; Bărbați: 7; Fem.: 5; Vîrsta între 42—60 ani			
Etiologie:	— Hipertensiune art. esențială	:	9 cazuri
	— Glomerulonefrită cronică	:	3 ..
Gravitate:	— Stadiul II.	:	5 cazuri
	— Stadiul III.	:	7 ..

Bolnavii urmăriți abulator au primit în prima fază Propranolol 160 mg/zi, Furosemid 40 mg/zi și Hipopresol 75 mg/zi (3×1 tabl./zi), după cel puțin o lună de observare s-a schimbat Hipopresolul cu Corinfar 30 mg/zi, și s-a urmărit comportamentul tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace ocazionale de repaus, respectiv toleranța și preferința bolnavilor în privința asocierilor aplicate.

Tabelul nr. 5

Comportamentul TAS, TAD și FC sub cele două asocieri

	TAS	TAD	FC
cu Dihidralazină (75 mg/zi)	192±22 mmHg	113±15 mmHg	75±6 bătăi/min.
cu Nifedipină	172±18 mmHg	98±12 mmHg	73±6 bătăi/min.
	p<0,01	p<0,01	NS

Din cei 12 bolnavi la 10 au fost constatate valori tensionale mai joase, la 2 pacienți diferențe între asocierile cu dihidralazină, respectiv nifedipină nu s-au găsit. Din pacienți 9 au preferat asocierea cu nifedipină pe baza toleranței mai bune, iar 3 s-au reintors la asocierea cu dihidralazină.

Constatări similare au fost făcute în privința aplicabilității nifedipinei în combinație cu propranolol și diuretic și de către alți autori (12, 3), care au analizat eficacitatea comparativă a nifedipinei și dihidralazinei fără a compara doze fixe, titrind dozele de nifedipină liber după răspunsul terapeutic. Pe baza experienței lor ei au recomandat schimbarea dihidralazinei cu nifedipină la bolnavii cu tensiune arterială necontrolabilă. Luînd însă în considerare și costul diferit al celor două preparate (cost zilnic de dihidralazină 0,45 lei, nifedipină 7,35 lei), deci făcînd o analiză cost—beneficiu, dihidralazina va rămîne și pentru viitor preparatul vasodilatator de „treapta a treia” cel mai larg aplicat.

Concluzii

1. Nifedipina poate fi aplicată asociată la propranolol, alfa-metildopa și diuretic, asigurînd o scădere tensională mai importantă, fără efecte adverse grave, la bolnavi hipertensivi renali, coronarieni sau cu ischemie periferică cronică.

2. Bolnavii cu insuficiență renală cronică tolerează bine preparatul, diureza și filtratul glomerular nu este redus.

3. Nifedipina ca preparat de etapă a treia are o eficacitate hemodinamică superioară dihidralazinei, fiind și mai bine tolerată de majoritatea bolnavilor.

4. Luînd însă în considerare și raportul de cost—beneficiu, se recomandă schimbarea dihidralazinei cu nifedipină la tratamentul combinat beta—blocant—vasodilatator—diuretic doar în cazurile cu cardiopatie ischemică, intoleranță la dihidralazină sau în cazul ineficienței combinației cu dihidralazină.

Bibliografie

1. Andersen O.: Management of Hypertension, Göteborg, 1977;
2. Dargie H. J.: Brit. Heart. J. (1981), 46, 8;
3. Dean S., Kendall J. M.: Eur. J. Clin. Pharmacol. (1983), 24, 1;
4. Dustan H. P.: Modern Concepts Cardiovasc. Dis. (1976), 45, 97;
5. Guazzi M.: VIII. Eur. Congr. Card. 1980, Abstr. vol., 117;
6. Husted S. E.: Eur. J. Clin. Pharmacol. (1982), 22, 101;
7. Koválszki P., Fórika Gy., Horváth E., Brassai Z.: Publ. Third Congress of the Hungarian Pharmacological Society, Budapest, 1979, Abstr. vol., 50;
8. Koválszki P., Albert I., Borbély F. și colab.: Confătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara, 1983, Abstr. vol., 87;
9. Koválszki P., Benedek G., Cotoi S.: Medicina Internă (1984), 36, 303;
10. László J.: Prelucrarea statistică a datelor experimentale, Tg.-Mureș, 1973;
11. McAreavey și colab.: Brit. Med. J. (1983), 288, 106;
12. Murphy M. B., Scriven A. J.: Brit. Med. J. (1982), 287, 257;
13. Perry H. M.: Primary Cardiol. (1975), 2, 26;
14. Tarazi R. C.: Ann. Intern. Med. (1978), 88, 705;
15. Takekoshi N., Murakami E. și colab.: Jap. Circ. Journ. (1981), 45, 852;
16. *** Arterial hypertension. Report of a WHO expert Committee WHO Tech. Rep. Ser., 1978, 628.

Sosit la redacție: 18 decembrie 1984.

ROLE OF NIFEDIPINE IN THE COMBINED TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

The following trial was made in order to assess the efficacy and safety of Nifedipine as a "third-step" drug in the combined therapy of severe and complicated hypertension.

In 11 patients with complicated and uncontrolled hypertension, Nifedipine was added in daily doses of 30 mg to methyl dopa or propranolol and furosemid. Mean arterial pressure fell from 145 ± 12 mmHg to 124 ± 10 mmHg ($p < 0.01$). In patients with chronic renal failure the fall in blood pressure was not accompanied by the reduction of the glomerular filtration rate or of the diuresis.

In 12 patients the comparative efficacy and acceptability of dihydralazine (75 mg daily) and Nifedipine (30 mg daily) were assessed while being treated with unchanged doses of propranolol (160 mg daily) and furosemid (40 mg daily). The blood pressure levels were significantly lower with Nifedipine ($172 \pm 18 / 98 \pm 12$ mmHg vs $192 \pm 22 / 113 \pm 15$ mmHg, $p < 0.01$), and 9 patients out of 12 preferred Nifedipine instead of dihydralazine because of the better tolerance of this drug.

However, taking into account the cost/benefit ratio of these alternative drug regimens, Nifedipine therapy should be restricted to patients with associated ischaemic heart disease, to those of uncontrolled hypertension or with intolerance to dihydralazine.

Clinica de Pediatrie nr. 1 (cond. conf. dr. I. Muntean, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureş

CERCETĂRI ALE IMUNITĂȚII CELULARE LA SUGARI MALNUTRIȚI

Despina M. Baghiu, I. Muntean, Judith Bérczes

Procesele imunității mediate celular sînt controlate de limfocitele T, care sînt stimulate în urma contactului cu antigenul.

Sub denumirea de răspuns imun celular, sînt grupate mai multe tipuri de reacții imune:

- a) reacțiile de hipersensibilitate întîrziată (induse de diverși agenți infecțioși intracelulari sau substanțe chimice);
- b) reacțiile de eliminare a grefelor și tumorilor;
- c) reacția grefei împotriva gazdei.

Răspunsul imun mediat celular se caracterizează printr-o reacție de transformare blastică urmată de proliferarea limfocitelor.

Aceste procese nu conduc la apariția de celule diferențiate (de tipul plasmocitelor) și nici nu se însoțesc de sinteză de anticorpi; răspunsul proliferativ limfocitar ducînd la eliberarea de limfokine, mediatori moleculari și amplificatori ai acestui răspuns.

Scopul cercetării a fost acela de a vedea implicarea imunității celulare la sugarii malnutriți, fiind cunoscut faptul că răspunsul imunității umorale nu diferă semnificativ la malnutriți față de eutrofici.

Material și metodă

La lotul cercetat s-a explorat imunitatea celulară specifică prin:

1. examene de rutină (numărul limfocitelor; radiografia A-P pentru timus);
2. examene specifice (reacția de hipersensibilitate întârziată — reacția la tuberculină și explorarea limfocitelor T prin testul rozetelor E).

Testul a fost efectuat la Laboratorul de imunologie al Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș. Nu a fost nevoie să selectăm un lot maritor, deoarece Sasu și colab. (1980) în județul nostru și în aceleași condiții de laborator a cercetat aspectele imunității celulare la sugarii entrofici.

Lotul cercetat a cuprins 55 sugari malnutriți, internați în Centrul clinic de distrofici Tirgu-Mureș în perioada 1976—1981. Am selecționat malnutriții „puri” care la data examinării nu prezentau semne de boală infecțioasă acută, ci doar starea de pluricarență specifică.

Subiecții cercetați au întrunit următoarele condiții:

1. vârsta între 3—12 luni;
2. malnutriți de gradul II și III;
3. cu 30 zile înainte de recoltarea singelui, nu au prezentat semne clinice de infecție acută;
4. recoltarea probelor biologice s-a efectuat înainte de începerea tratamentului recuperator.

Tehnica de lucru a cuprins:

1. *Numărarea limfocitelor.* S-a colorat frotiul recoltat din picătură de sînge cu May-Grünwald-Giemsa și s-a exprimat numărul de limfocite în procente față de 100 leucocite. Numărul absolut s-a calculat prin regula de trei simple, avînd numărul total de leucocite.

2. *Radiografia A-P toracică* pentru evaluarea timusului. Am ales această investigație deoarece timusul este locul de elecție pentru specializarea limfocitelor T.

3. *Intradermoreacția la tuberculină* cu 2 u.i. (PPD). Toți sugarii care au fost testați prezentau cicatricea BCG sau un diametru de peste 3 mm albă sîdiefie sau violacee. Prin acest test se pune în evidență starea de hipersensibilitate întârziată.

4. *Explorarea limfocitului T prin testul de rozetare E.* Punerea în evidență a celulelor formatoare de rozete, respectiv eritrocitele de oaiie sînt fixate pe limfocitele T, sub formă de rozete. Această metodă a studiului formării rozetelor E reprezintă și astăzi mijlocul de bază al aprecierii funcției limfocitului T.

Rezultate

55 de sugari malnutriți cu o medie a indicelui ponderal de $0,57 \pm 0,18$ (1 DS) au fost grupați în două loturi:

- lotul I — sugari între 3—6 luni, și
- lotul II — între 7—12 luni.

La lotul I în evaluarea capacității de răspuns mediat celular am constatat: numărul de limfocite/mm³ scăzut față de valorile normale admise în țara noastră, care sînt între 6 800—7 000, iar valorile lotului au fost cuprinse între 1 200—7 000/mm³.

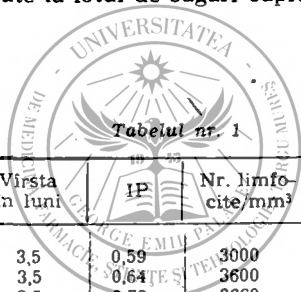
Timusul se vizualizează la toți sugarii lotului prin radiografia A-P toracică. Timusul apare timpuriu în filogenie iar în ontogenie este singurul organ limfoid cu dezvoltare completă la naștere. În structura lobulilor timici se distinge o zonă corticală și una medulară; corticala lobului timic fiind formată dintr-un bogat citoreticul epitelial în ochiurile căruia se găsesc numeroase limfocite T sau timocite.

Prezența umbrei timice evidențiată radiologic nu ne poate informa asupra competenței imunologice.

Intradermoreacția la tuberculină cu 2 u.i. efectuată și citită la 24-48-72 de ore a fost 0 mm la toți sugarii, rezultînd deci un deficit în declanșarea reacției de hipersensibilitate întîrziată.

Limfocitul T l-am pus în evidență prin testul „E” și am constatat valori scăzute comparativ cu valorile normale ale laboratorului de 40—45⁰/₆.

Rezultatele obținute la lotul de sugari cuprins între 3—6 luni rezultă din tabelul nr. 1.



