

1992

Vol. 38

Nr. 1

P. III - 1315

P. III 696



**REVISTA DE MEDICINA
SI FARMACIE
ORVOSI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
SZEMLE**





U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 8 6 1 1 *

Biblioteca Centrală

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef: prof. dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți: prof. dr. George Simu
prof. dr. Béla Fazakas
Secretar de redacție: Ludovic Szilágyi

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÎRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 15551, fax: 30804

1992, vol. 38

Nr.1

IANUARIE - IUNIE

SUMAR

REFERATE GENERALE

<i>G. Simu, Ileana Pușcașiu</i> : Intervenția imunității în patologia cardiacă	5
<i>S. Cotoi</i> : Actualități în tratamentul medicamentos al fibrilației atriale	14
<i>M. Sabău</i> : Tendințe noi în evaluarea receptorilor cardiaci	20
<i>Brassai Z., Brassai A.</i> : A végtagi artériás keringési zavarok kezelési irányelvei (Principii actuale în tratamentul arteriopatiilor obliterante periferice) .	26
<i>V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea</i> : Contribuții la etiopatogenia și tratamentul pneumosinusului dilatat	34
<i>L. Popoviciu, I. Bagathai, C. Buksa, Daniela Delast-Popoviciu, G. Bicher, R. Delast-Popoviciu, Susana Covaciu</i> : Physiological and clinical data on relations of magnesium and sleep	41

STUDII CLINICE

<i>D. Nicolescu, R. Boja, I. Negruț</i> : Ureterorenoscopia retrogradă	54
<i>R. Boja, D. Nicolescu</i> : The place of ultrasound scanning and fluoroscopy in the percutaneous treatment of the renal cyst	59
<i>L. Popoviciu, Maria Tudosie, I. Bagathai, V. Roman, Daniela Delast-Popoviciu</i> : Recherches cliniques, eeg quantifiées et computerisées (cortical eeg mapping), polygraphiques et thérapeutiques dans les absences épileptiques	62
<i>Módy J.</i> : Az idült herpesvírusfertőzések szerepe az autoimmun betegségek kórfejlődésében (Rolul infecțiilor herpetice cronice în patogenia bolilor autoimune)	67

<i>Pap Z., Draşoveanu Doina, Dunca Julieta, Balint E., Kátai Zsuzsanna: AIDS eseteink az utolsó két évben (1990-1992) (Cazurile de SIDA in Clinica de Pediatrie nr. 2 din Tirgu-Mures in anii 1990-1992)</i>	73
<i>D. Branu, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panţunu, D. Fărcaş : Fraţia de ejecţie ventriculară dreaptă calculată ecocardiografic</i>	76
<i>Ince S., Cotoi S., Caraşca E., Podoleanu Doina, Pop H., Moşora Luminiţa: Testfeluleti elektrodákkal regisztrált szív-mikropotenciálok diagnosztikai értéke (Valoarea diagnostică şi prognostică a micropotenţialelor cardiace inregistrate neinvasiv cu electrozi plasaţi pe suprafaţa toracei)</i>	82

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Csedő K., Eşianu Sigrid: A Grindelia robusta Nutt. - Asteraceae - földfeletti részeinek hatóanyagairól (Compoziţia chimică a părţilor aeriene ale speciei Grindelia robusta Nutt. (Asteraceae)</i>	87
<i>C. Csedő, Mária Gáspár, O. Laurenţiu, Mărioara Monea, Sigrid Eşianu: Pharmakognostische Untersuchung der oberirdischen Teile der Grindelia robusta Nutt. (Asteraceae), akklimatisiert in Tirgu-Mures, Rumänien</i>	91
<i>B. Tőkés, Gabriela Suciú: Contribuţii la caracterizarea tensidelor cu ajutorul parametrilor curbelor electrocapilare</i>	95
<i>A. Gyéresi, Judith Hohmann, Gy. Dombi: Comparative study on the photostability of nifedipine and nitrendipine</i>	99

CAZUISTICĂ

<i>A. Boşianu, G. Simu, T. Georgescu, <u>Z. Naftali</u>, S. Cotoi : Sindrom de lob mediu Brock prin adenom bronşic Jackson</i>	105
--	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,
TÎRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Tîrgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 15551, fax: 30804
România

1992, vol. 38

Nr.1

JANUARY - JUNE

SUMMARY

GENERAL REPORTS

<i>G. Simu, Ileana Pușcașiu</i> : Intercession of the immunity in cardiac pathology .	5
<i>S. Cotoi A</i> : Current issues in the medicamentous treatment of atrial fibrillation	14
<i>M. Sabău</i> : New views in the evaluation of cardiac receptors	20
<i>Z. Brassai , A. Brassai</i> : Current principles in treating peripheral obliterant arteriopathies	26
<i>V. Mulfay, C. Drașoveanu , Gh. Mulfay , C. Florea</i> : Contributions to the aetiopathogeny and therapy of dilating pneumosinus	34
<i>L. Popoviciu, J. Bagathai, C. Buksa, Daniela Delast-Popoviciu, G. Bicher, R. Delast-Popoviciu, Susana Covaciu</i> : Physiological and clinical data on relations of magnesium and sleep	41

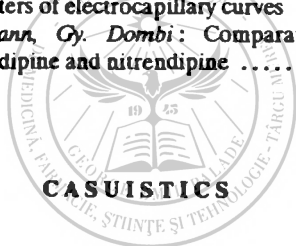
CLINICAL STUDIES

<i>D. Nicolescu, R. Boja, I. Negruț</i> : Retrograde ureterorenoscopy	54
<i>R. Boja, D. Nicolescu</i> : The place of ultrasound scanning and fluoroscopy in the percutaneous treatment of the renal cyst	59
<i>L. Popoviciu, Maria Tudosie, I. Bagathai, V. Roman, Daniela Delast-Popoviciu</i> : Clinical, quantified and computerized EEG (cortical EEG mapping), polygraphical and therapeutical researches in epileptic absences	62
<i>J. Módy</i> : The role of acute herpes virus infections in the pathogenesis of autoimmune diseases	67

<i>Z. Pap, Doina Draşoveanu, Julieta Dunca, E. Balint, Zsuzsánna Kátai</i> : AIDS cases at the clinic of paediatrics nr.2, Tg.-Mureş 1990-1992	73
<i>D. Bratu, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panşuru, D. Fărcaş</i> : Right ventricular ejection fraction	76
<i>S. Ince, S. Cotoi, E. Caraşca, Doina Podoleanu, H. Pop, Luminiţa Moşora</i> : The diagnostic value of heart-micropotentials recorded by means of body-surface electrodes	82

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>K. Csedő, Sigrid Eşianu</i> : Chemical composition of the aerial parts <i>Grindelia Robusta</i> Nutt. (Asteraceae)	87
<i>C. Csedő, Mária Gáspár, O. Laurenţiu, Mărioara Monea, Sigrid Eşianu</i> : Pharmacognostical analysis of the aerial parts of <i>Grindelia Robusta</i> Nutt. (Asteraceae) acclimatized at Tîrgu-Mureş, Romania	91
<i>B. Tőkés, Gabriela Suci</i> : Contributions to the characterization of tensides by means of the parameters of electrocapillary curves	95
<i>Á. Gyéresi, Judit Hohmann, Gy. Dombi</i> : Comparative study on the photostability of nifedipine and nitrendipine	99



<i>A. Boțianu, G. Simu, T. Georgescu, Z. Naftali, S. Cotoi</i> : Medium lobe Brock syndrome through Jackson's bronchial adenoma	105
---	-----

INTERVENȚIA IMUNITĂȚII ÎN PATOLOGIA CARDIACĂ

G. Simu, Ileana Pușcașiu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș

Utilizarea unor metode sensibile de imunologie și imuno-microscopie, în special a anticorpilor monoclonali, a mărit numărul bolilor cardiace în care se demonstrează sau se presupune intervenția unor factori imuni, în special a autoanticorpilor. Pe lângă cardita din reumatismul acut, imunitatea pare să aibă un anumit rol și în alte boli cu patogeneză mai puțin clară, în special în cazul cardiomiopatiilor. De asemenea, inima se resimte din cauza dereglărilor imunologice caracteristice bolilor țesutului conjunctiv, dar și a unor reacții alergice induse de diferite medicamente. O anumită predispoziție a țesutului miocardic pentru reacție autoimună, similară celei a glandelor endocrine, ar fi urmarea secreției de către fibrele atriale a unor substanțe cu proprietăți hormonale în genul peptidului atriotretic (8).

Imunopatologia reumatismului acut

Prin anul 1953, Ștefan Hărăguș, pe atunci "copilul teribil" al Clinicii Medicale nr. I din Cluj, oferea premiul Nobel celui care ar reuși să izoleze streptococul hemolitic din vegetațiile endocardice ale copiilor și tinerilor decedați în urma insuficienței cardiace produse de reumatism. De curind, Grifuh (24) caracterizase reumatismul acut ca urmarea infecției faringiene cu streptococi hemolitici, opinie împărtășită și de maeștrii noștri, Goia, Rubin Popa și Moga, în contrast cu Danielopolu care continua să incrimineze o etiologie virală. Argumentele majore constau în izolarea curentă a microbului din faringele bolnavilor dar mai ales în importanta creștere în ser a anticorpilor față de antigenele streptococice, în special a antistreptolizinelor, pe care tocmai începusem să le determinăm în clinică, la îndemnul profesorului Moga și sub îndrumarea profesorului Badenski și a Coraliei Baldovin (44).

Observații recente sugerau însă că infecția streptococică faringiană produce leziunile cardiace și articulare printr-un mecanism imun, probabil autoimun, confirmând lucrările experimentale ale lui Cavelti (10). Ulterior s-a demonstrat că boala este expresia unei reacții autoimune indusă de identitatea structurală dintre anumite antigene ale streptococilor reumatogeni (proteina M, antigenul polizaharidic parietal de grupa A, antigene de membrană protoplasmică,

antigene extracelulare) și unele componente ale fibrelor musculare cardiace, scheletice și netede, ca și ale țesutului conjunctiv din endocard, pericard sau capsulele articulare. Peste 80% din bolnavi prezintă anticorpi față de fibrele miocardice sau celelalte structuri. Există în general o corelație între intensitatea reacției serologice și importanța simptomelor și leziunilor cardiace. Prin imunofluorescență s-a putut demonstra depunerea de imunoglobuline ca și de complement la nivelul sarcolemiei și sarcoplasmiei subsarcolemice din fibrele miocardice: aceste depozite erau în special masive la copii care muriseră în urma unor forme grave de cardită reumatică (27, 28). Depozite similare au fost puse în evidență și la nivelul pericardului (37).

Mai rar acești anticorpi lipsesc la unii bolnavi, după cum pot fi prezenți și la unele persoane fără semne de reumatism și fără leziuni cardiace. De asemenea nu există totdeauna corelație semnificativă între titrul anticorpilor și importanța simptomelor sau a leziunilor cardiace. S-a remarcat și faptul că serul bolnavilor cu cardită reumatică nu este toxic pentru culturile de fibre miocardice, chiar în prezența complementului, sugerind existența unui proces patologic anterior care ar determina apariția și depunerea anticorpilor.

Ultimele observații au îndreptat atenția asupra unei posibile intervenții a imunității de tip celular: leziunile caracteristice din miocard sînt constituite predominant din limfocite, care se regăsesc și în leziunile valvulare și în nodulii subcutanați (43). Experimental, s-a demonstrat că limfocitele T de cobai sensibilizate față de antigene ale streptococilor de grup A sînt citotoxice pentru fibrele miocardice ale speciei respective, în culturi de țesuturi (47). De asemenea, există modificări ale numărului celulelor T, a proporției dintre diferitele lor categorii, scăderea indicelui de transformare blastică la fitehemaglutinină și dimpotrivă reactivitate crescută la antigene miocardice sau streptococice; reacțiile de hipersensibilitate cutanată sînt de multe ori alterate la bolnavii cu reumatism. Se poate afirma că cele mai multe observații subliniază rolul important al reacției autoimune, determinată de identitatea structurală dintre țesutul cardiac și unii streptococi hemolitici, implicînd reacții de tip umoral sau celular.

Capacitatea de reacție imună a diferitelor organisme pare responsabilă și de unele aspecte mai puțin clare ale bolii cum sînt discrepanța dintre marea număr de persoane care poartă streptococul în faringe și cei care se îmbolnăvesc de reumatism, cam 1-3%, ca și predilecția bolii pentru copiii și tinerii. Pe lângă incidența semnificativ crescută a bolii în medii cu nivel economic scăzut, ea este mai frecventă și printre membrii anumitor familii și la gemeni, sugerînd o predispoziție genetică legată de antigenele de histocompatibilitate. S-a investigat în special incidența antigenului HLA-B5, întrucît limfocitele purtătorilor acestui antigen reacționează intens cu antigenele streptococice dar nu s-au obținut totdeauna rezultate semnificative (34, 36). În ce privește predilecția bolii și a leziunilor cardiace pentru copii, se presupune o mascare, în funcție de vîrstă, a antigenelor cardiace sau faptul că la copii ele sînt mai asemănătoare antigenelor streptococice (3).

În ciuda unor aspecte încă insuficient clarificat de patogeneză, descoperirea etiologiei streptococice și a patogenizei imune ale reumatismului acut a permis importante succese profilactice și terapeutice și controlul eficient al

bolii: în Statele Unite mortalitatea a scăzut de la 20,6 la 100000 locuitori în 1944 la 6,1 în 1978. Boala continuă să se întâlnească în toate țările la copii și adulți tineri, producând în continuare leziuni cardiace între 5 și 15 ani, cu incidență maximă între 6 și 10 ani, în special în populația cu nivel de trai scăzut (41).

Boli prin reacții imune induse de lezarea țesutului cardiac

În 1955, Dressler (16) a descris *sindromul miocardic postinfarct* constând din febră, junghi toracic, pericardită, uneori și pleurezie și pneumonie, care survine în primele 2 până la 6 săptămâni (cu limite extreme între prima săptămână și 3 luni) la 1-3% din persoanele care au prezentat această tulburare de circulație. Sindromul este expresia reacției imune indusă de necroza țesutului cardiac, putându-se demonstra cum titrul anticorpilor față de antigenele cardiace crește progresiv devenind maxim la 3-4 săptămâni după infarct (2); s-au putut pune în evidență și complexe imune capabile să activeze complementul. Numărul limfocitelor T din sânge scade în prima săptămână, crescând apoi în a doua și a treia. Antigenele miocardice produc inhibiția migrării leucocitelor în aceeași perioadă, intensitatea reacției fiind mai mare la cei cu infarct extinse sau complicate cu sindrom Dressler (42). Observații experimentale sugerează că reacția celulară este în primul rând responsabilă de producerea leziunilor, care au putut fi reproduse la șobolani sensibilizați la antigene cardiace (11).

Asemănător ca simptomatologie și patogeneză dar mai frecvent este *sindromul* care apare în primele 6 săptămâni după pericardiectomie la aproximativ 20% din bolnavii care au suferit intervenții pe cord. Simptomele dispar după 2-3 săptămâni, dar în următorii ani se pot produce recidive. Există variații importante ale intensității simptomelor la diferiți bolnavi, ele fiind mai atenuate la copiii sub 2 ani probabil datorită imaturității imunologice (49). Prin imunofluorescență s-a demonstrat o creștere masivă de anticorpi antifibre miocardice la 84% din cei cu acest sindrom, nu și la alți operați sau la martori (32). Titrul anticorpilor este și în aceste cazuri, în general, proporțional cu intensitatea simptomelor. Ei sînt diferiți de cei întâlniți în reumatismul acut, nereacționînd cu antigenele streptococice. Întrucît nu li s-a putut demonstra citotoxicitatea în culturi de fibre miocardice, se presupune o intervenție a imunității de tip celular. Se presupune și o posibilă interferență a tuburilor de nailon utilizate în circulația extracorporeală, care activează complementul seric cu eliberare de anafilatoxină și activarea neutrofilelor; acestea ar putea avea rol în declanșarea sau potențarea reacției imune (11).

Deși în cele două sindroame există unele diferențe, ele sînt mai degrabă asemănătoare, fiind rezultatul unei reacții imune induse de lezarea inimii. În același complex patologic trebuie încadrat și sindromul de *exudat pericardiac recidivant* care se întâlnește rar la cei care au suferit traumatisme toracice cu lezarea inimii.

Reacții similare se întâlnesc și în *transplantul cardiac* în primele trei săptămâni, în serul pacienților putînd fi puși în evidență anticorpi anti-inimă. Existența unei corelații între titrul acestor anticorpi și apariția unor crize de respingere pledează pentru acțiunea lor patogenă; nivelul acestor anticorpi poate fi

scăzut prin terapia imunodepresivă, întreruperea acestei terapii fiind urmată de o nouă creștere a titrului. Experimental apariția lor a putut fi prevenită printr-o desensibilizare preoperatorie cu antigene de streptococi reumatogeni (18). La acești pacienți este foarte utilă executarea unei biopsii de miocard care reprezintă cel mai sensibil criteriu asupra iminenței respingerii. În general, aceste biopsii pun în evidență infiltrate inflamatoare interstițiale predominant perivasculare, constituite din limfocite, ca și focare de necroză a fibrelor miocardice, în jurul cărora se pot întâlni grămezi de polinucleare, inclusiv eozinofile (30).

Billingham (5), în 1979, a formulat o scară de apreciere microscopică a pericolului de respingere a transplantului în funcție de datele furnizate de biopsia de miocard:

-Respingerea timpurie (reversibilă): edem interstițial și endocardic, mici infiltrate perivasculare și endocardice cu limfocite pironinofile cu nucleoli evidenți; pironinofilia celulelor endocardice și endoteliale.

-Respingerea moderată (reversibilă): infiltrate interstițiale perivasculare miocardice și endocardice cu limfocite pironinofile cu nucleol evident ; mici focare de miocitoliză.

-Respingerea severă (irreversibilă sau greu de împiedicat): hemoragii și infiltrate interstițiale cu limfocite pironinofile și polinucleare, necroza vaselor și a miocitelor.

-Respingerea fermă: zona de fibroză activă, rare limfocite mici și plasmocite fără pironinofilie, depozite de hemosiderină.

Există și metode de apreciere *in vitro* a riscului de respingere prin punerea în serul receptorului a unui factor care inhibă reactivitatea limfocitelor în cultură mixtă (12).

Cardiomiopaniile și imunitatea

În sens restrins, *cardiomiopaniile* sînt boli primitive și specifice ale miocardului de cauză necunoscută putînd duce la insuficiență cardiacă. În acest sens, se exclud leziunile cardiace produse de boala coronariană, de leziuni valvulare, de hipertensiune, de malformații sau de diferite procese distrofice (amiloidoză, glicogenoză, hemosideroză) sau inflamatoare (fibroza consecutivă a miocarditelor) (17, 21, 23).

În *cardiopia congestivă*, cea mai frecventă formă, prezența unor mici focare de degenerescență mucoidă și necroză a fibrelor miocardice, asociată uneori cu discrete infiltrate cu mononucleare și ducînd la procese de fibroză a sugerat o patogeneză infecțioasă sau imună. Rolul infecției cu enterovirusul Coxsackie B în declanșarea și întreținerea bolii a fost subliniat de numeroase observații, începînd cu cele ale lui *Cambridge* și colab. (9). Bolnavii respectivi prezintă de multe ori un titru ridicat de anticorpi față de acest virus. ARN viral a fost pus în evidență în miocard la 30-40% (1, 26) sau chiar la peste 50% (26) din bolnavi cînd se utilizează tehnici sensibile de hibridare moleculară (31, 33). Aceste observații i-au permis lui *Kandolf* (26) să vorbească de boală cardiacă enterovirală. Mai rar și alte virusuri, inclusiv al imunodeficienței umane, au fost incriminate în etiologia bolii (40).

Există două ipoteze cu privire la mecanismul prin care infecția virală duce la constituirea cardiomiopatiei. O alternativă ar fi prezența virusului în fibrele miocardice, unde se multiplică într-o formă anormală, incompletă, lezează funcția acestor structuri fără să le distrugă brusc ci printr-o degenerescență lentă (reproducerea virusului într-o formă deficientă explică dificultatea izolării sale). Cealaltă ipoteză presupune un mecanism autoimun: infecția virală persistentă determină apariția de neoantigene sau ar exista o identitate structurală între virus și fibrele miocardice. Existența unor forme grave de boală autoimună la animale infectate cu enterovirusuri, ca și legătura dintre aceste infecții și dermatomiozită pledează în acest sens (6).

Într-adevăr, 20% din bolnavii cu cardiomiopatie, în contrast cu 2% din persoanele normale, prezintă în ser anticorpi față de antigene miocardice, care pot fi puși în evidență și pe biopsii de miocard (25), anticorpi față de sarcolemă și sarcoplasma subsarcolemică, ca și în transplantele cardiace pe cale de respingere. Există și o deficiență a celulelor T supresoare, similare celei din lupus eritematos (27); această observație coincide cu acțiunea citotoxică a limfocitelor asupra culturilor de miocard la 30% din acești bolnavi. Recent, pe biopsii miocardice din cazuri de infecții virale, s-a putut studia la microscopul electronic acțiunea citopatogenă a limfocitelor T citotoxice și a celulelor NK. Acestea infiltrază țesutul miocardic și în contact cu fibrele infectate cu virus eliberează substanțe de tipul perforinei care străpung sarcolema determinând degenerescența și moartea structurilor respective (48). Nu s-a putut demonstra o legătură evidentă între aceste fenomene și anumite antigene de histocompatibilitate.

Există și observații asupra unor componente imune în patogeniza cardiopanei hipertrofice, în ciuda discreției infiltratelor inflamatoare care apar uneori printre fibrele hipertrofiate, alături de mici focare de necroză și fibroză. Astfel, 80% din bolnavi prezintă anticorpi antimiocard spre deosebire de 2% din martorii (15). Mai mult, boala apare cu predilecție printre purtătorii anumitor antigene de histocompatibilitate, HLA-B 12 la persoanele de rasă albă (90%), HLA-B 5 la cei de rasă neagră (95%), semnalind un defect genetic al imunității (14).

În ce privește forma *restrictivă* sau *obliterativă*, numită și *fibroză endomiocardică*, întâlnită frecvent la copii și tineri africani, dar rară în regiunile temperate, prezența unor infiltrate inflamatoare de intensitate variabilă, conținând uneori și eozinofile, sugerează de asemenea o componentă imună. Se presupune existența unei infecții virale, inducând, ca și în celelalte forme de cardiomiopatie, o reacție autoimună, dar nu există date concludente în acest sens. În rarele cazuri de *endomiocardită Loeffler* observate în zona temperată se întâlnesc de asemenea focare de necroză și infiltrate cu eozinofile, ducind la fibroza endocardului și a treimii interne a miocardului. Poate exista și eozinofilie sangvină și rar chiar o leucemie cu eozinofile. Nu se știe dacă eozinofilele au vreun rol în producerea necrozei sau reprezintă o reacție față de acest proces (38).

Un efect restrictiv asupra umplerii ventriculare cu sine îl are și *amiloidoza primară solitară a cordului*, întâlnită la peste 50% din persoanele trecute de 70 ani (amiloidoză cardiacă senilă). Întrucât depunerea amiloidului este expresia producerii excesive de lanțuri ușoare anormale de imunoglobuline, s-a sugerat că

amiloidoza primară senilă ar fi urmarea unui proces lent dar progresiv autoimun în legătură cu dereglarea imunității prin uzură funcțională (7).

Faptul că *blocul atrioventricular* este de obicei urmarea leziunilor produse de reumatismul acut sau cronic, sifilis sau *miocardită Fiedler*, boală cu presupusă patogeneză virală-autoimună, în cazurile în care nu se poate demonstra existența acestor afecțiuni, s-a presupus de asemenea o patogeneză autoimună. În *forma familială adultă* cu evidentă transmitere autosomală dominantă, aproape jumătate din bolnavi prezintă fibroza fasciculusului Purkinje în timp ce restul miocardului este indemn. Unii dintre ei prezintă anticorpi serici care reacționează numai cu țesutul excitoconductor, nu și cu fibrele miocardice comune. Nu s-a demonstrat însă acțiunea citopatogenă a acestor anticorpi, nici participarea imunității de tip celular (20). În *forma congenitală*, intervenția imunității este sugerată de faptul că într-un grup de astfel de bolnavi, 38% din mame suferiseră de lupus eritematos, 16% de reumatism cronic, alte 25% prezentând semne de boală de țesut conjunctiv mai puțin precizată sau alte anomalii imunologice. La necropsie, nodulul atrioventricular nu se poate pune în evidență sau apare fibrozat. Leziunea se pune pe seama imunoglobulinelor materne asupra țesutului cardiac excitoconductor, posibil mai antigenic datorită prezenței unor structuri de tip fetal (19).

Asocierea unor cazuri de *prolaps de valvă mitrală* cu cardiomiopatia sau blocul atrioventricular sugerează o componentă imună și în geneza acestor leziuni. Supoziția este întărită de adsorbția autoimunoglobulinelor de către fibroblaștii cutanați ai acestor pacienți, ca și de scăderea complementului seric (14).

Inima în cursul bolilor de țesut conjunctiv și în reacții alergice

La bolnavii cu *reumatism cronic*, cu profil imunologic caracteristic (factor reumatoid, complexe imune, complement seric scăzut) se poate întâlni o pericardită puțin simptomatică dar ducând uneori la fibroza constrictivă a cavității pericardice. De asemenea, nodulii reumatoizi endocardici sau miocardici pot intercepta uneori sistemul excitoconductor. Se incriminează depunerea de complexe imune în geneza acestor leziuni (50). În *lupusul eritematos*, pericardita este frecventă iar exudatul conține complexe imune considerate responsabile de leziune, ca și de endocardita verucoasă și leziunile vaselor miocardice ducând la tulburări ischemice (4). Pericardită și leziuni ale vaselor miocardice se întâlnesc mai rar și în *sclerodermie*, *dermatomiozită* sau în *boala mixtă de țesut conjunctiv*. În dermatomiozită leziunile sînt probabil urmarea acțiunii unui factor miotoxic de origine limfocitară (37). Modificări serologice asemănătoare, apariția de complexe imune, autoanticorpi, factor reumatoid sau chiar gamopatie monoclonală se întâlnesc și la bolnavii cu *endocardită infecțioasă*. Aproape 70% din bolnavi prezintă anticorpi antimiocard iar suprimarea terapeutică a infecției coincide de obicei cu dispariția factorului reumatoid (29). Existența tulburărilor imunologice justifică asocierea unui tratament reglator și stimulant al imunității (46).

Leziuni cardiace se întâlnesc și în *sîrni de sensibilitate la anumite medicamente* anticonvulsivante (pericardită) sau antihipertensive (miocardită complicată uneori cu moarte subită). În sîrșit, observații de laborator clinic și

experimentale indică participarea fracțiunilor complementare în producerea leziunii caracteristice *infarctului de miocard* : în primele 72 ore apare o importantă scădere serică a primilor 4 factori, sugerînd depunerea lor în țesutul necrotic, fenomen demonstrat experimental la babuin (35).

kw: immunity ; cardiovascular system, heart ;

Bibliografie

1. *Achard L. et al.*: Persistence of enterovirus RNA in dilated cardiomyopathy, a progression from myocarditis. Schultheiss H.P., ed.: *New concepts in viral heart disease*, Springer, Berlin, 1988, 349-362;

2. *Agrawal C. G. et al.*: T lymphocytes and anticardiac antibodies in patients with ischemic heart disease. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1978, 57, 246-252 ;

3. *Barnert A. L., Terry E. E., Persellin R. H.*: Acute rheumatic fever in adults. *J. Am. Med. Assoc.*, 1975, 232, 925-928;

4. *Bidani A. K. et al.*: Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1980, 69, 849-858;

5. *Billingham M. E.*: Some recent advances in cardiac pathology. *Hum. Pathol.* 1979, 10, 367-368;

6. *Bowles N. E. et al.*: Dermatomyositis, polymyositis and Coxsackie B virus infections. *Lancet*, 1987, i, 1004-1007;

7. *Burnet F. M.*: A modern basis for pathology. *Lancet*, 1968, i, 1383-1387;

8. *Caford A. L. P. et al.*: Organ-specific cardiac antibodies: serological markers for systemic hypertension in autoimmune polyendocrinopathy. *Lancet*, 1991, 337, 111-115;

9. *Cambridge G. et al.*: Antibodies to Coxsackie B virus in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1979, 41, 492-496;

10. *Cavelti P. A.*: Studies on pathogenesis of rheumatic fever: experimental production of autoantibodies to heart, skeletal muscle, and connective tissue. *Arch. Pathol.* 1947, 44, 13-27;

11. *Chaturvedi J. C. et al.*: Immune reactivity in myocardial infarction to purified cardiac antigens. *Indian J. Med. Res.* 1978, 67, 124-127 ;

12. *Coulson A. S. et al.*: Lymphocyte tissue culture studies on human heart transplant recipients. *Clin. Exp. Immunol.* 1976, 26, 623-631;

13. *Darcy T. et al.*: Distinguishing features of myocarditis. Hypersensitivity vs. idiopathic myocarditis. *Lab. Invest.* 1988, 58, 21;

14. *Darsee J. R., Heymsfield S. B., Nutter D. O.*: Hypertrophic cardiomyopathy and human leukocyte antigen linkage. Differentiation of two forms of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Eng. J. Med.* 1979, 300, 877-882;

15. *Das S. K., Cassidy J. T.*: Importance of heart antibody in infective endocarditis. *Arch. Int. Med.* 1977, 137, 591-593;

16. *Dressler W.*: A complication of myocardial infarction resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis. *Circulation*, 1955, 12, 697;

17. *Edwards W. D.*: Cardiomyopathies. *Hum. Pathol.* 1987, 18, 625-635;

18. *Ellis R. J., Zabriskie J. B., Ebert P. A.*: Tolerance to myocardial tissue allografts by pretreatment with cross-reactive streptococcal membrane antigen. *Surgery* . 1974, 76, 142-149;

19. **Esscher E., Scott J. S.:** Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br. Med. J.* 1979, *1*, 1235-1238;
20. **Fairfax A. J.:** Immunological aspects of congenital heart block: a review. *Proc. R. Soc. Med.* 1977, *70*, 327-329;
21. **Fenoglio J. J., Marboe C. C.:** Endomyocardial biopsy. An overview. *Hum. Pathol.* 1987, *12*, 900-907;
22. **Fowles R. E., Bieber C. P., Stinson E. B.:** Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1979, *59*, 483-491;
23. **Gravanis M. B., Ansari A. A.:** Idiopathic cardiomyopathies. A review of pathologic studies and mechanism of pathogenesis. *Arch. Pathol.* 1987, *111*, 915-929;
24. **Griffith C. G.:** Rheumatic fever: its recognition and treatment. *J. Am. Med. As.* 1947, *133*, 974-985;
25. **Hatle L., Melbye O. J.:** Immunoglobulins and complement in chronic myocardial disease: a myocardial biopsy study. *Acta Med. Scand.* 1976, *200*, 385-389;
26. **Kandolf R. et al.:** Enteroviral heart disease: diagnosis by in situ hybridization. *Schultheiss H. P. ed.: New concepts in viral heart disease.* Springer, Berlin, 1988, 337-348;
27. **Kaplan M. H.:** Induction of autoimmunity to heart in rheumatic fever by streptococcal antigen(s) cross-reactive with heart. *Fed. Proc.* 1965, *24*, 109-120;
28. **Kaplan M. H.:** Rheumatic fever, rheumatic heart disease and the streptococcal connection: the role of streptococcal antigens with heart tissues. *Rev. Infect. Dis.* 1979, *1*, 988-996;
29. **Kaufman R. H.:** The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infectious endocarditis. *Am. J. Med.* 1981, *71*, 17-30;
30. **Kemnitz J. et al.:** A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by Billingham. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987, *11*, 503-515;
31. **Kopecka H. et al.:** Rapid diagnosis of enterovirus by molecular hybridization methods using riboprobes. *VIII Int. Congress Virol.* Springer, Berlin, 1990, 186;
32. **Maisch B., Berg P. A., Kochsiek K.:** Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1979, *38*, 189-197;
33. **Muir P. et al.:** Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enterovirus infection. *Lancet*, 1989, *i*, 804-807;
34. **Murray G. C., Monteil M. M., Persellin R. H.:** A study of HLA antigens in adults with acute rheumatic fever. *Arthr. Rheum.* 1978, *21*, 652-656;
35. **Patarroyo M. E. et al.:** Association of a B cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever, *Nature*, 1979, *278*, 173-174;
36. **Persellin S. T., Ramirez G., Orme E. C.:** Immunopathology of rheumatic pericarditis. *Arthr. Rheum.* 1982, *25*, 1054-1058;
37. **Pinckard R. N. et al.:** Complement localisation and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. *J. Clin. Invest.* 1980, *66*, 1050-1056;

38. *Robbins S. L., Cotran R. S., Kumar V.:* Pathologic basis of disease. W. B. Saunders, Philadelphia, 1984, 547-609;
39. *Schnitt S. J., Ciano P. S., Schoen F. J.:* Quantitation of lymphocytes in endomyocardial biopsies. Use and limitations of antibodies to leukocyte common antigen. *Hum. Path.* 1987, 18, 796-800;
40. *Schultheiss H. P.:* Biomolecular changes in dilated cardiomyopathy. New trends in cardiomyopathies. Florence, 1989, 53;
41. *Schultheiss H. P.:* New concepts in cardiomyopathies. Springer, Berlin, 1988;
42. *Sharma R. K. et al.:* Leukocyte migration inhibition test in cases of ischemic heart disease. *Br. Heart J.* 1978, 40, 541-546;
43. *Stollerman G. H.:* Rheumatic fever and streptococcal infection. Grune & Stratton, New York, 1975.;
44. *Suciu I. et al.:* Titrul antistreptolizinelor O (ASLO) in reumatism și alte boli. Probleme de terapeutică, 1959, 10, 51-62;
45. *Tazelaar H. D., Billingham M. E.:* The surgical pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987, 111, 257-260;
46. *Vlaicu R., Fărăuianu S., Simu G.:* Efectul stimulării imunologice nespecifice la pacienți cu endocardită bacteriană. Influențarea nespecifică a răspunsului imun-Simpozion. Iași, 1977, 155;
47. *Yang I. C. et al.:* Streptococcal induced cell-mediated-immune destruction of cardiac myofibres in vitro *J. Exp. Med.* 1977, 146, 344-360;
48. *Young L. H. Y. et al.:* Perforin-mediated myocardial damage in acute myocarditis. *Lancet*, 1990, 336, 1019-1021;
49. *Ioshinoya S., Pope M.:* Detection of immune complexes in acute rheumatic fever and their relationship to HLA-B5. *J. Clin. Invest.* 1980, 65, 136-145;
50. *Ziff M.:* Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum.* 1974, 17, 313-320.

Summary

INTERCESSION OF THE IMMUNITY IN CARDIAC PATHOLOGY

G. Simu, Ileana Pușcasiu

The use of sensitive methods of immunology, especially of immunomicroscopy, has increased the number of cardiac diseases in which the intercession of immunological factors is proved or supposed. After the detection of the role the autoantibodies of the immune complexes, as well as of the cellular mediated responses in the pathogenesis of the carditis in rheumatic fever, humoral and cellular phenomena have been observed in Dressler post-infarction syndrome or after pericardiotomy. Their microscopic expression is very similar to that observed in a cardiac transplant, in which the study of the myocardial biopsy is very valuable in appreciating its possible rejection

Immune phenomena have been pointed out in the three forms of cardiomyopathy, congestive, hypertrophic, as well as restrictive. There is a correlation between the incidence of such diseases and the presence of certain histocompatibility antigens; other observations suggest the role of a persistent infection with Coxsackie B virus in switching on an autoimmune response against myocardium in congestive cardiomyopathy. An immune component of the pathogenesis is also supposed in patients with atrioventricular block, inclusively in adult or congenital familial forms. Possible immunological mechanisms are discussed also in correlation with mitral valve prolapse and Fiedler myocarditis.