Tabelul nr. 1

Nr. crt.	Monograma	Vîrsta în luni		Nr. limfocite/mm ³	Test E	PPD 2 u.i.	Timus
1.	R.N.	3,5	0,59	3000	30	0 mm	P.
2.	M.I.	3,5	0,64	3600	20	0 mm	P.
3.	U.P.	3,5	0,72	2660	40	0 mm	P.
4.	V.C.	3,5	0,52	1200	30	0 mm	P.
5.	B.M.	3,5	0,59	7020	45	0 mm	P.
6.	P.L.	4	0,57	3720	50	0 mm	P.
7.	C.B.	4	0,57	2720	55	0 mm	P.
8.	B.C.	4	0,66	6384	40	0 mm	P.
9.	D.S.	4	0,65	1690	40	0 mm	P.
10.	M.M.	4	0,64	4960	40	0 mm	P.
11.	P.A.	4	0,67	3720	40	0 mm	P.
12.	O.I.	4	0,59	5100	30	0 mm	P.
13.	D.C.	4	0,53	3910	40	0 mm	P.
14.	B.K.	5	0,67	3835	30	0 mm	P.
15.	P.M.	5	0,73	1788	10	0 mm	P.
16.	G.M.	5	0,54	2660	30	0 mm	P.
17.	L.A.	6	0,77	2872	40	0 mm	P.
18.	B.A.	6	0,59	5520	30	0 mm	P.
19.	D.K.	6	0,53	6496	45	0 mm	P.
20.	G.M.	6	0,59	4275	60	0 mm	P.
21.	S.G.	6	0,50	3280	50	0 mm	P.
M ± 1 DS			0,59 ± 0,16	3971 ± 1582	37,85 ± 11,02		

La lotul cuprins între 7—12 luni rezultatele sînt asemănătoare, fiind de reținut numărul de limfocite sub valorile normale ca și procentajele mai scăzute ale testului „E”, așa cum rezultă din tabelul nr. 2.

Comparînd valorile mediei aritmetice ponderate ± 1 DS a testului „E” la ambele loturi de sugari malnutriți, cu valorile obținute la sugari

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Monograma	Vîrsta în luni	IP	Nr. limfocite/mm ³	Test E	PPD	Timus
1.	B.A.	7	0,40	5200	50	0 mm	P.
2.	B.E.	7	0,64	4100	25	0 mm	P.
3.	B.A.	7	0,48	3100	40	0 mm	P.
4.	N.R.	7	0,68	3600	30	0 mm	P.
5.	M.R.	7,5	0,66	3000	50	0 mm	P.
6.	M.I.	8	0,58	2800	40	0 mm	P.
7.	R.J.	8	0,61	6000	40	0 mm	P.
8.	V.C.	8	0,58	4800	60	0 mm	P.
9.	S.G.	8	0,51	1690	40	0 mm	P.
10.	C.D.	8	0,65	5000	40	0 mm	P.
11.	P.J.	8	0,50	4000	30	0 mm	P.
12.	N.I.	8,5	0,60	3700	40	0 mm	P.
13.	O.G.	9	0,54	3100	50	0 mm	P.
14.	R.L.	9	0,58	5100	45	0 mm	P.
15.	M.A.	9	0,60	5300	40	0 mm	P.
16.	D.A.	9	0,74	6500	40	0 mm	P.
17.	T.D.	9	0,40	4200	30	0 mm	P.
18.	S.A.	9	0,54	3100	40	0 mm	P.
19.	V.G.	9	0,56	4900	45	0 mm	P.
20.	B.B.	9	0,60	5900	30	0 mm	P.
21.	N.T.	9	0,51	3100	50	0 mm	P.
22.	F.A.	9	0,52	5100	30	0 mm	P.
23.	O.C.	9	0,52	6000	35	0 mm	P.
24.	B.K.	10	0,50	6500	25	0 mm	P.
25.	T.G.	10	0,53	7300	50	0 mm	P.
26.	O.I.	10	0,65	4400	30	0 mm	P.
27.	R.O.	10	0,53	3600	35	0 mm	P.
28.	O.L.	10	0,50	3700	40	0 mm	P.
29.	P.P.	10	0,52	3330	20	0 mm	P.
30.	S.I.	11	0,70	3700	40	0 mm	P.
31.	V.M.	11	0,50	5100	40	0 mm	P.
32.	V.M.	11,5	0,50	2800	25	0 mm	P.
33.	O.I.	11,5	0,69	4000	30	0 mm	P.
34.	A.G.	11,7	0,52	4500	30	0 mm	P.
M \pm 1 DS			0,55 \pm 0,20	4261 \pm 1255	39,63 \pm 13,02		

eutrofici în vîrstă de 1—12 luni din județul Mureș (Sasu, 1980), constatăm o scădere a procentajului de formare de rozete a limfocitului T la malnutriți, așa cum rezultă din tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Valori ale testului „E“

Testul „E“		
Sugari eutrofici 1—12 luni jud. Mureș	M±1 DS	46. 8± 2, 1%
Lot malnutriți 3—12 luni I.P. 0,57±0,18	M±1 DS	38,74±12,02%

Discuții

Problema rezistenței scăzute la infecții a sugarului malnutrit a preocupat numeroși autori care au făcut cercetări pe loturi mari de copii mai ales în țările în curs de dezvoltare (țările Americii Latine, India, Africa).

Răspunsul imun mediat umoral pare a nu fi implicat semnificativ, însă răspunsul imun mediat celular este afectat la toți sugarii malnutriți grav.

În malnutriția protein-calorică sînt atrofiate ficatul, splîna, chiar măduva osoasă, țesutul limfoid din care își au originea fagocitele și limfocitele (3,21).

Limfocitele T joacă un rol major în apărarea organismului gazdă contra acțiunii virușilor, micobacteriilor și fungilor (11).

Există numeroase referiri la atrofia timusului (1, 14, 21, 23), care demonstrează experimental pe șobolani atrofia timusului, dar explică scăderea capacității funcției imune a timusului prin acțiunea imunosupresoare a cortizonului asupra funcției imunologice. Extrapolînd datele în patologia malnutritului, explică deficitul imun celular prin activitatea imunosupresoare a cortizonului, care este crescut la copiii malnutriți, independent de aportul nutrițional.

Amigdalele, splina, limfocitele circulante, sînt reduse la copiii malnutriți (5, 6, 23). Investigațiile imunologice pentru punerea în evidență a limfocitului T privind răspunsul imun celular s-au efectuat prin testul rozetelor E, care a fost găsit scăzut la copiii malnutriți, de majoritatea autorilor (4, 6, 8, 9, 13, 17).

Din cercetările noastre reiese un deficit al imunității mediat celular prin scăderea numărului de limfocite circulante și prin capacitatea de rozetare a limfocitului T scăzută; 74,54% din sugarii malnutriți cerțați au prezentat valori scăzute ale testului „E“.

În malnutriția protein-calorică această scădere a limfocitului T este uneori tranzitorie; ea revenind la normal după ce sugarul malnutrit recuperează starea de pluricarență (2,16).

Este deprimat sau chiar absent răspunsul cutanat al reacției de hipersensibilitate întîrziată, evidențiat la tuberculină, urmînd vaccinului BCG (2,3,7,9). Absența răspunsului cutanat l-am constatat și noi la lotul cercetat.

Deficiența de proteine și fier se pare că deprimă în mod special imunitatea celulară (12, 18, 24). Rolul transferinei în imunitatea celulară este deja demonstrat (17,18).

Creșterea susceptibilității la tuberculoză, moniliază, herpes simplu,

varicelă, rujeolă la copiii malnutriți, se datorește răspunsului imun mediat celular diminuat, ceea ce face ca aceste infecții să aibă o evoluție severă și o mortalitate crescută.

În malnutriția protein-calorică severă pot fi deficiențe de vitamine, minerale (15), care pot și ele contribui la deprimarea răspunsului mediat celular.

În concluzie putem afirma că imunologic, malnutritul prezintă o deficiență secundară, indusă probabil prin carența de proteine, fier și alți factori, încă nu perfect dovediți.

În cadrul sitsemului imunitar, există la sugarul malnutrit, în funcțiile limfocitelor T deficiență, care explică (cel puțin parțial) numărul mai crescut de infecții la acești copii.

Bibliografie

1. Adlard B.P.T., Hamid J., Labeledez R., Farlane N.M.: *Pediatric Research* (1973), 7, 11, 883;
2. Baghiu D., Munteanu I.: Sesiunea anuală științifică a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș, 28 III 1981;
3. Brown E.: *Pediat. Cl. N. Amer.* (1977), 24, 241;
4. Carney J. M., Warner M. S., Borut T., Byrne W., Ament M.: *Amer. J. Dis. Child.* (1980), 134, 824;
5. Chandra R. K.: *J. of. Ped.* (1972), 81, 1194;
6. Chandra R. K.: *Brit. Med. J.* (1974), 3, 608;
7. Chandra R. K., Saraya A. W.: *J. Pediatr.* (1975), 86, 899;
8. Chandra R. K.: *Acta. Pediatr. Scand.* (1979), 68, 841;
9. Das M.: *Amer. J. Chil. Nutr.* (1977), 30, 1944;
10. David G. Jose, Good R. A.: *Lancet* (1972), 1, 314;
11. Edelman R.: *Lancet* (1973), 1, 509;
12. Fondu P.: *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* (1977), 18, 5;
13. Ford G. W. și colab.: *J. Med.* (1976), 6, 321;
14. Geormăneanu M., Gheorghina J.: *Pediatria* (1975), 4, 289;
15. Hamidge Michael K.: *Pediat. Cl. N. Amer.* (1977), 24, 1, 95;
16. Heresi G., Chandra R. K.: *J. Nutr.* (1980), 110, 1888;
17. Khadroui S. și colab.: *Arch. Franc. Pediatr.* (1977), 34, 143;
18. Kulapongs P., Vithayalai V., Suskind R.: *Lancet* (1974), 2, 689;
19. Lloyd A. V. C.: *Brit. Med. J.* (1968), 3, 529;
20. Mesrobianu I., Berceanu St.: *Imunologie. Imunochimie. Imunopatologie*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1975;
21. Nagy V.: Teză de doctorat, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1970;
22. Sasu P., Bérczes I.: *Comunicare la Sesiunea anuală științifică a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș*, 9 IV 1980;
23. Smythe P. M. și colab.: *Lancet* (1971), 2, 30;
24. Strauss R. G.: *Amer. J. Cl. Nutr.* (1978), 31, 660.

Sosit la redacție: 11 octombrie 1984.

Despina M. Baghiu, I. Muntean, Judit Bérczes

RESEARCHES ON CELLULAR IMMUNITY IN MALNOURISHED INFANTS

In a group of 55 malnourished infants, the immune cellular response has been investigated through special tests. This group included infants of 3-12 months old, not having suffered from any intercurrent affections a month before, and having a weight index of 0.57 ± 0.18 (1 D.S.).

For these infants lymphocyte count, thymus radiography, tuberculin test and rosette-forming test were made.

The test of rosettes E showed a lower percentage in the malnourished ($38.74^0 \pm 12.02$) as compared with the eutrophic infants ($46.8^0 \pm 2.1$).

The authors conclude that in the immune system of the malnourished infant there is a deficiency in the functions of T lymphocytes, which (at least partially) explains the higher number of infections in these children.