At last, an intercession of immunological factors is recognized in the appearance of cardiac lesions in the course of connective tissue diseases (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis, mixed connective tissue disease), or of the allergic responses affecting heart; it is said also that the first four complement fractions contribute to the histogenesis of certain myocardial infarctions.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL FIBRILAȚIEI ATRIALE

S. Cotoi

Clinica Medicală nr. 3

Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș

Fibrilația atrială (FA) este o aritmie frecventă care presupune intervenție terapeutică promptă. De obicei primul gest terapeutic este medicamentos, deși șocul electric extern este considerat mai eficace. Șocul electric este aplicat de obicei cînd FA constituie o urgență, sau în situațiile cînd tratamentul medicamentos a fost ineficace. De altfel nu este acceptat totdeauna de bolnav și poate produce uneori efecte nedorite (22).

Din punct de vedere clinic se descrie o formă cronică de FA, care are o durată de 5 săptămîni, o formă zisă subacută, cu durată de sub 5 săptămîni, o formă paroxistică care durează puțin și o formă intermitentă care se repetă frecvent (1, 10).

Scopul tratamentului farmacologic este: a/ să modifice mecanismele electrofiziologice ce mențin și inițiază aritmia și să scadă conducerea atri-ventriculară în limitele unei aluri ventriculare acceptabile; b/ să corecteze boala de bază (cardiopatie, hipertiroidism, tulburări electrolitice, acidoză etc.) (1).

Tratamentul farmacologic urmărește trei scopuri: restaurarea ritmului sinuzal (RS), prevenirea recăderilor în FA și încetinirea răspunsului ventricular.

A. Restaurarea ritmului sinuzal

Obținerea RS îmbunătățește parametrii hemodinamici și ameliorează simptomatologia, mortalitatea scade cu 50% în RS, iar riscul accidentelor vasculare devine semnificativ. O serie de factori influențează succesul conversiei FA la RS și anume: vîrsta, boala de bază, durata ultimului episod aritmic, funcția ventriculară stîngă și dimensiunea atriului stîng (1, 7, 16, 22).

Următoarele medicamente intră în discuție în vederea unei conversii la RS:

1. *Digitala*. În literatură de specialitate are o acțiune controversată. Prin scurtarea perioadei refractare ar avea o acțiune proaritmică, contribuind la menținerea FA. Unii autori consideră rezultatele pozitive obținute prin digitală ca simple coincidențe, sau în cel mai bun caz un efect indirect ca urmare a îmbunătățirii hemodinamicii (bradicardizare și inotropism pozitiv), alți autori o consideră însă eficientă, în special în formele paroxistice (13, 14, 24).

După experiența noastră considerăm digitala eficace în conversia la RS, acțiunea ei fiind paradoxală, favorizând fenomenul de autolimitare. Ca o consecință a creșterii vitezei și multiplicarea microreintrărilor atriale, se produce trecerea de la FA la RS pe "calea scurtă". Administrată intravenos sub formă de digoxin, poate fi considerată ca un medicament eficace pentru conversie, în special în formele de FA paroxistică, sau de apariție recentă (8, 9, 23).

2. *Antagoniști de calciu și beta blocanți*. Aceste substanțe au o eficiență redusă, efectul lor fiind indirect prin îmbunătățirea condițiilor hemodinamice. Dintre ele Verapamilul ar avea teoretic o șansă mai mare de succes, în special în formele care apar în condiții de ischemie miocardică (10, 23).

3. *Flecainida*. Antiaritmie din grupa Ic. Flecainida este eficientă fiind administrată intravenos sau oral, mai ales în formele de FA paroxistică sau în cele induse vagal. Studii recente (CAST) ridică problema unui prognostic nefavorabil, putând favoriza aritmii ventriculare, motiv pentru care este total contraindicată în miocardiopatii dilatative și în situații cu funcția ventriculului sting compromisă. Se administrează numai la pacienți fără alterări structurale cardiace evidente (2, 5, 18).

4. *Amiodaronul*. Este considerat medicamentul de elecție pentru conversie la pacienți cu miocardiopatie dilatativă sau cardiomiopatie ischemică (15).

5. *Propafenonă și disopiramidă*. Unii le consideră cu acțiune modestă, fiind eventual utile ca medicamente de a doua linie (21).

6. *Chinidina*. Deși este un vechi medicament, joacă încă un rol important în conversia FA la RS, fiind utilă atât în formele paroxistice cit și în cele cronice. Utilizarea ei este considerată limitată din cauza efectelor secundare. Noi folosim o administrare intensivă, sub directă monitorizare electrică și clinică, tehnică cu care obținem conversia în decurs de câteva ore, într-o proporție ridicată. Considerăm Chinidina ca un antiaritmie eficace, folosindu-l ca medicament de prima linie (4, 6).

Se utilizează în literatura medicală tot mai frecvent combinații de medicamente. Astfel, combinația digitală, betablocante și chinidină este folosită frecvent, iar asociația dintre chinidină și verapamil are mulți adepți. Noi utilizăm în unele cazuri, o dată cu administrarea rapidă de chinidină și verapamil, mai ales pentru a contracara creșterea frecvenței ventriculare în momentul cind FA trece în flutter atrial, etapă frecvent întilnită și considerată de noi "calea lungă" a tranziției spre RS (9, 12, 16, 17, 23). Au fost încercate combinațiile: diltiazem cu chinidină, amidaron cu digitală, amidaron cu flecainidă, dar rezultatele sînt încă neverificate (1).

În FA apărută la bolnavi cu infarct miocardic acut sau în caz de sindrom de preexcitare ventriculară tip WPW, este necesar să se intervină imediat.

de preferat șocul electric extern sau medicamente administrate intravenos. Se consideră indicate flecainida, propafenona sau ajmalina. În sindromul WPW noi am folosit cu succes ajmalina și chinidina administrate intravenos (1, 2, 11, 22).

B. Prevenirea recidivelor de FA

Obținerea stabilității ritmului după conversie este o problemă importantă și complexă, depinzând de o serie de factori: tipul afecțiunii de bază, dimensiunea cavităților cardiace, durata episodului de FA, disfuncția nodului sinuzal, vârsta pacientului (1, 7, 22).

Medicația utilizată pentru prevenirea aritmiei este:

1. *Chinidina*. Ar putea fi considerat ca medicamentul cel mai eficient pentru menținerea ritmului sinuzal, dar în timp apar frecvent efecte secundare, iar unele statistici indică o creștere a mortalității (4).

2. *Disopramida*. Este tot atît de activă ca și chinidina, dar mai puțin nocivă și mai bine tolerată. Există însă studii care susțin că nu ar avea nici un efect protector (1).

3. *Digitala*. Sint unii care o utilizează, dar s-a constatat că nu previne recăderile, ba chiar le favorizează crescînd și durata perioadei aritmiei. Noi evităm digitala pe cît posibil, în special cînd nu este insuficiență cardiacă (8,19).

4. *Amiodarona*. Tot mai multe date în literatura de specialitate indică amiodarona ca cea mai eficientă, chiar și în condiții agravante existente. Din păcate tratamentul de durată se asociază cu serioase efecte secundare, motiv pentru care este utilizată numai foarte rar (3).

5. *Flecainida*. Se consideră că este eficientă mai ales la bolnavi cu sindromul WPW sau la cei cu FA indusă vagal. Există însă date care arată apariția efectelor nefavorabile la toate medicamentele din clasa Ic, motiv pentru care sint rețineri față de folosirea lor (2, 5, 18).

6. *Propafenona și sotalolul*. Sint considerate ca avînd o acțiune favorabilă, dar este nevoie de studii prospective. Impresia noastră este că propafenona este utilă în prevenirea recurenței FA (7, 21).

Rezultatele de prevenire a FA prin medicație antiaritmică sint încă nesatisfăcătoare. La pacienți cu hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică se poate recomanda chinidina cu verapamil sau betablocant, iar flecainida în sindromul WPW. Noi am folosit cu rezultate bune combinația chinidină, betablocant și hidroxizin (2, 9).

C. Incetinirea ritmului ventricular

În prezența FA, menținerea unui ritm ventricular de aproximativ 90 de bătăi pe minut este considerat favorabil, scăzînd cel mai puțin debitul cardiac (7, 19, 22).

Următoarele medicamente sint folosite în acest scop:

1. *Digitala*. Este cel mai vechi și eficient medicament utilizat la bolnavi cu FA și insuficiență cardiacă. Sînt însă situații cînd utilizarea digitala devine problematică sau chiar periculoasă, astfel în sindromul de preexcitare ventriculară tip WPW crește frecvența ventriculară prin conducerea impulsurilor predominante pe fasciculul accesoriu Kent, și în infarctul miocardic acut unde scade pragul fibrilației ventriculare. Este puțin eficientă sau chiar nocivă în cardiomiopatia hipertrofică și în formele de FA induse vagal. În situații cu exces de catecolamine, în efort, efectul bradicardizant este scăzut fiind necesară combinarea cu verapamil sau betablocante (7, 8, 13).

2. *Verapamilul*. Este mai eficient decît digitala, mai ales în formele cu alură ventriculară mult crescută, în special la hipertensivi, la cei cu cardiopatie ischemică și în cordul pulmonar cronic. Administrat intravenos are un efect prompt, dar poate avea efecte secundare (hipertensiune, asistolie). Noi am utilizat verapamilul pe cale sublinguală, situație în care se evită prima trecere și inactivarea la nivelul ficatului, obținîndu-se efecte asemănătoare administrării intravenoase. Nu este indicat din aceleași motive ca digitala în sindromul WPW. Deoarece acționează sinergic la nivele diferite ale nodului atrioventricular, asocierea cu digitala este foarte bună, fiind tratamentul de elecție în cele mai multe cazuri (7, 9, 10, 17).

3. *Betablocanți adrenergici*. Indicația lor preferențială este în efort fizic, în tireotoxicoză, feocromocitom, situații unde există exces de stimulare beta adrenergică. Este utilă folosirea lor în combinație cu digitala. Dintre preparatele beta-blocante pindololul, avînd și acțiune intrinsecă simpatică, este de preferat în combinație cu digitala. Esmololul, avînd o acțiune rapidă și scurtă, are efect bradiocardizant comparabil cu cel al verapamilului (1, 9, 20).

4. *Amiodaroma*. Are efecte directe la nivelul nodului atrioventricular și efecte indirecte antiadrenergice, de aceea se poate folosi cu succes, dar mai ales în combinație cu digitala (1, 3).

Concluzii generale

Pentru rezolvarea FA nu există o schemă de tratament universal valabilă.

Pentru conversia FA la RS, antiaritmicele din clasa Ic, (flecainida) deși sînt eficiente, se contraindică la pacienți cu funcția ventriculară deprimată. Amiodaronul are contraindicații mai puține și este eficient. Digitala, deși utilă în formele recente, trece pe locul doi ca importanță. Chinidina rămîne medicamentul de elecție mai ales în administrare rapidă. Se poate asocia cu verapamil, betablocanți (1, 9, 16, 19).

Menținerea RS este mai eficientă cu amiodaron, apoi intră în discuție flecainida, chinidina, propranololul și sotalolul. Digitala este contraindicată. Combinația chinidină, betablocant și hidroxizin este utilă (7, 9, 23).

Pentru încetinirea ritmului ventricular, în prezența insuficienței cardiace, digitala este de maximă eficiență. În caz de hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică verapamilul este cel mai potrivit, apoi betablocantele.

Asocierea digitei cu verapamilul este cea mai utilă pentru obținerea unui ritm ventricular optim (4, 9, 23).

Bibliografie

1. *Bolognesi R.*: The pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991, 5, 617;
2. *Bolognesi R, Tsialtas D, Straneo V.*: La flecainide nel trattamento della fibrillazioni atriali parossistiche o di recente insorgenza. *Clin. Ter. Cardiovasc.* 1990, 9, 123;
3. *Brodsky M. A., Allen B. J., Walker C. Y.*: Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Br. Heart J.* 1990, 63, 225;
4. *Coplen S. E., Anuman E. M.*: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990, 82, 1106;
5. CAST investigators. Preliminary report: effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 406;
6. *Cotoi S.*: Cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using quinidins given in rapid administration. *Rev. roum. Physiol.* 1983, 20, 251;
7. *Cotoi S.*: Problema stabilității ritmului sinuzal după oprirea fibrilației atriale. *Med. int.* 1980, 32, 401;
8. *Cotoi S., Carașca E.*: Digitalis a defibrillatory drug. *Rev. Roum. Méd. Méd. Int.* 1989, 27, 319;
9. *Cotoi S.*: Aspecte terapeutice în fibrilația atrială cu ritm rapid. *Med. int.* 1988, 40, 137;
10. *Cotoi S., Carașca E., Incze A. et al.*: Antiarrhythmic effects of verapamil given in sublingual way. *Rev. Roum. Méd. Méd. Int.* 1987, 25, 191;
11. *Cotoi S., Maria Repolszki, Georgescu C., Bratu A.*: The effects of ajmaline in atrial flutter. *Acta. Cardiol.* 1977, 32, 99;
12. *Cotoi S., Carașca E., Georgescu C., Lazar P.*: Two varieties of the onset of fibrillation studied by monophasic potential recording. *Jap. Heart J.* 1978, 19, 479;
13. *David D., Di Segni E. D., Klein H. O., Kaplinsky E.*: Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added betaadrenergic blocking agent. *Am. J. Cardiol.* 1979, 44, 1378;
14. *Falk R. H., Knowlton A. A., Bernard S. A.*: Digoxin for converting regent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 503;
15. *Fauchier J. P.*: Etude clinique des effets anti-arrhythmiques ventriculaires de l' amiodarone. *Ann. Cardiol. Angiol.* 1973, 22, 427;
16. *Goy J. J., Kaufmann V., Kappenberger L., Sigwart V.*: Restoration of normal sinus rhythm with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1988, 62, 38 D;
17. *Klein H. O., Kaplinsky E.*: Verapamil and Digoxin : their respective effects on atrial fibrillation and their interaction. *Ann. J. Cardiol.* 1982, 50, 894;
18. *Marcus F. I.*: The hazard of using type TC antiarrhythmic drugs for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1990, 66, 366;

19. *Petersen P., Godtfredsen J.*: Atrial fibrillation. A review of course and prognosis. *Acta. Med. Scand.* 1984, 216, 5;

20. *Platia E. V., Michelson E. L., Porterfield I. K., Das G.*: Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation and flutter. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 925;

21. *Porterfield J. G., Porterfield L. M.*: Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 114;

22. *Selzer A.*: Atrial fibrillation revisited. *N. Engl. J. Med.* 1982, 306, 1044;

23. *Stern S.*: Conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with combined propranolol and quinidine treatment. *Am. Heart. J.* 1967, 711, 170;

24. *Weiner P., Bassan M. H., Jarchovsky I.*: Clinical course of acute atrial fibrillation treated with rapid digitalization. *Am. Heart. J.* 1983, 105, 223.

kw: atrial fibrillation; arrhythmia; drug therapy

Summary

CURRENT ISSUES IN THE MEDICAMENTOUS TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation is a frequent arrhythmia. Usually, the first step in the therapy is the drug administration, even if the electric shock is considered more effective. The pharmacological treatment has three aims: 1) to achieve sinus rhythm, 2) to prevent the onset of arrhythmia and 3) to slow the ventricular rate.

The drugs used for these purposes are listed, and their indications are discussed.

In summary, there is no scheme universally valid in the treatment of atrial fibrillation.

The class I C antiarrhythmics are contraindicated in patients with depressed ventricular function. Amiodarone is less contraindicated, and it is usually effective. Digitalis is useful in recent atrial fibrillation. Quinidine is still the drug of election, sometimes associated with verapamil or betablockers.

Sinus rhythm stability is achieved with amiodarone, then flecainide, quinidine, propranolol and sotalol. Combination of quinidine with betablockers and hydroxyzine is sometimes useful.

In order to slow the ventricular rate, digitalis is effective when cardiac failure is present. When arterial hypertension and ischaemic heart disease are present, verapamil is the best, then betablockers. Digitalis with verapamil is often a good association.

TENDINȚE NOI ÎN EVALUAREA RECEPTORILOR CARDIACI

M. Sabău

Disciplina de fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie din Tirgu-Mureș

Avînd în vedere că inima este constituită din mai multe tipuri de celule în care există variați receptori, identificarea acestora ca și modul în care răspund la activările acute și cronice se dovedește de o importanță deosebită pentru înțelegerea posibilităților adaptative ale inimii și reușita unor scheme terapeutice.

Receptorii constituie o clasă de proteine membranare cu o mare afinitate și specificitate pentru liganzi. Activitatea lor este legată direct sau indirect de canalele ionice membranare ceea ce le explică implicarea în mecanismele funcționale miocardice. Cercetările experimentale realizate pe omogenate membranare obținute în timpul intervențiilor chirurgicale sau examinările post-mortem au arătat că numărul și/sau afinitatea receptorilor se modifică în unele afecțiuni cum ar fi ischemia, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă congestivă, cardiomiopatii, transplantul cardiac (4, 5, 6, 7, 8, 13, 15, 22). Principalul dezavantaj al acestor metode este acela că in vitro, receptorii fiind scoși din mediul lor natural, interrelația lor cu celelalte componente tisulare nu mai este cea normală.

Pentru a înlătura aceste neajunsuri au fost introduse tehnicile radioizotopice in vivo cum ar fi mappingul autoradiografic și tomografia emisivă cu pozitroni (PET). Față de prima posibilitate care nu poate oferi date despre evoluția modificărilor în timp, PET permite o vizualizare cantitativă a densității și afinității receptorilor utilizabilă în studii clinice (19, 20). Desigur, PET presupune tehnici costisitoare și foarte sofisticate necesitînd existența unui ciclotron și a unui personal înalt calificat, precum și rezolvarea unor probleme legate de străbaterea barierelor din calea liganzului în drumul său spre inimă și interacțiunea acestuia cu diferitele structuri cardiace. Pentru a fi utilizabili liganzii trebuie să îndeplinească anumite condiții:

- să aibă o mare specificitate pentru un anumit receptor și în același timp să aibă o capacitate scăzută pentru fixarea nespecifică;
- să ajungă rapid la receptori în stare nemetabolizată;
- să aibă un raport singe/țesut ridicat pentru a evita corecția pentru radioactivitatea circulantă;
- să nu aibă efecte secundare.

Se cunosc astfel de liganzi dintre care cei mai utilizați sînt C^{11} metilquinclidinil benzilatul pentru receptori colinergici, muscarinici, C^{11} pindololul pentru receptori beta adrenergici, C^{11} prazosinul pentru receptori alfa adrenergici, C^{11} ketanserina pentru receptori serotoninergici sau F^{18} fluorometaraminolul pentru mappingul neuronal adrenergic (20).

De mare importanță pentru activitatea cardiacă sînt *receptorii adrenergici* prin care catecolaminele modulează o varietate de răspunsuri fiziologice legate în special de creșterea frecvenței și forței de contracție. Fiecare din cele 2 grupe de receptori adrenergici alfa și beta cuprind subtipurile 1 și 2. Ei au putut fi purificați, genele și/sau ADN pentru subtipurile alfa 2, beta 1 și 2 au fost izolate, iar secvența lor determinată. S-a putut stabili de exemplu că în ciuda unei mari similarități în secvența aminoacizilor ce constituie proteinele din care sînt alcătuiți beta 1 și beta 2 receptorii, aceștia sînt produși de gene diferite (12).

Deși efectele stimulării simpatică sînt studiate de mulți ani, fiind și cele mai cunoscute, explorarea in vivo a receptorilor adrenergici cu ajutorul radioliganzilor a adus date lămuritoare deosebite cu privire la modul lor de funcționare.

Se știe mult mai puțin despre alfa receptorii cardiaci decît despre beta receptorii. Studiile cu C^{11} prazosin, un blocant al alfa 1 receptorilor, au arătat o răspîndire relativ uniformă a acestora la nivelul miocardului (5).

În ceea ce privește beta receptorii, ei sînt numeroși la nivelul întregii inimi, în miocard predominînd beta 1. Receptorii beta 2 se găsesc răspîndiți pe întreg teritoriul cardiac, dar în special în atri. Se consideră că receptorii beta 1 ar media răspunsuri inotrope și cronotrope iar beta 2 mai ales pe cele cronotrope. Densitatea receptorilor beta în miocard diferă cu specia, fiind apreciată în VS la om ca variînd între 30-79 fmol \cdot mg⁻¹ (11). Răspîndirea lor nu este uniformă, observîndu-se o densitate mai mare la virful VS la toate speciile (17). Prezența beta receptorilor în ventriculii mai multor specii animale este în concordanță cu părerea că fibrele nervoase simpatică învezează toate zonele inimii (19).

De remarcat este faptul că receptorii beta adrenergici nu se găsesc numai în miocard ci și la nivelul vaselor, subtipurile beta 1 și 2 variînd chiar și în diferitele structuri vasculare (adventice, musculatură, endotelu) (fig.nr.1).

Receptorii muscarinici-colinergici sînt împărțiți în mod clasic în cele 2 subtipuri M1 și M2 în funcție de afinitatea mai mare, respectiv mai mică pentru antagonistul pirenzepină. Mai recent, luînd în considerare afinitatea față de un nou antagonist M2 așa numitul AF-DX 116, receptorii M2 au putut fi la rîndul lor împărțiți în 2 subclase, astfel încît putem vorbi de fapt de 3 subtipuri M1, M2, M3. Acest lucru a fost confirmat prin clonarea și secvențializarea genelor care codează proteinele respective (3). Receptorii cardiaci aparțin clasei M2 cu mare afinitate pentru AF-DX 116. Problema este complicată de

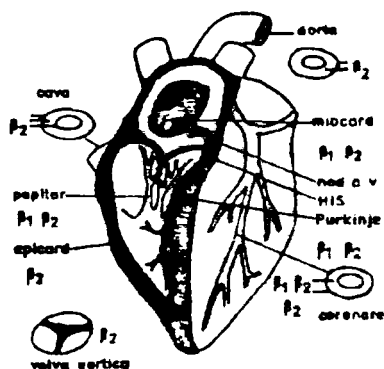


Fig. nr. 1.: Localizarea receptorilor beta adrenergici în diferite părți și zone ale inimii.

faptul că există o heterogenitate a receptorilor muscarinici miocardici în funcție de specie (M1 la puii de găină, M2 la șobolani), ca și de faptul că vasele coronare posedă la rândul lor astfel de receptori (de exemplu la porc și la ciine M1 și M2, la bovine M3) localizează la nivelul sarcolemal în musculatura netedă. Receptorii M1 sînt responsabili de redistribuția fluxului sangvin în zonele subendocardice în timpul vasodilatației coronare colinergice, în timp ce M1 și M2 sînt implicați în creșterea perfuziei miocardice (16).

Utilizînd C^{11} metilquinucidinil benzilatul și tehnica PET s-a putut constata că VS conține un număr mare de receptori muscarinici colinergici comparativ cu VD sau atriile, ceea ce susține ipoteza unei inervații directe parasimpatice a ventriculilor. Acest lucru s-ar realiza pe calea axonilor postganglionari colinergici ai căror corpi celulari își au originea în atri (21). Eliberarea acetilcolinei la nivelul terminațiilor vagale ventriculare este deci dependentă de activitatea celulelor situate la nivelul atrial avînd atît efecte atriale de tip cronotrop cit și ventriculare de tip inotrop, o frecvență joasă fiind corelată cu o activitate vagală crescută.

La nivelul inimii ca și al vaselor au putut fi puși în evidență și receptori specifici cu mare afinitate pentru *benzodiazepine*. Folosînd ligandul PK 11195 marcat cu C^{11} ca antagonist al receptorilor benzodiazepinici, s-a putut constata o răspîndire a lor relativ uniformă în miocard, ei fiind situați la nivelul membranei externe a mitocondriilor. Deși funcția acestor receptori nu este prea bine cunoscută, se știe că benzodiazepinele pot interfera cu mișcările Ca^{2+} . Astfel, studiile experimentale au arătat că PK 11195 antagonizează efectele blocanților canalelor de Ca^{2+} (diltiazem, nitrendipin, verapamil) ca și ale agonistului BAY K 8644 și inhibă aritmiile produse prin ischemie și reperfuție crescînd fluxul coronar (10).

Implicațiile clinico-farmacologice ale acestor date se dovedesc foarte importante mai ales că de curînd cu ajutorul PET este posibilă urmărirea in vivo și la om a inervației, distribuției și funcționării receptorilor cardiaci (10, 19, 20).

Este deja bine cunoscut faptul că sub influența unor agonști sau antagonști ca și în cursul diferitelor afecțiuni cardiace, numărul receptorilor poate scădea (down regulation) sau crește (up regulation) (18). Tratatamentul cu agonști duce la "down regulation" iar cel cu antagonști la "up regulation", expunerea prelungită a țesuturilor la catecolamine sau acetilcolină crescînd numărul receptorilor beta adrenergici sau muscarinici colinergici în miocardul ventricular.

Ocluzia coronară tranzitorie se însoțește de creșterea densității alfa și beta receptorilor, în timp ce activitatea adenilat ciclazei scade progresiv. Această creștere poate fi cauza efectelor amplificate ale catecolaminelor la nivelul cordului ischemic. Densitatea crescută a beta receptorilor poate fi inversată dacă se înlătură agentul care a produs leziunea și se restabilește nivelul celular al ATP (12, 18).

Datele recente au adus dovezi că receptorii beta adrenergici pot exista atît la nivelul sarcolemei cit și în citoplasmă (12). În timpul ischemiei miocardice poate avea loc o redistribuire a acestora din interior spre sarcolemă. Rămîne de stabilit dacă atît beta 1 cit și beta 2 receptorii suferă o asemenea distribuție, dar este clar că nu există modificări corespunzătoare ale numărului locurilor muscarinice.

În insuficiență cardiacă congestivă, proporția beta 1 scade concomitent cu creșterea proporției beta 2 receptorilor (5, 6, 7, 13, 15). În fazele finale ale cardiomiopatiei dilatative densitatea beta 1 receptorilor se reduce mult, în timp ce a celor beta 2 rămâne normală (7). Fenomenul de "down regulation" selectiv pentru beta 1 s-ar explica prin aceea că beta 1 receptorii sînt inervați fiind asociați cu terminațiile nervoase noradrenergice.

La pacienții cu afecțiuni mitrale, densitatea beta receptorilor crește în atriul comparativ cu ventriculii (11). Proporția relativă a beta 1 și beta 2 receptorilor nu este modificată față de normal dar răspunsul adenilatciclazei la agonistii beta este mai accentuat în ventriculii față de atriul.

La cordul denervat și transplăntat se constată o creștere a densității beta receptorilor dar fără modificarea afinității lor (22), în timp ce la atleți scade (19).

La hipotiroizidieni există o creștere a densității receptorilor muscarinici, în timp ce la hiperidroidieni nu se observă modificări semnificative (19).

Dar variația densității receptorilor nu reprezintă singurul fapt demn de luat în considerare. Modificările "post receptor" legate de alterările proteinelor G, adenilatciclazei, proteinkinazei pot avea semnificație deosebită (1). Studiul acestora este însă dificil și se află la început fiind realizat mai ales pe limfocite și nu se știe în ce măsură datele sînt valabile la miocard (8).

Scăderea răspunsului miocardic la stimularea adrenergică în insuficiență cardiacă congestivă este prin ea însăși nefavorabilă. Efectele favorabile ale agenților beta blocați ar putea fi explicate prin contracararea fenomenelor de "down regulation" existente la acești pacienți, ceea ce restabilește capacitatea de răspuns a miocardului la stimulii noradrenergici.

În același timp rezistența beta 2 receptorilor la fenomenul de "down regulation" și creșterea proporției lor poate fi folosită terapeutic prin administrarea unui agonist beta 2 selectiv ca agent inotrop (1, 12). Problema este mai complicată deoarece s-a constatat că și tratamentul cu unii antagoniști poate induce fenomenul de "down regulation" (12).

La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, tratamentul cu blocați selectivi beta 1 (metoprolol) s-a dovedit a avea efecte favorabile, dar ca și în cazurile cu insuficiență cardiacă congestivă, efectele în timp nu sînt verificate încă (8,14).

Modificările pe termen scurt ale numărului adrenoreceptorilor cardiaci se produc probabil prin redistribuția receptorilor între suprafața celulară și interiorul celulei și prin modificarea ratei depunerilor intracelulare, inserției la nivelul membranei, degradare și internalizare (12). Refacerea receptorilor adrenergici observată după un tratament cu antagoniști ireversibili a dovedit existența unei rate lente a sintezei lor, aceasta constituind singura cale prin care se poate controla numărul receptorilor pe termen lung (12).

Pentru a influența fenomenul de "down regulation" produs prin administrarea de antagoniști beta, s-a recomandat un tratament intermitent alternant care să permită refacerea receptorilor cu agonisti beta 1 și beta 2 sau perioade de tratament cu antagoniști beta 1 pentru a induce creșterea beta 1 receptorilor și a le reface sensibilitatea, cu menținerea funcției receptorilor beta 2.

Avind în vedere că efectele cronotrope și inotrope ale beta receptorilor asupra țesutului cardiac sînt stimulate de o cascadă de reacții enzimatice intracelulare inițiate de activarea proteinkinazelor dependente de cAMP, reglarea răspunsului funcțional la stimularea beta receptoare poate fi realizată la diferite nivele. Astfel de încercări interesante terapeutic au fost realizate utilizînd forskolinul care stimulează activitatea adenilatciclazei direct scurtcircuitînd beta receptorii și cuplarea lor cu adenilatciclaza, ca și prin folosirea inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei pentru a stimula beta receptorii (1).

Se conturează deci tot mai clar că noile date asupra răspîndirii și modului de funcționare a receptorilor cardiaci oferă perspective terapeutice încurajatoare bazate pe înțelegerea modului de acțiune a unor medicamente asupra acestor ținte. Determinarea in vivo a gradului de ocupare a receptorilor va permite stabilirea cu precizie a dozajului și duratei tratamentului cu beta blocați.

Bibliografie

1. Bogaert M., Fraeyman N.: Receptor function in heart failure. *Am.J.Med.* (1991,Suppl. 5B, 105-135;
2. Bohm M., Beuckelmann D., Brown L.: Reduction of beta adrenoreceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated diseased human myocardium. *Eur. Heart J.* 1988, 9, 844-852;
3. Bonner T. et al.: Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science*, 1987, 237, 527-533;
4. Bristow M., Ginsburg R., Minobe W.: Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human heart. *New Engl. J. Med.* 1982, 307,205-211;
5. Bristow M. et al.: Alfa 1 adrenergic receptors in the nonfailing and failing heart. *J. Pharm. Exp.Ther.* 1988, 247, 1039-1045;
6. Bristow M. et al.: The beta adrenergic receptor-adenylatcyclase complex as a target for therapeutic intervention in heart failure. *Eur.Heart J.* 1989, *Suppl. 53*, 45-54;
7. Bristow M. et al.:Beta 1 and beta 2 adrenergic receptor mediated adenylate cyclase stimulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Mol. Pharmacol.* 1989, 35, 295-303;
8. Brodde O. et al.:Beta adrenoreceptor regulation in the human heart ; can it be monitored in circulating lymphocytes ? *Eur. Heart J.* 1989, *Suppl. B*, 2-10 ;
9. Brodde O. et al.: Drug and disease induced changes of human cardiac beta 1 and beta 2 receptors. *Eur. Heart J.* 1989, *Suppl. B*,38-44;
10. Charbonneau A., Syrota A., Crousel C.: Peripheral type benzodiazepine receptors in the living heart characterized by PET. *Circulation*, 1986, 73, 476-483;
11. Golf S., Lorstad R., Hansson V.: Beta adrenoreceptor density and relative number of beta adrenoreceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ventricular and right ventricular myocardium. *Cardiovasc. Res.* 1985, 19, 636-641;
12. Jones C., Molenaar P., Summers R.: New views of human cardiac beta adrenoreceptors. *J.Mol. Cell. Cardiol.* 1989, 21, 519-535;

13. *Limas J., Limas C., Goldenberg I:* Intracellular distribution of adrenoceptors in the failing human myocardium. *Am. Heart J.* 1989, 117, 1310-1316;

14. *Michel M. et al.:* Selective regulation of beta 1 and beta 2 adrenoceptors in the human heart by chronic beta adrenoceptor antagonist treatment. *Br. J. Pharmacol.* 1988, 94, 685-692;

15. *Murphee S., Saffitz J.:* Distribution of beta adrenergic receptors in failing human myocardium. *Circulation*, 1989, 79, 1214-1225;

16. *Pele L., Gross G., Walter D.:* Changes in regional myocardial perfusion by muscarinic receptor subtypes in dogs. *Cardiovasc. Res.* 1986, 20, 482-489;

17. *Pierpont G., De Master E., Cohn J.:* Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am. J. Physiol.* 1984, 246, H 824-H829;

18. *Strasser R., Krimmer J., Marquetans R.:* Regulation of beta adrenergic receptors impaired desensitization in myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988, *Suppl. 1*, 515-524;

19. *Syrotka A.:* In vivo study of receptors for neuromediators with PET. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1986, 13, 127-134;

20. *Syrotka A.:* PET evaluation of cardiac receptors, in *Cardiac Imaging*, Eds. Marcus M. et al., W.B. Saunders, Philadelphia, 1990, 1256-1270;

21. *Takahashi N., Barter M., Zipes D.:* Efferent vagal innervation of canine ventricle. *Am. J. Physiol.* 1985, 248, H 89-H97;

22. *Yusuf S., Theodoropoulos S., Mathias C.:* Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after beta adrenergic blockade. *Circulation*, 1987, 75, 696-704.

kw: cardiovascular system; heart; cardiac receptors;

Summary

NEW VIEWS IN THE EVALUATION OF CARDIAC RECEPTORS

M. Sobole

The heart is made up of many different cell types and it is very important to identify which cells possess receptors, what kind of receptors they are, and how they respond to activation acutely and chronically.

Membrane receptors constitute a class of proteins with a high affinity and specificity for ligands involved in the function of ionic channels. Their number and affinity can be modified during ischemia, myocardial infarction, congestive cardiac failure, cardiomyopathies, heart transplant.

Radioisotope techniques, especially positron emissive tomography are now used for in vivo measurements of cardiac receptors. Many cardiac responses can be evoked by stimulation of adrenergic receptors. Short term changes in cardiac adrenoceptor number probably occur by redistribution of receptors between the cell surface and intracellular compartments and by changes in the rates of intracellular storage insertion into plasma membranes, degradation and internalization. Treatment with adrenoceptor antagonists can produce receptor down regulation.

Muscarinic cholinergic receptors were found in a great number in the left ventricle, sustaining the hypothesis of a direct parasympathetic innervation of the left ventricle.

Receptors for benzodiazepines were also found in the myocardium, being correlated with Ca^{2+} movements.

The clinical and pharmacological implications of these data are very important, especially now when using PET it is possible to search in vivo in humans for the innervation, distribution and functioning of various types of cardiac receptors in health and disease..

A VÉGTAGI ARTÉRIÁS KERINGÉSI ZAVAROK KEZELÉSI IRÁNYELVEI

Brassai Z., Brassai A.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
1. sz. Belgyógyászati Klinika

Az alábbiakban, az irodalmi adatok és három évtizedes klinikai tapasztalat alapján, ismertetni szeretnénk az obliteratív verőérbetegségek kezelésének néhány időszerű kérdését. A témaválasztás aktualitását két tényező indokolja: 1) az obliteratív verőérbántalmak utóbbi évtizedekben jelzett számszerű növekedése, 2) az angiológiai kórtani és kezelési kérdésekben kialakult szemléletváltás. A terápiás problémáktól nem elválasztható, azok alapfeltételeként, "conditio sine qua non"-ként tekintendő a pontos és komplex *diagnózis* felállítása. Ez döntő jelentőségű a kezelési terv kialakításában. Tükröznie kell nem csak az elzáródás helyét, kiterjedését, súlyosságát, az adott kollaterális tartalék nagyságát, hanem a haemodinamikai és haemorheológiai állapotjelzőket, a beteg általános biológiai státusát, valamint a kórfolyamat aetiologiai besorolását (3, 11, 18, 30). Mindez egyetlen módszer segítségével nem lehetséges, ehhez a klinikai, biológiai/biokémiai vizsgálatok (vércukor, zsírtűkőr, húgysav, aggregabilitás, viszkozitás, immunglobulinok stb.) mellett műszeres eljárások (EKG, mellkas rtg, szemfenék) és speciális angiológiai módszerek (Doppler, Echo-Doppler, artenográfia, digitális szubsztakciós-angiográfia) szükségesek. A nyert információk összevetése után alakítható ki az adott *kezelési terv*, amely módszereiben komplex és minden esetben individualizált, kell hogy legyen.

I. Aetiológiai kezelés

Alapvető fontosságú, de a verőerszűkületek plurifaktoriális jellege és a kórszármarzási tényezők hiányos láncszemei miatt, teljességében ma sem megoldott kérdés.

A *thrombangitis* kezelésében a Tetracyclin-Phenylbutazon-Prednison *terápiás* kétségkívül jó hatású, elsősorban az akut gyulladásos szakban (11, 40). Újabbtan a magas süllyedéssel, immunglobulin elváltozásokkal járó formákban

sikerrel alkalmazzák a szintetikus antimaláriás készítményeket (Hidroxiclorochin), illetve a súlyosabb autoimmun körképekhez sorolható formákban az immunosuppresszív citosztatikumokat (Imuran, Endoxan). Tekintettel a dohányfüst egyértelműen bizonyított kórszarmazási szerepére ebben az immunvaszkulitiszben, a dohányzás elhagyása alapvető feltétele a remisszióba juttatásnak (3, 11, 17, 30, 36). Újabban vírusos eredetű angitiszekben sikerrel kecsegtet a systemás vírusellenes szerek – acyclovir (Zovirax), zidovudin (Retrovir) – alkalmazása (17, 36).

Az *atherosclerosis* kezelésében alkalmazott vaszkulotrop anyagok közül a legelterjedtebb az antibradikinin hatású piridynol-carbamate (Anginine, Angioxine, Prodoctin) amely bizonyítottan késlelteti a falis ödéma és az atheromás plakk kialakulását. A már kifejlődött, exulcerálódott, hegesedett atheromát nem tudja befolyásolni és – ellentétben a közhiedelemmel – nem módosítja a zsírtűkört sem. Biztató kísérletek vannak más – ugyancsak antibradikinin hatású – farmakonokkal is (3, 8, 11, 27, 31). Az aetiologiai kezeléshöz tartozik a rizikófaktoriális – dohányzás, elhízás, magas vérnyomás, hiper- és diszlipidémia stb. – korrigálása is. Ez utóbbival kapcsolatban hangsúlyozni kell a zsírtűkór vizsgálat gyakorlati jelentőségét: amennyiben a lipidogram normális, nem szükséges semmilyen étrendi megszorítás (!), ha viszont kóros, akkor az alkalmazott étrendi és gyógyszeres kezelést az adott fenotípusra kell beállítani. Így pl. IV, V típusú hiperlipoproteinémiákban szénhidrát és alkoholszegény étrendről, valamint clofibrat, etafibrat, bezafibrat tartalmú gyógyszerekről (Atromid S, Duo-lip, Lipanthy, Cedur, Normolip) várhatunk eredményt. A II/A típusban koleszterin szegény étrend, valamint cholestyramin (Quemid), PP vitamin származékok (Nicangin) thyroxin-dextroisomerek (Déthirone), lovastatin (Mevacor) javallt. A II/B típusban a két kezelési mód kombinálása szükséges (7, 14, 18, 25, 30, 40). Jó hatású az alfa-koleszterin (HDL) készítmények (Seefischöl, Eisapen, Lipostabil), valamint nyers olivaj használata (11.36). Ismeretes, hogy a növényi olajok melegítéskor – a telítetlen zsírsavak telítődése következtében – elvesztik az előbb említett védő tulajdonságukat. Így az olajjal való sütésnek-főzésnek antiaterogén hatása nincs.

A *diabeteses microangiopathia* kezelésében jó hatású az arteriolo-capillaris membrana basalis megvastagodást csökkentő és a vér-viszkozitást javító Ca-dobesilat (Doxium, Dexium).

II. Repermeabilizációs kezelés

Az érpálya permeabilitásának helyreállítása ideális terápiás eljárás, de csak az idült verőérszűkület / elzáródások egy részénél alkalmazható sikerrel. Módszereit tekintve több féle lehet.

1. A *gyógyszeres thrombolysis* (Streptokinázzal vagy Urokinázzal) elsősorban a heveny verőérelzáródásokban alkalmazott eljárás, de idült formákban is megpróbálható, amennyiben azok nem régebbiek 3 hónaposnál. A várható eredmények a krónikus elzáródásokban nagyon szerények (10-20%-os repermeabilizációs arány). A nem ritka mellékhatások – láz, urticaria, vérzések – csökkenthetők a *szелеktiv thrombolysis* – az elzáródott artériába vezetett

kattéria keresztül adagolt kisebb mennyiségű és rövid (20-60') időtartamú plasminogén aktivátor adással, illetve depot-készítmények (Streptodokáz) és új típusú fibrinolitikus farmakonok (thrombolin, heparin thrombosamin) révén (11, 17, 21, 30). A legsikeresebbnek e területen a szöveti plasminogén aktivátor (tissue plasminogen activator - tPA) bevezetése bizonyult (36). Nem mellőzendő az a gyakorlati tanács, hogy thrombolitikus kezelésnek csak megfelelő laboratóriumi háttérrel lehet nekifogni, amely lehetővé teszi az alvadási paraméterek pontos és folyamatos ellenőrzését.

2. A ballonos angioplastica (endovascularis desobliteratio Grüntzig-féle katéterrel) elsősorban sztenózisok, illetve rövidebb elzáródások esetében javallt. Az azonnali eredmények általában jók, a hosszútávúak nem annyira kedvezőek (15, 36).

3. Új eljárás a mechanikus atherectomia, amelyben erre alkalmas eszközrel (angioscopos ellenőrzés mellett) távolítják el az arteria lumenéből az elzáródást létrehozó atheromát (11,36).

4. A laser vagy termikus angioplastica, amely hővel elporlasztja az elzáró materiát, az utóbbi évek egyik legeredményesebb rekanalizációs eljárásának ígérkezik. A technikai nehézségek mellett, ma még problémát jelent a kóros szövet elkülönítése a normál éralszövetetől (15, 39).

5. A sebészi módszerek (thrombendarterectomia, by-pass technikák) hosszabb elzáródások tartós megoldását is lehetővé teszik, de a javallat felállításánál ebben az esetben is alapvető feltétel a kiáramlási érpálya (out flow) integritása (15, 34).

III. Antikoaguláns kezelés

Az antikoaguláns kezelésre idülti verőbántalmakban általában csak két helyzetben szokott sor kerülni: a) Buerger-kór sorozatos thrombozissal evoláló súlyos esetekben, b) reconstructív érműtéteket követően (11, 15, 34). Az alkalmazott szerek heparin-készítmények, illetve K antivitaminok.

IV. Értágítókkal történő kezelés

A gyógyszeres vasodilatatio - egészen az utóbbi évtizedig - a perifériás ischaemiás betegségek alap-terápiáját jelentette. Ma csak vasospastikus körképek (Raynaud szindróma, Buerger kór, funkcionális érszűkület) kezelésében nyer alkalmazást (8, 11, 36).

Az értágítók adásánál gyakorlati jelentőségű azok hatástani ismerete. A) Neurovasculo-relaxánsok. Több típusuk ismeretes: a) a postganglionáris szinapszis szintjén hatók a katekolaminok szintézisét (alfamethylidopa, Dopexyl), raktározását (raubasin, Lamuran, Hydrosarpan) és felszabadítását (guanethidin, lobarín) szabályozzák és elsősorban a magas vérnyomás kezelésében használatosak; b) Az alfa-adrenerg receptor bénítók (Tolazolin, Duso-drin, Praxilac, Hydergin, Rodergam) a felszíni érpálya (bőrerek) területén hoznak létre értágulást; c) A beta-receptor izgatók (Buclodrin, Vasculat,

Isosuprin, Nyliárin) és a gamma-receptor excitánsok (Cyclandelate) elsősorban a mély ér pályában (izomerekben) eredményeznek vasodilatációt. Gyakorlati jelentőségű, hogy mindezek a gyógyszerek hatástalanok sympathectomizált végtagon (11, 34, 15). B) *Myovasculo-relaxánsok* (Papaverin, PP vitamin és származékai, Nicangin, Complamin, Sadamin, Xantinolnicotinat, Fludilat, Halidor, Hydralazin) közvetlenül az érfal simaizom elemeire hatnak. C) *Psycho-musculo relaxánsok* (Mydocalm, Mydeton, Thalamonal) a thalamus és formatio reticularison keresztül eredményeznek általános izom- és ér-tonus ellazulást. D) *Komplex hatású* alfa blokkoló, beta izgató és myovasculo-relaxáns készítmények a Vadicrein, Depot-Padutin, Depot-Kallikrein illetve a Cetedil. E) A *calcium-antagonisták* csoportjába tartozó gyógyszerek antivasospastikus (Nifedipin, Adalat, Corinar, illetve Flunarizin, Flunazin), valamint érfaltónus restabilizáló (Stugeron, Stutgeron) hatásúak (11).

Jelenben egyértelműen elfogadott Géza von Takáts (USA) megállapítása, mi szerint "nem ismerünk egyetlen olyan vasodilatatórt sem amely szelektíven tágítaná a szűkült érszakasz kollaterálisait". Bizonyított viszont, hogy az értágítókkal történő kezelés az általános vérnyomás csökkentésével *kisebbségi a perfúziós gradiens* (a kollaterális fejlesztés ingerét) és a *haematometaknózis* révén a vért a jobban táguló épbb érszakaszok felé tereli (steal phenomén). Ennek eredményeképp a károsodott végtag vérellátása nem javul, sőt romlik. Következésképp atherosclerosis obliteransban és diabeteses angiopathiákban az értágítókkal történő kezelés nem csak hatástalan, hanem káros is és mint ilyen ellenjavallt.

A hyperaemizáló érműtétek - lumbalis és felső thoracalis *sympathectomia* - valamint a *sympathicus lánc xilines* vagy *alkoholos infiltrációja*, elsősorban a vasospastikus körképek (Buerger kór, Raynaud szindróma) súlyosabb formáiban javalltak (15, 34, 40). Atherosclerosis obliteransban és diabeteses angiopathiában hatásosságuk kétséges, sőt a felszíni értágítás a "borrowing lending" fenomenon révén az izomkeringés romlását eredményezheti (11, 34).

V. Haemorheológiai kezelés

Célja a kollaterális keringés és az elzáródás alatti véráramlás javítása, a perfúziós gradiens növelése és a vérviszkozitás csökkentése révén. Ez utóbbi lényegében a haematokrit, a plazma-viszkozitás, a vörösvértest-sludge, a thrombocyta-aggregabilitás és az erythrocyta-flexibilitás (deformabilitás), valamint az áramlási sebesség függvénye (38). Bizonyított, hogy a legtöbb érthettségben (atherosclerosis, thrombangitis, diabetes, scleroderma stb.) nő a plazma-viszkozitás, fokozódik a vörösvértesti-összeapadás, a vértlemecke-aggregatio és csökken az erythrocyták flexibilitása (11,40). A haemorheológiai kezelés ezeket az elváltozásokat célozza, igyekezvén őket javítani. Az alkalmazott farmakonok jórésze az utóbbi évek gyógyszeripari kutatásainak terméke. Hatásainak szempontból az alábbi besorolásuk tunik a legáttekinthetőbbnek, amely az egyes rheológiai állapotjelzőket veszi figyelembe (4, 6, 8, 9, 16, 18, 32, 33, 37).

1) *Haematokrit csökkenuők* - hypervolaemizáló haemodilutio révén hatnak (Dextran 40, Dextran 70, Macrodex, Rheomacrodex).

2) *Plasma viszkozitás csökkentők*. A plasma viszkozitás csökkentése több úton lehetséges: a) *defibrinálással* (Arwin, Ancrod, Defibrase), b) *plasmaferézissel*, c) *dextrán készítményekkel* (Dextrán 40, Dextrán 70, Macrodex, Rheomacrodex), d) *pentoxifyllinnel* (Trental, Torental, Agapurin, Rentylin, Claudicat-retard, Pentoxifilin) és e) *sulocadín* (Fluvisco, Fluversin) segítségével (4, 9, 10, 16, 20, 22, 33, 37).

3) *Erythrocyta-sludge csökkentők*: a) *defibrináló szerek*, b) *pentoxifyllin*, c) *dextrán készítmények* (6, 9, 16, 18).

4) *Thrombocyta-aggregációt csökkentők*: a) *acidum acethylsalicylicum* (Aspirin, Collarit, Godamed, Winsprin) - kis, 300-350 mg-os adagban. Vigyázat, a dózis növelése - a prostacyclin gátlás révén - antiaggregáns hatás csökkentését eredményezi!, b) *dipyridamol* (Persantin, Curantyl, Dipiridamol), c) *sufinpyrazon* (Anturan), d) *indometacin* (Indocid, Indomet), e) *hydroxiclorochin* (Nivaquin, Hidroxchlorochin), f) *ciproheptidin* (Peritol), g) *ticlopydin* (Ticlopid) az újabb készítmények közül (18, 20, 23, 24, 32). Ebbe a csoportba sorolhatók a *prostacyclin készítmények és prostacyclin analogok* (Pgl₂, PGE₁, Iloprost, Vasoprost), amelyek a thrombocyta aggregációgátlás mellett, gátolják a leukocyta adhaesiót - és így a leukotriének felszabadulását - valamint a thromboxan (TXA₂) és az EDCT (endothelium derived constricting factor) erős vasoconstrictor hatását. Ennek eredménye az érfaლი simaizomszövetekre kifejtett erős relaxans hatás (18, 26, 35).

5. *Vörösvértest flexibilitást növelők*. A rigid vörösvértestek flexibilitása javítható: a) a sejtthártya szintjén történő *calcium akkumuláció* gátlásával, mint a nifedipin (Adalat, Corinfar, Nifedipin) nicardipin (Nicardin) és flunarizin (Flunazin) eseteiben, b) az *intracelluláris cAMP* növelésével (Isosuprin), c) az *intracelluláris ATP* koncentráció emelésével - adenzin trifoszfát készítményekkel (Fosfobion, Atriphos), valamint d) a *sejtthártya foszfaridil-colin* koncentrációjának a növelésével, buflomédil (Bufedil, Loftyl, Fonzylane) révén (2, 11, 18, 28).

Mint a felsorolásból kitűnik, a gyógyszerek jórésze egyidejűen több támadásponton fejti ki a hatását. A haemorheológiai kezelés kapcsán alkalmazott farmakonok, a jövő gyógyszereinek tekintendők és a makro-, illetve mikro-cirkulációs zavarok bázisterápiáját képezik.

VI. Oxigén-terápia

A vérátaramlás növelésének - az előbbiekben említett - lehetőségein kívül, az ischaemiás végtag szöveti hipoxiája javítható a vér oxigén-telítettségének emelésével is. Ennek több módzata van.

1) *Intra-arteriális oxigén kezelés* - oxigén gázzal (40-100 ml oxigén beadása túlnyomással, 20-30 perc alatt) vagy hiperoxigenizált dextránnal.

2) *Hyperbarikus oxigenizáció*. Túlnyomásos oxigén gázzal caisson kamrában történik. Költséginvenessége, veszélyei, mellékhatásai miatt, nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, és akár az előző módszer - az intraarteriális oxigén kezelés - nem tudott elterjedni (11, 30, 40).

3) *Oxianabolikus terápia*. Széles körben használatos. Nem az oxigén-szaturáció növelésével, hanem a szöveti anyagcsere - Szentgyörgyi-Krebs cikluson keresztül történő - befolyásolásával, növeli a sejtek hipoxiával szembeni

toleranciáját, ellenállókéességét. Az alkalmazott gyógyszerek részben ún. *védő-elektrolit transzportorok* pl. K-Mg-aszparaginát készítmények (Tromcardin, Panangin, Aspacardin), részben helyileg és i.m.-an adott *deproteinizált vérkivonatok* (Actovegin, Actibaemyl, Solcoseryl). Újabban a *carnitin* derivátumokról (Carnigen) bizonyított, hogy lényegesen javítják az oxigénfelhasználás hatékonyságát (30. 36).

VII. Kineto-terápia

A mozgás-terápia az idült verőérbántalmak kezelésének alapvető – és egyben fizioológias – módszere. A kezdeti próbálkozások (Buerger torna, oscilláló ágy) után, ma már egyértelműen elfogadott az ún. *"szakaszos járásterápia"*. Ennek keretében a beteg az aktuális diszbáziás indexének 90%-át teszi meg egy ütemben – nem várva meg a fájdalom megjelenését! – majd 1-2 perces pihenő után folytatja útját, napi átlagban 5-10 km-t gyalogolva. A módszer hatékonyságát a vizsgálatok egyértelműen igazolták (11, 12, 29).

VIII. Balneo-terápia

Szénsavas fürdők és mofetta kezelés formájában a legeredményesebb. A szendioxid mellett, negatív ionizáció, a levegő magas radon tartalma adják azokat az összetevőket, melynek hatására – vizsgálati eredményeink szerint – regionális hyperaemia alakul ki úgy a felszíni (bőr), mint a mély (izom)-keringés vonatkozásában, az alsó végtagi perfúziós nyomás emelkedésével és az ischaemiás végtag vérátáramlásának javulásával. Ez a redistribútiós mechanizmus sokkal kifejezettebb a természetes szénsavforrások (kovászai, borszéki, tusnádi szénsavas vizek és mofetták) használatakor és gyengébb a művileg – balneo-fizioterápiás osztályokon – létrehozott szénsavterápiánál (10,11). Ez a kezelési forma elsősorban a betegek orvosi rehabilitációjában nyer alkalmazást. Nem elhanyagolható az a tény, hogy ilyen tekintetben Románia egyedülálló – sajnos alig kihasznált – lehetőségekkel rendelkezik, lévén szénsavas vizek és mofetták tekintetében Európa leggazdagabb állama.

Összegezőként hangsúlyozni szeretnénk azt az irányelvet, hogy a fent felsorolt kezelési módszereket *társítva* kell alkalmazni. A komplex módszer összetevőinek megválasztása viszont *individualizáltan* kell hogy történjen. Ez a körfolyamat jellegének, súlyosságának, a társbetegségeknek, és nem utolsósorban a beteg általános biológiai állapotának a figyelembevételével végzendő és a kezelőorvos feladata.

Irodalom

1. *Amend K, Hild R.*: Pharmacokinetics of Mezlocillin after intraarterial or intravenous injection in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Vasa*, 1990, 19, 161-169;

2. *Ambrose J.L. et al.* : Red cell flexibility and platelet aggregation in patients with chronic obstructive vascular disease (COAD) and study of therapeutic approaches. *Angiology*, 1984, 35, 418-423;
3. *Altortjai L. et al.*: Alsóvégtagi obliteratív érbetegségek diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos klinikai tapasztalatok. *Magy. Belorv. Arch.*, 1986, 36, 5 Suppl. 107-111;
4. *Anagnawski P.L.*: Results of clinical, laboratory and hemorrheological investigations of the use of pentoxifylline in high doses. *Pharmacotherapeutica*, 1987, 5, 50-56;
5. *Arosio E. et al.*: Efficacy of Ketanserin in the therapy of Raynaud's phenomenon: thermometric data. *Angiology*, 1991, 42, 408-412;
6. *Aviado D.M., Dettelbach H.R.*: Pharmacology of pentoxifylline a hemorheologic agent for the treatment of intermittent claudication. *Angiology*, 1984, 35, 407-412;
7. *Betz E., Quack G.*: Effect of Etofibrate on the development and the regression of atherosclerosis in a rabbit model of atherosclerosis. *Vasa*, 1990, 19, 157-160;
8. *Brassai Z. et al.*: Hypervolemic treatment in the obliterative arteriopathies of the extremities. XIII-th World Congress of the International Union of Angiology. Rochester, USA, 11-16. 09. 1983, Abstr. vol. p. 13-17;
9. *Brassai Z. et al.*: Perfuzia cu Dextran 70 în tratamentul aterosclerozei obliterante. *Med. Internă*, 1977, 29, 231-236;
10. *Brassai Z. et al.*: Hypervolemic treatment of the chronic obliterative arteriopathies of extremities. *Rev. Roum. Méd. - Méd. Ind.*, 1986, 24, 37-42;
11. *Brassai Z.*: Az obliteratív vérérbetegségek kezelésének időszervi kérdései. EME Orvostud. Szakoszt. I. Orsz. Gyűlése. 1991, 05, 10-11. Székelyudvarhely. Kongr. kötet sajtó alatt;
12. *Bulling B. et al.* : Behandlung der kronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit physikalischen Training, Gingkobiloba extr. (761). Placebo Doppelblindstudie. *Med. Welt*, 1991, 42, 702-706;
13. *Caputi C.A. et al.*: Regional intravenous Ketanserin and Guanethidin therapy in Raynaud's phenomenon. *Angiology*, 1991, 42, 473;
14. *Cashin-Hamphill L. et al.*: Beneficial effects of Colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. *JAMA*, 1990, 264, 3013-3014;
15. *Chang J.B.*: *Modern Vascular Surgery*. PMA Publishing Corp. California-New York. 1991, Vol. IV. p. 179-268, 287-320;
16. *Di Perri T. et al.*: Studies of the clinical pharmacology and therapeutic efficacy of Pentoxifylline in peripheral obstructive arterial disease. *Angiology*, 1984, 35, 427-429;
17. *Dunagan W.C.*: *Manual of Medical Therapeutics*. 26 th Edition. Little Brown and Comp. Boston, Massachusetts, 1991, 85-98;
18. *Ehrly A.M.*: *Therapeutische Hämorheologie*. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo. 1989, 26-268;
19. *Eisenber P.R.*: Role of new anticoagulants as adjunctive therapy during thrombolysis. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 67, 19-24;
20. *Ernst E.*: Therapie unter Hämorheologischen. *Fortschr. Med.*, 1987, 63, 82-84;

21. *Evens R.G.*: Doppler sonographic imaging of the vascular system. *JAMA*, 1991, 265, 2382-2384;
22. *Filipescu Z., Musteața N., Briciu R.*: Încalzitarea de plasmă. Edit. Medicală, București, 1978, 36-115;
23. *Füscha P.*: Drastische Dosisreduktion bei der Aspirintherapie der Zukunft? *Therapiewoche International*, 1990, 40, 13-14;
24. *Goldman S. et al.*: Aspirin prevents occlusion after by-pass graft surgery. *Circulation*, 1989, 80, 1190-1192;
25. *Keidar S. et al.*: Arterial blood derived low density lipoprotein increases platelet aggregation and macrophage cholesterol content in comparison to lipoprotein derived from venous blood. *Artery*, 1989, 16, 62-63;
26. *Kristóf Vera et al.*: Stabil prostacyclin analog (Iloprost) alkalmazása súlyos alsó végtagi artériás keringésvizsgálatban. *Lege Artis Medicinae*. 1990, dec. Próbászám. 24-25;
27. *Kramann B. et al.*: Früh- und Spätergebnisse der PTA in Abhängigkeit vom Patientenalter. *Vasa*, 1990, 19, 149-151;
28. *Laguerre G., Marcel G.A.*: Déformabilité érythrocytaire et pathologie circulatoire. *Angéiologie*, 1981, 33, 204-206;
29. *Mannario E. et al.*: Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined? *Angiology*, 1991, 42, 513-514;
30. *Mörl H.*: Klinische Diagnostik und medikamentöse Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit. *Med. Welt*, 1984, 35, 948-951;
31. *Mörl H.*: Arteriosklerose: Die große Herausforderung der modernen Medizin. *Herz + Gefäße*, 1990, 10, 123-126;
32. *Perego M. A. et al.*: Traitement hémorhéologique des artériopathies obstructives périphériques. *Angéiologie*, 1982, 34, 33-35;
33. *Roekaerts F., Deleers L.*: Trental[®] 400 in the treatment of intermittent claudication; Results of long term, placebo-controlled administration. *Angiology*, 1984, 35, 396-398;
34. *Pepó J.*: Érsebészlet c. fejezet. Gaál Cs. szerk.: Sebészlet. Novotrade Kiadó, Budapest, 1991, 677-705;
35. *Schrey A.*: Neues zu Prostaglandin E₁. *Herz/Kreisl.*, 1990, 22, 96(IV)-97;
36. *Schroeder S.A. et al.*: Current medical diagnosis and treatment. Edit. Appleton and Lange, East Norwalk (Connecticut)- London-Sydney-Toronto, 1990;
37. *Schönarring M.*: The hemorheological and antithrombotic potential of pentoxifyllin (Trental[®]); a review. *Pharmatherapeutica*, 1988, 5, 159-161;
38. *Teodorescu Exarcu I.*: Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii. Edit. Medicală, București, 1984, 30-59;
39. *Veith F.J. et al.*: Early experience with the smart-laser in the treatment of atherosclerotic occlusions. *Am. Heart. J.*, 1991, 121, 1531-1533;
40. *Viciu E., Apetrei E.*: Arteropatiile periferice. Edit. Medicală, București, 1979, 170-224;
41. *Ziskoven R.*: Magnesium als Therapieprinzip: Einsatzgebiet eines natürlichen Basistherapeutikum. *Therapiewoche*, 1989, 39, 3414-3416;

kw: ateriopathy;

- peripheral obliterant ateriopathy

Summary

CURRENT PRINCIPLES IN TREATING PERIPHERAL OBLITERANT ARTERIOPATHIES

Z. Brassai, A. Brassai

The authors have underlined the complex (medicamentous, surgical, balneo-physical) and individualized character of the therapeutical behaviour in arteriopathy cases. Based on data in literature and on their personal experience, they deal with the indications of immunosuppressive, antibradykinetic and prostaglandine therapy in various forms of arteriopathy. They review the vasodilatory treatment critically, mentioning that in atherosclerosis and in diabetic angiopathy - due to the phenomenon of haematometakinesis - it determines the aggravation of the ischaemia in the limb involved. The importance of haemorrhologic and oxyanabolizing, and thrombolytic drugs, respectively, which are considered as therapeutical agents in the future. They are discussing the indications and limits of mechanic and thermic angioplasty (laser-angioplasty), and those of surgical methods, too. The efficacy of natural kinetic- and mofette-therapy in restoring arteriopathy patients is underlined.

CONTRIBUȚII LA ETIOPATOGENIA ȘI TRATAMENTUL PNEUMOSINUSULUI DILATANT

V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

Clinica O.R.L.

Universitatea de Medicină și Farmacie din Tirgu-Mureș

Dilatația pneumatică (creșterea exagerată) a sinusurilor paranazale reprezintă o malformație patologică și patogenică, aflată la granița rinologiei, neurologiei și a oftalmologiei. Etiopatogenia, profilaxia și tratamentul acestei boli au rămas până azi incomplet clarificate. Nerecunoscută și netratată la timp evoluează, determinând ani de zile cefalalgii și alte acuze, putând duce la complicații deosebit de grave, ca pierderea vederii (1, 2, 3, 10, 11, 12, 13).

În pofida faptului că evoluează îndelungat, determinând în mod susținut acuze, că semiologia bolii este destul de caracteristică și că imaginea sa radiologică este atât de specifică încât ar trebui să capteze fără întârziere atenția atât a radiologului cit și a rinologului, boala rămâne deseori nerecunoscută. Acest lucru este și mai surprinzător dacă luăm în considerație că bolnavii tolerează durerea în general greu, se prezintă deci devreme la medic, insistând să li se aline suferințele. Durerea de cap, putând fi cauzată de un număr mare de afecțiuni, clarificarea etiologiei sale constituie preocuparea unui număr mare de medici de cele mai diferite specialități, totuși pneumosinusul dilatant cu semnul principal cefalalgia,

rămâne deseori ignorat. Este regretabil faptul că în literatura de specialitate din ultima vreme se găsesc sporadic referiri la această boală, nu prea rară (6, 7, 8, 14, 17, 18, 19).

Cauzele ignorării bolii sînt că : 1. nu există norme precise, în general acceptate, referitoare la forma și mărimea normală a sinusurilor paranasale, la diferite vârste; 2. nu este cunoscută precis etiopatogenia bolii și 3. nu este elaborată o conduită terapeutică acceptată în general care să ducă la vindecare (5, 6, 7, 9, 15, 16, 20).

Ad 1. Forma și mărimea sinusurilor paranasale la diferite vârste este specificată în aproape toate tratatele doar vag și deseori imprecis, sau chiar eronat (în revista O.R.L. Buc. nr. 2. 1975 pag. 87-96 am prezentat în colaborare cu Doina Pop D. Popa constatările noastre referitoare la evoluția, forma și mărimea sinusurilor maxilare) (12,13).

Ad 2. Cu scopul formulării mai precise a etiopatogeniei bolii recapitulăm în cele ce urmează factorii care pot interveni în accelerarea procesului de pneumatizare a sinusurilor feței.

Conform concepției că pneumatizarea sinusurilor paranasale se realizează prin resorbția substanței osoase indiferente din punct de vedere static și funcțional, trebuie considerate normale sinusurile bine pneumatizate, largi, în incinta cărora nu a mai rămas neresorbit țesut osos indiferent din punct de vedere static sau funcțional (10).

Sinusurile paranasale se dezvoltă sub influența următorilor factori:

1. Ereditari, drept dovadă că o parte a sinusurilor (celulele etmoidale, sinusurile maxilare) este prezentă deja la naștere.

2. Erupția dinților superiori (prin care sinusul maxilar devine mereu mai spațios). Prin urmare dentiția influențează și forma sinusului maxilar, care prezintă forme caracteristice la diferite vârste și în raport cu migrația mugurilor dentari și erupția dinților. Perioada pneumatizării intensive a sinusului maxilar se încheie practic cu erupția caninilor (și apoi a molarilor de minte) (12).

3. Masticajia, sub influența căreia, după *Eckert-Mobius* și *Weindenreich*, scheletul craniofacial este supus acțiunii unor forțe de tracțiune (dar mai cu seamă și de presiune). La locul acestora, țesutul osos persistă, față de zonele neafectate static, de unde se resoarbe, cedînd locul unor spații pneumatice, captușite de pituitară.

În legătură cu această teorie trebuie să arătăm că suspendarea masticajiei timp îndelungat, în perioada primei și a celei de a doua dentiții (de exemplu la copii cu esofagită corozivă gravă, alimentați ani de zile prin fistulă gastrică, prin sondă esofagiană sau exclusiv cu lichide) nu am observat scăderea sau modificarea procesului de pneumatizare a maxilarelor (13,15).

4. Respirația nazală ca factor favorizant al pneumatizării sinusurilor paranasale a fost relevată la noi și de *Racoveanu*, de *Teșanu* și alții. Se pare că reducerea sau suspendarea respirației nazale (în urma unor obstrucții nazale etc.) scade pneumatizarea. Dorim totuși să accentuăm că respirația nazală nu poate fi recunoscută ca activatoare unică a pneumatizării. Drept dovadă poate fi prezentă pneumatizarea perfectă și în cazul de atrezii coanale congenitale (18,19).

Nu am găsit date în literatura de specialitate, care să explice felul în care respirația nazală amplifică procesul de pneumatizare. Conform observațiilor noastre factorul amplificator de pneumatizare al respirației prin nas este producerea în fosele nazale și în sinusurile paranazale a unor scăderi (în cursul inspirațiilor) și creșteri de presiune aeriană (în cursul expirațiilor). Aceste schimbări de presiune alternative duc la vasodilatații și vasoconstricții alternative, care pot acționa și asupra terminațiilor nervoase din mucoperiostul care căpтуșește sinusurile paranazale și execută efectiv resorbția osoasă. Credem totuși că anemizările și hiperemizările alternative acționează mai semnificativ asupra procesului de pneumatizare. La majoritatea covârșitoare a bolnavilor noștri ostiumul de comunicație al sinusurilor hiperpneumatizate cu fosele nazale era permeabil, dar deseori îngustat. În unele cazuri am constatat îngroșarea mucoperiostului sinuzal, nu o dată de aspect polipos în dreptul ostiumului. Aceste stenozări orificiale pot juca rol de supapă, îngreunând circulația aerului într-o direcție. De cele mai multe ori, în cazul pneumosinusului, presiunea mai scăzută din sinusul respectiv, persistă puțin mai mult, decât presiunea normală sau mărită. În majoritatea cazurilor noastre investigate atent, nu presiunea ridicată, ci presiunile negative (în cursul cărora persistă hiperemia mucoperiostului) au acționat dominant în amplificarea pneumatizării (11, 12, 13, 20).

Paralel cu resorbția osoasă executată de căpтуșeala mucoperiostală a sinusului, periostul extern depune os în mod susținut pe suprafața externă a pereților sinuzali. Astfel se explică grosimea destul de constantă a pereților sinuzali la diferite vârste, respectiv la diferite mărimi sinuzale.

În anumite condiții patologice, resorbția osoasă internă poate fi atît de rapidă, sau osteogeneza externă poate deveni atît de lentă sau insuficientă, încît pereții sinuzali pot deveni neobișnuit de subțiri (difuz sau circumscris) ba chiar dehiscenti (12,13).

Inflamațiile grave, sinuzitele rinogene sau odontogene, osteomieliita primară a maxilarului etc. precum și cicatrizările posttraumatice sau postoperatorii pot reduce sau pot opri definitiv procesul de resorbție osoasă, deci pneumatizarea. În acest din urmă caz în urma osteogenezei externe, prin ruperea raportului, respectiv echilibrului biologic dintre cele două periosturi (intern și extern) pereții sinuzali pot deveni mai groși (local-circumscris sau difuz) lumenul sinusului rămînînd în urmă în creștere (3, 4, 5, 13).

Față de sinusurile sfenoidale și frontale, care pot lipsi complet (în caz că mucoperiostul se lezează încă înaintea începerii evoluției lor) locul lor fiind ocupat de țesutul osos spongios diploic, celelalte sinusuri (de exemplu cel maxilar) rămîn în urmă în dezvoltare, păstrînd mărimea lor fiziologică după vîrsta la care mucoperiostul a fost lezat (5, 18).

Este interesant că în cazul pneumosinusului dilatant acționează doar un factor patologic minor, aparent chiar fiziologic, dar supradoxat (creșterea diferenței dintre presiunile scăzute și a celor ridicate din cursul respirațiilor) și totuși acest factor relativ minor poate să ducă la hiperpneumatizări excesive într-un mediu în care forțele statice, precum și structurile cu rol funcțional sînt prezente și acționează concomitent cu rezistența țesuturilor vecine, pe scema cărora are loc expansiunea sinuzală.



Fig. nr. 1: B. A. ♂ 40 ani. Pneumosinus dilatat frontal bilateral. Radiografie simplă, incidență occipito-mentală.