A KLÓRDELAZIN-TROPEOLIN OO RENDSZER FIZIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATA

Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária, Ristea Ion

Az alkaloidák valamint más szerves bázisok savas vagy amfoter jellegű szinezékekkel lipoidoldékony vegyületeket képeznek. A képződött vegyületek savas közegben kirázhatók szerves oldószerrel, míg a szinezék, illetve a szerves bázis a vizes fázisban marad. A vegyület bontása után a festékanyag — és ezáltal a bázikus komponens is — spektrofotometriásan mennyiségileg mérhető. A módszer rendkívül érzékeny (0,3 ml), ezért mikromennyiségek meghatározására is alkalmas.

E mennyiségi meghatározások optimális feltételeit esetenként megállapították, viszont a keletkező vegyületek természetét tisztázó egységes magyarázat nincs. A kölcsönhatások eredményeként képződő termékeket a szerzők többsége (1,2) komplexeknek nevezi, mások viszont addíciós vegyületeknek (2) vagy adduktumoknak (3).

Higuchi és munkatársai (4), Colichman (2), illetve Brandtström és Gustavii (5) ionpárokról beszél, azaz különböző töltésű ionok asszociátumáról, amelyek coulomb erővel vagy más kölcsönhatásokkal kapcsolódnak egymáshoz (2).

Ezzel szemben Thomis és Kotianis (2) a savas festék és szerves bázis között képződő szerves só elméletét fogadja el, amely vízben nehezen, kloroformban jól oldódik. Ezt a véleményt erősítik meg Divitia és Biles (2) kísérletei, amelyekben az aminok tropeolátjainak olvadáspontját a sókra jellemzően magas értékűnek találták.

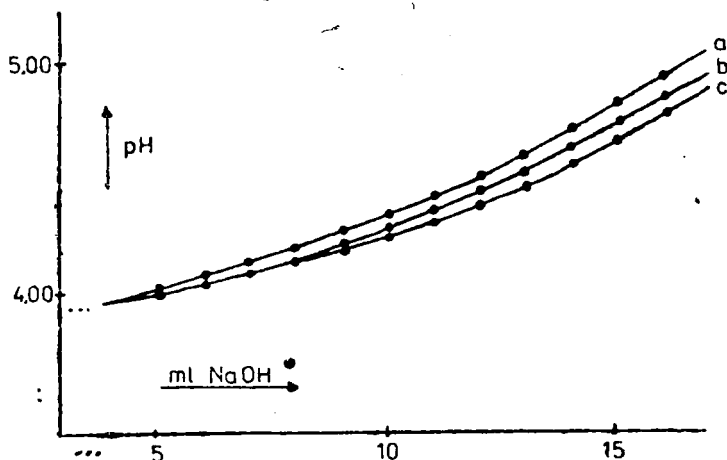
Más szerzők (1, 2, 5) hasonló összetételű sók disszociációs és polimerizációs állandóit, valamint vezetőképességét határozták meg, és megállapították, hogy a keletkezett vegyületek kevéssé vagy egyáltalán nem disszociálnak.

Az NMR és IR spektrumok vizsgálatából Koch és Doyle (6) a keletkezett ionpárok só jellegére utaló következtetéseket vontak le.

Ezeknek az irodalmi adatoknak az ismeretében vállalkoztunk a tropeolin OO—klórdelazin rendszer fizikai-kémiai vizsgálatára.

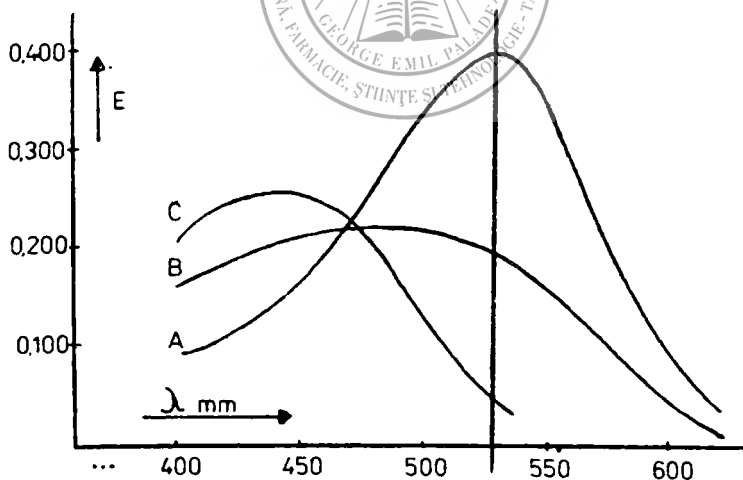
A lépcsőzetes komplexképződés elméletének megfelelően (7) 1:1 arányban sósavat tartalmazó 1.10^{-4} M koncentrációjú tropeolin OO oldatot titráltunk azonos molaritású NaOH oldattal (1. ábra a görbe). A sósavat a kiinduló pH érték csökkentésére adtuk az oldathoz. Az azonos összetételű tropeolin OO oldat titrálását megisméltük klórdelazin klórhidrát jelenlétében. A keverési arány 10 tropeolin: 1 klórdelazin (1. ábra b. görbe), illetve 15 tropeolin: 1 klórdelazin (1. ábra c. görbe) volt.

A keletkezett vegyületek képződési állandóinak a kiszámításához szükséges a ligandum, vagyis a tropeolin OO protonálódási állandója. A protonálódási állandó meghatározására spektrofotometriás módszert alkalmaztunk (2. ábra). Felvettük az abszorpciós spektrumát a tropeolin



1. ábra: 25 ml vizes tropeolin OO, illetve tropeolin OO—klórdeazin oldat pH változása 1.10⁻⁴ M NaOH hozzáadására. Az oldatok összetétele:
 a. görbe: 1.10⁻⁴ M tropeolin OO+1.10⁻⁴ M HCl
 b. görbe: 1.10⁻⁴ M tropeolin OO+1.10⁻⁴ M HCl+1.10⁻⁵ M klórdeazin
 c. görbe: 1.10⁻⁴ M tropeolin OO+1.10⁻⁴ M HCl+0,66.10⁻⁵ M klórdeazin

OO protonált formájának (2. ábra A. görbe), a protonátlan formának (2. ábra C. görbe) és annak az oldatnak, amelyben a protonált és nem protonált forma (2. ábra B. görbe) egyaránt mérhető mennyiségben van jelen.



2 ábra: A tropeolin OO adszorpciós spektruma
 A. protonált állapotban (pH 1,04)
 B. részlegesen protonált állapotban (pH 1,65)
 C. protonátlan állapotban (pH 3,47)

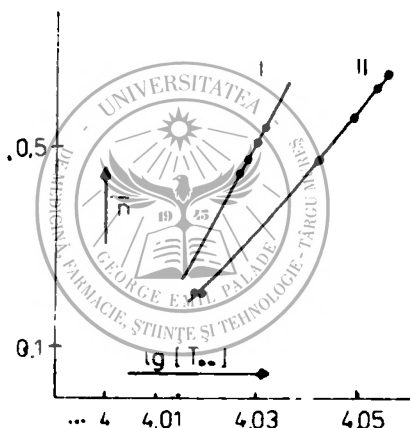
Az abszorpciós spektrumok szolgáltatja adatokból. — az irodalomban ismertett eljárás (7) segítségével — megkaptuk a tropeolin OO protonálódási állandóját:

$$k_1 = 0,346 \cdot 10^3$$

Ennek az állandónak a birtokában, valamint a fenti titrálási görbék (1. ábra) adatainak a segítségével kiszámítottuk a szabad ligandum koncentrációkat a különböző pH értékeken. A kölcsönhatás eredményeként keletkező vegyület képződési állandójának meghatározására grafikusán ábrázoltuk az átlagos ligandumszámot (\bar{n}) a szabad ligandum koncentráció negatív logaritmusának függvényében ($-\log T_{\infty}$). A 3. ábrán feltüntetett képződési görbékből $\bar{n} = 0,5$ értéknél közvetlenül leolvasható a klórdelazin-tropeolát képződési állandójának logaritmusa. Az 1:1 molarányú vegyület képződési állandójának a kísérletekből számított középarányosa:

$$K_1 = 1,094 \cdot 10^4$$

A klórdelazin-tropeolát só képződésének az optimális pH-ja 4 és 5



3. ábra: A tropeolin OO—klórdelazin rendszer képződési görbéi a Bjerrum-módszerrel számolva

- I. 10 tropeolin OO:1 klórdelazin
- II. 15 tropeolin OO:1 klórdelazin

között van, a tropeolin OO $1.10 \cdot 10^{-4}$ M oldatának pH-ja viszont 5 felett, ezért potenciometriásan Jobb módszerével a kölcsönhatást nem tudtuk kimutatni.

A Bjerrum-elmélet alapján nyert adatok ellenőrzésére egy extrakciós módszert alkalmaztunk. A folytonos variációk módszere alapján (8,9) keverékeket készítettünk a tropeolin OO-ból és a klórdelazinnal és mind-egyik próbát kiráztuk kloroformmal azonos mennyiségű acetát puffer oldat jelenlétében (4,5 pH). A keletkezett, gyengén sárga klórdelazin-tropeolát lipoidoldékonysága következtében kvantitatívan áttolódott a szerves fázisba. Ezt a kloroformos fázist $H_2SO_4:CH_3OH$ (1:49) oldattal megsavanyítottuk. A keletkezett szerves só elbomlott és megjelent a tro-

peolin OO jellegzetes színe, amelynek intenzitása egyenesen arányos a só formájában kivont szerves bázis mennyiségével.

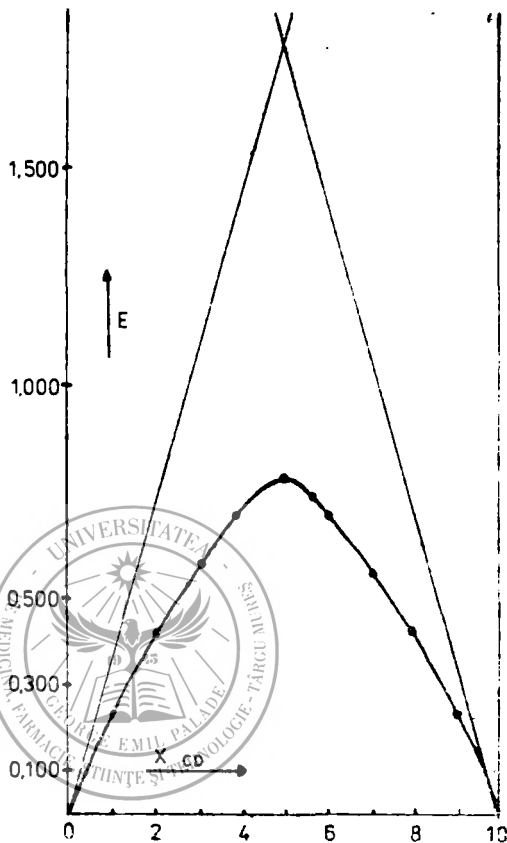
A 4. ábrán a leolvasott extinkció értékeket a keverék moltörtjének függvényében ábrázoltuk. A leolvasható képződési arány 1:1. Ennek a görbének az adataiból is kiszámítottuk a képződési állandót:

$$K_1 = 3,313 \cdot 10^4$$

A kiértékelés során elkövethető hiba annál nagyobb, minél élesebb a görbe csúcsa, ezért az eredmények további ellenőrzése céljából egy másik extrakciós-spektrofotometriás módszert is alkalmaztunk (7).

Elkészítettünk egy azonos térfogatú oldatsorozatot, amelyben azonos mennyiségű klórdelazin mellett a tropeolin OO növekvő mennyisége található, majd mindegyik próbát kiráztuk kloroformmal acetát puffer jelenlétében. A leválasztott kloroformos részeket kénsavas metanollal (1:49) megszavanyítottuk, majd az oldatok extinkciót Spekolon 530 nm hullámhosszon 1 cm mérőfóliában olvastuk le. Az 5. ábrán látható kalibrációs görbe segítségével a leolvasott extinkciókból meghatároztuk a tropeolát ionok koncentrációját, amely 1:1 képződési arány esetén megegyezik a klórdelazin-tropeolát koncentrációjával. Az így nyert adatok segítségével a továbbiakban kiszámítottuk a klórdelazin (központi ion) megszlási hányadosát és a tropeolin OO koncentrációját a vizes fázisban (szabad ligandum).