Fig. nr. 2: G. I. ♂ 29 ani. Pneumosinus dilatat sfenoidal (și frontal), șaua turcească mult comprimată. Contrastografie, incidență bitemporală



Fig. nr. 3: P. G. ♂ 24 ani. Pneumosinus dilatat maxilar stg.



Fig. nr. 4: Bolnavul din fig. nr. 3. Radiografie simplă, incidență occipito-mentală.

Este de asemenea interesant că osteogeneza efectuată de periostul extern al sinusului, de fapt un proces fiziologic (răspunzător decisiv pentru creșterea sinusului) este capabil să ducă la dislocarea și compresia țesuturilor vecine cu rezistență normală.

5. Structurile osoase de origine membranoasă și periostală (maxilarul superior) sînt tributare hormonului somatotrop, iar cele de origine endondrală (etmoidul și sfenoidul) sînt tributare și hormonului tiroidian. Bolnavii suferinzi de gigantism hipofizar și acromegalie, pot avea sinusurile paranasale hiperpneumatizate, cu corticala lor groasă (15).

6. Sinusurile paranasale cîștigă în volum în general paralel cu înaintarea virstei. Virsta nu reprezintă totuși factorul decisiv al pneumatizării, fiindcă față de mărimea cronologică, considerată normală, sinusurile pot prezenta mărimi "reale" mai mici sau mai mari.

Mărimea sinusurilor feței nu poate fi caracterizată printr-o cifră absolută, ea fiind relativă, depinzînd în mare măsură de mărimea craniului. (De exemplu la o femeie cu capul mic, vor fi și sinusurile paranasale proporțional mai mici).

7. În legătură cu factorii ereditari amintim că structurile mai vechi din punct de vedere filogenetic urmează mai fidel ritmul cronologic al dezvoltării. Față de sinusul maxilar și dantură (structuri vechi din punct de vedere filogenetic) sinusurile frontale și sfenoidale sînt supuse unor variații de mărime și formă mai accentuată, dar pot și lipsi chiar complet (10,12,13,15).

Pneumosinusul dilatant (denumire dată de *Benjamins* în 1918) se caracterizează printr-o creștere de volum treptată, susținută, îndelungată (luni și ani de zile) a sinusului atins, pînă la dimensiuni remarcabile anormale. Sinusul în aceste cazuri nu conține secreții sau modificări anatomopatologice mucoperiostale și nici osoase caracteristice, doar aer, pereții săi osoși se subțiază. Organele și țesăturile vecine pot fi comprimate și dislocate (2, 7, 18).

Întîlnim cel mai frecvent pneumosinusul dilatant frontal și sfenoidal, mai rar etmoidal și doar excepțional cel maxilar. Primul caz de pneumosinus dilatant sfenoidal a fost publicat în 1932 de *T. Bendescu* (1, 2, 7, 8, 16, 19, 20).

În sinusurile frontale, sfenoidale și etmoidale în urma orificiilor lor relativ înguste, diferențele de presiune amintite, legate de respirație se prelungesc mai mult. În sinusurile maxilare persistența diferențelor de presiune sînt mult scurtate prin dislocarea ușoară în direcția presiunilor mai reduse a fontanelii membranoase din peretele nazosinuzal.

Simpptomatologia pneumosinusului variază după localizare, gradul de evoluție (forma și mărimea), precum și după direcția creșterii sale.

Pneumosinusul frontal evoluează îndelungat, ducînd la durere spontană frontală, mai rar temporală sau iradiată la rădăcina nasului. De obicei nu este prezentă durerea la palparea. Într-o fază mai avansată pot apărea modificări de relief, cu bombarea frunții, dislocarea peretelui orbital superior, iar apoi deplasarea oulbului ocular în jos și eventual lateral. Această deplasare are loc atît de înoc, încît diplopia de obicei lipsește (4, 6, 7, 11, 12, 16, 19).

Pneumosinusul celulelor etmoidale anterioare cauzează durere spontană la acest nivel și mai tirziu dislocarea peretelui orbital medial (bombarea unghiului intern superior al orbitei) și apoi a bulbului ocular în direcție laterală.

Pneumosinusul celulelor etmoidale posterioare produce durere care iradiază similar pneumosinusului sfenoidal pe creștetul capului și ceafă. Pneumosinusul acestor sinusuri în urma poziției lor profunde ascunse nu cauzează modificări de relief pe suprafața craniului, pot duce însă, în fazele lor înaintate la exoftalmie, nu o dată proză și tulburări de vedere, până la cecitate (1, 2, 10, 11, 12, 18).

Pneumosinusul dilatant maxilar, întâlnit excepțional de rar (am avut în observație doar două cazuri) se manifestă clinic prin asimetrie facială accentuată, în urma tumefierii jumătății feței afectate, acompaniată de dureri trigeminale persistente nu prea accentuate și poziția superioară a pleoapei inferioare și fantă palpebrală îngustată (4, 9, 12, 13).

Cateterismul, puncția și spălătura pneumosinusului dilatant nu pune în evidență conținut sinuzal patologic, permite însă măsurarea presiunii aeriene din sinusul respectiv și compararea acesteia cu schimbările de presiune survenite în cursul respirației (18).

Având în vedere poziția lor ascunsă, examenul vizual direct, precum și cel palpatoric în parte, al majorității sinusurilor paranazale, întâmpină greutăți, astfel cel radiologic devine decisiv și în punerea diagnosticului de pneumosinus dilatant. În radiografii se observă de vreme creșterea în volum, balonarea sinusului respectiv, subțierea pereților săi și transparența sa radiologică crescută. Mai cu seamă pneumosinusul dilatant frontal poate prezenta prelungiri sinuoase laterale, până în regiunea temporală, sau în direcția superioară. Radiografiile executate în mai multe incidențe pun în evidență forma, mărimea și localizarea precisă a sinusului respectiv, permițând totodată și studiul individualizat al pereților săi. Mucoperiostul sinuzal se desenează net pe contrastografii și este de regulă subțire, neted. În apropierea orificiului sinuzal poate fi îngroșat sau uneori chiar degenerat polipos.

Pneumosinusul dilatant trebuie diferențiat și radiologic de mucocel, piocel, chisturile de retenție mucoase și odontogene, de tumorile benigne și maligne, dar și de modificările patologice caracterizate prin diferențe accentuate de mărime, între sinusurile de o parte și de cealaltă parte ale capului (dispneumatizările, asimetriile faciale posttraumatice, postinflamatorii și rareori de origine sinuzală, precum și de hemiatrofia și hemihipertrofia facială idiopatică) (3, 4, 9, 12, 16).

Ad 3. Pe baza factorilor etiopatogenici identificați vom formula recomandările noastre referitoare la profilaxia și tratamentul electiv, eficient al bolii.

Tratamentul pneumosinusului dilatant este rinocirurgical și urmărește rezolvarea a trei probleme:

1. Acceptând că respirația prin nas amplifică cu atât mai mult procesul de pneumatizare, cu cât se produc în sinus diferențe mai mari de presiune aeriană (cu cât presiunile sînt mai ridicate în cursul expirațiilor și sînt mai scăzute și persistă mai îndelungat în cursul inspirațiilor) se pune imperios necesitatea căutării

și remedierii modificărilor patologice care îngustează fosele nazale, mai cu seamă porțiunea lor anterioară (ca grosimea crescută a cloazonului, colapsul aripioarelor, deviațiile, spina și creasta septului nazal, hipertrofia cornetelor etc.). Acestea, îngreunând circulația aerului prin fosele nazale, impun creșterea forței toracale și diafragmatice (de presiune și de aspirație) pentru realizarea respirației. Aceste schimbări de presiune, acționează și în sinusurile paranasale.

Astfel prima sarcină terapeutică este permeabilizarea corespunzătoare a foselor nazale (a orificiilor narinare, a vestibulului nazal, a foselor nazale și a deschizăturilor coanale) de cele mai multe ori prin recalibrarea chirurgicală (rezeecția de sept nazal, mucotomia cornetelor etc.). Toate acestea servesc și profilaxia bolii.

2. Având în vedere că nu rareori descoperim cu ocazia operațiilor pneumosinusurilor dilatante îngroșarea mucoperiostului (cîteodată cu aspect polipos), la nivelul ostiumului sinuzal, are deosebită importanță examenul atent și la nevoie dilatarea corespunzătoare a ostiumului sinuzal, îndepărtînd chirurgical toate modificările patologice care ar putea strîmtoara orificiul sinuzal, putînd juca rol și de supapă (ducînd la creșterea sau scăderea anormală a presiunilor aeriene din sinus, prin întîrzierea egalizării presiunilor intrasinuzale cu cele din fosele nazale).

3. Ținînd seamă de faptul că procesul de pneumatizare, deci resorbția substanței osoase (indiferente din punct de vedere static sau funcțional) este executată de mucoperiostul care căptușește sinusul, precum și de faptul că tratamentul urmărește în primul rînd oprirea creșterii în volum a sinusului, sarcina terapeutică principală este îndepărtarea prin chiuretare a căptușelii mucoperiostale a sinusului.

4. În cazurile în care dislocarea pereților osoși sinuzali, în urma hiperpneumatizării, comprimă și dislocă țesuturile sau structurile vecine, susținînd tulburări funcționale care nu se normalizează doar prin restabilirea aerisirii și a drenajului fiziologic sinuzal, chirurgul are datoria să mobilizeze și să readucă în poziții corecte porțiunile respective ale pereților sinuzali, realizînd astfel decompresia și repozitia la locul normal al formațiunilor vecine respective.

Operația se execută de obicei în anestezie locală. În cazul sinusului frontal se intervine printr-o fereastră mică croită în peretele anterior frontal. Sinusul maxilar se abordează în cadrul operației Luc-Caldwell. Celulele etmoidale pot fi chiuretate transnazal prin meatul nazal mijlociu. Operăm sinusul sfenoidal de asemenea transnazal prin orificiul său natural (pe care îl dilatăm pe seama peretelui sinuzal anterior și) prin care apoi chiuretăm fin căptușeala mucoperiostală a sinusului. Postoperator se drenează transnazal, cu meșă, sinusul maxilar. Sinusul frontal se drenează de fiecare dată în mod obligatoriu cu un tub de PVC, fixat în nas și păstrat pe loc 10-12 luni.

Vindecarea are loc de regulă fără complicații în 7-8 zile. Durerea dispăre postoperator complet. În cazuri inveterate paralizările nervoase persistă, în cele recente, de obicei se ameliorează, deseori și acuitatea vizuală.

Bibliografie

1. *Benedescu T.*: Atrophie optique bilaterale en rapport avec un pneumosinus sphenoidal unilateral. *Rev. Sci. Med.* 1932, 21, 570-582;
2. *Bergmann C. E.*: Pneumosinus frontalis dilatans. *Acta Oto-Laryng.* 1918, 23, fasc.2;
3. *Costinescu N., Teodorescu L.*: Contribuții la studiul clinic al muco- și proocluziei frontoetmoidal. vol. III Chirurgie, Bul. Sesiunii științifice Iași 1956, 35-37;
4. *Dani C., Mitră D., Bild E.*: Complicațiile tratamentului complex al tumorilor maligne rinossinuzale. *O.R.L.* 1983, 2, 81-86;
5. *Eckel W.*: Spätschäden nach Oberkieferosteomyelitis im Säuglingsalter. *Z. Laryng. Rhinol.* 1958, 37, 614-620;
6. *Jezegabel C.*: Manifestations oculaires du pneumosinus dilatans. *Arch. Ophthal.* 1960, 20, 28-47;
7. *Kahler O.*: Zur Frage der Entstehung der Pneumatozelen der Stirnhöhle. *Z. Laryngol.* 1950, 29, 363-372;
8. *Mac Carry S.C. et al.*: Blindness secondary to unusual cyst of the sphenoid sinus. *A. M. A. Arch. Ophthal.* 1957, 58, 747-750;
9. *Mening H.*: Zur Pathogenese der Kieferhöhlen Mukozele. *Arch. Ohr. Nas.-Kehlk.-Hk.* 1956, 169, 466;
10. *Mulfay V., Vendeg V.*: Dureri de cap observate în cazul nedezvoltării sinusurilor frontale. *Rev. med.* 1955, 1-2, 135-138;
11. *Mulfay V.*: Pneumosinus dilatant sferoidal. *O.R.L.* 1972, 5, 327-334;
12. *Mulfay V., Doma Pop D., Popa:* Pneumatizarea sinusurilor paranazale. Cauzele și simptomatologia hiperpneumatizării. Comunicat USSM Tg.Mureș 25 IV 1974;
13. *Mulfay V., Doma Pop D., Popa:* Anomaliile pneumatizării sinusurilor paranazale. *O.R.L.* 1974, 4, 231-250;
14. *Mulfay V.*: Avantajele și dezavantajele endoscopiei sinuzale. *O.R.L.* 1978, 1, 55-68;
15. *Puschl L., Schlosshauer B.*: Über die Einfluss des somatotropen und androgenen Hormons auf die Pneumatisation. *Erch. Ohr. Nas. u. Kehlk. Heilk.* 1955, 17, 595-610;
16. *Perrin C., Wayoff M.*: Pathologie du pneumosinus dilatans. *Rev. Laryng.* 1966, 87, 369-374;
17. *Smith A. T.*: Orbital apex-syndrome. *Ann. Otol. Rhin. Laryng.* 1958, 67, 742-753;
18. *Tejani E.*: Pneumosinus dilatans. *O.R.L.* 1966, 2, 129-235;
19. *Teju L., Tejani E.*: Experiința noastră în legătură cu cauzele și tratamentul recidivelor sinuzitelor. *O.R.L.* 1970, 441-444;
20. *Ungereck K.*: Der Pneumosinus frontalis dilatans. *H. N. O. (Brit.)* 1964, 12, 233-245;

Summary

CONTRIBUTIONS TO THE AETIOPATHOGENY AND THERAPY OF DILATING PNEUMOSINUS

V. Mulfay, C. Drasoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

The pressure in the upper respiratory ways is lowered during inspirations and rises in the course of expirations. These differences in pressure become more stressed as air passes with more difficulty through the nasal fossae (because of various types of obstructions, and they excite the sinusal periosteum to a greater extent, leading to the amplification of pneumatization. As compared to the concept up to now, lowered pressures seem to amplify the pneumatization of the sinuses to a greater extent. The semiology of hyperpneumatization of sinuses varies with the location. Taking into consideration the aetipathogenic concept, the authors recommend the following treatment: 1) removal of the stenoses in the upper respiratory ways and orifices of sinuses, 2) excochleation of sinusal mucoperiosteum, and 3) decompression and re-positioning of the decompressed and dislocated perisinusal tissues.

PHYSIOLOGICAL AND CLINICAL DATA ON RELATIONS OF MAGNESIUM AND SLEEP

L. Popoviciu, J. Bagathai, C. Buksa, Daniela Delast-Popoviciu, G. Bicher,
R. Delast-Popoviciu, Susana Covaciu

Institute of Public Health and Medical Researches Tirgu-Murac

Literature review

It is surprising that in spite of frequent occurrence of sleep disorders in magnesium deficiency and in the spasmophilic syndromes, only a small number of publications in this field appeared. We can mention the papers of *Durlach* (5,8), *Poenaru et al.* (19,20), *Popoviciu* (26), and *Popoviciu et al.* (22, 23, 24, 25, 30, 31). Some of these papers (22, 23, 24, 25) were devoted to sleep disorders in spasmophilic patients with hypocalcemia (sometimes associated with hypomagnesemia). But in the last years, together with the precise identification of the neurogenic spasmophilic syndromes (NSS) generated by the magnesium deficits (5, 8, 19, 20, 25, 30, 31), we performed some systematic polysomnographic researches in sleep disorders associated with magnesium deficiency.

It is known that in our clinical practice we sometimes meet certain cases in which the establishment of the diagnosis needs complex paraclinical and laboratory examinations. It often happens so in cases of spasmophilia. On one hand it is due to the multiple factors in its pathogenesis, and on the other hand to the

great variety of symptoms that might be caused by it, imitating those of other affections (neurosis, migraine, epilepsy etc). The coexistence of spasmophilia with one of these affections exerts a mutual influence and exacerbation, which makes the problem more difficult. The diagnosis of spasmophilia is important because of the very good response of this affection to adequate treatment, and this justifies the great number of new investigations in this field.

First some problems of physiopathology of central nervous system (CNS) disorders in magnesium deficiency (5,8) must be summarized. A reduction of the cAMP/cGMP ratio in all the regions, especially in the thalamus-hypothalamus, midbrain and in cortex (33) was found in the CNS of adult rats deficient in Mg. The changes in neuromediators and neuromodulators in the CNS during magnesium deficiency can be summed up basically as an increased turnover of biogenic amines (serotonin, acetylcholine and catecholamines), associated with a reduction in the turnover of GABA and taurine (5, 8, 6, 9, 13, 21, 33). These complex modifications conduct to the increasing of cGMP and the reducing of cAMP. The neuromuscular hyperexcitability in magnesium deficiency seems to be based on a tendency towards reduction of the ratio of the two principal cycle nucleotide second messengers, cAMP/cGMP (8). During magnesium deficiency, the aminergic neuromediators exhibit increased turnover (8, 9, 21). Conversely, turnover of GABA and taurine is most often reduced. These changes tend to increase cGMP and decrease cAMP, with the exception of certain cAMP-dependent catecholamine receptors (8). The level of Mg in the CNS during magnesium deficiency can play a direct role in reducing activity of adenylate cyclase or stimulating the activity of guanylate cyclase (8). But these modifications necessarily involve calcium overloading and disturbances of its distribution in the cells, in conjunction with the modifications in the levels and in the distribution both of calmodulin (17) and of its cerebral antagonist calcineurin (16) and of taurine (6, 7, 8, 13, 33).

We may suppose the implication of magnesium in the regulation of sleep and wakefulness by the biochemical functions of magnesium, especially by the participation of this element in the synthesis and activity of a very great number of the enzymes with important role in the carbohydrate metabolism, in the nucleic acid and protein metabolism, in the lipid metabolism, in the activity of other enzymes: phosphatases, cholinesterase, ATP-ase a.s.o. In this respect we send the reader to the synthetic papers of *Aikawa* (1), *Durlach* (8), *Jouvet* (14), *Hartmann* (15), *Wollemann* (38) and *Popoviciu and Arseni* (29). It is important to point out the relations established between neuroses and secondary magnesium deficits, both of these creating reciprocal vicious circles in determining sleep disorders. Neuroses constitute major "conditioning factors" for stress (8, 9, 23, 24, 26). Neurotics are "specifically" exposed to the loss of magnesium during the physical and psychical stress (8, 23, 26). Neuroses thus very frequently produce secondary magnesium deficits (10,11). At the same time, magnesium deficit produces neurotic disorders, both generating sleep disorders. When signs of magnesium deficit are associated with symptoms of neuroses, it is very difficult to appreciate the primordial role of the magnesium deficit or of the neurosis (5, 6, 8, 30).

Personal contributions

We studied clinically 1320 EMG and EEG well verified neurogenic spasmophilic syndromes (NSS) cases, of which we retained 397 patients with clinical and biochemical well-substantiated NSS presenting hypomagnesemia. Out of the 397 patients, only three groups were selected for this study : I) 240 subjects suffering from nocturnal insomnia, counterbalanced by diurnal sleepiness. II) 15 patients suffering from hypersomnia. III) 27 patients suffering from nonepileptic nocturnal episodic manifestations (NEM).

I) *Insomnia in patients with magnesium deficiency*: 240 subjects. Some of our results have been recently published (31).

The dosing of the seric and erythrocytic Mg was performed by means of a colourimetric method with xylydyl blue (Mann and Yoe method) (31), while the readings were carried out on a PYE UNICAM spectrophotometer. The EEG and EMG changes were studied by means of an original method of simultaneous recording of the EEG and EMG (24, 25, 26, 34), before, during and after hyperpnoea. In 35 selected cases we carried out 8 hours of continuous night polysomnographical recordings by means of polygraphic devices provided with either 8 or 16 channels, which investigated the eye movements (EM), the menton electromyogram (MEMG) and the electrocardiogram (ECG), as well as the EEG (several channels), the respiration and the actogram (ACTO). The estimation of the stages of slow wave sleep (SWS) and of REM sleep was according to the criteria of *Rechtschaffen and Kales* (34) and of *Popoviciu et al.* (26). In establishing the normal percentages of the REM periods, we guided by the normal values ranging from 18 to 25 percent of the total sleep (26). There were computed: a) The total sleep time (TST); b) The sleep latency (SL); c) The REM latency (RL); d) The total wake time (TWT); e) The sleep stages organization (duration and percentages).

Table 1 shows that in the studied patients we found decreases of the seric and erythrocytic Mg.

Table 1.

Mean values ($\bar{x} \pm SD$) of the serum and erythrocyte Mg. in controls and in NSS with insomnia in mmol/l

	Controls (N=50)	Patients with NSS with insomnia (N=35)	T (P<0.01)
Serum Mg	0.941 \pm 0.170	0.824 \pm 0.087	4.151/S
Erythrocyte Mg	2.359 \pm 0.282	1.643 \pm 0.390	9.293/S

The *Chwostek* and *Trousseau* signs were positive in all the cases, marking the neuromuscular hyperexcitability. In all the cases, the EEG anomalies were noted during hyperpnoea, under the form of sinusoidal slow waves and slow polyspikes-and-waves on all the derivations, pointing out the presence of the spasmophilic syndromes.

Table 2 illustrates the mean values of total sleep time (TST), of the total wake time (TWT) during 8 hours of polysomnographic recordings, of the sleep latency (SL) and of the REM latency (RL). It can be observed that the patients slept only for 213.32 min. per night and that they spent 266.28 min. in several split periods of wakefulness. The mean values of SL were of 48.20 min., while the RL was of 131.18 min. (i.e. much longer than in normal subjects).

Table 2
Mean values of TST, TWT, SL and RL

	Total sleep time		Total wake time		Sleep latency		REM latency	
	Controls (N=15)	NSS (N=15)	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)
Mean values (\bar{X}) min	424.40	213.32	55.60	266.28	29.40	48.20	86.50	131.18
Standard deviation (SD) min	91.40	76.52	40.22	76.56	16.25	82.41	22.40	32.25
T (P<0.01)	13.951/6		12.697/5		1.292/NS		5.621/3	

Table 3 and Figures 1, 2, 3 and 4 display the sleep organization. One can see important sleep anomalies both in the course of sleep cycles (involving various and repeated stage changes) and in the composition of these cycles. In all the cases, as shown in the table 3 and in the figures 1-4 there was a clear-cut prevalence of the light slow wave sleep (LSWS) and an important diminution of the deep slow wave sleep (DSWS - stages III and IV), or even the total absence of this DSWS in 12 cases.

Table 3
Sleep organization

	Stages I - A		Stages I - B		Stages II		Stages III - IV		REM	
	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)	Controls (N=15)	NSS (N=35)
Mean values (\bar{X}) min	36.40	43.99	40.40	44.46	144.50	40.48	108.10	10.26	95.00	30.53
Standard deviation (SD) min	17.40	13.15	19.50	22.36	45.31	58.19	31.40	21.52	26.35	49.55
% Total sleep time	8.54	20.43	9.52	41.47	34.05	18.98	25.47	4.81	22.38	14.31

Regarding the wakefulness states, the histograms of the recordings (Fig. 1-4) showed that wakefulness states were present not as long-lasting states at the beginning and at the end of the night, but as more or less long periods of awakening states, dividing the various stages of sleep into fragments. In 33 of the cases, a significant decrease of number, duration and percentages of the REM sleep was found (from only 16. min. to 40) min. during the entire night). The mean percentage value of REM sleep for all the patients was of 14.41 percent (in 6 patients not more than 3.00 percent and in 2 patients of 0 percent).

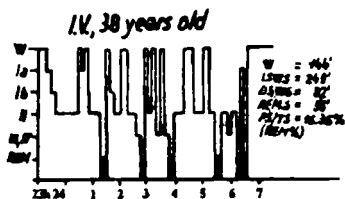


Fig. 1: Polysomnographic diagram of the patient I.V., 38 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with insomnia. One can see the nocturnal sleep disorganization with many periods of wakefulness, with predominance of the LSWS and with a slight reduction of the REM sleep (16.36%).

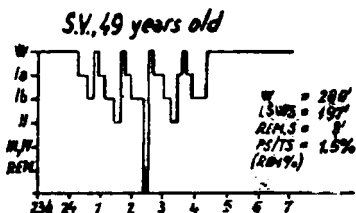


Fig. 2: Polysomnographic diagram of a female, 49 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with neurotic picture and insomnia. Important sleep disorganization, with many periods of wakefulness with LSWS, absence of DSWS and with only a short stage of REM sleep (3 min. i.e. 1.5%).

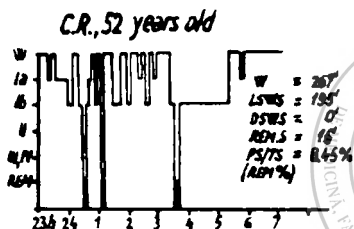


Fig. 3: Polysomnographic diagram of the patient C.R., 52 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with neurotic picture and insomnia. One can see important fluctuations of the LSWS with many periods of wakefulness. Absence of the DSWS and only three very short stages of REM sleep (only 8.45% of REM sleep)

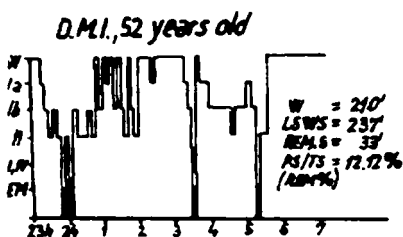


Fig. 4: Polysomnographic diagram of the patient D.M.I., 52 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome. One can see predominance of the LSWS and of the wakefulness, the absence of the DSWS and an important reduction of the numbers and of the percentages of the REM sleep (12.12%).

In 25 cases we observed frequent occurrence of bursts of ample sharp slow waves, slow sinusoidal waves, polyspikes-and-waves and of degraded spikes-and-waves (usually being generalized ones), during stages Ib and II and very seldom during the REM phases (Figs. 5a and b). None of these cases ever presented epileptic seizures.

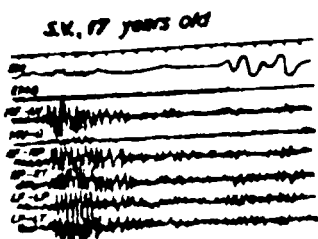


Fig. 5a: Polygraphic recording in patient S.V., 17 years old, female. Diagnosis: Hypomagnesian spasmodic syndrome with neurotic picture, insomnia and sometimes with short and simple loss of consciousness. Stage Ib (before a transition to REM sleep). One can see a discharge of hypervolted 3cyclic degraded spikes and waves, bilateral, synchronous and symmetrical.



Fig. 5b: A REM sleep polygraphical recording of the same patient S.V., 17 years old, from Fig. 5a. One can see the disappearance of the epileptic-like discharges.

As we mentioned above, it is known, according to Durlach (8), Poenaru et al. (19,20) and Popoviciu et al. (22, 23, 24, 25, 26, 30) that sleeplessness is a very frequent symptom in spasmophilia, being even able to suggest the spasmophilic disease itself. The nocturnal insomnia in NNS with magnesium deficiency is very similar to the one described by us in some previous papers (22, 26) in NSS with calcium deficiency. In the majority of cases there is not a real total insomnia, but a very poor sleep, with important sleep disorganization, with appearance of LSWS soon after the beginning of the recordings, with many periods of wakefulness, with the predominance of LSWS, with absence of DSWS and with only short stages of REM sleep.

According to our present and previous data, many patients are asleep for a rather long period of time, but their sleep is predominantly a LSWS, with various phase alternations broken up by numerous awakenings of various durations. These frequent awakenings make the patients feel that they have not slept at all, or that they have slept for a very short time. The lack or insufficiency of the DSWS produces their sensation of morning tiredness and the lack of the resting-character of their sleep as well. The low percentage of REM phases corresponds to the subjective statements of the patients who think that they did not dream. Poenaru et al. (19, 20) using a special electropolygraphic method of sleep study (sleep in the afternoon), described some pictures of the insomnia due to the primary magnesium deficiency. These authors related the shortness of the sleep cycles, the increase of the percentages of stages IA and IB, the decrease of percentages of the stages II and especially the significant amputation or even disappearance of the stages III and IV. The paradoxical sleep was absent and the patients presented many awakenings, creating a feature with battlements of the sleep histogram. The falling asleep latency was very short, but the sleep remained superficial and broken up by frequent awakenings. This dyssomnia was responsible for the manual asthenia. Poenaru et al. demonstrated that some hypomagnesian patients are not real insomniacs, very often

they being "hypoagnostic" in the sense that they think that did not sleep. The bursts of EEG discharges of the epileptic-like character which occurred during the recordings of sleep in about all the patients studied by us had a bilateral-synchronous-symmetrical appearance. They occurred during the different stages of SWS and only seldom during the REM phases. These findings suggest (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31) that they are of subcortical origin, being produced at the level of the oral portion of the reticulate formation. In fact, as we had demonstrated in previous papers, (Popoviciu et al. 1970, 1971, 1976, 1984, 1985, 1987) the so called "spasmophilic" syndromes constitute a meso-diencephalic reticulate neuronal hypersynchrony, manifested, on one hand by the occurrence of the EEG phenomena (sharp slow waves and/or high voltage sinusoidal waves of 3-6 Hz, bilateral, synchronous and symmetrical - sometimes asymmetrical - during the day, induced by hyperpnoea test, and during sleep) and, on the other hand, by the peripheral muscular and EMG changes.

II) *Hypersomnia in patients with magnesium deficiency*: 15 patients.

We had the possibility to observe 15 patients (9 females and 6 males) aged from 24 to 42 years, who presented complaints of periodic or more or less continuous hypersomnia. All the clinical, EEG and laboratory examinations were negative, excepting an evident magnesium deficiency. The mean value of Mg in the 15 patients from this group were 0.811 ± 0.068 Mmol/l serum Mg and 1.603 ± 0.190 Mmol/l erythrocyte Mg. We performed for all these cases the "Maintenance of Wakefulness" tests of *Browman et al.* (3), modified by us (32), and we found an important hypersomnia in SWS (Table 4). This "Maintenance of Wakefulness" test (MWT) was used by us in the following manner (32): The subjects were placed in a sleeping room (insonorized and perfectly obscure) and they were maintained in bed for five sessions of 20 min. each, (at 10.00; 12.00; 14.00; 16.00; 18.00 hrs). Each session was exactly concluded after 20 min., irrespective of the patient's stage (of wakefulness or sleep). In order to evaluate the slow wave sleep (SWS) and REM sleep stages, well-known standard criteria have been used (26, 34). The wakefulness-sleep polygraphical recordings have been carefully read and exactly interpreted and computed in minutes: wakefulness (W) time, SWS and REM sleep time, the sleep latency and the REM latency. In Table 4 one may see that the patients with symptomatic hypersomnias with magnesium deficiency have slept a little more than those with narcolepsy, but with important amounts of SWS (mean value 12.33 min.) as compared to the reduced durations of the REM sleep (1.57 min). They could maintain the wakefulness state for a mean period of only 6.10 min.

Table 4.
Mean values for all 5 sessions of MWT

	W (min)	SWS (min)	REM sleep (min)	Sleep Latency (min)	REM Latency (min)
Controls (N=75)	19.40	0.20	0.00	19.40	20.00
Narcoleptics (N=20)	4.07	11.55	4.38	4.09	8.14
Symptomatic hypersomnia in patients with magnesium deficiency (N=15)	6.10	12.33	1.57	6.20	16.40

during the 20 min. of the all 5 MWT sessions. However, the sleep latency was of 6.20 min. and the REM sleep latency scored a mean of 16.40 min. for all the five sessions.

It is interesting that some of these patients presented in the clinical picture periodic hypersomniac attacks of narcoleptic aspects, with short duration (but without other narcoleptic symptoms), mimicking a narcoleptic-like hypersomnia. The hypersomnia of these patients was characterized by recurrent diurnal falling asleep, but habitually without abrupt "sleep attacks", because the falling-asleep was not so irresistible as in narcolepsy. The sleep in some cases was both fast and long, but not so resting and preceded by long periods of somnolence. Subsequently an appropriate treatment with magnesium products brought about the disappearance of this hypersomnia and the recovering of these patients. In this situation we can call the attention to the hypersomniac form of the magnesium deficiency. This new nosological entity, not yet described in the literature, raises some problems. It is known that hypersomnia is symptomatic and functional. The symptomatic (or secondary) hypersomnia appears in some organic diseases of the CNS (tumoral, encephalitic, postencephalitic, vascular, toxic, metabolic a.s.o.) and in some hepatic, renal, hormonal affections (27). We think that till now, some of these rare hypersomnias, because of the non-understanding of the real physiopathological basis by the omission of the analysis of the magnesium metabolism, were integrated in the group of idiopathic functional hypersomnias. These idiopathic functional hypersomnias represent a group of functional hypersomnias with falling asleep in SWS (NREM), which are caused neither by a known organic cerebral disease, nor by other metabolic or toxic factors and which do not have a psychogenic origin (2, 18, 27, 35, 36, 37).

III) *Non-epileptic nocturnal episodic manifestations (NEM) or parasomnias* : 27 patients.

In our sleep disorders laboratories we systematically analysed in the last 20 years more than 1700 non-epileptic nocturnal episodic manifestations (NEM), some of our material being published in a previous book (28). But only in the last three years we were able to observe that in the etiopathogeny of some NEM the magnesium deficiency may play a definite role. In this way, we selected 27 patients (between 5 and 29 years old) with pavor nocturnus (PN), associated with nocturnal motor automatisms (NMA) and with nocturnal verbal automatisms (NVA). Five cases presented sometimes bruxisms (B).

The clinical and paraclinical observations eliminated other factors which can generate such NEM. On the contrary Table 5 shows that in these 27 patients studied by us we found significant decrease of the seric and erythrocytic Mg.

Table 5.
Mean values ($\bar{x} \pm SD$) of the serum and erythrocyte Mg in controls and in patients with NEM

	Controls (N=50)	Patients with NEM (N=27)	T (P<0.01)
Serum Mg	0.941 \pm 0.170	0.689 \pm 0.065	9.298/5
Erythrocyte Mg	2.359 \pm 0.282	1.583 \pm 0.160	19.4/5

In all the cases with NEM. during diurnal standard EEG investigations we found no important EEG anomalies, besides the neuronal hypersynchrony (slow sinusoidal waves and sharp slow waves) generated by the hyperpnoea, which drew the attention upon the spasmophilic feature of these EEG anomalies.

In all the cases, 8 hours polysomnographical recordings showed important disorders in sleep organization. We found in about all the cases an agitated sleep, with the increase of stages of LSWS, with frequent periods of awakening, with rapid changes affecting the various stages of sleep and with the decrease of the DSWS and especially of the REM sleep (Table 6).

Table 6.

Sleep organization (8 hrs continuous polysomnographical recording) in 27 patients with nocturnal episodic manifestations (NEM)

Periods of awakenings (min)(%)	Stages I A (min)(%)	Stages I B (min)(%)	Stages II (min)(%)	Stages III-IV (min)(%)	REM sleep (min)(%) (reported to total sleep)
99.8	75.3	116.2	92.4	54.1	42.2
(31.79)	(15.69)	(24.21)	(19.25)	(11.27)	(11.10)

In all these cases we found EEG anomalies, manifested by long discharges of slow waves, of sinusoidal slow waves and of sharp slow waves, appearing in the SWS (especially in the Ib, II and III stages), with disappearance in the REM sleep (Figs. 6, 7, 8 and 9).

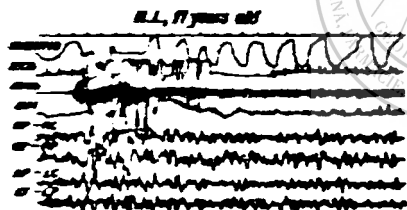


Fig. 6: Polysomnographic recording (stage III) of the child N.L., 11 years old. Diagnosis: Non-epileptic nocturnal episodic manifestations (pavor nocturnus, bruxisms and motor automatisms). One can see irregular respiration, a long, continuous and simple tonic muscular activity (on the menton EMG), which corresponds to the beginning of the clonic seizure (monitored in infra-red video-TV). During all the seizure (lasting 30 sec.), on the EEG tracings one can observe a slow activity (2-3/sec.).

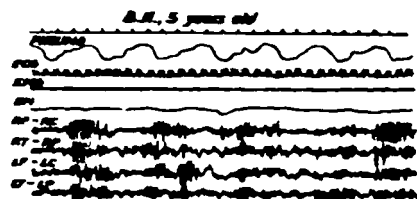


Fig. 7: Polysomnographic recording (stage Ib) of the child B.H., 5 years old. Diagnosis: Non-epileptic NEM (pavor nocturnus, sleep talking and motor automatisms). On the EEG tracings one can see several periodic generalized bursts of hypervoluted sharp slow waves and sinusoidal slow waves.

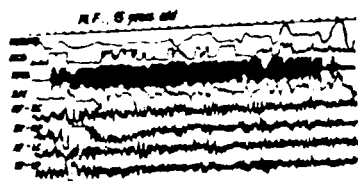


Fig. 8: Polysomnographic recording (stage III) during a seizure with pavor nocturnus, sleep talking and bruxism of the child M.F., 15 years old. One can see: a) Very irregular respiration; b) Many artifacts on the EEG; c) EMG: an important muscular tonic activity lasting 30 sec.; d) Frequent and irregular eye movements; e) EEG: ample slow waves at 2-3 c/sec. on all the derivations during all the time of seizure (monitored in infra-red video-TV).

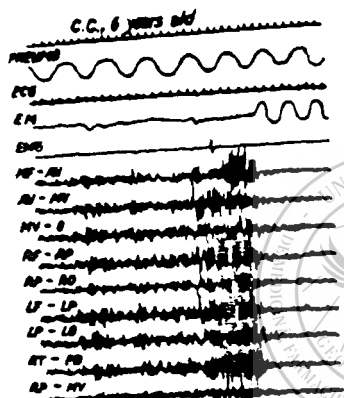


Fig. 9: A sequence of a polysomnographical recording of the child C.C., 6 years old, during a NEM (sleep talking and laughing attack, monitored in infra-red video-TV), appeared in a transitional stage from stage II to REM sleep. One can see a burst of 3c/sec. bilateral and quasi-symmetrical sharp waves (a little amplifier on the left temporal region).

We think, that perhaps these anomalies represent the expression of the brain damage caused by magnesium deficiency, or they represent the electrographic manifestations of the reticulate neuronal hypersynchrony exacerbated by the sleep.

Conclusions

- 1) It is surprising that in spite of the frequent occurrence of sleep disorders in magnesium deficiency and in the spasmodic syndromes, there is only a small number of publications in this field.
- 2) It seems that the understanding of the new physiopathological disorders of the central nervous system in magnesium deficiency, regarding the changes in neuromediators, in neuromodulators and especially in the turnover of biogenic amines may conduct to a lot of sleep disorders, not so well identified and comprehended till now.

3) In neuropsychiatric practice especially three groups of sleep disorders can be met: insomnias, hypersomnias and nocturnal episodic manifestations (parasomnias). We think that they must be accurately and multidisciplinary studied (polysomnographically inclusively) for a better physiopathological understanding and for an adequate treatment.

References

1. *Aikawa J.K.* : Biochemistry and physiology of Magnesium. *Med. Rev.Nutr. Diet.* 1978, 28, 112-142;
2. XXX : Association of Sleep Disorders Centres and Association for the Physiological Study of Sleep (ASDC-APSS, Roffwarg H.P. et al.). Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, First Edition, Sleep, 1979, 2, 5-121;
3. *Browman C.P.* et al. : REM sleep episodes during the maintenance of wakefulness test in patients with sleep apnea syndrome and patients with narcolepsy, *Sleep*, 1983, 6, 23-28;
4. *Choung W.Y.* : Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science*, 1979, 107, 19-27;
5. *Durlach J.* : Aspects cliniques de déficite magnésique. *La Vie Médicale au Canada Française*, 1977, 6, 146-180;
6. *Durlach J.* : Déficit magnésique, tétanie et dystonie neuro-végétative. *Magnesium Bull.* 1981, 3, 121-136;
7. *Durlach J.* : Aspects cliniques et biologiques du deficit magnésique chronique primaire. *Fenillets de Biologie*, 1982, 23, 61-84;
8. *Durlach J.* : Magnesium in clinical practice. John Libbey, London, 1988;
9. *Durlach J.* : Neurological disturbances due to Mg imbalance. In: *Metal ions in neurology and psychiatry.*, eds. Gabay S., Harris J. and Ho B.T., pp.121-128. Liss A.R. Publ., New-York, 1985;
10. *Durlach J.* et al.: Étude de diverses corrélations entre paramètres psychométriques, neuropsychologiques et ioniques au cours du deficit magnésique primitif de l'adulte. *Rev. Franc. Endocrinol. Clin.*, 1973, 14, 447-454;
11. *Durlach J., Cordier M.C., Herrotte J.G.* : Formes neuro-musculaires du déficit magnésique en pathologie humaine. In: *Premiere Symposium Intern. sur le Déficit Magnésique en pathologie humaine. I Vol. Rapports*, ed. Durlach J., pp. 135-162, SGMV Ed., Vittel, France. 1971;
12. *Durlach J., Durlach V.* : Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis, a hypothesis. *Magnesium*, 1984, 3, 109-131;
13. *Durlach J.* et al. : The control of central neural hyperexcitability in magnesium deficiency. In: *Nutrients and brain function*, ed. Essman W.B., pp. 48-71, S. Karger, Basel, 1987;
14. *Jouvet M.* : Sommeil paradoxal et programmation génétique du cerveau. In: *Sleep*, ed. L. Popoviciu, B. Aşgjan and G. Badiu, pp. 249-263, S. Karger, Basel, 1978;
15. *Hartmann E.* : Functions of Sleep. In: *The nature of sleep*, ed. U.J. Gubernovic, pp. 238-252, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1973;

16. Klee C.B., Haleck J. : Concerted role of calmodulin and calcineurin. *Am. N.Y. Acad.Sci.*, 1980, 356, 43-54;
17. Mann C.K., Yoe J.H. : Spectrophotometric determination of Mg with Na - 1-azo - 2 - hydroxy - 3 - (2,4 - dimethylcarboxilanilido) Naphtalen - 1 - (2 - hydroxybenzene - 5 - Sulfonate). *Anal. Chem.*, 1956, 28, 202-205;
18. Passouart P. et al. : Étude polygraphique des narcolepsies au cours de nyctémère. *Rev. Neurol.*, 1968, 118, 431-441;
19. Poenaru S., Durlach J., Sourairac A. : Le sommeil des tétaniques: enregistrement électroencéphalographique du sommeil d'après midi. In: *Sleep*, eds. L. Popoviciu, B. Aşgian and G. Badiu, pp. 735-742, S. Karger, Basel, 1978;
20. Poenaru S. et al. : Analyse électro-clinique du sommeil de 100 cas de tétanie par déficit magnésique. *Magnesium Bull.*, 1983, 5, 19-23;
21. Poenaru S. et al. : Vigilance states and cerebral monoamine metabolism in experimental Mg deficiency. *Magnesium*. 1984, 5, 145-151;
22. Popoviciu L. et al. : Recherches cliniques, EEG et polygraphiques du sommeil dans les spasmophilies. La relation de la spasmophilie avec l'épilepsie, des maladies organiques du système nerveux et des névroses. *Rev. neurol.* 1970, 135, 266-267;
23. Popoviciu L. et al. : Electroencephalographic sleep investigations in spasmophilia cases. *Eur. J. Neuroi.*, 1971, 5, 49-63;
24. Popoviciu L. et al. : Contribution à la pathogénie nerveuse centrale et à la classification des syndromes spasmophiliques. *Rev. Roum. Med.-Neurol. Psychiat.*, 1976, 14, 7-28;
25. Popoviciu L. et al. : Cercetări privind acţiunea Lioresalului (Baclofen) şi al Diazepamului (Valium) în spasmofiliile neurogene (printr-o metodă originală de larg-pastură poligrafică). *Neurol., psychiat., Neurochir.*, Bucureşti, 1976, 21, 253-262;
26. Popoviciu L. (ed.): *Măntuirea paroxistică cerebrală acceptivă*. Editura Medicală, Bucureşti, 1978;
27. Popoviciu L. : Hypersomnia. In: *Patologia stărilor de veghe şi de somn*, ed. C. Arseni and L. Popoviciu, pp. 173-207, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984;
28. Popoviciu L., Bicher G., Carfagna O. : Parasomniile. In: *Patologia stărilor de veghe şi de somn*, ed. C. Arseni and L. Popoviciu, pp. 296-441, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984;
29. Popoviciu L., Arseni C. : Structurile şi mecanismele stărilor de veghe şi de somn. In: *Patologia stărilor de veghe şi de somn*, ed. C. Arseni and L. Popoviciu, pp. 17-50, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984;
30. Popoviciu L. et al. : Clinical Electroencephalographical and polygraphical research in spasmophilic hypomagnesian syndromes. In: *Magnesium Deficiency*, eds. M.J. Halpern and J. Durlach, pp. 211-218, Karger, Basel, 1985;
31. Popoviciu L. et al. : Polysomnographic research in sleep disorders associated with magnesium deficiency. *Rev. Roum. Med. - Neurol., Psychiat.* 1987, 25, 83-90;
32. Popoviciu L. et al. : The value of the "Maintenance of wakefulness" test in the diagnosis of various hypersomnias. *Rev. Roum. Med. - Neurol. Psychiat.*, 1987, 25, 75-81;

33. *Rapin J.R.* et al. : Distribution régionale des nucléotides cycliques dans le cerveau des rats adultes carences au Mg. *Magnesium Bull.*, 1983, 5, 87-91;

34. *Rechtschaffen A., Kales A.* : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Dept. of Health, Bethesda, Maryland, 1968;

35. *Roth B.* : Narcolepsy and hypersomnia. Review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1976, 119, 31-41;

36. *Roth B.* : Narcolepsy and hypersomnia. In: *Sleep disorders. Diagnosis and treatment*, ed. Williams and Karacan L, pp. 29-59, J. Wiley, New-York, 1978;

37. *Roth B.* : Narcolepsy and hypersomnia. Karger, Basel, 1980;

38. *Wollemann M.* : *Métabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970.

kw: neurology; magnesium; sleep;

Summary

PHYSIOLOGICAL AND CLINICAL DATA ON RELATIONS OF MAGNESIUM AND SLEEP

L.Popoviciu, J. Bagathai, C. Buksa, Daniela Delast-Popoviciu, G. Bicher, R. Delast-Popoviciu, Susana Covaciu

The aim of this study was to expose the physiological and clinical data existing in the literature about the relations of magnesium and sleep. After the introduction and the exposure of the actual knowledge in this new field, there are presented some personal clinical EEG, EMG and polysomnographical contributions to the investigations on insomnia in patients with magnesium deficiency (240 subjects), on hypersomnia generated by magnesium deficiency (15 patients) and non-epileptic nocturnal episodic manifestations in 27 spasmodic patients with hypomagnesaemia.

STUDII CLINICE

URETERORENOSCOPIA RETROGRADĂ

D. Nicolescu, R. Boja, I. Negruș

Clinica de Urologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Datorită progresului impetuos survenit în domeniul construcției aparatului urologic endoscopic și a vastei experiențe acumulate în operațiile transuretrale pe aparatul urinar inferior (uretră, prostată, vezică), în ultimul deceniu a devenit posibil accesul endoscopic și al aparatului urinar superior, fie pe cale renală percutanată, fie prin ureterorenoscopie retrogradă (URSR). Astfel, URSR a ajuns la ora actuală o parte integrantă a specialităților urologice, fiind o componentă a unei noi ramuri ale sale, denumită endourologie (Smith, 1979). Endourologia se încadrează în tendința terapeutică actuală, ce include toate ramurile chirurgicale, denumită de către Wickham în 1986 "chirurgia minim agresivă". Dezideratul său este de a explora, dar mai ales de a efectua intervenții operatorii cât mai atraumatice, și mai economice, dar la fel de eficiente ca cele tradiționale.

URSR, ca metodă și aparatul a fost descrisă pentru prima dată în anul 1980 de către Perez-Castro și Martinez Peneiro (9). Între anii 1981-1986 apar o multitudine de publicații în literatura anglo-saxonă, germană și franceză în acest domeniu (1, 2, 3).

Sfera principală de aplicare a URSR o constituie ureterolitotomia endoscopică.

În țara noastră URSR a fost aplicată pentru prima dată în Clinica Urologică din Tirgu-Mureș în anul 1986, câștigând o utilitate tot mai largă, pe măsura experienței acumulate.

Cazuistică

După o perioadă dificilă, și uneori descurajantă, rezultatele noastre s-au ameliorat treptat, ajungând astăzi în posesia unei tehnici și rezultate corespunzătoare. Subliniem că URSR este însă o intervenție pretențioasă, grevată de insuccese și complicații, unele severe, care necesită o terapie promptă și adecvată.

Cazulistica noastră totalizează 91 de URSR. Practicăm această tehnică în două scopuri:

1. diagnostic, pentru acele cazuri la care simptomele clinice sau semnele paraclinice nu au putut fi elucidate prin metode investigative clasice (laborator, ecografie, radiologie etc.).

Tabelul nr. 1 ilustrează statistica noastră de URSS diagnostică.

Tabelul nr. 1
URSS diagnostic

	Nr. cazuri
-Lacune pieloureterale de cauză neprecizată	12
-Nefroragu "idiopatic" unilateral	5
-Stenoze ureterale	6
-URSS prin ureterostomie cutanată	1
-Suspiciune de calculi rezanți după operații deschise	12
TOTAL:	36

2. URSS terapeutică. Cazuistica noastră însumează un număr de 55 de cazuri (tabelul nr.2).

Tabelul nr. 2
URSS terapeutică

	Nr. cazuri
-U.L.E. ^a	31
-Endoureterotomie	2
-Biopsie ureterală "la vedere" (Brasch- instrumentală)	2
-Endoprotezare ureterală "pe vedere" cu sonda autostatică (stenoze ureterale și joncționale)	5
-Aplicare "pe vedere" de sondă Zeiss	7
-Reintroducerea "pe vedere" în bazinet de calculi ureterali lombari, urmate de NLP ^b	8
TOTAL:	55

^aU.L.E. = ureterolitotomie endoscopică

^bN.L.P. = nefrolitotomie percutanată

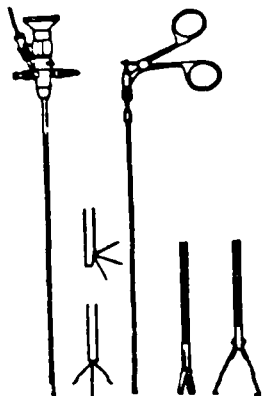
Instrumentar

-Disponem de următorul instrumentar: ureterorenoscopul Perez-Castro și modelul Bischler, atât diagnostic cât și operator. Ultimul model este superior față de modelul Perez-Castro, deoarece extremitatea sa rotunjită și boantă cât și optica sa interșanjabilă, facilitează introducerea instrumentului prin ostiul ureteral, asigură o vizibilitate bună și manevre endoureterale ușoare.

-Diverse modele de dilataatoare ureterale: olivare, bujii de plastic și sonde ureterale cu balon gomflabil.

-Conductoare metalice, cu extremitate flexibilă, de diverse calibre și lungimi. Acestea sînt fabricate în colaborare cu Întreprinderea de Instrumente Muzicale Reghin.

- Diverse modele de pense extractoare de calculi ureterali: aligator, tripod etc.



- Instalația de ultrasunete, compusă din: generator, traductor și sonotroade ureterale.
- Sonde extractoare Dormia și Zeiss, de calibru 3-4-5-Ch.

Fig.nr.1. Ureteroscop (Ch. 11,5) cu optică interșanjabilă . Diverse pense extractoare de calcul.

Tehnica

URSR ridică două probleme tehnice dificile:

1. de a introduce un instrument rigid și drept prin ureterul pelvin, un conduct care descrie anatomic două concavități - în sens dorsal și lateral - și este puțin mobil, în principal datorită dedublării fasciei endopelvine, întinsă între artera vezicală inferioară și spina sciatică (4, 5).

2. de dilatare a ureterului terminal (ostium, segment submucos și intramural). După opinia noastră, el se realizează cel mai sigur prin dilatoarele de tip olivar, sau prin aplicarea unei sonde ureterale pentru 24-48 ore înaintea actului operator. Sondele dilatoare cu balon gonflabil le utilizăm mai rar, fiind foarte costisitoare (fig.nr.2).

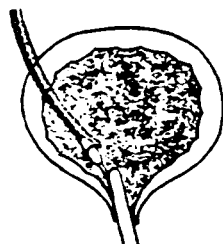


Fig.nr.2 Dilatația orificiului ureteral cu bujii olivare flexibile, introduse pe un conductor metallic, aplicat în prealabil în ureter.

Alte date tehnice demne de reținut:

1. Introducerea instrumentului prin orificiul ureteral și avansarea sa trebuie făcute în mod obligatoriu sub control optic și ghidat, fie pe o sondă ureterală subțire, sau conductor metallic (4, 5).

2. În lipsa unei vizibilități corespunzătoare, manevrele endoureterale trebuie abandonate (pericol de perforație sau de dezinserție ureterală) (6, 7).

Controlul fluoroscopic este necesar pentru a recunoaște sediul calculului, traiectul ureterului și limita până la care a ajuns instrumentul (8).

Indepărtarea endoscopică a calculului o realizăm prin două tehnici: 1. extragerea directă, dacă calculul nu depășește diametrul de 7-8 mm (pensă aligator, tripod, sau sonda Dormia) (fig.nr.3). Dezintegrarea ultrasonică, în cazul în care calculul este de

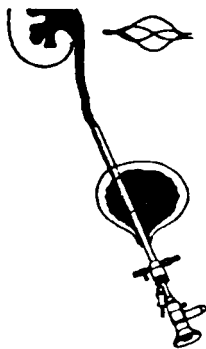


Fig.nr.3 Extragerea cu sonda Dormia a unui calcul ureteral. Aspect schematic.

dimensiuni mai mari. Preferăm doar spargerea ultrasonică grosieră a calculului, urmată de îndepărtarea instrumentală a fragmentelor. Dezintegrarea sa completă este mai îndelungată, și însoțită mai frecvent de leziuni ureterale.

După extragerea calculului, examenul fluoroscopic, cu/fără injectare de substanță de contrast pe sondă Chevasu, trebuie efectuat la cea mai mică suspiciune de leziune ureterală.

În cazul unei efracții, cu extravazarea mică a substanței de contrast, este suficientă aplicarea unei sonde ureterale obișnuite sau autostatice pentru 24-72 ore. În schimb, leziunile ureterale mari, sau dezinserția ureterală pretind intervenția deschisă imediată. Antibioterapia o indicăm numai în prezența infecției urinare.

Discuții

URSR a devenit o metodă diagnostică și terapeutică de rutină a urologiei moderne (10). Indicația sa primordială rămâne ureterolitotomia endoscopică (11). Statisticile din literatura de specialitate, cit și experiența noastră arată că această modalitate terapeutică, alături de extracția Zeiss, a înlocuit ureterolitotomia deschisă în peste 90% din cazuri, iar complicațiile sale sînt reduse (5,12). Totuși, unele din ele sînt destul de grave. Acestea necesită operație deschisă imediată, cu sutura perforației, reimplantarea uretero-vezicală directă, sau vezică psoidă (7,8). Dintre complicațiile tardive cităm stenozele ureterale cicatriceale și refluxul vezico-ureteral (3, 11).

URSR are în prezent o indicație mai restrînsă în litiaza ureterală datorită litotriției extracorporeale, metodă care rezolvă majoritatea litiazelor ureterale de o manieră total neagresivă (12). Acolo unde lipsește însă această posibilitate, URSR, împreună cu sonda Zeiss rămîne metoda principală de tratament a litiazei ureterale. Locul diagnostic al URSR rămîne în continuare de mare pondere, mai ales cu instrumente flexibile, deoarece este în măsură să deceleze o serie de afecțiuni care scapă metodelor investigative tradiționale, iar o parte din acestea să fie tratate apoi tot endoscopic (tumori uroteliale, papilare, stenoze ureterale cicatriceale etc.).

În litiaza ureterală indicația principală de URSR o prezintă calculii cu localizare iliopelvină. O parte din calculii lombari pot fi de asemeni antamați prin URSR, cu condiția unei bune experiențe pentru a ști pînă la ce punct se poate forța tehnica. Calculii ureterali lombari se pretează însă mai bine la o rezolvare prin ureteroscopie anterogradă sau nefrolitotomie percutanată, dacă s-a reușit mobilizarea lor pielică prealabilă (10, 11).

Pentru a crește eficiența și a limita riscul complicațiilor URSSR, trebuie respectate următoarele reguli (12):

- nu se va executa nici o manevră fără un control vizual bun. Lipsa vizibilității corespunzătoare impune întreruperea actului și repetarea sa după câteva zile.

-adenomul de prostată nu este o contraindicație "a priori" a URSSR, chiar dacă pasajul ureteral al instrumentului este inițial imposibil. O sondă ureterală aplicată pentru 24-48 ore face de obicei realizabil actul.

- dacă manevrele endoscopice au fost laborioase, sau bolnavul a fost în prealabil infectat, se va aplica fie o sondă ureterală à demeure pentru 24-48 ore, fie o sondă ureterală autostatică.

- suspiciunea de leziune parietală pretinde controlul ureteral cu substanță radioopacă;

- eșuarea procedurii nu exclude repetarea sa după câteva zile;

- tehnica URSSR poate fi învățată mai ușor la femeile vîrstnice.

Bibliografie

1. *Chailley J., Besangenez A.* : Les lithiase urétérales: exérèse par urétéroscopie. *J. Urol.* 1983, 89, 639-642;
2. *Ford J.F., Watson G. M., Wickman J.F.*: Transurethral ureteroscopy: retrieval of ureteric stones. *Br. J.Urol.* 1983, 65, 626-628;
3. *Gelet A. et al.*: Technique et résultats de l'urétéroscopie pour lithiase de l'urètre. A propos de 54 urétéroscopies. *J. Urol.* 1985, 91, 251-255;
4. *Goodfried R.*: Ultrasonic and electrohydraulic lithotripsy of ureteral calculi. *Urology*, 1984, 23, 5-8;
5. *Green N.F., Lytton B.*: Early experience with direct vision electrohydraulic lithotripsy of ureteral calculi. *J. Urol.* 1985, 133, 767-770;
6. *Huffman J. L., Bagley D. H., Lyon E.S.* : Treatment of distal ureteral calculi using rigid ureteroscope. *Urology*, 1982, 20, 574-577;
7. *Kaufmann J. J.* : Ureteral injury ureteroscopic stone manipulation. *Urology*. 1984, 23, 267-269;
8. *Lyon S.E. et al.* : Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. *J. Urol.* 1979, 122, 152-153;
9. *Perez-Castro E., Martinez Pineiro J.A.*: Ureteral and renal endoscopy. *Eur. Urol.* 1982, 8, 117-120;
10. *Raney A. M.*: Electrohydraulic uretero-lithotripsy. *Urology*, 1978, 12, 284-285,
11. *Vallancien G. et al.* : Technique échecs et complications de l'extraction des calculs de l'urètre par urétéroscopie rigide. *Ann. Urol.* 1985, 19, 228-232;
12. *Desgrez J.P., et al.* : Urétéroscopie rigide: une technique fiable et peu agressive. *Ann. Urol.* 1986, 20, 405-409.

Summary

RETROGRADE URETERORENOSCOPY

D. Nicolescu, R. Boja, I. Negruș

Retrograde ureterorenoscopy represents the transurethral endoscopic exploration of the ureter and the renal pelvis, carried out for diagnostic and therapeutical purposes.

According to our own experience, we are presenting the apparatuses, indications, technique of execution, complications and results of this new endourological method.†

Besides extracorporeal litholapaxy, ureterorenoscopy can replace bleeding ureterolithotomy in more than 90% of the cases.

THE PLACE OF ULTRASOUND SCANNING AND FLUOROSCOPY IN THE PERCUTANEOUS TREATMENT OF THE RENAL CYST

R. Boja, D. Nicolescu

Clinic of Urology

University of Medicine and Pharmacy Tirgu Mures

In the last decade, due to ultrasound scanning, which is capable to differentiate accurately the solid character from the liquid one of an expansive renal process, the differential and positive diagnosis of renal masses has considerably improved. Besides, this makes possible to perform the guided needle puncture and the aspiration of cystic liquid. The cytological findings of the aspirated liquid and the examination of the cyst with a contrast matter make it possible to differentiate the simple renal cyst from the malignant one. In this way, the simple renal cyst can be successfully treated by a simple aspirative needle puncture, followed by sclerosing the walls by introducing some sclerogenic agents (Solvocilin, Dextroze 50% or Aethoxysklerol), the lumbotomy being performed only in case of a malignant cyst.

Material and method

In a four years' period (1985-1988) we had 57 patients with solitary renal cysts: 34 of them being women and 23 men. In 19 cases the cyst was asymptomatic and incidentally discovered during a general ultrasound scanning for digestive diseases.

The urography suggested the presence of a renal mass only in 17/57 cases; the remained patients were normal.

The ultrasound scanning has identified in each patient the presence of a transsonic cavity with clearly marked walls and homogenous content. 49/57 patients had polar, the remained 8 patients had mediorenal located cysts.

The aspirative needle puncture and the sclerosing of the cyst is made on the radiological table, under an image amplifier and fluoroscopic guidance. The preliminary ultrasound scanning is necessary for the location of the puncture side. We prefer local anesthesia to any other anesthesia. The sonographic monitoring makes it possible to follow the needle until it reaches into the transsonic cavity. The puncture of the cyst is confirmed by the draining of the serocitrin liquid through the needle.

Ten ml of liquid is aspirated for cytological, biochemistry and bacteriological tests, then 10 ml of contrast matter is introduced for the fluoroscopical visualisation of the outline and walls of the cyst. The fluoroscopical examination confirms the aspiration of the entire content by the disappearance of the contrast matter. The same thing can be checked even with ultrasound scanning, which confirms the disappearance of the transsonic cavity.

The sclerogenic agent - Aethoxysklerol 1-3% - is injected after the complete aspiration of the cyst, depending on the quantity of aspirated liquid: 4 ml for the cyst up to 5 cm in diameter, 5 ml for those up to 8 cm, 6 ml for those with more than 8 cm in diameter



We did not have any intraoperative and postoperative complications. The patients were let out of the hospital 24 hours after the intervention.

In 56/57 cases the aspirated liquid was serocitrin. The cytological findings were negative and the biochemical tests showed an identical composition of the blood plasma.

One of the patients had a bulky cyst from which 800 ml of hematic liquid were aspirated. The cytological test did not reveal tumorous cells. The opacification of the cystic cavity with Odiston 30% showed irregularities of the cystic walls, and it is likely that the cyst would become malignant. The C.T. was uncertain, and therefore the open intervention was needed. For a malformed kidney with vascularization abnormality and parenchymatous deficiency a nephrectomy was performed. The histopathological examination revealed the malignancy of the mucosa of the cyst.

After 3 months every patient was checked by ultrasound scanning. At a first stage, when we did not introduce the sclerogenic substance, the relapses were 19/26 patients. In the rest of 29 patients, we got even sclerogenic treatment, we found 3 relapses. All of these patients had big cysts of more than 8 cm diameter.

Discussions

Until the ultrasound scanner was discovered, arteriography had been the only means of investigation to precisely differentiate a solid renal mass from a liquid one.

Arteriography, an invasive method, with contraindications and numerous incidents was successfully substituted by ultrasound scanning. This does not have any contraindications, being rapid, efficient and able to differentiate, with the same accuracy, a solid renal mass from a liquid one (1).

In the experience of many authors the clear serocitrin liquid obtained by aspirative needle puncture is a sure sign of benignity. Only the cytologic findings are able to differentiate a simple renal cyst from a malignant one (1, 2, 3). The cysts with irregular, thickened walls and non-homogenous content at examination with ultrasound scanner and fluoroscopy, by using a contrast matter, and those from which haemorrhagic liquid is obtained by needle puncture, are suspected of getting malignant. Though the malignancy of the cysts is very rare, being of 1/10000 according to the most recent data (4), in each doubtful case lumbotomy should be performed.

The intracavitary injection of Aethoxysklerol causes an aseptic thrombophlebitis limited to the mucosa of the cyst followed by a sclerosing process (5, 6, 7). The correct needle puncture of the cystic cavity should be controlled radiologically, because the intraarterial, intravenous, or in the excretory system injection is dangerous.

Conclusions

1. At present, ultrasound scanning is the only acknowledged method for the positive and differential diagnosis of renal masses, successfully replacing arteriography.

2. The percutaneous treatment, under sonographical and fluoroscopic control has successfully replaced the open surgery of simple cyst.

3. The fluoroscopic examination with contrast matter and the cytological test of the aspirated liquid can easily differentiate a simple cyst from a malignant one.

4. The rate of relapses is considerably low because of the intracystic introduction of a sclerogenic agent.

5. Open surgery is exclusively for the malignant cyst.

References

1. Zeman R. K. et al.: Imaging approach to the suspected renal mass. Radiol. Clin. North Amer. 1985, 23, 503-529.

2. Jacobson H. G., Goldberg B. B.: The role of Ultrasonography in the diagnosis of the renal mass and Impaired renal function. J. A. M. A., 1984, 251, 2561-2563.

3. *Leinenen A., Paivansalo M., Konturi M.*: Ultrasonography, arteriography and C.T. in the diagnosis of renal carcinoma. *Am. J. Radiol.* 1986, 139, 239-241.
 4. *Awis E. S., Cronan J. J., Pfister R. C.*: Needle puncture of cystic renal masses: A Survey of the Society of Uroradiology. *Am. J. Radiol.* 1987, 148, 297-299.
 5. *Reuter H. J.*: Die Verödung von Nierenzysten. *Akt. Urol.* 1987, 18, 25-27.
 6. *Dalton D., Harvery M., Grayhack J.*: The natural history of simple renal cyst: a preliminary study. *J. Urol.* 1986, 135, 905-908.
 7. *Reuter H. J.*: Die Medikamentöse sklerosierung von Nierenzysten. *Z. Urol. Nephrol.* 1986, 79, 503-509.
- Key: fluoroscopy; renal cyst; treatment; Summary

THE PLACE OF ULTRASOUND SCANNING AND FLUOROSCOPY IN THE PERCUTANEOUS TREATMENT OF THE RENAL CYST

R. Boja, D. Nicolescu

Nowadays due to the progress of imagery, the renal cysts have an apparently growing incidence. Thus, ultrasound scanning can precisely identify and localize an expansive renal process, and is capable to specify its solid or liquid character. In addition, on the basis of the ultrasound scanning, fluoroscopic examination (a contrast matter injected intracystically) and the cytology of the aspirated liquid, establishing the diagnosis of malignant cysts became possible.

Since 1985 we have introduced in the treatment of solitary renal cysts the sonographically guided aspirative percutaneous needle puncture, successfully substituting open surgery.

The rate of relapses is very low because of the sclerogenic agent injection after the entire aspiration of the cyst.

This study presents the authors' experience in 57 cases of renal cysts, with diameters between 4 and 12 cm, which were solved percutaneously by aspiration and sclerosing with Aethoxyskierol.

RECHERCHES CLINIQUES, EEG QUANTIFIÉES ET COMPUTÉRISÉES (CORTICAL EEG MAPPING), POLYGRAPHIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LES ABSENCES ÉPILEPTIQUES

L. Popoviciu, Maria Tudosie, I. Bagathai, V. Roman, Daniela Delast-Popoviciu

L' Institut de Santé Publique et des Recherches Médicales Tirgu Mures

On a étudié 140 cas avec des absences épileptiques, en utilisant plusieurs méthodes: Monitorisation video-TV en infra-rouges, analyse EEG des paramètres NSD de Hjorth, analyse morphologique des graphoéléments EEG, cartographie EEG computerisée (Cortical Mapping) série/seconde par seconde durant toutes les décharges épileptiques et enregistrements polygraphiques de veille-sommeil (polysomnographies).

Par des investigations complexes on a abouti à établir cinq différents types d'absences épileptiques:

1) Genuines (pures ou simples) petit mal absences, qui, selon notre opinion, sont plus rares comme on croyait auparavant (seulement 21 cas, c'est-à-dire 15,00%), qui se caractérisent par les caractères cliniques et neurophysiologiques suivants: a) Simple suspension de la connaissance, sans autres manifestations, sauf la déviation en haut des globes oculaires; b) Décharges homogènes et uniformes de pointe-ondes à 3 c/sec. (avec petite pointe et grande onde), bilatérales, synchrones et quasi-symétriques (seulement de temps en temps avec de légères asymétries sur les " mappings " corticales), avec les plus grandes amplitudes (jusqu'à 900 μ V) sur les régions antérieures (fronto-polaires, frontales, rolandiques et temporales antérieures) (Fig. 1 et 2).

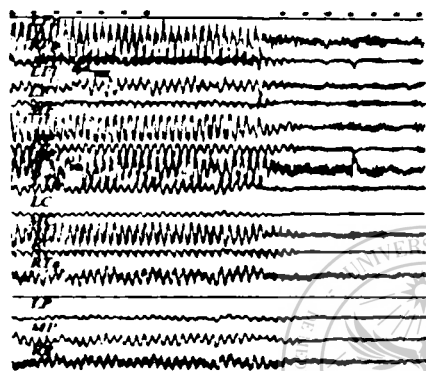


Fig 1 : Malade D.A., 19 ans. Diagnostic: Absences petit mal (simples). Une décharge de complexe pointe-onde de 3/sec., plus ample sur les régions antérieures et de la ligne médiane.

NIVEAU
A = 75 μ V
B = 150 μ V
L = 900 μ V



Fig 2 : Mappe EEG computerisée du même malade D.A. (fig.1). On peut voir que les plus grandes amplitudes (jusqu'à 750-900 μ V) se trouvent sur les régions antérieures, mais pas avec une parfaite symétrie (plus amples à gauche). Mêmes niveaux de résolution comme dans la figure 3.

Les plus efficaces thérapeutiques sont représentées par les produits d'acide valproïque, associés à éthosuccinimides.

2) Absences petit mal myocloniques, plus fréquentes (39 cas, c'est-à-dire 27,86%), avec les caractères cliniques et électrographiques (inclusivement computerisés) suivants: a) Les absences sont complexes, toujours associées à des myoclonies; b) Les anomalies EEG sont bilatérales, avec des décharges de polypointes-ondes (toujours avec grande pointe et grande onde ou grande pointe et petite onde et seulement quelquefois intriquées avec des classiques pointes-ondes), de différentes fréquences (3-5 Hz). Sur les " mappings " computerisés on peut voir que les amplitudes maximales se trouvent sur les régions temporales antérieures et postérieures (et rolandiques aussi) et d'habitude, sur les " mappings " computerisés, existent d'importantes asymétries (fig.3 et 4).