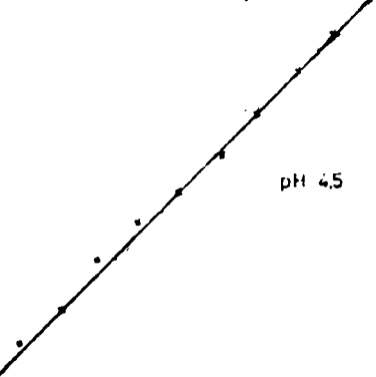
A klórdelazin megszlási hányadosát a vizes fázisban talált tropeolin koncentrációjának függvényében ábrázoltuk (6. ábra). A görbéről leolvasható, hogy a szabad ligandum koncentráció növekedésével a megszlási



4. ábra: Az extinkció változása a moltört függvényében a tropelin OO—klórdelazin rendszerben a folytonos variáció elve alapján.

530 nm hullámhosszon 1 cm mérőfóliában olvastuk le. Az 5. ábrán látható kalibrációs görbe segítségével a leolvasott extinkciókból meghatároztuk a tropeolát ionok koncentrációját, amely 1:1 képződési arány esetén megegyezik a klórdelazin-tropeolát koncentrációjával. Az így nyert adatok segítségével a továbbiakban kiszámítottuk a klórdelazin (központi ion) megszlási hányadosát és a tropeolin OO koncentrációját a vizes fázisban (szabad ligandum).

A klórdelazin megszlási hányadosát a vizes fázisban talált tropeolin koncentrációjának függvényében ábrázoltuk (6. ábra). A görbéről leolvasható, hogy a szabad ligandum koncentráció növekedésével a megszlási



pH 4.5

CMg



hányados egy határértékhez tart. Ismeretes, hogy 1:1 arányú kölcsönhatás esetén a képződési állandó a 0,5 mólfratt értékénél leolvasott szabad ligandum koncentráció fordított értékével egyenlő, tehát $K_1=3,24 \cdot 10^4$.

Következtetések

1. A tropeolin OO kevésbé disszociáló só képződése közben reagál a klórdelazin klórhidráttal, 4—5 pH között 1:1 molarányban, amely kvantitativon kivonható kloroformmal.

2. A klórdelazin és tropeolin kölcsönhatás eredményeként keletkező vegyület képződési állandójának értéke különböző módszerekkel meghatározva jó egyezést mutat: az állandó értékének nagyságrendje minden esetben 10^4 .

3. A képződési arányra, valamint a keletkező vegyület stabilitására vonatkozó eredmények alapjául szolgálnak a klórdelazin mennyiségi meghatározására kidolgozott spektrofotometriás módszernek.

Irodalom:

1. Persson B. A., Schill G.: *Ann. pharmac. suecica* (1966), 3, 281;
2. Graf E., Rönberg W.: *Die Pharmazie* (1970), 10, 608;
3. Zarnack J., Pfeifer S.: *Pharmazie* (1964), 19, 11;
4. Higuchi T. és mtsai.: *J. pharm. Sci.* (1969), 58, 661;
5. Brändström A., Gustavii K.: *Acta chem. scand.* (1969), 23, 1215;
6. Koch S. A., Doyle Th. D.: *Analytic. Chem.* (1967), 39, 1273;
7. Inczedy J.: *Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 92, 125, 144;
8. Luca C., Enea O.: *Determinarea constantelor analitice*, Ed. Did. și Ped. București, 1971, 55, 73.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984. január 31.

Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay

PHYSICO-CHEMICAL STUDY ON THE INTERACTION OF CERTAIN PHENOTHIAZINE DERIVATIVES WITH TROPAEOLIN OO

Studying the mixtures of tropaeolin OO and chlorderazine in order to elaborate a spectrophotometrical method of assaying, the authors proposed to follow up the interaction of the two components potentiometrically, conductometrically and spectrophotometrically. Applying the method of gradual formation of the compounds of tropaeolin OO with chlorderazine in various ratios of mixing, they pointed out the formation of a compound in the molar ratio 1:1 with the mean formation constant:

$$K_1 = 1.095 \cdot 10^4$$

Since the optimal pH of the formation of this compound is 4 and 5, and the solution of tropaeolin OO has pH over 5, potentiometrically and conductometrically they could not reveal the interaction by Job's method.

To check the obtained data according to Bjerrum's theory, they used an extractive-spectrophotometric method. The findings of the assays through the extractive method agree with those mentioned above. The molar ratio of the combination between tropaeolin OO and chlorderazine at pH 4.5 is 1:1, and the formation constant of the compound obtained:

$$K_1 = 3.25 \cdot 10^4$$

DOZAREA FLUOROMETRICĂ ŞI SPECTROFOTOMETRICĂ A UMBELIFERONEI IZOLATE DIN RĂDĂCINA DE ANGELICA ARCHANGELICA L.

Iona Kiss, G. Rácz

Specia *Angelica archangelica* L., monument al naturii în țara noastră, se evidențiază pe lângă uleiul volatil și prin conținutul relativ ridicat în cumarine și furocumarine (2—5). Umbeliferona — unul dintre reprezentanții acestor compuși — asigură efectul antinociviv al rădăcinii de angelica (7). În literatura de specialitate sînt unele controverse în privința conținutului rădăcinii în umbeliferonă, scopul nostru fiind elaborarea unei metode de izolare a acestui compus. Derivații cumarinici prezintă o fluorescență caracteristică și în soluție alcoolică neutră (1, 6), pe baza acestei proprietăți am studiat posibilitatea de dozare a umbeliferonei.

Metodă și discuții

Din rădăcinile uscate de angelică de doi ani, s-a efectuat o extracție conform tehnicii de mai jos:

50 g rădăcină uscată mărunțită (II) se tratează cu 100 ml apă fierbinte, și se lasă în repaus la temperatura camerei timp de o oră, apoi se filtrează și se repetă extracția cu încă un volum de 50 ml apă fierbinte în condițiile amintite. Filtratele apoase reunite (F₁) se extrag de trei ori cu câte 150 ml acetat de etil. Frația de acetat de etil (F₂) rezultată în volum de cca 450 ml se concentrează la un volum de cca 100 ml și apoi se extrage de trei ori cu câte 100 ml soluție de NaHCO₃ 5%. Frația de extract etil acetic rămasă după tratarea cu NaHCO₃ 5% (F₃) se mai spală de câteva ori cu cantități mici de apă distilată, apoi se concentrează în vid (aparatură Rotavapor).

Se obține un reziduu de culoare galben-brun cu miros caracteristic în cantitate de 0,195 g (0,39%).

Aceste operații de separare sînt redete în schema nr. 1. Reziduu obținut se dizolvă în 10 ml apă distilată, soluția rezultată prezintă o fluorescență intens albastră și servește pentru dozări fluorometrice respectiv înregistrări în UV. Izolarea umbeliferonei din această soluție se realizează prin metoda cromatografiei preparative în strat subțire, aplicînd cantități între 0,08—0,10 ml. Condițiile de lucru sînt redete în schema nr. 1. Spotul cu valoare R_f și fluorescență caracteristică etalonului de umbeliferonă, după delimitare se îndepărtează și se agită cu 10 ml ames-

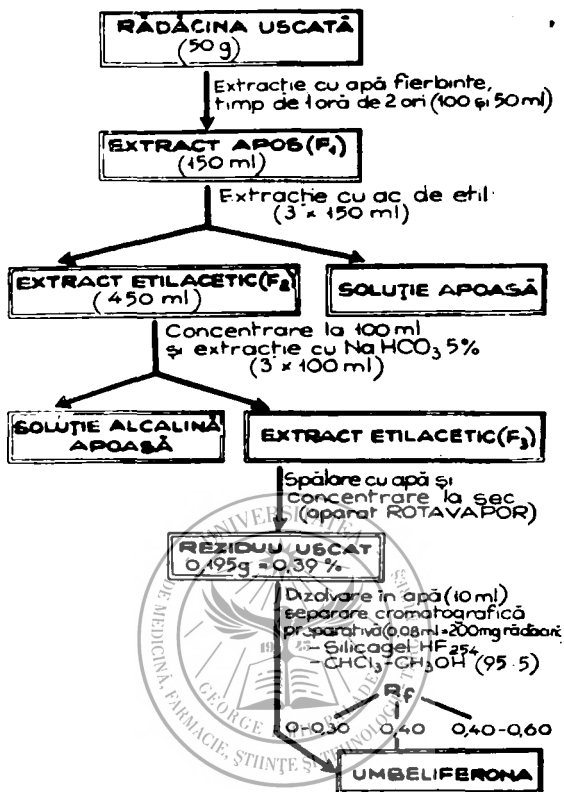


Fig. nr. 1: Operațiunile efectuate în vederea izolării umbeliferonului

tec etanol 96°-acetonă (1:1). Extracția se mai repetă de patru ori cu câte 10 ml amestec amintit. Cantitatea minimă de silicagel extrasă, se îndepărtează prin filtrări repetate.

a. Determinarea fluorometrică

Filtratele se completează la 50 ml, pipetind din acestea pentru dozați câte 5 ml care apoi se diluează la 25 ml cu amestecul de etanol 96° — acetonă (1:1). Fluorescența albastră se determină față de proba martor (amestecul de solvent), la spectrofotometrul SPEKOL cu dispozitiv de fluorometrie FK și amplificator suplimentar. Conținutul rădăcinii în umbeliferonă se determină pe baza curbei de calibrare, obținută pentru o serie de concentrații etalon (0,2—4,0 μg/8 ml). Curba de etalonare este redată în figura nr. 2. Fixarea arbitrară a fluorescenței maxime (T=100%)

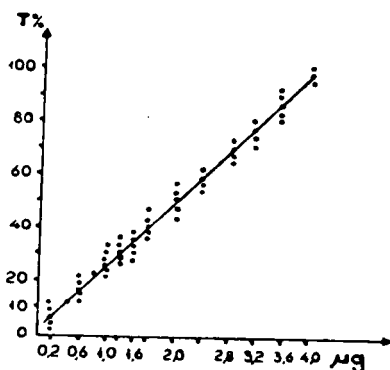


Fig. nr. 2: Curba de calibrare a umbeliferonii dozată fluorometric

se face la concentrație de 4 μg/8 ml. Rezultatele acestor determinări sînt redate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Rezultatele dozării umbeliferonii prin metoda fluorometrică

Cantitatea de umbeliferonă (μg)	Fluorescența T ₀ %	Ecuatia dreptei de calibrare
0.2	5	$b = 24.30$ $s_b = \pm 0.314$ $a = 1.40$ $s_a = \pm 0.727$ $s_{0.1} = \pm 1.264$ $r = 0.999$ $y = (24.30 \pm 0.314)x + (1.40 \pm 0.727)$
0.6	16	
1.0	25	
1.2	30	
1.4	37	
1.6	40	
2.0	52	
2.4	60	
2.8	70	
3.2	78	
3.6	87	
4.0	100	

b. Determinarea spectrofotometrică

În scopul dozării spectrofotometrice a umbeliferonii izolate, se înregistrează spectrul unei soluții etalon de umbeliferonă de concentrație de 1 mg⁰/₀, între 200—350 nm. Dintre cele cinci maxime de absorbție (figura nr. 3), în scopul evaluărilor cantitative, înregistrările se efectuează la 325 nm. Curba de etalonare, redată în figura nr. 4 servește pentru determinarea acestui compus din rădăcina de angelica.