Le seul traitement efficace est représenté par un produit d'acide valproïque (Valproate de Natrium ou Calcium) associé à un produit de méthosuccinimide. Quelquefois il s'impose une association avec un produit de Clonazepam.

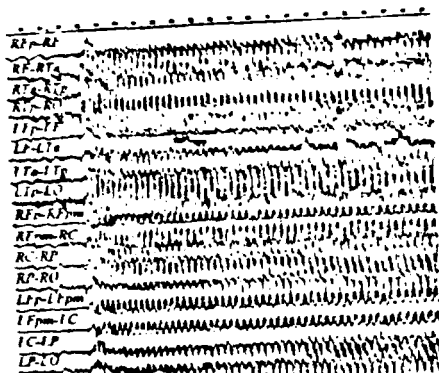
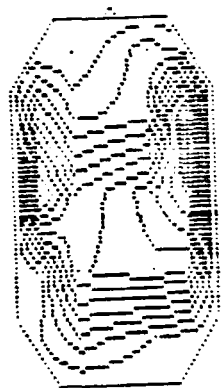


Fig. 3: Tracé EEG de la malade LN., 18 ans. Diagnostic: Absences petit mal myocloniques (monitorisées en video-TV en infrarouges). On peut voir de complexes pointe-onde de 3 csec. (mais avec grande pointe et grande onde), utriquées avec polypointes-ondes et avec "sharp slow waves". Les amplitudes les plus grandes se trouvent sur les régions rolando-temporales.



NIVEAU
 A = 75 μ V
 B = 150 μ V
 L = 900 μ s

Fig. 4: Mappes ("mapping") EEG computerisée de la même malade LN. (Fig. 3). On peut remarquer une importante asymétrie, les amplitudes étant plus grandes sur les régions temporales (antérieures et postérieures), surtout à droite. Mêmes niveaux de résolution comme dans les figures précédentes.

3) *Absences petit mal amyotoniques-akinétiques* (29 cas- 20,71%). Ces absences petit mal complexes ont les caractères suivants: a) Les absences sont associées à des attaques akinétiques; b) Les décharges électriques (de 3-4-5 Hz) sont bilatérales, quasi-symétriques, avec des amplitudes maximales sur les régions antérieures et d'habitude de type sinusoidales; c) Sur les mappes EEG computerisées séquentielles (seconde par seconde) on peut voir que les amplitudes maximales présentent de remarquables fluctuations (soit sur les régions rolandiques et temporales antérieures, soit sur les régions temporales postérieures).

Le traitement doit être similaire avec celui des absences petit mal simples.

4) *Les "fausses" absences épileptiques temporales* (43 cas - 30,71%): a) Les absences temporales (plus longues que les véritables absences petit mal) sont toujours associées à des phénomènes moteurs importants (myoclonies et/ou automatismes et quelquefois avec des crises polymorphes, qui finissent quelquefois en convulsions de type grand mal); b) Au point de vue électrographique: Décharges multifocales, hétérogènes de pointes-ondes atypiques, polypointes-ondes et ondes recrutantes de variable fréquences, qui sont bilatérales, mais toujours avec d'importantes asymétries et asynchronies, avec des amplitudes maximales sur les régions temporales (surtout postérieures); c) Sur les "mappings" EEG computerisés on a observé d'importantes asymétries de type basculant d'une seconde à l'autre (fig.5.). Les fréquences de décharges se placent en général dans la bande thêta (fig.5).

On obtient d'habitude des résultats favorables avec les produits de Carbamazépine.

5) *Les absences petit mal "hybrides" (ou "bâtardes") dans la maladie de Lennox-Gastaut* (8 cas-5,72%). Les enfants avec hémiocephalopathie Lennox-Gastaut manifestent assez souvent des absences de type petit mal, mais dans un contexte de crises

polymorphes (absences, crises toniques et souvent crises grand mal tonico-cloniques).

Les décharges électrographiques manifestent des aspects polymorphes, consistant en pointes lentes de 1,5-2 c/sec. (avec grande pointe et grande onde), les amplitudes maximales étant retrouvées sur les régions rolandiques et temporales, ces graphoéléments de petit mal "variant", étant intriqués de temps en temps avec des figures focales et avec des ondes recrutantes.

Ces crises sont difficilement à traiter. Il s'impose d'associer les produits d'acide valproïques au clonazépame ou au nitrazépam et à la corticothérapie.

NIVEAU
A = 75 μ V
B = 150 μ V
L = 900 μ V

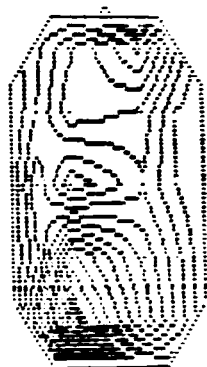


Fig.5: Mappes ("mapping") EEG computerisée de la malade LM., 16 ans. Diagnostic: "Fausces" absences épileptiques (de lobe temporal). On peut voir un précis foyer temporal postérieur gauche (avec des amplitudes jusqu'à 900 μ V) et un autre foyer croisé rolandique droit (jusqu'à 600 μ V).

Conclusions

1) La monitorisation video-TV en infra-rouges a gagné une importance considérable pour l'établissement précis du tableau clinique et pour la corroboration avec les données électrographiques.

2) L'utilisation des paramètres NSD de Hjorth présente trois avantages: a) le calcul automatique des valeurs statistiques moyennes des amplitudes (Activité) et des fréquences (Mobilité); b) La transposition analogue-digitale; c) L'affichage de ces valeurs statistiques moyennes durant les époques envisagées en étude, ce qui permet l'introduction de ces valeurs moyennes digitales dans l'ordinateur pour la réalisation de la mappe ("mapping") EEG computerisée.

3) La mappe ("mapping") EEG computerisée est devenue une méthode précise de diagnostic électroencéphalographique, qui permet la plus claire visualisation, sur une image d'ensemble temporo-spatielle de différents foyers épileptiques et des prémises pour une nouvelle classification de certaines épilepsies.

Bibliographie

1. Arseni C., Popoviciu L.: New problems of physiopathology and classification in some epileptic seizures. In: Arseni C. et al.: Roumanian Neurosurgery, vol. III. Ed. Academiei R.S.R., Bucharest, 1985, 243-288;

2. Arseni C. et al.: Revision of the grand mal epilepsy concept. Rev. Roum. Med.- Neurol. Psychiat. (1988), 26, 11-21;

3. Popoviciu L.: Epilepsiile, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976;

4. Popoviciu L.: Epilepsia de lob temporal. Ed. Medicală, București, 1984;
5. Popoviciu L. (ed.): Manifestări paroxistice cerebrale neepileptice, Ed. Medicală, București, 1978;
6. Popoviciu L., Arseni C. (Eds.): Epilepsiile. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1984, 7-27;
7. Popoviciu L et al.: Fiziopatologia crizelor epileptice. In: Arseni C., Popoviciu L. (Eds.): Epilepsiile, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1984, 409-444;
8. Popoviciu L., Corfariu O., Tudosie M.: Contribution à l'analyse multifactorielle quantifiée des tracés électroencéphalographiques dans certaines formes d'épilepsie. Rev. Roum. Neurol. Psychiat. Neurochir. (1981), 19, 13-20;
9. Popoviciu L., Roman V.: Contribution to morphological analysis of certain EEG graphoelements in various forms of epilepsy. Rev. Roum. Neurol. Psychiat. Neurochir. (1982), 20, 153-164;
10. Popoviciu L., Roman V.: Researches of the dynamics of the EEG epileptic foci by the sequential analysis of amplitudes, frequencies and morphology. Rev. Roum. Neurol. Psychiat. Neurochir. (1984), 23, 27-38;
11. Popoviciu L., Roman V., Bagathai I.: Sequential EEG map for selected epochs in focal temporal epilepsy. Rev. Roum. Neurol. Psychiat. Neurochir. (1984), 23, 41-50;
12. Popoviciu L. et al.: Comparative aspects of the electroencephalographic map in various forms of epilepsy (an experiment on 750 computerized EEG maps obtained by an original method, in 125 epileptic patients). Rev. Roum. Neurol. Psychiat. Neurochir. (1984), 22, 9-34.

cu: electroencephalography; therapy, epilepsy

Summary

CLINICAL, QUANTIFIED AND COMPUTERIZED EEG (CORTICAL EEG MAPPING),
POLYGRAPHICAL AND THERAPEUTICAL RESEARCHES IN EPILEPTIC ABSENCES

L. Popoviciu, Maria Tudosie, I. Bagathai, V. Roman, Daniela Delasi-Popoviciu

There were 140 cases with epileptic absences, using several methods: infra-red video-TV monitoring, analysis of the Hjorth's NSD parameters, morphological analysis of the EEG graphoelements and sequential (second by second) computerized EEG cartography (Cortical Mapping) all the time during the discharges and polygraphic recordings. There were isolated five clinico-electrographic groups or absences: 1) Simple (pure, classic) petit mal absences (21 cases); 2) Myoclonic petit mal absences (39 cases); 3) Amyotono-akinetic petit mal absences (29 cases); 4) 'False' temporal lobe absences (43 cases); 5) Hybrid ("Bastard") petit mal absences in Lennox-Gastaut (8 cases). We discuss the clinical, EEG (computerized, quantified and morphological) and polygraphical peculiarities and the pathophysiological supports of the reasonable and individual treatment of every group of these absences.

AZ IDÜLT HERPESZVÍRUSFERTŐZÉSEK SZEREPE AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KÓRFEJLŐDÉSÉBEN

Módy J.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Klinikai Biokémiai és Immunopatológiai Tanszék

A herpeszvírusok hattagú családjába (Herpesviridae) sorolt vírusok önálló, de közös fertőzések útján is gyakran betegítienek meg embereket (Cajal 5, Garfield 15, Zachariae 49), a bőrön és a nyálkahártyákon fellépő egyszerű gyulladástól a magzati, szervi és idegrendszeri ártalmakon át (Klein 21, WHO Meeting 48) egészen a vírussal fertőzött sejtek rosszindulatú elfajulásáig (Tarro 44). Heveny fertőzéseken kívül a herpeszvírusok idült, olykor lappangó betegségeket is okozhatnak, amelyek folyamán a klinikai tünetek változó gyakorisággal és súlyossággal újulnak ki, vagy enyhülnek (Berris 2, Haywood 19, Rajcáni 34), különösen immunosuppresszív kezelésben részesült személyeknél (Skanhøj 41, Stalder 42, Whitley 47).

Időszakos lefolyása ellenére a herpeszvírus-antigénnel és az I. osztályú hisztokompatibilitási antigén-haplotípusokkal szemben szenzibilizálódott T8k limfociták által hordozott sejtes immunválasz (Biddison 3, Eberle 13, Popescu 37), valamint a vírus-antigén(ek) és a velük szemben képződött fajlagos antitest(ek) kölcsönhatása nyomán keletkező immunkomplexek károsító hatásai (Gilman 16, Klein 22) a fertőzés lappangó időszakában is érvényesülnek. Ezek a hatások, mint a beteg szervezet saját struktúráit és működéseit károsító tényezők (Wells 46), mind a gyulladások súlyosbítása, mind pedig az immunreakciók rossz irányba való terelése útján vehetnek részt az autoimmun betegségek kórfejlődésében (Klein 22).

A herpeszvírusok DNS-t tartalmazó genomjának molekulatömege 96×10^6 d, az ebben foglalt gének kb. 50 féle különböző fehérjét kódolnak (Cajal 6, Kieff 21), közöttük olyan enzimeket is, mint a vírusreplikációhoz elengedhetetlenül szükséges timidinkináz (Gronowitz 17). A kódolt fehérjék között kb. 230 olyan különféle immunogén polipeptid van (Henle 20), amelyekkel szemben a gazdaszervezetben fajlagos ellenanyagok keletkeznek (Pereira 32, Schmidt 40). Emiatt mind a herpeszellenes antitestek, mind pedig az egyes vírustípusok szerológiai alapon történő megkülönböztetése nehézségekbe utkozik (Popa 36, Warford 45). Ennek ellenére korszerű immunoenzimatikus eljárások (ELISA) segítségével olyan típus-fajlagos ellenanyagokat sikerült a különböző herpeszvírúzisokban szenvedő betegek vérsavójában kimutatni (Eberle 13, Lüdenschmidt 25, Morris 30), amelyek egyrészt a virionok kapszidjának (Henle 20), másrészt a gazdaszövetek biomembránjainak bizonyos antigéndeterminánsai ellen irányulnak (Melnick 26).

A sejtműködéshez kötött immunvédekezés vonalán a vírusellenes támadás elsősorban a fertőzött sejtek ellen irányul és T8k jelzésű (citotoxikus,

"killer") limfociták útján zajlik le (*Biddison 3, Rola-Plaszczynski 38*). Ebből kifolyólag valamely idült herpeszvírúzisban szenvedő beteg szervezetében ez a citotoxikus immunmechanizmus az immunrendszer kapacitásától és a vírusos immunszuppresszió (*Rouse 39*) erősségétől függően nagyon széles határok között működhet.

Ismeretes, hogy a herpeszvírusfertőzések elleni humorális immunválasz kapcsán mind a korai, mind a késői antigénekkal szemben képződő ellenanyagok elsősorban az IgM és IgA-, és jóval kisebb mértékben az IgG-osztályba tartoznak (*Schmidt 40*). Előbbiek közül különösen az IgA-osztályba tartozó antitestek jelentősek, mivel ezek a tápcsatornához társuló immunrendszer plazmasejtjeiben keletkeznek (*Börsch 4*) és az IgG-osztályba tartozó ellenanyagokkal együtt entero-hepatikus körforgásban vesznek részt (*Hadar 18, Morris 30*).

A herpeszellenes citotoxikus szenzibilitás mértékét egyszerű bőrpróbák (PPD, PHA = phytohaemagglutinin, DNCB = DiNitro-Chlor-Benzol) segítségével meg lehet határozni (*Baba 1, Sütes 43*), mivel pozitív esetben a helyi reakció kapcsán a herpeszvírusfertőzésre jellemző viszkető, savós bennéki mikroölygocskák is megjelennek.

A herpeszantigének, vagy a velük szemben fajlagosan reagáló antitestek kimutatása a vérsavóban már jóval nehezebb feladat (*Kieff 21*). Ennek ellenére mégis sikerült az utóbbiak meghatározására, ha nem is fajlagos, de a herpeszellenes immunválasz fennállását mégis eléggé nagy valószínűséggel jelző eljárást kidolgozni (*Módy 27*). A módszer lényege az, hogy a herpeszantigének (akár a kapszidból, akár a gazdasejtek membránjaiból származók) nagy neuraminsavtartalmuk alapján (a részvételükkel képződött immunkomplexek formájában is) a szérumfehérjék agargélben végzett elektroforézises frakcionálása alkalmával erősen az anód felé vándorolnak (*Melnick 26*). Ennek következtében az alfa-1- és alfa-2-globulinokban az azokkal együtt vándorló immunkomplexek antitesttartalmának megfelelő immunglobulinokat lehet kimutatni (*Módy 28*). Mivel ilyen körülmények között a folyadékáramlás következtében fellépő elektrooszmózis miatt a vérsavó gammaglobulinjai a katód irányába vándorolnak, az alfa-1- és alfa-2-globulinokkal szemben felseppentett és azokkal ellentétes irányban elmozduló IgG, IgA és IgM-ellenes antitestek az immunkomplexekben kötött immunglobulinokat kicsapják, még pedig az immunkomplexek elektroforézises vándorlásának megfelelő globulinfrakcióban. Az immunprecipitátum éles fehér vonal alakjában szabad szemmel is jól látható, de a lemezeket fiziológias oldattal kimosva, beszárítva és alkalmas festékkoldattal megfestve, még szembetűnőbben kirajzolódik. Ennek a viszonylag egyszerű és gyors módszernek a segítségével sikerült több, mint 2000, idült herpeszvírúzisban szenvedő gyermek és felnőtt vérében keringő immunkomplexek elektroforézises mobilitását és immunglobulin-összetételét meghatározni (*Módy 28*). Kiderült, hogy valamennyi vizsgált személy vérsavójában előfordultak alfa-1-, vagy alfa-2-mobilitású immunkomplexek. Ezek között IgM-et, IgG-t és C3 komplementfaktort tartalmazó immunkomplexek mindkét globulinfrakcióban voltak. A vizsgált betegek kb. 30%-ánál az alfa-2-globulinfrakcióval együtt vándorló immunkomplexek kizárólag IgA-t tartalmaztak. Ez a jelenség különösen az idült

herpeszvírusfertőzések aktív szakában lévő betegek vérsavójában fordult gyakran elő.

A továbbiakban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy IgA-t tartalmazó és az alfa-2-globulinokkal együtt vándorló immunkomplexek milyen gyakran mutathatók ki különböző autoimmun betegségekből szenvedőknél, a 2 E PPD-oldattal végzett bőrpróba herpesz-provokációs jeleinek a kíséretében, vagy azok nélkül is. Ennek érdekében 600. különböző autoimmun betegségekből szenvedő betegnél került sor az intradermoreakció elvégzésére és a vérben keringő immunkomplexek elektroforézises mobilitásának és immunglobulin-összetételének a meghatározására. A nyert adatokat az 1. táblázat tünteti fel.

1. Táblázat

Sz.	Kórkép	Vizsg. sz.	I.D.R.				Alfa - 1				Alfa - 2			
			Pos.	Neg.	H.	G.	A	M	C3	G	A	M	C3	
1.	Rheumatoid arthr.	50	11	39	2	9	-	17	17	8	1	33	33	
2.	Kölségén betegség	100	37	63	12	26	-	34	34	31	14	66	66	
3.	Dermatomyozitis	10	2	8	1	2	-	4	4	3	1	6	6	
4.	L. E. S.	100	31	69	28	27	-	36	36	31	35	64	64	
5.	Scleroderma	10	6	4	1	3	-	4	4	2	1	6	6	
6.	Sjögren szindróma	10	2	8	1	2	-	5	5	3	3	5	5	
7.	Cholangitis	200	64	136	62	58	-	72	72	61	71	128	128	
8.	Colitis ulcerosa	10	2	8	1	2	-	4	4	3	6	3	6	
9.	Hepatitis chr. act.	300	80	220	12	16	-	68	88	22	12	212	212	
10.	Neuropathiák	10	6	4	3	2	-	3	3	3	5	7	7	
		600	241	359	123	145	-	267	269	167	149	520	520	

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a vizsgált betegek kb. 60%-ánál negatív bőrpróba a pozitív reakcióval járó esetek 10-30%-ánál mutatott pozitív herpesz-provokációs jeleket is (leggyakrabban a LED-ben, cholangitisben és perifériás neuropátiákban szenvedőknél), az elektroforézis során az alfa-2-globulinokkal együtt vándorló és kizárólag IgA-t tartalmazó immunkomplexeket pedig a vizsgált betegek 21%-ánál (elsősorban LED-ben, cholangitisben és colitis ulcerosában szenvedőknél) lehetett kimutatni. A citotoxikus limfocita-reakciót jelző bőrpróba herpeszes jellege, valamint a humorális immunválasz kapcsán keletkező és IgA-t tartalmazó immunkomplexek bizonyos autoimmun betegségekből jelentkező gyakorisága e két tényezőnek, a fenti betegségek patomechanizmusában való eltérő arányú részvételére utal.

Összességében megállapítható, hogy az idült, evolútv autoimmun betegségek jelentős hányadának körfejlődésében szerepelhet idült herpeszvírusfertőzés. Ennek az idült vírusfertőzésnek a kóros következményeit mind a 2 E PPD-oldattal végzett bőrpróba viselkedése, mind pedig a vérben keringő immunkomplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak a vizsgálata alapján eléggé jól fel lehet mérni, a kórjellet és a gyógykezelés eldöntése érdekében egyaránt.

- 1. *Baba K et al.*: Specificity of Skin Test with Varicella-Zoster Virus in Varicella-Zoster and Herpes Simplex Virus Infections. *J.Clin.Microbiol.*, 1987, 25, 2193-2196;
2. *Berns B.*: Chronic Viral Diseases. *Canad. Med. Ass. J.*, 1986, 135, 1260-1268;
3. *Biddison W.E.*: The Role of the Human Major Histocompatibility Complex in Cytotoxic T-Cell Responses to Virus-Infected Cells. *J. Clin. Immunol.*, 1982, 2, 1-9;
4. *Börsch G.*: Das Gastrointestinaltrakt als Immunorgan: Das dermassoziierte Immunsystem. *Klin. Wschr.*, 1984, 62, 699-720;
5. *Cajal N.*: *Tratat de virusologie medicală*. Ed. Medicală, București, 1990;
6. *Cajal N., Cernescu C.*: Clasificarea virusurilor. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția: Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 356;
7. *Cajal N., Antohi St., Maniu H.*: Genetica virusurilor umane. In : *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 712;
8. *Cajal N., Strai I., Copelovici Yolania*: Diagnosticul de laborator al infecțiilor virale. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 297;
9. *Cernescu C., Cajal N.*: Relați virus-gazdă. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 297;
10. *Crickx Béatrice*: Les récivides de l'hérpès: pourquoi?, *Gazette Méd.*, 1987, 94, 41-48;
11. *Danielescu Georgia, Cajal N.*: Imunitatea virală. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția: Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 434;
12. *Dumirescu S., Tomas E.*: Morfologia, structura și compoziția chimică a virusurilor. In: *Tratat de virusologie medicală*. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 66;
13. *Eberle R., Russell R. G., Rouse B.T.*: Cell-Mediated Immunity to Herpes Simplex Virus: Recognition of Type-Specific and Type-Common Surface Antigens by Cytotoxic T Cell Populations. *Infect. Immun.*, 1981, 34, 795-803;
14. *Galloway Denise A., Penoglio Cecilia M., McDougall D.K.*: Limited Transcription of the Herpes Simplex Genome When Latent in Human Sensory Ganglia. *J. Virol.*, 1982, 41, 686-691;
15. *Garfield E.*: Herpes Simplex Virus Infections. Part. 1. How Widespread They Are, and why is most Threatened. *Current Cont. Clin. Pract.*, 1981, 9, 5-11;
16. *Gilman S.C., Doherty J. J., Rawls W.E.*: Antibody Responses in Humans to Individual Proteins of Herpes Simplex Viruses. *Infect. Immun.*, 1981, 34, 880-887;
17. *Gronowitz S.J., Kallender F.R.*: Occurrence of Antibodies Against Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase in Human Sera. *J. Med. Virol.* 1981, 8, 177-186;
18. *Hadar T. et al.*: Specific IgG and IgA Antibodies to Herpes Simplex Virus and Vancella Zoster Virus in Acute Peripheral Facial Palsy Patients. *J. Med. Virol.*, 1983, 12, 237-245;
19. *Haywood Anne M.*: Patterns of Persistent Viral Infections. *New Engl. J. Med.*, 1986, 315, 939-948;

20. Henle W., Henle Gertrude: Immunology of Herpesviruses. In: The Herpesviruses, Vol. I.A., Roizman B., Ed. Plenum Press, New York, London, 1982, 209-252;
21. Kieff E. et al.: Biochemistry of Herpesviruses. In: The Herpesviruses. Roizman B., Ed. Plenum Press, New York, London, 1982, 105-150;
22. Klein R.I.: The Pathogenesis of Acute, Latent and Recurrent Herpes Simplex Virus Infections. Arch. Virol., 1982, 72, 143-168.
23. Kohl B.: Herpes Simplex Virus Immunology: Problems, Progress, and Promises. J. Infect. Dis., 1985, 152, 435-440;
24. Kühn J. E. et al.: Analysis of the IgM and IgG Antibody Response Against Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1). Structural and Nonstructural Proteins. J. Med. Virol., 1987, 23, 135-150;
25. Lindenschmidt E. G.: Erfahrungen mit den Enzymimmunoassay in der Serodiagnostik bei Infektionen mit Viren der Herpesgruppe. Immun. Infekt., 1981, 9, 140-146;
26. Melnick J. L.: Future Trends in Herpes Research in the Next 10 Years. Develop. Biol. Stand., Ed. S. Karger, Basel, 1982, 52, 543-585;
27. Mody E.: Rapid Method for the Detection of Circulating Immune Complexes in Biological Fluids by Counterimmuno-electrophoresis. Rev. roum. Méd. int., 1982, 20, 165-166;
28. Mody E., Herszényi Zs.: Studiul mobilității electroforetice și al compoziției imunoglobulinice a complexelor imune circulante din serul bolnavilor cu infecții cronice recurente de Herpes simplex. Viața Med., 1983, 30, 501-503;
29. Moraru Șt.: Imunologia. Ed. Medicală, București, 1984;
30. Morris G.E. et al.: Persistence of Serum IgA Antibodies to Herpes Simplex, Varicella-Zoster, Cytomegalovirus, and Rubella Virus Detected by Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assays. J. Med. Virol., 1985, 16, 343-349.
31. Overall jr. I. C.: Persistent Problems with Persistent Herpesviruses. New Engl. J. Med., 1981, 305, 95-97;
32. Pereira Lenore et al.: Serological Analysis of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 with Monoclonal Antibodies. Infect. Immun., 1982, 35, 363-367.
33. Pereira Lenore: Use of Monoclonal Antibodies to HSV-1 and HSV-2 for Serological Analysis of the Viral Glycoproteins. Development of Biological Standards, Ed. S. Karger, Basel, 1982, 52, 115-131;
34. Rajcáni J., Manis J.: Immediate Early and Early Polypeptides in Herpesvirus Latency. Acta Virol., 1981, 52, 371-376;
35. Rajcáni J., Szántó H.: The Continuing Problem of Herpes Simplex Virus Persistence. Acta Virol., 1983, 27, 442-450;
36. Popa L.: Principalele metode biochimice pentru identificarea și caracterizarea virusurilor. In: Tratat de virusologie medicală. Sub redacția Cajal N., Ed. Medicală, București, 1990, 148;
37. Popescu E.: Mecanisme imune în medicină internă, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1986;
38. Rola-Pleszczyńska M.: In Vitro Induction of Human Cell-Mediated Cytotoxicity Directed Against Herpes Simplex Virus-Infected Cells. Kinetics in

- Normal Donors and Patients with Recurrent Herpes Labialis. *J. Lab. Clin. Immunol.*, 1981, 4, 39-43;
39. Rouse T.B. Horchov D.W.: Immunosuppression in viral Infections. *Rev. Infect. Dis.*, 1986, 8, 850-873;
40. Schmidt Natalie J., Gallo Dana: Class-Specific Antibody Responses to Early and Late Antigens of Varicella and Herpes Simplex Viruses. *J. Med. Virol.*, 1984, 13, 1-12;
41. Skinhøj P.: Herpesvirus Infection in the Immunocompromised Patient. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1985, Suppl. 47, 121-127;
42. Stadler H.: Herpesvirus Infection: Its Spectrum in Immunosuppressed Patients. In: *Infections in Cancer Patients*. Klastersky L, Ed. Raven Press. N.Y., 1982, 185-198;
43. Saites D.: Laboratory Methods of Detecting Cellular Immune Functions. In: *Basic and Clinical Immunology*. Fudenberg H.H., Ed. Lange Med. Publ. Los Altos, CA, 1978, 375-406;
44. Tarro G.: The Role of Herpes Simplex Virus in the Neoplastic Pathologies and Diagnostic Markers. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.*, 1985, 4, 273-225;
45. Warford Ann L., Levy Rebecca A., Rekrus Kathryn A.: Rapid Laboratory Diagnosis of Herpes Simplex Virus. *J. Med. Technol.*, 1985, 2, 496-498;
46. Wells Vivian J.: Immune Mechanisms in Tissue Damage. In: *Basic and Clinical Immunology*. Fudenberg H. H., Ed. Lange Med. Publ., Los Altos, CA, 1978, 267-282;
47. Whitley R. I. et al.: Infections Caused by Herpes Simplex Virus in the Immunocompromised Host: Natural History and Topical Acyclovir Therapy. *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 323-329;
48. WHO Meeting: Prevention and Control of Herpesvirus Diseases. *Bull. WHO.*, 1985, 63, 185-201;
49. Zachariae H.: Herpesvirus Infection in Man. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1985 Suppl. 43, 44-50;
- (LW: autoimmun disease; acut herpes virus; infectious diseases;

Summary

THE ROLE OF ACUTE HERPES VIRUS INFECTIONS IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

J. Mody

The skin-test made with 2 E PPD-containing sterile solution in chronic herpes virosis is often associated with the formation of local herpetic inflammation, which at the same time also indicates the aggressiveness of cytotoxic T8k lymphocytes sensitized against virus-infected cells. In the patient's body, immune complexes containing herpes antigens, are formed continuously, and their electrophoretic wandering speed and immune globulin content can be determined by counterflow immune precipitation in agar gel. Since in individuals suffering from various autoimmune diseases it is possible to reveal rather often either negative or positive (provoking herpetic rash) skin-tests, and the immune complexes in such cases are present without any exceptions, it seems probable that on the one hand the immune suppression due to herpes virus infections, on the other hand the hyperergic cytotoxic reaction and the immune complexes circulating in the blood through their effects are able to start and also to enhance the formation and the progressive pathogenesis of autoimmune diseases.

AIDS ESETEINK AZ UTOLSÓ KÉT ÉVBEN (1990-1992)

Pap Z., Draşoveanu Doina, Dunca Julieta, Balint E., Kátai Zsuzsanna

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
2. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Az AIDS (Acquired Immun Deficiency Syndrome; szerzett immunhiányos szindróma) vírusfertőzés következménye, amelyet egy retrovírustörzs idéz elő. Ezt *Montaignier* francia (1983) és *Gallo* amerikai (1984) kutatók mutatták ki egymástól függetlenül. Ezen betegségben a HIV (Human Immunodeficiency Virus) mutatható ki a beteg szervezetéből, amelynek emberi immunodeficienciát (csökkent immunitást) kiváltó tulajdonsága van.

A betegség a gyermekeknél, főleg kisgyermekeknél és csecsemőknél fertőzött vér vagy vércsizmény útján vagy fertőzött injekciós tűk használatával terjed. A fertőzést a fertőzött terhes nő is átadhatja magzatának. Ezen kisdedednél a szexuális terjedés gyakorlatilag kizárható. Első esetben vízszintes, másodikban függőleges terjedési módról beszélünk.

Anyag és módszer

1989 előtt nálunk AIDS-re még gondolni sem lehetett. Irodalmi adatokból 1986 után tudunk a HIV fertőzésről, de nem is kerestük ezen lehetőséget. 1990 után a rosszul fejlődő, polyadenopathiás, hepatosplenomegaliás, anaemiás gyermekeknél szerológiai vizsgálatokat kezdünk végezni és a beküldött 31 beteg vérmintájából 20 esetben pozitív HIV eredményt mutattak ki Bukarestben (egy esetben Budapesten).

Az 1990-ben és 1991 első évfelében beutalt betegek (1480) közül 39 volt HIV pozitív, ami 0,28%-ot tesz ki. Vizsgálataink elvégzése nehéz volt, mert a vérmintákat Bukarestbe kellett küldenünk 1990 júliusáig. Az eredményeket 2-3 hét múlva kaptuk meg. 1990 júliusát követően a vizsgálatokat már Marosvásárhelyen a Vérbegyűjtő Központban is elvégzik. Vénás vér 5 ml-ének savóját (plasmáját) küldtük vizsgálatra, tehát különösebb problémát ez nem okozott

Eredmények és megbeszélés

Az emberi szervezet immunrendszerével védekezik a környezetében levő ártalmakkal szemben. Ezen ártalmas kórokozók: vírusok, baktériumok, paraziták, gombák, amelyek mindig jelen vannak és potenciálisan megbetegedést okozhatnak. Az egészséges szervezet azonban ezeknek ellenáll, a nyirokmirigyekben, lépben, thymusban levő és termelődő lymphocyták segítségével. Ezen lymphocyták két nagy csoportba tartoznak: T és B lymphocyták csoportjába. A lymphocyták csoportjában megkülönböztetünk többek között T₄ (segítő) T₈ (elnyomó) és T (cytotoxicus) lymphocytákat.

Amikor egy kórokozó a szervezetbe jut, a macrophágok veszik körül, amelyet a T₄ lymphocyták igyekeznek elpusztítani, majd mozgósítják a T és B lymphocytákat. Utóbbiak ellenanyagokat termelnek, amelyek specifikus ellenanyagok, az immunitáris rendszer részéről megkötik a szervezet számára idegen anyagokat, mikroorganizmusokat. HIV jelenléte esetén a vírusok újabb lymphocytákat fertőznek meg, amelyek elpusztulnak és a fertőzések számára szabad út nyílik.

Az USA-ban előírják a véradoknál a HIV-1 és HIV-2 enzim immunvizsgálatát és a HIV-1 vírussal szembeni antitestek tesztelését. Véleményük szerint (O'Brien), ha a fertőzés elterjed a tűt használó drog-élvezők körében, megteremtődnek a tömeges továbbadás feltételei a különböző rizikó-csoportokban (hospitalismus, injekciós kezelések, egészségügyben dolgozó személyek, transzfúziók nélkülözhetetlen betegségek). Ebből következően a HIV továbbterjed a szexuális partnerekben és az újszülött gyermekekben is (6). Irodalmi adatok alapján is (1, 3, 5, 6) tovább kell folytatni az eset ismertetéseket, a sorozatos szerológiai felméréseket és ellenőrzéseket, hogy folyamatos felvilágosítást kapjunk a fertőzés járványtanáról és tegyük meg a szükséges intézkedéseket.

Betegeink 1989-ben a 3.sz. Gyermekklinikán feküdtek kivétel nélkül, különböző diagnózisokkal, ahol vér és plasma transzfúziókat kaptak 24-en, illetve injekciós kezelésben részesültek 15-en.

Feltételezésünk szerint 24 esetünket úgy betegítettük meg, hogy HIV-el fertőzött vérkészítményt alkalmaztunk náluk (vér, plasma). A fennmaradó 15 esetet meg úgy magyarázzuk, hogy 1989-ben injekciós kezelésben részesültek ugyanazon fecskendővel, de különböző, új, sterilizált, esetleg akár egyszer használatos tűvel is. Ez nyilván azért történt így, mert nem állt rendelkezésünkre elegendő fecskendő. Az intramusculáris befecskendezés alkalmával, ha nem is aspiráljuk a fecskendőt, a contractióban levő izomszövetből annyi szövetnedv szívárog a fecskendőbe amely elegendő a HIV továbbvitelére, steril tű dacára. Csak így tudjuk magyarázni a 15 AIDS esetünket.

Irodalmi adatok szerint (Páun, Horváth, Vass) a HIV behatolása után a szervezetbe, az esetek 20-30%-ában, néhány hétig a grippéhez hasonló tünetek jelentkeznek. A többi 70-80%-ban az egyének tünetmentesek. A fertőzéstől számított 6 hónaptól 10 évig (Boda, Páun, Schuler, Horváth, Vass) három lehetőség van:

1. az esetek 1/3-ában teljes tünetmentesség van, ezek egészséges HIV hordozók, akik tovább vihetik a vírusos fertőzést;
2. a betegek másik 1/3-a a tünetcsoport enyhe elváltozásait mutatja;
3. a fertőzöttek 1/3-a a megbetegedés tüneteit mutatja, súlyos HIV fertőzés keretében.

A HIV-vel fertőzött személyeknél lehetőség van arra, hogy nem alakulnak ki az AIDS-betegség tünetei, ez körülbelül a fertőzöttek felénél van így (2, 4), de az egyén egész életén át fertőzött marad. Amennyiben kialakulnak az AIDS tünetei, az ma halálos kimenetelű betegség, amely hónapokon-éveken át tarthat. Hatásos gyógyszereink jelenleg nincsenek, legfeljebb a vírus szaporodását gátolják vagy lassítják.

Az AIDS terjedésénél gyermekeknél és különösen a mi eseteinkön (mind 4 éven aluliak voltak) a homo- vagy biszexuális érintkezés nem jön számításba.

Annál inkább a fertőzött vér és vérkészítmények, vagy az elégtelenül sterilizált tűk, fecskendők használata.

Vizsgálataink csak a klinikai képre és a HIV szerológiai eredményekre alapulnak.

Nem mutattuk ki a:

-Quin testet (liquorból a quinolinic sav értékének emelkedése);

- a béta₂ microglobulin emelkedését ugyancsak a liquorból.

A VII. Nemzetközi AIDS értekezlet (Firenze 1991. VI. 16-21) az AIDS megbetegedések számát Észak- és Latin-Amerikában körülbelül 1 millióra becsüli. Ez a megbetegedés Nyugat-Európában 500.000, Afrikában 6 millió, Dél- és Kelet-Ázsiában 1 millió feletti számot ér el. A romániai vírushordozók vagy betegek 94 százaléka 12 év alatti gyermek. Az országban 1830 AIDS esetet tartanak nyilván, ezek közül 1345 gyermek, valamennyi 12 éven aluli és akik közül 967 árvaházban él. Az összes európai AIDS-beteg gyermek 57%-a Romániában él.

A vírus nem vihető át szokványos, napi érintkezés révén. Például étkezési edények, evőeszközök, zsebkezdők, úszómedencék vizé, WC ülőkék, ajtókilincsek. Nem kapható meg köhögés, kézfogás, arcra adott csók útján, ha a bőr és a nyálkahártyák sértetlenek, épek.

Közel másfél évvel ezelőtt vezették be vérvételknél a személyzet részére a kötelező gumikesztyű használatát. Az elején a személyzet megijedt a fertőzés lehetőségétől, de ma már alig használnak gumikesztyűt, főleg a kesztyű zavaró körülménye miatt.

Greenson leírja, hogy előrehaladott HIV fertőzésben megváltozott a betegek vékonybél-bolyhainak és cryptáinak szerkezete. Ennek pontos okát nem ismerik, feltehetően a T-lymphocyták rendellenes működése lehet az ok.

Betegeink 38,8%-a exaltált. Bronchopneumonia, sorvadés (dystrophia) és micropolyadenopathia mindenkinél előfordult, ezek mellett 57,1%-ban agy oedemát, 50%-ban follicularis enteritist, 28,5%-ban leptomeningealis stasist, 21,4%-ban a máj zsíros elfajulását is észleltük.

Az AIDS-re vonatkozó információk ellentmondóak. A megbetegedések száma napról-napra nő (a világon jelenleg kb. 3 millió beteg és 5-10 millió HIV fertőzött van). Ha keressük és kimutatási lehetőségünk van, akkor találunk fertőzöttet és beteget is.

A VII. Nemzetközi AIDS értekezlet azal a reménnyel zárult, hogy az orvostudomány megtalálja és felfedezze az AIDS megelőzésének és legyőzésének módszereit.

Kezelésünk csak a pneumóniának, enteritisek, keringési és légzési elégtelenségek szokásos kezelésére szorítkozott, kiegészítve a Cephalosporinok csoportjával.

Irodalom

1. Boda D.: Gyermekgyógyászat. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1985;
2. Greenson J.K.: AIDS Enteropathy occult Enteritis infections and duodenal Mucosal Alterations in chronic diarrhea. Ann. Internal. Med. 1991, 5, 366-372,
3. Păun L. : Infecția cu virusul imunodeficientei umane (HIV). Ed. Medicală, București, 1988;

4. *Schuler D.*: Gyermekgyógyászati diagnosztika és terápia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987;

5. *Horvath A., Vass A.*: 88 kérdés az AIDS-ről. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987;

6. *O'Brien T.*: HIV-1, HIV-2 Epidemiology and Diagnosis. JAMA. 1992, 20, 1122-25.

Key words: paediatrics; AIDS; children; drug therapy;

Summary

AIDS CASES AT THE CLINIC OF PAEDIATRICS NR. 2, TG-MUREŞ IN 1990-1992

Z. Pap, Doina Drasoveanu, Julieta Danca, E. Balint, Zsuzsanna Kátai

In 1990-1992 at our clinic, in 39 cases admitted there were HIV-positive children, representing 0.28 per cent.

The patients were generally dystrophic children with polyadenopathy, hepatosplenomegaly and moderate anaemia, and they underwent HIV-test. Of these children 38 per cent died of various diseases: pneumonia, dystrophy, enteritis, lipidic degeneration of the liver.

Antibiotics against the viruses were not discovered, and therefore the patients were treated for the usual associated illnesses.

FRACȚIA DE EJECTIE VENTRICULARĂ DREAPTĂ CALCULATĂ ECOCARDIOGRAFIC*

D. Bratu, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panțuru, D. Fărcaș

Clinica Medicală nr. 2

Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Anatomia ventriculară dreaptă, precum și aprecierea obiectivă a funcționalității sale prin metode neinvazive cu referințe directe cifrice, a suscitat și trezește și în prezent interesul cardiologilor.

Procedeele ecocardiografice bidimensionale (2D) a fost multă vreme limitat datorită granițelor tehnice de abord a "cordului drept".

Weyman (1983) și *Wann* (1984) (12,11) codifică prin examinare ecocardiografică 2D și ecocontrastografică, fracția de ejeție ventriculară dreaptă (F.E.V.D.).

Wann și *Kevin* (11) compară F.E.V.D. cu valorile obținute prin examen izotopic, găsind o corelație satisfăcătoare a valorilor comparate (4). Au fost propuse, experimentate și aplicate în practică, formule geometrice de calcul, bazate pe principii anatomo-funcționale (3, 8, 1).

* Lucrare prezentată la a XXVI-a Conferință Națională de Cardiologie, Sibiu 25-27 oct. 1990

I. Modelul elipsoid aproximativ:

$$\text{Volumul VD (TD - TS)} = \frac{4}{3} \pi \text{ a.b.c.}$$

VD = ventricul drept; TS = telesistolic; TD = telediastolic;
a.b.c. = hemiaxele perpendiculare ale elipsoidului (calculate din
imagini apicale și parasternale în ax scurt).

II. Modelul piramidal:

$$\text{Volumul VD (TD - TS)} = A B \times \frac{H}{3}$$

AB = aria bazei calculată în axul scurt.

H = înălțimea VD calculată în plan apical.

III. Formula Simpson (regula Simpson)

$$\text{Volumul felcii} = H \cdot \frac{AA \cdot BB}{2}$$

AA = baza triunghiului calculată în planul apexian de 4 camere;

BB = înălțimea triunghiului calculată în axul scurt parasternal;

H = grosimea felcii;

Volumul total ventricular obținându-se prin suma volumelor individuale
a felțiilor examinate.

IV. Aria simplă calculată:

$$F.E_{vd} = \frac{100(\text{ariaTD} - \text{ariaTS})}{\text{ariaTD}}$$

F.E_{vd} = fracția de ejecție ventriculară dreaptă;

TD = telediastolic;

TS = telesistolic

Scopul lucrării: Autorii și-au propus prin lucrarea prezentă determinarea
fracției de ejecție ventriculară dreaptă (F.E.) prin examinarea ecocardiografică
bidimensională folosind sonde ultrasonice de înaltă fidelitate (tehnologie areală).

Material și metodă

În perioada 1 februarie 1988 - 1 mai 1989 au fost examinați ecocardiografic 2D, 102 bolnavi în vederea determinării F.E.V.D. Media de vîrstă 46,5 ani ± 5; 59 de bolnavi de sex masculin și 43 de sex feminin.

Cazuile au fost selectate în funcție de simptomatologia clinică care sugera o cointeresare funcțională ventriculară dreaptă.

La toți acești bolnavi a fost efectuată o examinare ecocardiografică completă. Din numărul de 102 pacienți examinați, cazuri preferabile 71 (69,60%). La 31 de cazuri (30,39%), datele anatomice necesare obținute ecocardiografic 2D, au fost

considerate neconcludente pentru calculul F.E.V.D. Pentru calculul fracției de ejecție ventriculară dreaptă (F.E.), au fost folosite orientativ, la primele 12 cazuri (11,70%) prelucrabile, formulele de calcul bidimensional geometric I-IV enunțate mai sus.

Bazindu-ne, în continuare, pe observația că abordul apexian (4 camere), în vederea calculării ariilor ventriculare drepte este mult mai facil, iar conturul endocardic mai bine evidențiat, ducând la scăderea surselor de eroare, am preferat în calcul formula "Arii simpli calculate" (IV), la 90 de pacienți (88,23%) (fig.nr.1).

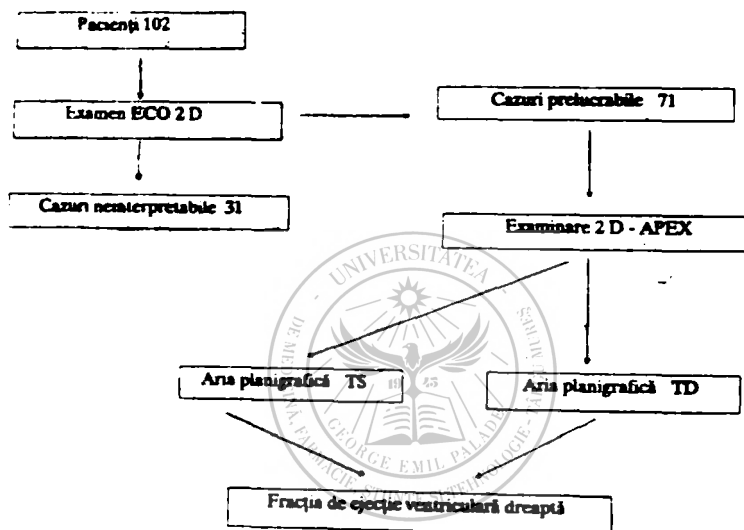


Fig. nr.1

Procedeu lucrativ

Valorile ariilor ventriculare drepte au fost calculate planigrafic atât în TD, cât și în TS, după o prealabilă desemnare a "măștii ventriculare" prin asistența computerizată (fig.nr.2).

La toți pacienții examinați au fost efectuate între 2 și 3 măsurători consecutive ale ariilor ventriculare în funcție de traseul ECG afișat, calculul deviației standard. Prin introducerea valorilor obținute în formula "Aria simpli calculată", a fost obținută F.E.V.D. (tab. nr.1.).

Tabelul nr.1

Aria VD calculată prin planimetrică, deviație standard, F.E.V.D.

Nr. pacient	Aria VD cm ²	Deviația standard	F.E.V.D.	Diagnostic
1	23,9 T.S.	0,2	0,3714	C.P.C.
	36,0 T.D.	1,2		
7	17,0 T.S.	1,6	0,3478	C.P.C.
	26,6 T.D.	1,5		
48	28,0 T.S.	0,8	0,1245	D.S.V.
	31,7 T.D.	0,5		SHUNT BALANT
97	7,6 T.S.	0,8	0,5300	S.A.V.
	17,3 T.D.	0,6		

C.P.C. = cord pulmonar cronic

D.S.V. = defect septal interventricular

S.A.V. = stenoză aortică valvulară

Metoda ecocardiografică

Examinarea eșantionului de bolnavi selectați, a fost efectuată cu aparatura din dotarea Cabinetului de Ecocardiografie Computerizată al Clinicii Medicale nr. 2 din Tîrgu-Mureș. Au fost folosite în acest sens, un aparat VINGMED - INTERSPEC C.F.M. 700 și INTERSPEC XL, prevăzute cu transducere de construcție "areală" de 3 și 5 MHz. Ocazional, la începutul experimentului, aparatul SCHIMATZU 300 cu sonde ultrasonice cu baleaj electronic (3,5 MHz) de construcție clasică, cu posibilități de "gamma-corecție".

Examinările ecocardiografice bidimensionale au fost efectuate în axele lungi parasternale ventriculare și planuri coronare parasternale (transversale) precum și apexian 4 și 2 camere.

Analiza imaginilor a fost efectuată după o prealabilă "înghetare" și memorare de 40-56 cadre în sistemul prom al aparatului și/sau prin înregistrarea videoscopică cu un aparat PANASONIC 7330 super V.S.H.

Analiza imaginilor memorate sau înregistrate a fost efectuată prin procedeul pas cu pas, necesar relevării cadrelor care se pretează la analiza ideală, computerizată a imaginii.

Trasarea circumferinței ariei și "masca ariei" au fost realizate computerizat prin planigrafie, atât în T.S. cât și în T.D., la 2-3 cadre selectate.

Discuții

Facilitatea definirii endocardice prin examinarea ecocardiografică bidimensională cu sonde ultrasonice de construcție areală, comparabilă cu definiția endocardică obținută prin contrast-ecocardiografie a determinat studiul prezent. Necesitatea practică a introducerii calculului F.E.V.D. în practica clinică curentă am considerat-o a fi satisfăcătoare prin procedeul propus.

Utilizarea ariei reale a V.D. în T.D. și a T.S. în plan apical, oferă o valoare a F.E.V.D. comparabilă cu valorile calculate prin angiocardiografie nucleară (10,11). Utilizarea axului scurt pentru calcularea F.E.V.D. nu duce la o corelație corespunzătoare cu metoda izotopică (11). Această constatare nu trebuie să ne surprindă, deoarece axul scurt ventricular drept reprezintă anatomic tracterul de eiecție ventricular.

Lucrarea prezentată nu și-a propus ca și scop compararea valorilor F.E. obținute prin formulele și modelele geometrice enunțate. Considerăm de primă importanță valoarea intrinsecă a nivelului F.E.V.D. în practica clinică curentă ca și cifră comparativă în dinamică, coroborată cu datele clinice. Referința asupra valorii numerice reprezentând un indice de referință la momentul respectiv, comparabil în timp. Repetitivitatea procedurii, obținând diferite "măști" ale ariei V.D. (0,2 - 1,6 deviația standard), ne obligă a recomanda selectarea a 2-3 cadre care se pretează la calcul, atât în T.S. cât și în T.D. Cadrele selectate atât în T.S. cât și în T.D. și/sau "măștile ariei" pot fi stocate, în vederea comparației ulterioare cu noi valori obținute asupra cazului studiat.

Numărul de cazuri prelucrabile (69,60%) considerăm că poate fi ameliorat prin reducerea dependenței examinării de fereastra ecocardiografică prin abordul transesofagian ultrasonic și ecocontrastocardiografie cu substracție digitală (11).

Aplicativitatea clinică

Abordarea și metodologia de calcul a F.E.V.D. la 69,60% dintre subiecți constituie obiectivizarea cifrică a cointeresării V.D. în cordul pulmonar cronic, malformații congenitale, valvulopatii, cardiopatia ischemică și hipertensiunea pulmonară primitivă.

Prin repetitivitate, calculul în dinamică a performanței ventriculare drepte constituie un indicator de apreciere prognostică obiectivă cifrică, neinvazivă a fracției de eiecție ventriculară dreaptă de real folos în practica curentă.

Bibliografie

1. *Apetri E.*: Ecocardiografia, Ed. Medicală, București, 1990;
2. *Ferline J., Corlin R.*: Right ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1975, 52, 608-615;
3. *Horn V. et al.*: A Comparison of mathematical models for estimating right ventricular volumes in animals and man. *Clin. Cardiol.* 1972, 2, 341-347;
4. *Linker D.T. et al.*: In vitro, echocardiographic, three-dimensional reconstruction and volume estimation of the right ventricle in infants and children (abst.) *J. Am. Cardiol.* 1983, 1, 670;
5. *Misretta C. A., Crummy A. B.*: Diagnosis of cardiovascular disease by digital subtraction angiography. *Science*, 1981, 214, 761-765;

6. Pratt W.K. : Digital Image Processing. New York, Wiley, 1978, 534-539;
7. Rosenfeld A., Kak A. C.: Digital Picture Processing. New York, Academic, 1976, 2-4, 318-320;
8. Starling M. R., Crawford M. H.: A new two-dimensional echocardiographic technique for evaluating right ventricular size and performance in patients with destructive lung disease. *Circulation*, 1982, 3, 612-620;
9. Streian C., Drăgulescu Șt.: Ecocardiografie clinică. Ed. "Facfa" Timișoara, 1981;
10. Tobinick E. T. et al.: Right ventricular ejection fraction in patients with acute anterior and inferior myocardial infarction assessed by radionuclide angiography. *Circulation*, 1978, 57, 1078-1083;
11. Wann S. et al.: Digital Processing of contrast Echocardiograms: A New Technique for Measuring Right Ventricular Ejection Fraction. *Am. J. Cardiol.* 1984, 53, 1164-1168;
12. Weyman A. E.: Cross-sectional Echocardiography. Philadelphia, Lea & Febiger 1983, 386;

cu: catodoscopul pe sistem; ecocardiografie;

Summary

= RIGHT VENTRICULAR EJECTION FRACTION =

D. Brau, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panțuru, D. Fărcaș

By echocardiographic and echocontrastocardiographic examination, Weyman (1983), Wann (1984) codified right ventricular ejection fraction (RVEF), comparable with the values calculated isotopically and ventriculographically.

The authors aim was to determine the right ventricular capacity by means of bidimensional echocardiography using ultrasound probes of high-fidelity areal construction.

They examined 102 selected patients in the period of 1 February 1988 - 1 May 1989 with a view to determine RVEF, making use of 4-chamber apex examination plane. The planigraphic determination of the right ventricular area was made both in telediastole (TD) and in telesystole (TS). For this purpose they used transduction of areal construction.

The data were processed by the formula of "Simply calculated area".

$$RVEF = \frac{100(TD \text{ area} - TS \text{ area})}{TD \text{ area}}$$

The results were compared with other echocardiographic methods of calculation. The authors concluded that there was a possibility of clinical application in 69.60 per cent of the subjects examined.

They emphasized the importance of calculating in the dynamics of RVEF as an indicator of the objective prognostical numerical appreciation of right ventricular performance.

TESTFELÜLETI ELEKTRODÁKKAL REGISZTRÁLT SZÍV-MIKROPOTENCIÁLOK DIAGNOSZTIKAI ÉRTÉKE

Ince S., Cotoi S., Carașca E., Podoleanu Doina, Pop H., Moșora Luminița

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
3 sz. Belgyógyászati Klinika

Az utolsó években endokavitális elektródákkal sikerült egy egész sor mikrovolt nagyságú elektrokardiográfiás potenciált kimutatni. Ezeket a mikropotenciálokat (színuszcsozó, His és késői ventrikuláris potenciálok) a standard elektrokardiográfia nem képes kimutatni, mert nagyságrendük olyan kicsi, hogy azokat elfedi az alapzaj.

A fent említett eljárások munkaigényesek és nem teljesen veszélytelenek, éppen invazív voltak miatt (7, 8, 9, 15), széleskörű elterjedésüket ezek részben gátolják is.

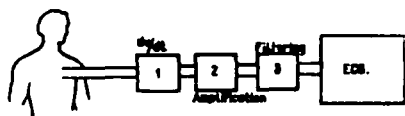
Az utolsó évtizedben több szerzőnek is sikerült ezeket a potenciálokat testfelületi elektródákkal nem-invazív módon is regisztrálni, a módszer egyre inkább teret hódít a gyakorlatban. A Marosvásárhelyi III. sz. Belgyógyászati Klinikán kifejlesztettünk egy olyan elektronikus rendszert, amely egy standard elektrokardiográfiás készülékhez csatolva lehetővé teszi a szív-mikropotenciálok kimutatását nem-invazív módon, testfelületi mellkasi elektródák segítségével (13).

Anyag és módszer

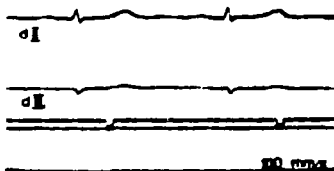
Ma már a szív-mikropotenciálok nem-invazív regisztrálásában két módszer kristályosodott ki:

- az elektrokardiográfiás jel digitális, komputerizált feldolgozása, ami a PQRS hullámok mellett kivonja az alapzajból a mikropotenciálokat,
- az elektrokardiográfiás jelek analóg felerősítése.

Az utóbbi módszert alkalmazva egy EKG erősítő rendszert építettünk, aminek a felépítése a következő: bipoláris mellkasi elvezetés ezüst elektródákkal; a deriváló egység, ami az EKG jel első derivátumát eredményezi (ennek szerepe, hogy kiemeli a gyors lefolyású elektromos jelenségeket); következik az erősítő fokozat, majd egy elektromos határolószűrő, ami részben a jel 100-300 Hz-es tartományban szűrését, illetve a 0,2 V-nál nagyobb jelek levágását végzi, és végül csatlakozik egy standard EKG készülékhez (1. ábra).



1. ábra : A deriváló-erősítő-szűrő rendszer sematikus ábrázolása (dv/dt=deriváló egység, Amplifikátor=analóg erősítő, Filtering=elektro nikus alul-fejül vágó szűrő, ECG=6 csatornás standard EKG készülék).



2. ábra : A II és III. standard EKG elvezetés regisztrálása a felerősített derivált EKG görbével. Normális görbe. A papírssebesség 100 mm/s.

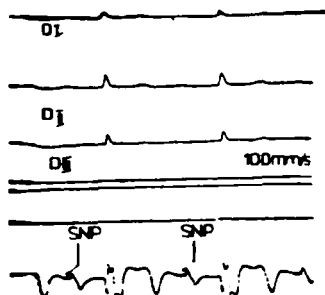
A környezeti elektromágneses erők kiiktatása végett a beteget egy Faraday dobozban helyezük el. Az így felírt görbe jellegzetessége az, hogy az EKG első derivátumát képviseli és ugyanakkor a nagy amplitúdójú hullámok le vannak vágva. A 6 csatornás EKG lehetővé teszi a felerősített görbe és az I, II, III-as elvezetések szimultán felírását, ami a különböző mikropotenciálok pontos lokalizálásához szükséges (2. ábra).

Eredmények

Ezzel a módszerrel a következő mikropotenciálokat sikerült felírni:

1. Színusz csomó potenciál

A vizsgált betegek 20-25%-ában a P hullám előtt, máskor a P hullám kezdetét képezve egy kis csipke rajzolódik ki, amit mi színusz csomó potenciálnak tartunk (3. ábra). A hullám időtartama megfelel a szinoatriális vezetési időnek, amit intraatriális elektróda módszerrel határoztunk meg a Narula képletét alkalmazva (6, 9). Az elektródáknak minél közelebb kell lenniök a jobb pitvarhoz, ezért általában a bal és jobb 2. bordaközben paraszternálisan helyezük el azokat.



3. ábra : Az I, II és III. elvezetés és a felerősített derivált EKG görbe regisztrálása. SNP=színusz csomó potenciál. Papírssebesség 100 m/s.

2. His potenciál

Az esetek 70-80%-ában sikerül a pitvari és kamrai elektromos jelenségek közti intervallumban egy kis hullámot detektálni, ami a His potenciálnak felel meg. A használt bipoláris testfelületi elektródákat úgy kell elhelyezni, hogy lehetőleg párhuzamosak legyenek a His kóteggel, mert ilyen módon maximális a vektorális vetület. Általában az egyik elektróda a bal 2. bordaközben paraszternálisan, a másik az Erb pontnak

megfelelően helyezendő fel. A His potenciál kimutatása lehetővé teszi az AH (pirvar-His) és HV (His-kamra) vezetési idők meghatározását, aminek az atrio-ventrikuláris vezetési zavarokban nagy diagnosztikai jelentősége van és terápiás következményei is lehetnek (4. ábra).

A módszer sok esetben perdöntő lehet, máskor viszont, amikor nem egyértelmű az eredmény, akkor szükségessé válhat a beteg endokavitális elektrofiziológiai vizsgálata is.

Nagy előnye, hogy nem-invaszív eljárás lévén, időben sorozatvizsgálatokat lehet végezni ugyanazon betegen, és követni lehet a kórfolyamatot.

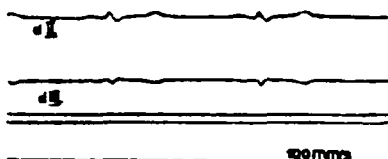
Ugyanakkor lehetőséget nyújt bizonyos gyógyszerek atrioventrikuláris vezetésre gyakorolt hatásának tanulmányozására is

3. Késői ventrikuláris potenciálok (utópotenciálok)

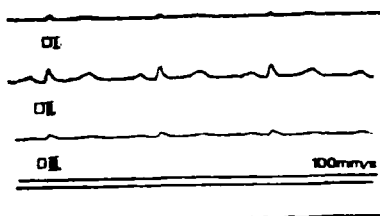
Eredetileg a His potenciál detektálására kifejlesztett analóg deriválók EKG rendszer utólag sokkal értékesebbnek bizonyult a késői ventrikuláris potenciálok kimutatásában (KVP).

A KVP-ok létrejöttében szerepet játszanak azok a fragmentált elektromos mezők, amik a szívizom nekrotikus területen keletkeznek. Kórélettani szempontból a nekrotikus területen a még működőképes szívizomrostok csökkenő viabilitásúak, ezért az általuk gerjesztett elektromos mező nagyon gyenge, a testfelületen pár mikrovolt nagyságú. Ugyanakkor az elektromos impulzus haladása ezeken a területeken sokkal lassabban történik, mint az ép szívizomszövetben, gyakorlatilag kisebb vagy nagyobb késést okoznak az ingerület vezetésében. Egyes szerzők a KVP-at a QRS végső szakaszára lokalizálják (3), más szerzők az ST szakasz elejére, amikor a QRS és a KVP között egy izoelektromos szakasz található (14).

Az általunk regisztrált KVP-ok egy pozitív vagy negatív hullám



3. ábra : A II, III. elvezetés és a felerősített derivált EKG görbe szinkron regisztrálása. A nyílra megfelelő görbe = Késői Ventrikuláris Potenciál (KVP).



4. ábra : Az I, II. és III. elvezetés és a felerősített és derivált EKG görbe regisztrálása. A=pirvar, H=His, V=kamrai potenciálok. Papírcsészség 100 mm/s.

formájában jelentkeznek az ST szakaszon, vagy a T hullám felszálló szárán (5. ábra). Hogy a KVP pozitív vagy negatív hullám formájában jelentkezik-e, az a vektoriális vetület függvénye. A KVP-ok lekerekített alakja abból adódik, hogy nagy határfokú elektromos szűrőket voltunk kénytelenek használni, főleg a vázizomzat miopotenciáljainak a kiszűrése végett.

30 beteget választottunk ki, akiknél KVP-ok voltak regisztrálhatók és 5 évig követtük kórfolyásukat. A beteganyag megoszlása a következő volt:

21 beteg szívinfarktusos előzménnyel, 5 beteg ismétlődő ventrikuláris tahikardiával és 4 beteg ventrikuláris extraszisztolával. A követési idő alatt hirtelen halál 6 esetben következett be, valamennyien az infarktusos csoportba tartoztak. Két beteg esetében ismétlődő ventrikuláris tahikardiás rohamok léptek fel, alapteregségüket illetően az első infarktus után volt, a második beteg infarktus nélkül szenvedett iszkémiás szívbetegségben. Mind a két beteg kórelőzményében szerepelt ventrikuláris és tahiaritmia.

Párhuzamosan követtünk egy 30 fős iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegcsoportot, akiknél nem voltak kimutathatók KVP-ok. Ebben a csoportban az 5 éves követési idő alatt csupán ventrikuláris extraszisztolákat észleltünk.

Megbeszélés

A KVP-okat úgy lehet tekinteni, mint elkésett mikroelektromos aktivitást, ami a ventrikuláris tahiaritmiák kialakulását elősegíti. Kimutatták akut miokardium infarktus után, kamrai aneurizmánál, tahikardiás anamnézises betegknél, valamint egészséges sportolók esetében (2, 3, 4, 11).

Ventrikuláris tahikardia közben végzett regisztrálás az egész diasztolé alatt kimutatta a KVP-okat, mintegy jelezvén a "reentry" pálya jelenlétét és tartós depolarizálódását (3, 10).

Balkamrai aneurizmás betegnél a KVP-ok eltűntek az aneurizma műtéti eltávolítása után (3).

Szoros összefüggést mutattak ki a KVP-ok jelenléte, a megnyúlt QT távolság és a hirtelen halál között miokardiális infarktuson átesett betegekben (14).

Valószínűnek tűnik az a feltevés, hogy a reentry pályák anatómiai szubsztrátumai ott vannak jelen, ahol fragmentált elektromos aktivitást lehet kimutatni, tehát a KVP-okat úgy is lehet tekinteni, mint a reentry pálya esetleges markereit.

A szív-mikropotenciálok testfelületi elektródákkal végzett regisztrálása egy új korszakot nyitott az elektrokardiológia történetében. Ezen mikropotenciálok segítségével fontos adatokat kapunk a szinusz csomó működéséről, lehetővé válik az atrioventrikuláris átvezetés egész pontos lemerése, valamint a KVP-ok kimutatásával ki tudjuk szűrni azokat a betegeket, akik hajlamosak a különböző ventrikuláris tahiaritmiákra, és akiknél a hirtelen halál veszélye nagyobb. Ilyen értelemben ennek a módszernek prognosztikai jelentősége van és terápiás következményei is lehetnek.

A szív-mikropotenciálok kutatása még aránylag újkeletű, elég sok a megoldatlan kérdés e területen, de perspektívikusan tekintve a közeljövőben fontos helyet foglalnak majd el a kardiológiai diagnosztikában és terápiában.

Irodalom

1. Aboud S. et al.: Non invasive recording of late ventricular activity using an advanced method in patients with damaged mass of ventricular tissue. J. Electrocardiol. 1983, 16, 245-252;

2. *Barbari E. et al.*: Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during ST - T segment. *Am. J. Cardiol.* 1978, 41, 697-702;

3. *Borggreffe M., Breithardt G.*: Ventricular late potentials mechanisms methodology prevalence and potential clinical significance. In: *Cardiac Arrhythmias* by Mandel W. J. edited: J.B. Lipincott Comp. Philadelphia, 1985;

4. *Boineau J.P., Cox J.L.*: Slow ventricular activation in acute myocardial infarction, a source of reentrant premature ventricular contraction. *Circulation.* 1973, 48, 702-713;

5. *Baciarello G. et al.*: Clinical value of late ventricular potentials after myocardial infarction. *Ann. Med. Intern.* 1986, 1137, 279-280;

6. *Cotoi S. et al.*: Aportul căii esofagiene electrocardiografice în studiul conducerii atrio-ventriculare. *Med. Int.* 1986, 38, 277;

7. *Cotoi S., Pop T., Gavrilescu S.*: Intracavitary ecg in the diagnosis and study of arrhythmias. *Rev. Roum. Med. Int.* 1971, 8, 219;

8. *Cotoi S. et al.*: Sinoatrial node electrical activity recording through intracavitary leads. *Rev. Roum. Med. Int.* 1981, 18, 209;

9. *Castillo-Fenoy A. et al.*: Identification du potentiel sinusal par electrocardiographie endocavitare chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur.* 1979, 72, 948;

10. *Coto H. et al.*: Late potentials in normal subjects and patients with ventricular tachycardia unrelated to myocardial infarction. *Ann. J. Cardiol.* 1985, 55, 384;

11. *Erne S.N. et al.*: Late potential like deflections in the ST segment of normal subjects. *J. Electrocardiol.* 1985, 18, 315-322;

12. *Georgescu C., Cotoi S.*: Noninvasive recording of His bundle electrocardiograms using an electrocardiographic device. Xth World Congress of Cardiology, Washington, September 14-19, 1986, p.308;

13. *Jancsó I., Cotoi S., Incze A.*: Amplificator electronic pentru semnale bioelectrice. Brevet de Inventie 1984, nr. 86671;

14. *Marinchak R., Line A., Engel T. R.*: Relationship of delayed depolarisation and QT interval after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1985, 110, 712-746;

15. *Narula A. O. et al.*: Localisation of A-V conduction defects in man by recording of the His bundle electrograms. *Am. J. Cardiol.* 1970, 25, 228;

ul cardiovascular system; heart;

Summary

THE DIAGNOSTICAL VALUE OF HEART-MICROPOTENTIALS RECORDED BY MEANS OF BODY-SURFACE ELECTRODES

S. Incze, S. Cotoi, E. Carasca, Doina Podoleanu, H. Pop., Luminița Mosora

The authors have briefly summarized the diagnostical value of the micropotentials recorded over the heart (sinoatrial node, His bundle ECG, late or post-potentials). They have worked out an analogous electronic system, which makes it possible to reveal the relevant micropotentials in a non-invasive manner by means of body-surface electrodes. After following up their patients for 5 years, they have found that the late or post-potential present in heart ischaemia cases is a bad prognostical sign. 6 of 30 patients died, while 30 controls, suffering from ischaemic heart disease, but without late potential did not die.

A GRINDELIA ROBUSTA NUTT. - ASTERACEAE - FÖLDFELETTI RÉSZEINEK HATÓANYAGAIRÓL

Csedő K., Esianu Sigrid

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Farmakognóziái Tanszék

A nálunk meghonosított növény Észak-, Közép- és Dél-Amerika szubtrópusi és trópusi részeiben honos. A speciosek száma eléri a hatvanat. Csak Észak-Amerikában mintegy 25 *Grindelia* fajt tartanak nyilván. A *G. robusta*, *G. squarrosa* Pursh (Dun), *G. Camporum* Greeml és *G. humilis* Hook et Arn. fajokat gyógynövényként tartják nyilván. A *G. integrifolia*, *G. inuloides*, *G. hirsutula* a hamisításoknál jönnek számításba (1, 27, 29, 30).

Az Észak-Amerikában honos *Grindelia*-fajok gyógyászati értékét már a bennszülött indiánok is ismerték. Az 1893-ban megjelent Amerikai Gyógyszerkönyvben a *Grindeliae herba* hivatalos drogként szerepel, később megtaláljuk a VI Német Gyógyszerkönyv Pótkötetében (DAB 6) is (2). A *G. robusta* a Homeopatha Gyógyszerkönyv szerint is használható (36). Ezenkívül a drog a következő gyógyszerkönyvekbe került be: British Pharmacopoeia (BPC 49), British Herbal Pharmacopoeia 1983 (4), Spanyol- (Hisp. IX), Belga- (Belg. V) és a VIII. Francia Gyógyszerkönyv (28).

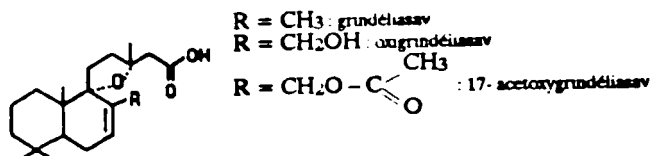
A *Grindeliae herba*-t asztmás betegségben, hörghurutban görcsoldó, gyulladáscsökkentő hatásáért használják (3, 5, 6). *Duke* (7) megállapította, hogy vesehólyagbetegségekben azok gyulladását is mérsékli, valamint a meghűlésnél jelentkező lázat és a rák égető érzését. *Madaus* (8) lépbetegség, malária, idegkárosodás és egyéb szívpanaszok esetén ajánlja. *Berger* (9) máj- és lépdeganatoknál indokolja használatát. Napjainkig tudományos kísérletekkel az utóbbi alkalmazások indokoltságát nem erősítették meg.

A fenti szerzők egyike (8) allergiás dermatitisek kezelésére ajánlja, sőt a *Rhus toxicodendron* által előidézett kontakt dermatitisben is eredményesen használható.

Ma a *Grindeliae herba* alapú készítmények száma a Rote Liste-ben (1992) tízes nagyságrendű. Ezek az ipari készítmények az *Antiasthmatica*, *Bronchospasmodica*, *Antitussiva* és az *Expectorantia* fejezetekben találhatók (35).