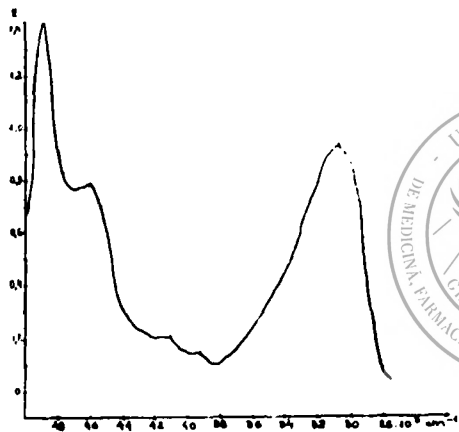


Fig. nr. 3: Spectrul de observație în UV al umbeliferonei

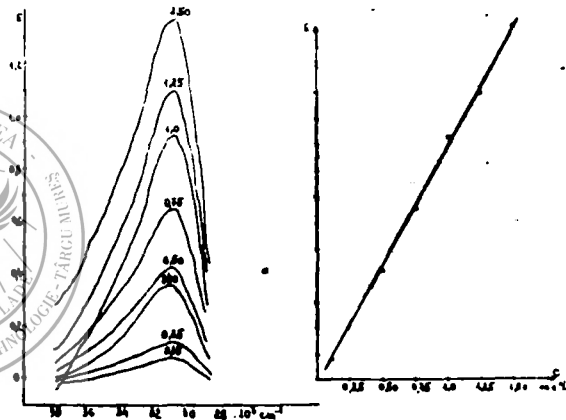


Fig. nr. 4: Spectrele de absorbție ale seriei etalon de umbeliferonă

Concluzii

1. Metoda fluorometrică de dozare elaborată are o sensibilitate mare ($0,2 \mu\text{g}/8 \text{ ml}$) și o reproductibilitate bună, putînd fi combinată cu separările cromatografice a substanței de dozat. Coeficientul de corelație a dreptei de calibrare este excelentă ($r = 0,999$), iar eroarea seriei de determinări $s_0 = \pm 1,264$.

2. Înregistrările spectrofotometrice în domeniul UV la lungimea de undă de 325 nm , asigură o dozare mai ușor realizabilă, metoda prezintă însă o sensibilitate mai mică ($8 \mu\text{g}/8 \text{ ml}$).

3. Conținutul în umbeliferonă determinată de noi în rădăcina uscată de doi ani este de 18 , respectiv $20 \text{ mg}\%$.

Bibliografie

1. *Calabrio C., Curo Paola*: *Essenze Deriv. Agrum.* (1975), 45, 3/4, 246 ref. C.A. (1976), 85, 130355 k; 2. *Carbonnier J., Patianoff O., Molho D.*: vol. de rezumate: 2^{eme} Symposium International sur les Umbellifères; Contributions Pluridisciplinaires a la Systématique, Perpignan, 1977, 535; 3. *Carbonnier J., Molho D.*: *Planta Medica* (1982), 44, 3, 162; 4. *Frohne D., Jensen U.*: *Systematik der Pflanzenreiches unter besonderer Berücksichtigung chemischer Merkmale und pflanzlicher Drogen*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1975, 177; 5. *Heywood V. H.*: *Biology and chemistry of the Umbelliferae*, Published Linnean Society, Academic Press, London, 1971, 385; 6. *Than Henry S. I., Ritschel Wolfgang A., Sanders Phyllis A. J.*: *Pharm. Sci.* (1976), 65, 1, 30; 7. *Tanaka S., Ikeshiro Y., Tabata M., Konoshima N.*: *Arzneim. Forsch.* (1977), 27, 11, 2039.

Sosit la redacție: 14 mai, 1984

Ilona Kiss, G. Rácz

FLUORMETRICAL AND SPECTROPHOTOMETRICAL ASSAY OF UMBELLIFERONE ISOLATED FROM THE ROOT OF ANGELICA ARCHANGELICA L.

Our method consists in separating umbelliferone from aqueous extractive solution by preparative thin-layer chromatography, after which the isolated compound is assayed according to absorption or fluorescence in UV.

The fluorometrical assays are carried out at a radiation of excitation (mercury vapour lamp) = 366 nm . The method can be easily reproduced and it has great sensitivity ($0,2 \mu\text{g}/8 \text{ ml}$).

The spectrophotometrical recordings are made at 325 nm . The umbelliferone content of the angelica root determined through the two methods is $18 \text{ mg}\%$; and $20 \text{ mg}\%$, respectively.

CERCETAREA LEGĂTURII DINTRE RAPORTUL DE TIOL/DISULFURA DIN NUCLEOZOMI ȘI ACTIVITATEA GENETICĂ CELULARĂ. IV. COMPOZIȚIA CHIMICĂ A SUBUNITĂȚILOR DIN CROMATINA DE FICAT DE ȘOARECI

V. A. Blazsek

În cadrul cercetărilor anterioare (1, 2, 3) s-a urmărit prepararea subunităților de cromatină din ficat de șoareci și din celulele tumorale ascitice Ehrlich (TAE), precum și purificarea lor prin cromatografia pe coloană de agaroză. Pe această cale s-a reușit separarea fracțiunilor subcromozomiale cu raportul de absorbție specific la nucleozomi.

Lucrarea de față este continuarea preocupărilor noastre anterioare legate de unele aspecte moleculare ale activității genetice celulare și pentru aceasta ne-am propus să urmărim compoziția chimică a subunităților din cromatina de ficat de șoareci.

Material și metodă

Prepararea cromatinei normale din ficatul de șoareci și purificarea ei printr-o metodă cromatografică pe gel de agaroză s-a făcut după tehnica descrisă în lucrările anterioare (2, 3).

Dozarea compoziției de cromatină fracționată. Raportul de proteină/ADN nucleozomal s-a calculat cu ajutorul formulei generale propuse de Tuan și Bonner (4):

$$\text{Conținutul proteic în g/g} = \frac{E_{230}^{\text{DNH}} \cdot E_{230}^{\text{H}^{10\%}}}{30,99 \cdot E_{230}^{\text{H}^{10\%}}} \cdot \frac{A_{230}^{\text{DNH}}}{A_{230}^{\text{DNI}}} \cdot \frac{A_{230}^{\text{ADN}}}{A_{230}^{\text{ADN}}}$$

unde

$E_{260}^{\text{DNI}} = 6650$ Această valoare a fost calculată pe baza absorbției DNH sintetică (artificială), preparată de noi din histona totală și ADN din ficat de șoareci, raportul H/ADN = 1,08.

$E_{230}^{\text{H}^{10\%}} = 42,5$ (5)

$\frac{A_{230}^{\text{ADN}}}{A_{260}^{\text{ADN}}} = 0,37$ Această valoare a fost calculată pe baza absorbției de ADN, preparat de noi din ficat de șoareci.

Dozarea grupărilor SH actual-neaccesibil s-a făcut cu reactivul DTNB în uree 4,0 M după metoda Ellman (5), modificată de noi (6) și adaptată la condițiile prezente de lucru:

Amestecul de reacție a conținut 1,0 ml soluție de nucleozom, 0,25 ml tampon fosfați ($u = 0,4$) pH 7,0, 0,1 ml EDTA (50 mM) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$), 1,3 ml soluție de uree (9,22 M) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$), 0,35 ml tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$) și 0,02 ml soluție de DTNB (10 mM) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$). După o

incubație de 15 min. la temperatura camerei, absorbanta soluției s-a măsurat la 412 nm față de martor lipsit de nucleozomi.

Dozarea grupărilor SH s-a făcut și în absența ureei (SH-actual accesibil).

Dozarea grupărilor SH (total) s-a făcut prin folosirea borohidridei de sodiu ca agent reducător după metoda Cavallini (7), modificată de noi (6) și adaptată la condițiile prezente de lucru:

Amestecul de reacție a conținut 1,0 ml soluție de nucleozom, 0,25 ml tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,4$), 0,15 ml EDTA (50 mM) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$), 1,95 ml soluție de uree (9,22 M) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$), 0,3 ml NaBH_4 (5%). După o incubație de 30 min. la 40°C, reacția s-a oprit printr-un adaos de 0,1 ml HCl 5 N. Amestecul s-a incubat din nou la 40°C timp de 10 min., după ce acidul clorhidric a fost neutralizat printr-un adaos de 0,1 ml NaOH 5 N. Apoi s-a adăugat 0,5 ml acetonă și 0,1 ml tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$), precum și 0,03 ml soluție de DTNB (10 mM) în tampon fosfați pH 7,0 ($u = 0,1$). După o incubație de 15 min. la temperatura camerei, absorbanta soluției s-a măsurat la 412 nm față de martor, lipsit de nucleozomi.

Dozarea s-a făcut și în absența ureei (SH-total accesibil).

Calcularea conținutului de SH s-a făcut pe baza ecuației

$$\frac{A_{412}^{\text{DTNB}}}{A_{230}^{\text{DNH}}} = 147, \quad \text{obținind conținutul de tiol în } \mu\text{M SH}/100 \text{ ug ADN.}$$

Calcularea conținutului de SS s-a exprimat ca o diferență între tiol-total (în prezența NaBH_4) și tiol-actual (fără NaBH_4).

Calcularea conținutului proteic și a ADN al preparatelor nucleozomale s-a făcut prin utilizarea factorului de 4,25 unități de A_{230} pentru un mg proteină și factorul de 20 unități de A_{260} pentru un mg ADN. Valoarea de A_{230} a trebuit să sufere o ajustare din cauza contribuției de ADN la valoarea absorbției la 230 nm. În acest scop s-a folosit ecuația

$$\frac{A_{270}^{\text{DNH}}}{A_{230}^{\text{DNH}}} = 2,40 \quad (7).$$

Rezultate și discuții

Pentru studierea compoziției de fracțiuni obținute, recoltarea probelor s-a realizat din subfracțiunea nr. 3 din piscul I, care a prezentat un raport de absorbție în jur de 0,50 (2).

Rezultatele dozărilor chimice și datele compoziției fracțiunilor cromatografice din ficatul de șoareci sînt redată în tabelele nr. 1 și 2.

Cifrele expuse în coloana 1 a tabelelor sînt valorile raportului de absorbție a diferitelor probe recoltate din piscuri și calculate din datele absorbției la 230 nm, respectiv la 260 nm. Coloana 2 conține valorile raportului de conținut proteic/conținut ADN, iar coloana 3 arată valorile conținutului de ADN în fragmente de cromatină. Coloanele 4 și 5 conțin date asupra conținutului SH-total și SH-actual exprimate în $\mu\text{M SH}/100 \text{ ug ADN}$ ($= 10^{-9} \text{ M ADN}$), iar ultimele coloane 6 și 7, conțin valorile raportului de SH-actual și SH-total, precum și ale conținutului de SH-oxidat.

Tabelul nr. 1

Compoziția chimică a subunităților de cromatină normală
(în absența ureei)

Nr. probei	$\frac{A_{230}}{A_{260}}$	$\frac{P}{ADN}$	Cont. in ADN	SH-total	SH-actual	$\frac{SH-act.}{SH-total}$	SH-ox.
		g g	%	$\frac{\mu M SH}{100 \text{ ug ADN}}$	$\frac{\mu M SH}{100 \text{ ug ADN}}$		%
1.	0,56	0,95	51	0,83	0,80	0,96	3,6
2.	0,51	0,71	59	0,93	0,90	0,96	3,6
3.	0,60	1,15	47	0,96	0,81	0,84	7,5
4.	0,58	1,05	49	1,00	0,95	0,95	7,5
5.	0,58	1,05	49	0,91	0,91	1,00	0,0
Media	0,56	0,98	51	0,92	0,87	0,94	4,4

După cum am mai semnalat, un conținut egal de histonă cu ADN este o caracteristică a modelului actual de nucleozom (1, 2, 8). Faptul că conținutul ADN în fragmente cromatografice de cromozom prezintă o cifră mai mare (51%, tabelul nr. 1) decât cel din fracțiunea obținută prin ultracentrifugare (48%, 1), ne-a condus la concluzia că metoda cromatografică pe gel de agaroză este mai adecvată pentru studiile noastre. Din datele consemnate în tabelul nr. 1 rezultă că conținutul tiolic-actual (accesibil de către moleculele de DTNB) în subunități intacte (în absența ureei) din cromatina normală este egal cu o grupare tiolică pe nucleozom (tabelul nr. 1).

Dublarea conținutului tiolic-total, față de tiol-actual al subunităților de cromozom s-ar putea explica prin eliberarea unei grupări tiolice neaccesibile prin desfacerea structurii intacte a particulelor de către uree (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Compoziția chimică a subunităților de cromatină normală
(în prezența ureei)

Nr. probei	$\frac{A_{230}}{A_{260}}$	$\frac{P}{ADN}$	Cont. in ADN	SH-total	SH-actual*	$\frac{SH-act.}{SH-total}$	SH-ox.
		g g	%	$\frac{\mu M SH}{100 \text{ ug ADN}}$	$\frac{\mu M SH}{100 \text{ ug ADN}}$		%
1.	0,56	0,95	51	3,64	1,59	0,43	56,3
2.	0,51	0,71	59	3,24	1,76	0,45	45,6
3.	0,60	1,15	47	3,84	1,76	0,45	54,1
4.	0,58	1,05	49	4,49	1,89	0,42	57,9
5.	0,58	1,05	49	3,93	1,71	0,43	56,4
Media	0,56	0,98	51	3,82	1,74	0,43	54,0

În prezența ureei, conținutul tiolic-total al particulelor este o cifră de patru ori mai mare, decît cifra de tiol-actual accesibil, arătînd prezența grupărilor disulfurice neaccesibile, adiționale (tabelele nr. 1 și 2). Astfel, conținutul tiolic oxidat-neaccesibil în subunitățile de cromozom este de două ori mai mare, decît cantitatea grupărilor tiolice actuale (accesibile) (tabelul nr. 2).

Un fapt interesant este existența unei grupări disulfurice neaccesibile (față de moleculele de DTNB) în structura intactă. Acest rezultat permite să se presupună o legătură secundară între corpurile histonice învecinate în suprastructura cromozomială, formîndu-se prin aceasta o suprastructură adițională. În consecință, o grupare tiolică va deveni neaccesibilă față de DTNB.

Din datele arătate rezultă posibilitatea ca cel puțin două, din cele patru grupări tiolice ale corpului histonic, să fie implicate în unirea componentelor lui.

După părerea noastră, ca o ipoteză, lanțul histonic de H₃ este sintetizat sub formă redusă, al cărui rest de cisteină se oxidează în ultima fază a biosintezei nucleozomilor, prin formarea punților disulfurice intermoleculare.

Bibliografie

1. Blazsek V. A.: Rev. med. (1981), 27, 209; 2. Blazsek V. A.: Rev. med. (1982), 28, 67; 3. Blazsek V. A.: Rev. med. (1983), 29, 88; 4. Tuan D. Y. H., Bonner J.: J. Mol. Biol. (1969), 45, 59; 5. Ellman G. L.: Arch. Biochem. Biophys. (1953), 82, 70; 6. Blazsek V. A.: Rev. Roum. Biochim. (1972), 9, 95; 7. Cavallini D., Graziani M. T., Dupre S.: Nature (1966), 212, 294; 8. Ionescu-Varo M., Dimitriu Gh., Deliu C.: Biologie celulară, București, 1981.

Sosit la redacție: 23 februarie 1984.

V. A. Blazsek

RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUCLEOSOMAL THIOL DISULPHIDE RATIO AND THE CELLULAR GENETIC ACTIVITY. IV. CHEMICAL COMPOSITION OF THE CHROMATIN SUBUNITS FROM MOUSE LIVER

The data show that the available-thiol content (accessible by DTNB molecules) in intact subunits (in the absence of urea), obtained from normal chromatin (mouse liver), by a chromatographic method on agarose gel, is equal to one thiol group per nucleosome. The doubling of the available-thiol content of the subunits of chromosome, in the presence of urea, might be accounted for by the release of a formerly inaccessible thiol group due to the breaking up of the intact structure of the particles by the urea.

In the presence of urea, the total-thiol content of the particles is a figure four times greater than the figure of accessible-thiol, indicating the presence of additional inaccessible disulphide groups. Thus, the oxidized thiol content (inaccessible) in the chromosomal subunits is twice as high as the amount of available-thiol groups (accessible).

CHANGES OF THE COMPUTERIZED EEG MAP IN VARIOUS FORMS OF EPILEPSY AFTER ADEQUATE THERAPY

Maria Tudosie, L. Popoviciu, I. Bagathai, I. Băciulescu, Voica Foişoreanu

Introduction

In some previous papers (Popoviciu et al., 1981, 1982, 1983, 1984; Poliac, Popoviciu et al., 1981) we presented the original methods by which our research group had carried out for the first time in the world the computerized electroencephalographic map, a noninvasive method of high fidelity in collecting, processing, complying and temporo-spatially representing the electric cerebral activity in assembly images. In another work (Popoviciu et al., 1984) we reported the comparative results of the computerized EEG maps in 125 cases of epilepsy with various electro-clinical forms. In the present work, using this method which supplies a tridimensional spatial representation by means of a mathematical model built in a Felix C-256 Universal Computer or a M-118 micro-computer we proposed to study, in various forms of focal epilepsy and Petit Mal epilepsy, the dimensions of the epileptic foci, as well as their changes under the influence of the applied antiepileptic treatment.

Material and Method

By the values collected from the Siemens-Eléma Mingograph provided with a Quantifizier System 400, we studied the changes obtained under the influence of the anti-epileptic treatment upon one of Hjorth's three parameters, namely upon Activity (A), i.e. the amplitude of the cortical electric activity in a group of patients selected clinically and EEG-ally to have various forms of focal epilepsy and Petit Mal epilepsy.

The values of the amplitude of the cerebral bioelectric activity have been introduced, by means of a mathematical model, first in a Felix C-256 Universal Computer and then in the M-118 micro-computer in order to elaborate the computerized electroencephalographic maps of the above mentioned forms of epilepsy.

The EEG map of activity reflected the spatial setting-out of the amplitude of the EEG signal at the level of the cortex and evidenced by means of the contour levels both the active zones and their level of activity as well.

In all the examined cases we used 12 levels of resolution in order to assure a finer comparative analysis. There has been changed only the value in μV of the variation interval of a resolution level because it depends on the maximum and minimum values of activity in the given computerized electro-encephalographical recordings.

For each studied case there were carried out three electro-encephalographic maps for each recording corresponding to the three montages

used to collect the data: a bipolar longitudinal montage for Routine 1 and two unipolar montages of the focal type ("source derivation") for Routine 7 and 8, according to the method introduced by Berglund and Hjorth (1976) and improved by Popoviciu et al. (1982), (Fig. 1).

Results and Discussions

In the cases with temporal epileptic attacks a bidrug therapy (with Carbamazepine and Diphenylhydantoin) was used, for those with fronto-central focal attacks a bidrug therapy with Phenobarbital and Diphenylhydantoin was used, while in the cases with polymorphous attacks initially Carbamazepine and Diphenylhydantoin were administered, and where there were no results the therapy was changed associating Carbamazepine with Primidone. In the cases with Petit Mal attacks succinimides (Ethosuccinimide or Methsuccinimide) were administered, depending on the electroclinical form.

The obtained results are exemplified with some of the cases:

1) M.P. case, 17 years old, diagnosis. Temporal epilepsy. There were

MONTAGES-MINGOGRAPH SIEMENS-ELEMA

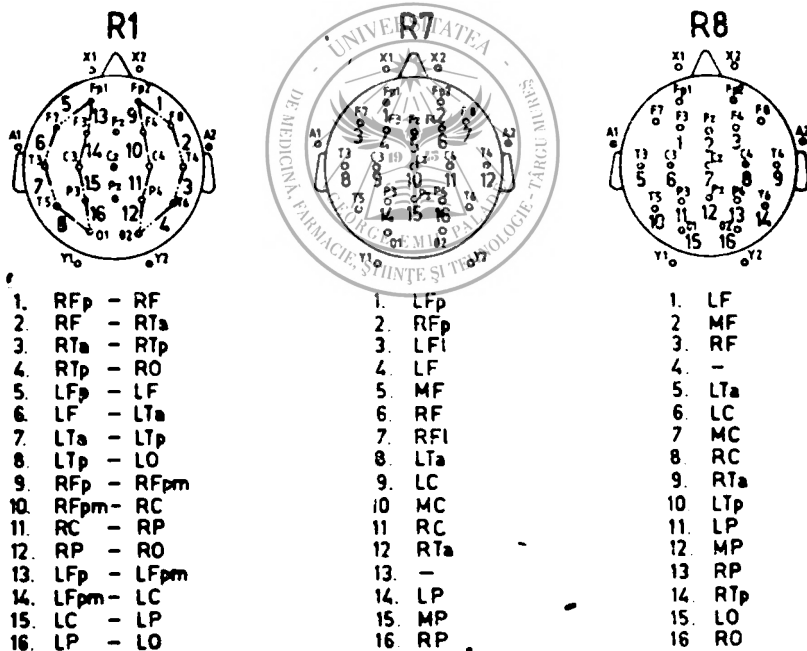


Fig. 1: The montages used on the Siemens Elema Mingograph. Routine 1: bipolar longitudinal montage; Routine 7: anterior unipolar montage; Routine 8: posterior unipolar montage

performed two EEG recordings at an interval of 3 months used to carry out the EEG maps. The first recording is that of February 2, 1982.

In R_1 : left posterior temporal focus with $A = 248 \mu\text{V}$ (in C8). Besides this there were evidenced: a left frontal focus ($A = 208 \mu\text{V}$) and another one, right posterior temporal ($A = 188 \mu\text{V}$), (Fig. 2).

In R_7 : In the same case the computerized EEG evidences a bilateral frontal focus, ampler on the left ($A = 300 \mu\text{V}$).

In R_8 : In the same case and in the same recording one can see a left posterior temporal focus ($A = 392 \mu\text{V}$) and a right posterior temporal one ($A = 296 \mu\text{V}$).

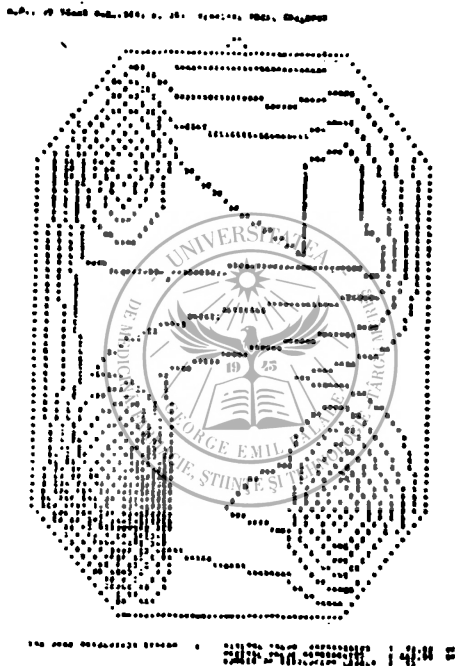


Fig. 2: M.P. case, 17 years old, Dg.: temporalepilepsy. The computerized EEG map in R_1 . Left posterior temporal focus with $A = 234 \mu\text{V}$. First recording.

The second recording after three months, on May 26, 1982: In R_1 : the highest value of Activity was of $148 \mu\text{V}$ in the right anterior temporal (Fig. 3).

There was noted a reduction of the amplitudes of the cortical electric activity under the influence of the applied treatment. (with Carbamazepine and Diphenyldantoin).

2) M.M. case, 19 years old; diagnosis: Polymorphous epileptic attacks (false absences, psychomotor seizures).

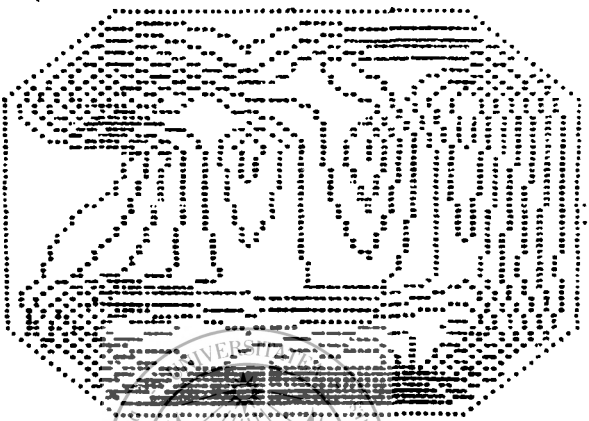


Fig. 3: The same case. The second recording after three months. The computerized EEG map in R. There is evidenced a very extended right fronto-central temporal focus



Fig. 4: M.M. case, aged 19 years. D.G.: polymorphous epileptic attacks. The computerized EEG map in R. First recording. A high amplitude right posterior temporal focus of $A = 488 \mu V$

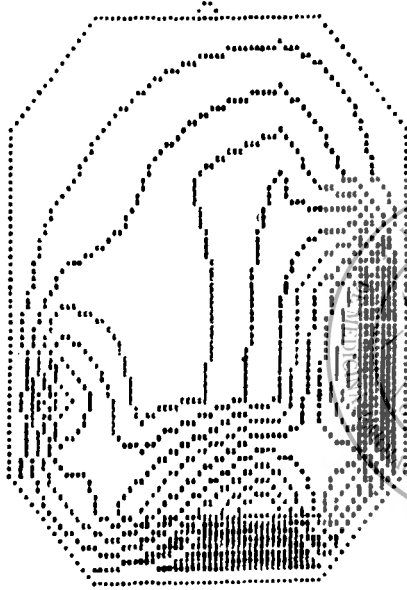


Fig. 5: The same case. Second recording. The computerized EEG map of Activity in R₃. A high activity right parieto-temporal focus of A = 856 μV

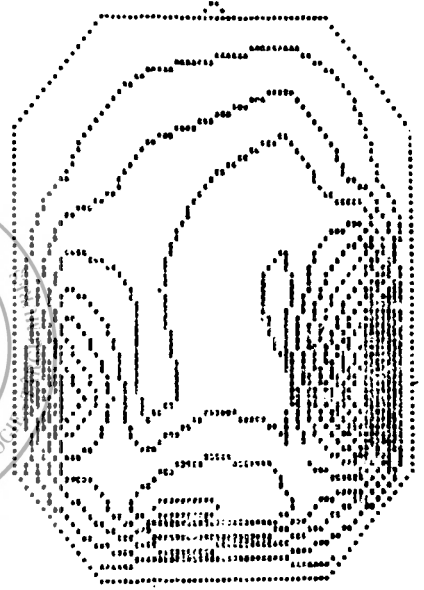


Fig. 6: T.I. case, 28 years old, Dg.: frontal and temporal epilepsy. Second recording. The computerized EEG map of amplitude in R₃. There is evidenced a clear cut right frontal temporal focus

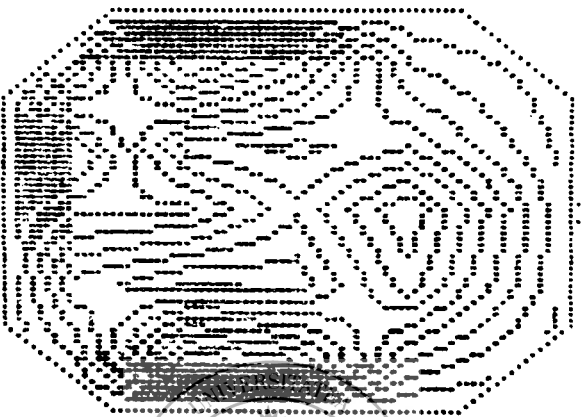


Fig. 7: D.A. case, 19 years old, Dg.: Petit Mal absence and myoclonic P.M. The computerized EEG map of Activity in R₆. Right posterior temporal which is extended mirrorlike on the left posterior temporal, too.

Fig. 7: D.A. case, 19 years old, Dg.: Petit Mal absence and myoclonic P.M. The computerized EEG map of Activity in R₆. Right posterior temporal which is extended mirrorlike on the left posterior temporal, too.

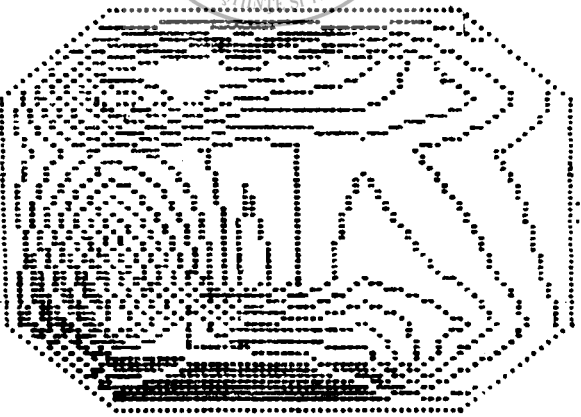


Fig. 8: The same case. The eighth recording. The computerized EEG map of Activity in R₆. There is evidenced a clear cut right posterior temporal focus, extended enough but of small amplitude: 88 μV

Fig. 8: The same case. The eighth recording. The computerized EEG map of Activity in R₆. There is evidenced a clear cut right posterior temporal focus, extended enough but of small amplitude: 88 μV



There have been performed two EEG recordings at an interval of approximately six months and the respective EEG maps as well.

The first recording on July 16, 1982

In R_1 : a right posterior temporal focus ($A = 352 \mu\text{V}$) is evidenced;

In R_7 : a right lateral frontal focus ($A = 248 \mu\text{V}$) is evidenced;

In R_8 : one can see a right posterior temporal focus with a high amplitude ($A = 488 \mu\text{V}$), (Fig. 4).

The second recording on December 6, 1982: In R_1 : a large right parieto-temporal focus is evidenced with $A = 600-520 \mu\text{V}$, as well as a left posterior temporal one of $400 \mu\text{V}$, while in R_8 one can see the same right parieto-temporal focus extending towards the right occipital zones and having an $A = 856 \mu\text{V}$ (Fig. 5).

This case presented neither clinically nor electroencephalographically any improvement under the treatment with Carbamazepine and Diphenylhydantoin, on the contrary it got worse. After the second recording the treatment with Finlepsin was changed to Primidone.

3) *T. I. case*, aged 28 and diagnosis of focal temporal and frontal epilepsy. There were made 5 EEG recordings followed by the fulfilment of the respective EEG maps. The first recording made on April 5, 1982. In R_1 there was a right posterior temporal focus of low amplitude, $A = 152 \mu\text{V}$.

At the second recording on May 31, 1982 there is also a right posterior temporal focus in R_1 , as well as a right frontocentral one, $A = 104 \mu\text{V}$. At hyperpnoea, in R_8 the right posterior temporal focus became more evident: $A = 284 \mu\text{V}$ (Fig. 6).

At the fourth recording on September 13, 1982 (during treatment with Carbamazepine and Diphenylhydantoin), at hyperpnoea there are in R_8 a focus also in the right posterior temporal and having an $A = 124 \mu\text{V}$, as well as a mirrored one on the left posterior temporal region. The frontal focus could be evidenced only on one of the 5 recordings by the means of the EEG map, the maximum value at hyperpnoea being of $128 \mu\text{V}$ on the left fronto-polar region. Otherwise, clinically also, the focal temporal attacks were more frequent than those focal frontal.

4) *D. A. case*, 19 years old, diagnosis: Myoclonic Petit Mal and Petit Mal Absence. There were performed 8 recordings followed by the fulfilment of the respective EEG maps. In the first recording, there could be found on the EEG tracing discharges of spike and waves and poly-spikes and waves of 3/sec which were bilateral, synchronous and quasi-synchronous. The EEG map in R_8 evidenced a left posterior temporal focus of $A = 280 \mu\text{V}$ and at hyperpnoea a right one of $A = 268 \mu\text{V}$ (Fig. 7).

For the other recordings the EEG tracing and the EEG maps changed only slightly.

The last recording made after 6 months from the first one (during treatment with Methsuccinimide) the EEG tracing is greatly improved, slightly slower and having more frequent theta waves while the EEG map in R_1 evidenced a right posterior temporal focus of $A = 88 \mu\text{V}$ (Fig. 8).

Conclusions

The dynamic studies of the epileptic foci in various formes of epilepsy investigated by us have evidenced the presence of multiple epileptogenic foci which cannot be detected on the standard EEG recordings demonstrating the usefulness of the computerized EEG map as method of electroclinical diagnosis in epilepsy.

We recommend the fulfilment of the EEG maps in the cases of resistant at the applied therapy in order to be able to detect the fitted treatment.

The EEG map provides an immediate image about the way in which the applied anti-epileptic treatment influences the epileptic foci by reducing the maximum values of Activity (amplitude) in them towards normal values of cerebral bioelectric activity. Then there is no such influence the computerized EEG map translates the stability of the pre-existent image.

References

1. Hjorth B.: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (1975), 39, 526—530;
2. Berglund K., Hjorth B.: *Electromedica* (1976), 4, 145—147;
3. Poliac M., Popoviciu L., Corfariu O., Tudosie M.: *Rev. roum. Méd. Neurol. Psychiat.* (1981), 19, 283—303;
4. Popoviciu L., Corfariu O., Tudosie M.: *Rev. roum. Méd. Neurol. Psychiat.* (1981), 19, 13—21;
5. Popoviciu L., Poliac M., Roman V., Tudosie M., Corfariu O., Conțiu T.: *Rev. roum. Méd. Neurol. Psychiat.* (1982), 20, 237—255;
6. Popoviciu L., Tudosie M., Foișoreanu V., Pepelea P., Băiculescu I., Bagathay I.: *Asistarea de către calculator a procesului de diagnostic în epilepsie (experiență de 125 hărți computerizate realizate printr-o metodă originală. Comunicare la a doua Conferință Națională de Cibernetică. București, 5—8 oct. 1983;*
7. Popoviciu L., Tudosie M., Pepelea P., Băiculescu I., Bagathay I., Roman V., Foișoreanu V.: *Rev. roum. Méd. Neurol. Psychiat.* (1984), 22, 9—34;
8. Roman V., Tudosie M., Popoviciu L.: *Rev. roum. Méd. Neurol. Psychiat.* (1984), 22, 2, 177.

Disciplina de medicină legală a I.M.F. și Institutul de Medicină Legală
„Prof. dr. Mina Minovici“ Laboratorul exterior (cond.: șef de lucrări dr. V. Molnár.
doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș

MOARTE SUBITĂ PRIN RUPTURĂ DE CHIST HIDATIC CARDIAC*

L. Hecser, Șt. Florian, Z. Ander

Boala hidatică este produsă de chisturi, care se formează prin dezvoltarea larvei *Echinococcus granulosus* (tenia ciinelui) putîndu-se grefa în diferite țesuturi sau organe. Tenia ciinelui este un vierme mic de cîțiva milimetri lungime, care parazitează în număr mare porțiunea

* Lucrarea prezentată la I. Congres Național de Medicină Legală, București, 13—15 septembrie 1984.

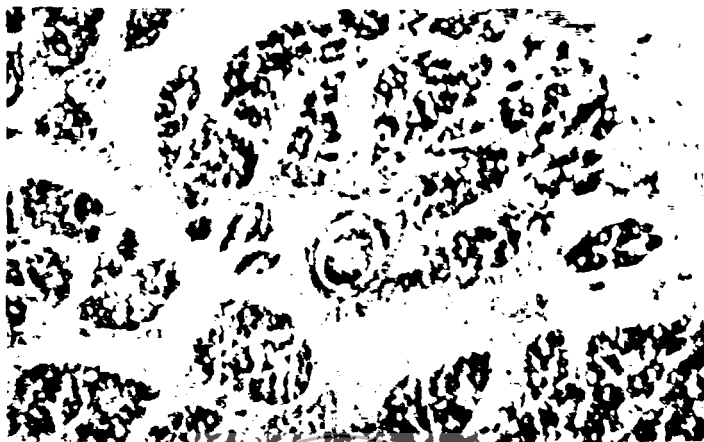


Fig. nr. 1: Formațiune membraniformă intravasculară. Col. HE
(contrast de fază) mărire 150x.

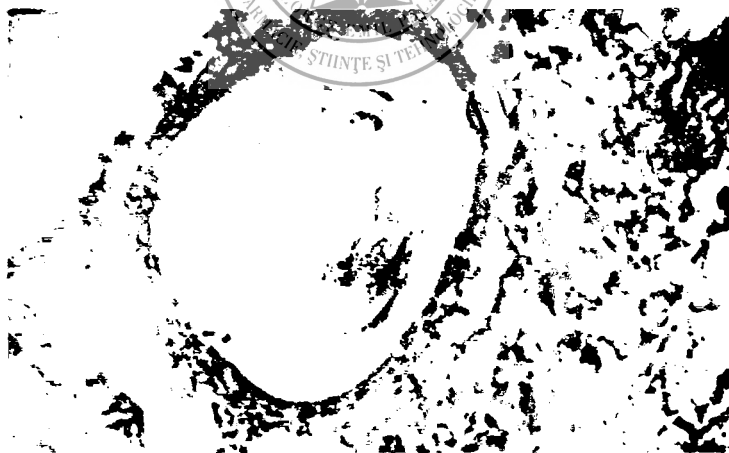


Fig. nr. 2: Scolec intravascular. Col. HE (contrast de fază) mărire 45x.

superioară a intestinului subțire al animalului. Fiecare segment (proglotă) al viermelui produce peste 500 ouă, care se elimină prin fecalele cîinelui, infestînd alimentele de consum prin gazde intermediare: oi, pisici, porci, cămile. Ouăle ingerate de om își pierd peretele exterior sub influența sucurilor digestive, eliberează embrionul, care trecînd prin peretele intestinal ajunge în circulația portală. Diseminîndu-se în ficat, plămîni sau marea circulație duc la formarea chisturilor în organele parenchimatoase, oase, inclusiv cord.

Embrionii de echinococ pot ajunge prin circulația coronariană în diferite părți ale miocardului. Ei cresc repede, devin veziculoși, formînd un chist unilocular, care comprimă fibrele miocardice din jur, cu formarea unui înveliș ce amintește de un perete fibroadventițial. Creșterea ulterioară în volum a chistului este împiedicată de fibrele miocardice învecinate; se formează chisturi fiice (secundare) sau chistul degenerază, cu alcătuirea unui perete neted, chiar calcificat. Endocardul manifestă o reacție redusă față de chist, care astfel poate penetra spre cavitățile inimii. De obicei chistul hidatic cardiac se observă în ventriculul stîng (ca și în alte leziuni embolice intramiocardice).

Prezentarea cazului

Bolnavul L. L., de 22 ani, din mediul rural, decedează subit la domiciliu după un efort fizic. În antecedente nu se semnalează elemente patologice generale sau cardiovalvulare. Examenul extern și intern al cadavrului nu pune în evidență semne de violență. La necropsie (nr. 124/1981, I.M.L. Tîrgu-Mureș) se găsesc următoarele modificări: cordul de 450 g, $13 \times 14 \times 6$ cm, cu ventriculele hipertrofice (ventriculul stg. de 14 mm, ventriculul dr. de 6 mm grosime). La nivelul septului inter-ventricular, versantul stg. $1/3$ cranială, se află o formațiune chistică—sferică avînd 35 mm diametru, căptușită de o membrană albicioasă, densă, cu suprafața ondulată dar netedă și lucioasă. Formațiunea are la polul apical o soluție de continuitate de 9 mm diametru, cu marginile neregulate—rupte, care se deschide larg spre lumenul ventriculului stîng. În alte organe nu s-au găsit modificări semnificative în afara unei staze sangvine acute generalizate cu sînge lichid în vase.

Examenul histopatologic al formațiunii chistice evidențiază un perete fibroscleros ușor ondulat la suprafață, avînd grosimea de 300—400 microni; subiacent infiltrat zonal polimorf, alcătuit din leucocite, histiomonocite, limfocite, eozinocite. La nivelul peretelui posterior al atrului drept se evidențiază structuri membraniforme anhistice (fig. nr. 1) și embrion cu scolex intravasculare (fig. nr. 2). La nivelul altor organe prelevate și prelucrate histopatologic în serie, nu am reușit să punem în evidență structuri hidatice.

Discuții

Chistul hidatic cardiac a fost descris de *Neisser* în 1877 (12). Există o predilecție epidemiologică a cazurilor în raport de fauna regiunilor din unele țări (4, 13, 14).

În 1905 *de Grulle* (8) publică primul caz în S.U.A.: observația se referă la un tînăr emigrant italian, care moare subit prin embolizare

pulmonară după ruptura chistului în atriu drept. Mills (16) observă un caz asemănător la o femeie tânără. Ghanem și Darwish (7) descriu un caz de chist hidatic cardiac, care debutează cu tahicardie paroxistică, insuficiență congestivă rapid progresivă la un tânăr de 22 ani, care decedează în ciuda tratamentului aplicat; necropsia pune în evidență un chist hidatic localizat la baza ventriculului stîng, avînd diametrul de 50 mm.

Comunicările se referă de regulă la cazuri izolate (1, 2, 3, 11). Peters și colab. (18) publică 5 cazuri personale.

După Dighiera și colab. (6) în literatura de specialitate sînt publicate 300 cazuri de chist hidatic cardiac. Localizarea cardiacă apare în 0,5—3,0% din cazurile de hidatidoză viscerală (10).

Primul caz de hidatidoză cardiacă diagnosticat intravital aparține lui Marten și Crespigny (15), urmat de rezolvare chirurgicală favorabilă. Problemele chirurgicale ale hidatidozei cardiace sînt trecute în revistă de Heilbrunn și colab. (10).

Chistul primar se poate rupe în cavitățile cordului, în peretele miocardic sau în cavitatea pericardică (12). Vărsarea lichidului hidatic cu scolexi și membrane în patul circulator poate declanșa șoc anafilactic, febră, urticarie, diaree sau moarte subită. În urma diseminării se pot produce embolizări metastatice în cele două circulații (pulmonare și sistemică). Ruptura chistului în cavitățile cordului determină o reacție imediată; în acest caz reacția Cassoni poate fi negativă, dar se semnalizează o eozinofilie în sângele periferic (12). În cazul publicat de Halliday și colab. (9) reacția Cassoni a fost negativă, însă RFC a fost intens pozitivă. Di Bello și Menéndez (5) publică 3 observații personale și analizează 269 cazuri din literatura de specialitate, din care la 104 ruptura a fost intracardiacă, predominant în ventricule, la 79 cazuri localizarea a fost exclusiv cardiacă. Autorii arată, că formațiunile chistice localizate în ventriculul drept se pot rupe mai ușor din cauza peretelui mai subțire al acestuia. În 29% din cazuri ruptura intracardiacă a chistului a determinat o moarte subită.

În cazul nostru moartea subită a fost interpretată drept consecință a unui șoc anafilactic brutal declanșat de ruptura chistului și revărsarea conținutului său în ventriculul stîng și circulația sistemică. Diagnosticul a fost confirmat prin demonstrarea formațiunilor specifice parazitare (scolexuri, membrane) în microcirculația coronară.

Bibliografie

1. Canabal E. J., Aguirre C. V., Dighiero J., Purcallas J., Baldomir J. M., Suzacq C. V.: *Circulation* (1955), 12, 250; 2. D'Abreu A. L.: *Thorax* (1950), 5, 362; 3. Dévé F.: *Algerie Med.* (1928), 5; 4. Dévé F.: *L'échinococcose secondaire*. Ed. Masson et Cie, Paris, 1946; 5. Di Bello R., Menéndez H.: *Circulation* (1963), 27, 366; 6. Dighiero J., Cannabal E. J., Aguirre C. V., Hazan J., Horjales J. O.: *Circulation* (1958), 17, 127; 7. Ghanem M. H., Darwish A. E.: *Brit. Heart J.* (1951), 13, 109; 8. Grullee C. G.: *Surg. Gynec. Obstet.* (1905), 1, 328; 9. Halliday J. H., Jose A. D., Nicks R.: *Brit. Heart J.* (1963), 25, 821; 10. Heilbrunn A., Kittle C. F., Dunn M.: *Circulation* (1963), 27, 219; 11. Heimann H. L.: *Brit. Med. J.* (1928), 1,

- 801; 12. *Hudson R. E. B.*: Cardiovascular Pathology, vol. II, Ed. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1965; 13. *Jonathan O. M.*: Brit. Med. J. (1960), 1, 1246; 14. *Magath T. B.*: Penn. med. J. (1941), 44, 813; 15. *Marten R. H., Crespigny C. T. C.*: Med. J. Aust. (1921), 1, 287; 16. *Mills H. W.*: Surg. Gynec. Obstet. (1922), 35, 455; 17. *Neisser A.* cit. 12; 18. *Peters J. H., Dexter L., Weiss S.*: Amer. Heart J. (1945), 29, 143.

L. Hecser, Șt. Florian, Z. Ander

SUDDEN DEATH BY RUPTURE OF CARDIAC HYDATID CYST

Without significant clinical history, a man aged 22 died suddenly. The necropsy revealed a cyst of 3.5 cm in diameter, widely communicating through a perforation of 0.9 cm opening, with regular margins, with the left ventricle of the heart. The cyst located in the musculature of the interventricular septum (subendocardial) is surrounded by a myocardial zone showing no evident macroscopic modification. Microscopically, the wall of the cyst is formed by fibrosclerotic tissue, subadjacently infiltrated with leukocytes, lympho-monocytes, eosinocytes, which made it impossible to establish the exact diagnosis as for the nature of the cyst. Systematically investigating the organs of the systemic circulation, embolized scolexes of hydatid cyst were identified, which reached in the arterio-capillaries of the cardiac musculature (right atrium) through the coronaries. It is mentioned that in the other organs processed from multiple fragments, there were no scolexes in their vessels. The general macroscopic picture was nonspecific. Other causes of violent or natural deaths were excluded. The mechanism of death is discussed, the most probable one being that through anaphylactic shock elicited by the antigen present in the liquid of the hydatid cyst.