Kémiai összetétel

A *Grindeliae herba* jellegzetes anyagai között a grindelisavakat kell megemlíteni, amelyek a gyantafrakcióban találhatóak. *Timmermann* és *Nits* (11-15) számos lábdán- illetve grindelán-típusú diterpént izolált, például a *G. acutifoliaból*



1. ábra: Lábdán-típusú diterpén származékok

17 különböző diterpént (14), amelyek közül a legismertebb a grindéliasav és az oxigrundéliasav (32, 33).

A G. camporumban 9 hasonló szerkezetű anyagot találtak (11). A savak mellett metilénészter formájában is megtalálhatók. Ezek a diterpének keserű ízű anyagok és gyakran antioxidatív tulajdonsággal rendelkeznek. Később más triterpéneket is izoláltak (33, 34).

A flavonoidokat egy francia munkacsoport (16-17), Wagner (18) és Schümmer (26) tanulmányozták. A G. robustából a kvercetin-3-metilétert, kvercetin-3, 3' dimetilétert, kámpferol-3-metilétert, kámpferol-3,7 dimetilétert és a buteolint izolálták.

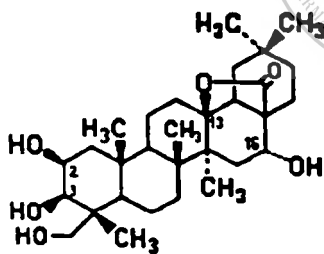
Didry (19) a G. robustában p-hidrobenzolsavat, p-kumársavat és ferulsavat talált. A vanillinsav és protokatechinsav csak nyomokban van jelen (20). Az előbbi szerzők (19) jelezték a kávésav és klorogénsav jelenlétét is.

Hager (1) szerint a Grindeliae herba 0,3%, de Kaiser (21) 0,5% illóolajat talált, amely aranyárgazsínú és borneol (1), terpineol, α -pinen és β -pinen (6) összetételű. Kaiser (21) egy guajanolid típusú proazulén jelenlétére utal, amely az Asteraceae családra jellemző.

A poliacetilének közül a matrikarianolt, a matrikanolacetátot izolálták (31,32) melyek antibiotikus hatásúak (1).

A herbában gallotannin és ellagotannin típusú cseranyag található. Bőrporos eljárással meghatározva 5,2% (21).

Egyesek azt tartják, hogy a Grindelia fajok nem biztos, hogy szaponin és fitoszterolt tartalmaznak. Hartwich (22), Hager (1) és újabban Duke (7) a szaponint a Grindeliae herba hatóanyagának tekinti. Braun (5) a szaponint nem említi meg hatóanyagként. Berger (9) a hemolitikus hatásért a gyantát teszi felelőssé. Hoppe (24)



2. ábra: Grindeliapogenin-D

megjegyi, hogy a fitoszterin az Asteraceae növényeknél nem ritka és a szaponin a rokon Solidago fajokban gyakori. Schümmer (26) ugyancsak kimutatta a herba hemolitikus hatását, de egy pontosabb eredmény még várat magára. Kreuzer (30) által izolált nyers szaponin habképző, hemolizáló hatású. Kromatográfiaszétválasztás után a számos frakcióból azonosítani tudta a bayogenint, az

oleanolsavat és a grindelia szapogenin-D-t, nemcsak a *G. robusta* részeiben, hanem a *Grindeliae lanceolatae* herbában is.

Nem valószínű, hogy a herbában alkaloid is van, de *Duke* (7) jelzi a jelenlétét. A protein származékokon kívül még tartalmaz fitoszterint és fitoszteringrindelol-t, illetve szenecionil származékokat is.

Irodalom

1. ***Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973, Band IV, 1189-1192;
2. ***Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Berlin, 1941;
3. *Spaich* W.: Moderne Phytotherapie, Hang Verlag, Heidelberg, 1978;
4. ***British Herbal Pharmacopoeia, British Herbal Medicine Association, Bournemouth, 2-nd Ed., 1978;
5. *Braun* H., *Frohne* D.: Heilpflanzenlexikon für Ärzte und Apotheker, 5. Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1978;
6. *Pinkas* M. et al.: Ann. Pharm. Franc. 1978, 36,97;
7. *Duke* J. A.: Handbook of Medicinal Herbs, CRC Press Inc., Boca Raton, 1986;
8. *Madaus* G.: Lehrmittel der biologischen Heilmittel, Band II, Georg Olms Verlag, Hildesheim-New York, 1976;
9. *Berger* F.: Handbuch der Drogenkunde, Band IV, W. Mandrich Verlag, Wien, 1954;
10. *Hohmann* B. N.: Phytochemische Untersuchungen der Grindelia-Arten, Dissertation, Hamburg, 1966;
11. *Timmermann* B. N. et al.: Die Terpene aus Grindelia-Arten, Phytochemistry, 1983, 22, 523-525;
12. *Timmermann* B. N. et al.: Grindelane Diterpenoids from *Grindelia squarrosa* and *Grindelia camporum*, Phytochemistry, 1985, 24, 1031-1034;
13. *Timmermann* B. N. et al.: Labdane Diterpenoids from *Grindelia discoidea* (Asteraceae), Phytochemistry, 1986, 25, 1389-1390;
- 13a. *Oriental* M.A.: Diterpene Acids from *Grindelia aegialitis*, Rev. Latinorum Quin., 1984, 15, 73-75;
14. *Hoffmann* J. et al.: Production of resins by acid adapted Asteraceae. Recent Adv. Phytochemistry, 1984, 18, 251-271;
15. *Gierrciro* E.: 1-hydroxygrindelia acid from *Grindelia pulchella*. Rev. Latinorum Quin., 1982, 13, 72-73;
16. *Torck* M., *Pinkas* M., *Didry* N.: Comptes Rendus des Séance de l'Academie des Sciences. Serie D, 1976, 282, 1453;
17. *Pinkas* M., *Torck* M., *Bezanger-Beauquesne* L.: Comptes Rendus des Séance de l'Academie des Sciences, Serie D, 1977, 284, 1593;
18. *Wagner* H. et al.: Chrysoeriol 7-glucuronide in *Grindelia squarosa*, Phytochemistry, 1972, 11, 2350-2354;
19. *Didry* N., *Pinkas* M., *Torck* M.: Plantes medicinales et phytotherapie. Tome XVI, 1982, 7;
20. *Torck* M. et al.: Plantes medicinales et phytotherapie, Tome X, 1976, 188,

21. Kaiser H.H.: Azulenogene Stoffe in den Grindelia-Arten, Dissertation, Karlsruhe, 1955;
22. Hartwich C.: Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreich. Springer Verlag, Berlin, 1987;
23. Menssen H.G.: Phytotherapeutische Welt, pmi-pharm & medical inform Verlag GmbH, Frankfurt/Main, 1983;
24. Hoppe H.A.: Drogenkunde, Band I, 8. Auflage, W. de Gruyter Verlag, Berlin-New York, 1975;
25. Hiller K. et al: Zur Kenntnis der Saponine der Gattung Solidago 1. Über die Saponine von Solidago virgaurea, Pharmazie, 1975, 30, 188-190;
26. Schimmer O., Egendörfer S.: Grindelia-Arten, Phytotherapie, 1988, 9, 86-90;
27. Monea M., Csedő C.: Conținutul în principii active și acțiunea antibacteriană a speciei Grindelia robusta Nutt. (Asteraceae). Ses. șt. anuală a cadrelor didactice din UMF Tg-Mureș, 1991, pag. 8;
28. ***Pharmacopée Française, VIII-edition, Edit. sous la Direction de la Commission permanent de la Pharmacopée par l'ordre National des Pharmacie, 1965;
29. Laurențiu O. et al: Determinarea toxicității acute (DL50) a produsului Tinctura Grindeliae. A XVII-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, a I.S.P.C.M. Tîrgu Mureș, 1991, 87-88;
30. Kreuzer S., Schimmer O., Waibel R.: Triterpenoidsapogenine in der Gattung Grindelia. Planta Medica, 1990, 24, 392-394;
31. Schulte K.E., Reisch J., Busch P.: Matricarianol als Inhaltsstoff der Grindelia robusta. Archiv der Pharmazie, 1964, 297, 496-499;
- 31.a. Bohlmann F. et al: Die Acetylenverbindungen der Gattung Grindelia. Chem. Bericht, 1965, 98, 369-371;
32. Mangoni L., Belardini M.: Components of Grindelia robusta I. Grindelia acid. Gaz. Chim. Ital., 1962, 42, 522-538;
33. Mangoni L., Belardini M.: Components of Grindelia robusta II. 6-oxigrindelia acid. Gaz. Chim. Ital., 1962, 42, 983-994;
34. Fattorusso E., Santacroce C., Xaasan C.F.: Dammarane Triterpens from the resin of Boswellia resene. Phytochemistry, 1985, 24, 1035;
35. ***Rote Liste, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Frankfurt, Editio Cantor GmbH, Aulendorf/Württ, 1992;
36. ***The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, 6. Edition Revised, 1964;
37. ***Farmacopeea Română, ed. IX, Editura Medicală, București, 1976.

Summary

CHEMICAL COMPOSITION OF THE AERIAL PARTS GRINDELIA ROBUSTA NUTT. (ASTERACEAE)

C. Csedő, Sigrid Eszaru

This is a plant native of the tropical and subtropical zones of America. The aerial parts (*Grindeliae herba*) are harvested. The vegetal crop is also yielded by the following species: *G. squarrosa* Pursh (Dun), *G. camporum* Greenl and *G. humilis* Hook et Arn. In establishing whether the official product is adulterated, the species of *G. integrifolia*, *G. inuloides* and *G. hirsuta* have to be taken into account.

The plants were and are utilized in traditional medicine for their anti-inflammatory spasmolytic action. At present they are official in the German, British, Belgian, Spanish, American pharmacopoeias and in the homoeopathic pharmacopoeia.

The aerial parts of the plant contain diterpenic derivatives as grindalic acid (type labdan). Of the flavonoid compounds quercetine 3-methylether, quercetine 3,3-dimethylether, kämpferol 3-methylether, kämpferol 3,7-dimethylether and luteoline are present. The volatile oil (5%) is composed of borneol, terpineol, alpha-pinene, beta-pinene and proazulene (type guaianolid). Polyacetylenes (matricanol, matricanol acetate) have an antibiotic action. Gallotannins and elagotannins occur in as much as 5.2%. The presence of saponins has not been cleared up yet.

kw. botany; GRINDELIA ROBUSTA NUTT; chemical composition

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER OBERIRDISCHEN TEILE DER GRINDELIA ROBUSTA NUTT. (ASTERACEAE), AKKLIMATISIERT IN TÎRGU-MUREȘ, RUMÄNIEN

Î. Csedő, Mária Gáspár, O. Laurențiu, Mărioara Monea, Sigrid Eșianu

Lehrstuhl für Pharmakognosie
Medizinische und Pharmazeutische Universität Tîrgu-Mureș

Grindelia-Arten sind in Nordamerika heimisch. Die Droge Grindeliae herba ist in vielen Arzneibüchern aufgenommen worden. Im rumänischen Arzneibuch (FR. IX) steht sie nicht. Die Droge selbst und daraus gewonnene Auszüge sind bei uns nicht gebräuchlich. Deshalb haben wir das Studium dieser Droge aufgenommen.

Experimenteller Teil 1. Akklimatisierung der Pflanze

Grindelia robusta Nutt. (Asteraceae), die in den nordamerikanischen Staaten, westlich der Rocky Mountains, heimische Pflanze wurde zunächst im Garten für Heilpflanzen der medizinischen und pharmazeutischen Universität Tîrgu-Mureș und dann, 10 Jahre später auf einem 40 m² grossen Grundstück ausserhalb der Stadt angebaut, bei 340 m über dem Meeresspiegel. Die Niederschläge schwanken zwischen 600 und 620 mm/Jahr. Die Durchschnittstemperatur beträgt 8,7°C. Die Erde enthält bis zu 29% Ton, 1,9-2,0% Humus, hat pH-Werte von 5,5-5,8. Die Tiefe des phreatischen Grundwassers ist bei etwa 12 m. Wir haben inzwischen eine 18 jährige Erfahrung mit dem Anbau. Die Pflanze hat sich dem Klima und den Umweltbedingungen gut angepasst. Geerntet wird zur Blütezeit (Juni-Juli). Der Ertrag an oberirdischen Teilen war 4625 kg/ha, davon Blütenstände 2500 kg/ha.

2. Beschreibung der Pflanze

Die bei uns anebaute *Grindelia robusta* Nutt. erreicht eine Höhe von 1 bis 1,5 m. Die gegenständigen, spärlich behaarten Blätter sind etwa 5 cm lang, sitzend, eiförmig bis lanzettlich, am Rande gezähnt, blassgrün und klebrig. Die Blütenköpfchen sind endständig, vielblütig, mit einem etwa 10 bis 12 mm breitem Hüllkelch. Die mehrreihigen Hüllkelchschuppen sind zurückgekrümmt und mit einem klebrigen Sekret bedeckt. Zungen- und Röhrenblüten sind gelb. Die Pflanze hat einen stark aromatischen Geruch, der Auszug einen bitter-aromatischen Geschmack (2,6).

3. Makro- und mikroskopische Prüfung der Droge

Die Schnittdroge, aus getrockneten, zur Blütezeit geernteten Stengelspitzen und Blättern bestehend, kennzeichnet sich durch fein netzig gerunzelte, gezähnte, zerbrechliche, hellgrüne Blattstückchen die wegen Harzausscheidung klebrig verklebt sind, durch schmale, starre, gekrümmte, grüngelbe, glänzende Hüllkelchblätter, durch zusammengeklebte, gelbe Zungen- und Röhrenblüten und durch goldgelbe, rundliche Stengelteile.

Das mikroskopische Bild des Blattquerschnittes zeigt am Blattrand kleine, wenigzellige, starkwandige, zahnförmige Haare. In der Epidermis oberhalb der Nerven sind 3 bis 4 Zelletagen hohe Kopfdrüsen mit vielen Sezernierungszellen, die jede je eine Calciumoxalatdrüse enthält. Das Mesophyll zeigt beidseits vier Reihen luckiger Palisaden, dazwischen Schwammparenchym. Oberhalb und unterhalb der zahlreichen Nervenbündel liegt Kollenchym, das bis zur Epidermis reicht. Dem Bastbelag liegt ein schizogener Sekretbehälter an.

Die Pulverdroge ist braungrün. Das mikroskopische Bild zeigt die oben beschriebenen Drüsen und Haare, derbwandige Markzellen und verdickte Bast- und Holzfasern aus den Stengelstücken. Blattstückchen zeigen in Flächenansicht vieleckige, starkwandige Epidermiszellen und zahlreiche, von Nebenzellen umgebene Spaltöffnungen. Die Pollenkörner sind kugelig und besitzen eine stachelige Exine mit 3 Austrittsstellen. Auf den Röhrenblüten sieht man grosse Drüsen und an den Spitzen rundliche Papillen (7, 6, 15).

4. Chemische Prüfung

Die Identitätsprüfung durch das chemische Verfahren nach Berger (1) ist positiv.

Die gruppenweise Bestimmung der Inhaltsstoffe erfolgte 8-10 Monate nach der Ernte. Der Gesamtflavonoidgehalt wurde nach dem Verfahren der FR IX (12) und nach dem von Römisch (9), der Gerbstoffgehalt durch Oxydometrie nach Löwenthal (13), die Polyphenole von Kaffeesäuretyp nach FR IX (12) und das ätherische Öl nach FR IX (12) ermittelt.

Tabelle I.

Inhaltsstoffe der oberirdischen Teile von Grindelia robusta Nutt. (g%)

Pflanzenteil	Flavonoide		Polyphenole vom KS-typ	Gerbstoffe	Ätherisches Öl
	Rösmach	FR IX			
Stengelspitzen	0,14	0,22	0,32	0,77	0,50
Blätter	0,22	0,37	0,37	1,45	0,40
Stengel	0,06	0,09	0,14	0,50	0,30
Blütenstände	0,37	0,52	0,48	0,99	0,55

Der Gehalt der von uns bestimmten Inhaltsstoffen schwankt unbedeutend von einer Ernte zur anderen. Der Flavonoid- und vor allem der Gerbstoffgehalt ist grösser als der in der Literatur angegebene. Der Gehalt an ätherischem Öl ist kleiner.

5. Wirkung

Grindeliae herba wird vor allem bei Asthma, Bronchitis und Keuchhusten, aber auch bei Heuschnupfen und chronischen Katarrhen empfohlen. Als weiteres Hauptanwendungsgebiet werden entzündliche Prozesse der Harnwege, Blasenkatarrh, chronische Harnblasenentzündung und Nierenleiden angegeben. Pharmakologische Tests ergaben, dass der Drogenauszug eine relativ starke entzündungshemmende Wirkung besitzt (10).

Wir testeten die antibiotische Wirkung eines alkoholischen Auszuges und erhielten folgende Ergebnisse:

Tabelle II.

Antibiotische Wirkung des alkoholischen Auszuges aus Grindeliae herba

	Reihenuntersuchungstest		Plattendiffusionstest
	10%	20%	
Staphylococcus aureus	steril	steril	8 mm
Streptococcus viridans	steril	steril	10 mm
Streptococcus pyogenes	-	-	-
Escherichia coli	-	-	-
Salmonella typhi	-	-	-
Shigella flexneri	-	-	-
Candida albicans	-	-	-

Im Reihenuntersuchungstest, als auch im Plattendiffusionstest wurde fester Nährboden verwendet. Der flüssige Auszug (1ml Extrakt = 1 g Trockendroge) wurde durch zweimaliges, je 30 Minuten langes Kochen im Abstand von 24 Stunden, sterilisiert. Im Reihenuntersuchungstest wurde der Auszug mit dem festen Nährboden im flüssigen Zustand homogenisiert, wobei man im Plattendiffusionstest auf die Oberfläche des festen Nährbodens, mit Auszug

imprägnierte Filterpapierrondellen legte. Aus der Tabelle geht hervor, dass der Grindelia Auszug eine hemmende Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus viridans* aufweist.

Die akute Toxizität wurde auf Wistar Ratten (270-280g) nach den Vorschriften der Europäischen Gemeinschaft bestimmt. Aus der Droge wurde eine Tinktur nach Ph. F. VIII (15) hergestellt, auf ein zehntel, bei 70°C konzentriert und den Tieren per oral eingegeben. LD₅₀ wurde an 100 Tieren festgestellt und nach der Methode Behrens-Kärber ausgerechnet. LD₅₀ ist 34000 mg/kg Körper.

Literatur

1. Berger F.: Handbuch der Drogenkunde, Bd. IV, Maudrich, Wien, 1954;
2. Bezanger-Beauquesne L. et al: Plantes medicinales des regions tempérés. Maloine S. A., Ed. Paris, 1980, 400;
3. Bohlmann J. et al: Die Acetylenverbindungen der Gattung Grindelia. Chem. Ber., 1965, 88, 369-371;
4. Csedő C., Péter H.M., Monea M.: Farmacognozie. Indrumător de lucrări practice. I.M.F. Tîrgu-Mureş, 1967;
5. Didry N.: Recherches sur quelques espèces du genre Grindelia. Thèse Doct. Etat Pharm., Lille, 1977;
6. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1973, Ed. IV (C1-G), 1189;
7. Hegnauer R.: Chemotaxonomie der Pflanzen. Bd. III, Birkhäuser Verlag, Basel, 1964, S. 478;
8. Heywood V. H., Harborne J.B., Turner B.L.: The Biology and Chemistry of the Compositae. Academic Press, London-New York-San Francisco, 1977, vol. I-II;
9. Römisch H.: Kolorimetrische Bestimmung des Rutingehaltes in Pflanzenextrakten und Präparaten mit AlCl₃ in mit Eisessig-Pyridin gepufferter Lösung. Pharmazie, 1960, 15, 33;
10. Schimmer O., Egersdörfer S.: Grindelia-Arten, Ztsch. für Phytotherapie, 1988, 9, 86;
11. XXX Code Francaise-Pharmacopea Gallica, 1949;
12. XXX Farmacopeea Română Ediția a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976;
13. XXX Gosudarstvvennaia Farmacopeia SSSR, Medgiz, Moscva, 1952;
14. XXX Pharmacopeia dos Estados de Brasil, 1979;
15. XXX Pharmacopée Francaise, VIII-edition, Paris, 1965;
16. XXX Pharmacopée oficial Espanol, ed. IX, Madrid, 1954;

Summary

PHARMACOGNOSTICAL ANALYSIS OF THE AERIAL PARTS OF GRINDELIA ROBUSTA NUTT.
(ASTERACEAE) ACCLIMATIZED AT TÎRGU-MUREŞ, ROMANIA

C. Csedő, Măria Găspăr, O. Laurențiu, Mănoara Monea, Sigrid Esianu

In the medicinal plants garden of the University of Medicine and Pharmacy, Tîrgu-Mureş, we have acclimatized without any difficulty the species of *Grindelia Robusta* Nutt native of North America. The drug is not used in Romania in any forms (neither itself, nor as

pharmaceutical products). Therefore, we started the study of this species acclimatized in our country. The flavonoids content of tanning substances, polyphenols of caffeine acid type and volatile oil corresponds approximately to the data in literature. The content of flavonoids and tanning substances is somewhat higher, and that of volatile oil a little smaller as compared to those given by other authors. The toxicity (34000 mg/kg/ body weight/rat) and the antibiotic action (against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus viridans*) are good for the purpose of cultivating *Gnndelia robusta* Nutt. as a medicinal plant in Romania.

Kwi botany; *Gnndelia Robusta* Nutt. ; pharmacological analysis.

CONTRIBUȚII LA CARACTERIZAREA TENSIDELOR CU AJUTORUL PARAMETRILOR CURBELOR ELECTROCAPILARE

B. Tőkés, Gabriela Suciu

Disciplina de chimie fizică
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

O preocupare importantă în domeniul cercetării farmaceutice o constituie studiul substanțelor tensioactive, caracterizarea lor cantitativă din punct de vedere al activității superficiale, al capacității lor de stabilizare, în scopul lărgirii arsenalului de medicamente cu formule îmbunătățite calitativ, ca acțiune și aspect.

În general tensidele se caracterizează prin valorile H.L.B. - ului. Nu se observă însă întotdeauna o concordanță între valorile H.L.B.-ului și valorile celorlalți factori care contribuie și ei la stabilitatea sistemelor disperse.

În lucrarea de față ne-am propus să studiem substanțele tensioactive cu ajutorul curbelor electrocapilare înregistrate în condiții polarografice (1, 2). Din ecuația curbei electrocapilare, în caz ideal o parabolă, în afară de aspectul funcției rezultă și legătura dintre tensiunea superficială și capacitatea integrală a stratului dublu electric, un parametru important pentru caracterizarea tensidelor.

Partea experimentală

Metoda utilizată este cea a curenților reziduali (3) care a fost extinsă la determinarea corelației dintre parametrii termodinamici și compoziția sistemelor studiate.

Cercetarea problemei a cuprins următoarele etape de lucru:

- S-au preparat soluții de diverse concentrații din tenside pure sau amestecuri.
- S-au măsurat și s-au reprezentat grafic perioadele de picurare ale mercurului în funcție de potențialul aplicat.
- S-a înregistrat curentul rezidual polarografic în funcție de potențial, după eliminarea prealabilă a oxigenului din soluție prin barbotarea unui gaz inert purificat.

Înregistrarea polarogramelor s-a făcut cu un polarograf "System Heyrovsky" L.P. 55 A, folosindu-se ca electrod indicator un electrod picător de

mercur, iar ca electrod de referință cel de sulfat de mercur 1N ($\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{SO}_4$, K_2SO_4 1N). Pentru electrodul indicator s-au utilizat electrozi cu ruperea forțată a picăturilor, confecționați în laboratorul nostru.

Se înregistrează curentul rezidual la trei perioade de picurări diferite folosind trei capilare cu parametri diferiți, se reglează înălțimea rezervorului de mercur astfel încât capilarele să aibă aceeași viteză de scurgere a mercurului și se aplică o tensiune cuprinsă între 0-2 V. Înainte de aplicarea tensiunii între electrozii celulei polarografice, se determină punctul "0" al curentului rezidual polarografic, necesar pentru stabilirea ulterioară a valorilor curentului rezidual.

Drept lichid etalon s-a luat apa și s-au urmărit modificările survenite la nivelul curbei electrocapilare sub acțiunea diferitelor tenside, modificarea capacității stratului dublu electric în urma adsorbției substanțelor tensioactive precum și gradul de acoperire a interfeței mercur/electrolit.

S-au studiat o serie de tenside (4): guma arabică, Tween 20, Tween 40,

Tween 60, sau amestecuri ale acestora la care s-au determinat maximele electrocapilare (MEC) urmărind dependența perioadei de picurare a mercurului în funcție de tensiunea aplicată pentru diverse concentrații ale tensidului.

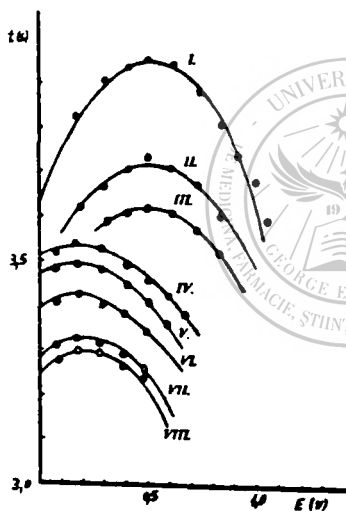


Fig. nr. 1: Curbele electrocapilare ale soluției de Tween 40 la diverse concentrații (%): I=0; II=10⁻²; III=5.10⁻¹; IV=1.0; V=2.0; VI=3.0; VII=4.0; VIII=5.0.

Rezultate și discuții

Rezultatele sînt prezentate în grafice de tipul celui din figura nr. 1. Din datele obținute se observă aplatizarea și deplasarea maximumului electrocapilar spre potențiale mai pozitive. Pentru toate tensidele studiate, energia superficială corespunzătoare maximumului electrocapilar, scade conform așteptărilor fără a fi în concordanță cu H.L.B.-ul, acest fenomen fiind observat și în cazul amestecurilor de tenside cu diferite H.L.B.-uri cu deosebirea că în cazul amestecurilor scăderea este mai

pronunțată, deci ele conferă soluției o stabilitate mai mare. Pe baza ecuației lui Gibbs se calculează gradul de acoperire (tabelul nr. 1) și dimensiunile moleculei care permit caracterizarea geometrică a stratului de adsorbție (secțiunea unei molecule $q=17.6 \text{ \AA}^2$ și grosimea stratului $\rho = 116 \text{ \AA}$). Determinările sugerează că la formarea stratului de adsorbție, moleculele de tenside se orientează cu axa longitudinală aproximativ perpendicular pe interfață alcătuiind în acest mod un strat de mare rezistență mecanică și cu grosime considerabilă.

Rezultatele obținute au arătat că H.L.B.-ul nu variază paralel cu parametrul energetic, ceea ce presupune că stabilitatea sistemului dispers este condiționată și de alți factori. Informații noi în acest sens pot fi aduse prin determinarea capacității integrale specifice a stratului dublu electric. Pentru aceasta se urmărește dependența mărimumi curentului rezidual de durata de viață a picăturilor, sau de perioada de picurare în timpul unei viteze permanente de scurgere a mercurului (5). În scopul determinării capacității se înregistrează curenții reziduali în prezența tensidelor la diferite perioade de picurare. Curentul rezidual se calculează după relația:

$$i_r = 0,0085 m^{2/3} t^{-1/3} C \Delta E + 607 m^{2/3} t^{1/6} \sum D_i^{1/2} C_i D_i$$

și reprezentînd grafic $i_r / t^{1/6}$ în funcție de $t^{-1/2}$ se obține o dreaptă din a cărei pantă se calculează capacitatea integrală.

$$y = b \cdot t^{-1/2} + a$$

$$C = \frac{ig \varphi}{K}$$

$$\text{Dar } K = 0,0085 m^{2/3} \Delta E = A \Delta E$$

$$m = 0,610 \text{ mg/s} \quad A = 0,006 \text{ de unde}$$

$$C = \frac{ig \varphi}{0,006 E}$$

Deoarece reprezentarea lui $i_r / t^{1/6}$ în funcție de $t^{-1/2}$ la diverse valori ale lui ΔE duce la grafice liniare, capacitatea integrală specifică a stratului dublu se poate obține prin calcul (tabelul nr. 1). Din curbele curent-tensiune obținute se determină gradul de acoperire al electrodului picător de mercur în funcție de potențialul de electrod și de tensid.

Tabelul nr. 1

Valorie capacităților stratului dublu electric și ale gradului de acoperire la diferite potențiale

	C %	Capacități integrale (F/m ²)		Q		
		C calculat	C grafic	0,3(V)	0,4(V)	0,5(V)
TWEEN 20	10 ⁻¹	35,4	33,7	0,64	0,54	0,32
	10 ⁻³	93,2	87,5	0,60	0,50	0,30
TWEEN 60	10 ⁻¹	12,0	11,5	0,60	0,56	0,50
	10 ⁻³	35,7	35,1	0,33	0,25	0,25
TWEEN40+ SPAN 40 H.L.B.=8	10 ⁻¹	12,3	13,3	0,40	0,37	0,33
	10 ⁻³	13,3	14,1	0,40	0,33	0,25
TWEEN40+ SPAN 40 H.L.B.=9	10 ⁻¹	12,7	13,5	0,75	0,70	0,50
	10 ⁻³	13,7	14,9	0,43	0,40	0,37

Cunoscînd capacitatea integrală specifică care caracterizează structura, respectiv compacitatea stratului de adsorbție, din modificarea acestor capacități în

funcție de tenside cu H.L.B.-uri diferite, împreună cu gradul de acoperire, se pot trage concluzii asupra caracteristicilor geometrice și mecanice ale stratului protector.

În timp ce gradul de acoperire nu prezintă o legitate bine conturată, capacitatea stratului de adsorbție scade pronunțat la amestecurile de tenside (tabelul nr. 1), amestecuri obținute din componente cu H.L.B.-uri diferite (hidrofile și hidrofobe).

Acest fapt se explică prin structura și rezistența mecanică a stratului de adsorbție, mult mărită la amestecuri față de tensidele pure. Capacitățile care exprimă structura stratului dublu nu variază proporțional cu H.L.B.-urile nici în cazul amestecurilor și nici la tensidele simple (6).

Concluzii

S-a constatat că stabilitatea sistemelor disperse realizate cu ajutorul tensidelor nu este condiționată numai de factori energetici sau numai de factori sterici, ci ea se realizează prin concursul tuturor acestor parametri. Însuși H.L.B.-ul nu poate caracteriza un tensid din punct de vedere al stabilității lui, el având doar o valabilitate limitată.

Bibliografie

1. *Frumkin A. N.* : *Electrokapilarnye yavleniya i elektrodnye potentsialy*, Odesa, 1919;
2. *Heyrovsky J., Zuman P.* : *Practical Polarography*. Acad. Press, London, New York, 1968;
3. *Mairanovski S.G.* : *Kataliticheskie i kineticheskie volny polyarografii*. Nauka, Moskva, 1966;
4. *Chifu E.* : *Chimie coloidală*. Ed. did. și ped., București, 1969;
5. *Brezina M., Zuman P.* : *Die Polarographie in der Medizin, Biochemie*, Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1956;
6. *Ciulea Elena* : *Studiul tensidelor cu ajutorul curbelor electrocapilare*. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tg.Mureș, 1974.

Summary

CONTRIBUTIONS TO THE CHARACTERIZATION OF TENSIDES BY MEANS OF THE PARAMETERS OF ELECTROCAPILLARY CURVES

B. Tőkés, Gabriela Suciu

The authors have studied the possibility of investigating the properties of certain tensioactive substances in pharmaceutical practice by means of electrocapillary curves, on the surface of a mercury droplet electrically polarized in polarographical conditions. They established the correlation between HLB criterion and free superficial energy as for the stability of micro- and ultramicroheterogeneous systems, and they found that it does not vary parallel with the energetic parameter. The experimental data show that the molecules in the absorption layer are oriented roughly perpendicularly upon the surface. The absorption of tensides leads to the decrease of the capacity of the double electric layer, and the grade of covering the mercury surface does not vary parallel with the concentration of the relevant tenside.

The conclusion is that in order to characterize teneides it is not sufficient to have a single parameter: HBL, double-layer capacity or grade of covering, but — due to the complexity of the phenomenon — all the factors have to be taken into account.

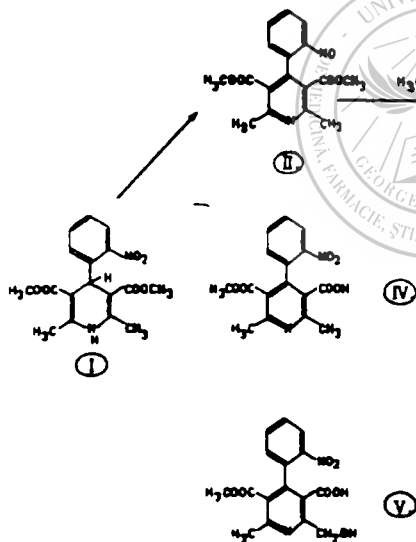
COMPARATIVE STUDY ON THE PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE AND NITRENDIPINE

Á. Gyéresi*, Judith Hohmann**, Gy. Dombi***

In treating cardiovascular disorders, among drugs introduced in the past 15 years, calcium-antagonists are of great importance (19). An outstanding place has been attributed to the group of 4-aryl - 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) since nifedipine was started in therapy in 1975. Several compounds of this series have already been applied in therapy, including nitrendipine (19).

It is known that nifedipine (I) - 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate - (18) is extremely photosensitive, and its decomposition — even if in solid state — goes on at 450 nm radiation (14). During this first nitroso (II) - and later nitropyridine (III) - derivatives are formed by intramolecular redox-reaction; these have no effect (see: Scheme of decomposition).

Therefore, it is necessary to ensure a rather good protection against light in the production, storage, processing and analysis of nifedipine.



* Department of Pharmaceutical Chemistry, Medical and Pharmaceutical University Tg.-Mureş

** Department of Pharmacognosy "Albert Szent-Györgyi" Medical University Szeged (Hungary)

*** Department of Pharmaceutical Chemistry "Albert Szent-Györgyi" Medical University Szeged (Hungary)

The higher photosensitiveness of nifedipine (o-nitrophenyl-derivative) may be due to the characteristic spatial structure of the molecule. The DHP-cycle is not planar, but its conformation is bathshaped. The electron pair of the nitrogen atom in such a manner coming near in space to carbon atom No. 4 plays an important part in the redox processes. On the other hand, the ortho-positioned nitrogroup of the aromatic ring in position 4 has a significant role. In addition to the redox-process, the hydrolysis of the ester group in the solution should also be considered (IV).

A lot of authors (1, 3-9, 11, 12, 14-17) have studied the decomposition of nifedipine, as well as the action of various factors upon the process of decomposition.

The aim of our investigations was the study of the in-time decomposition of the substance exposed to sunlight and UV radiation (254 and 366 nm). Comparatively we have studied another therapeutically very important compound of the group: nitrendipine (m-nitrophenyl derivate).

Materials and Methods

Of the substances studied, nifedipine is the product of the factory "Terapia" in Cluj, Romania. Nitrendipine was obtained from "Baypress" tablets by extraction.

1. Assays by HPLC-method

Apparatus: Waters Millipore

Column: μ -Bondapack C 18 RP-18

Eluent: acetonitrile-water (7:3)

Flow rate of eluent: 0,8 ml/min.

Speed of paper: 0,5 cm/min.

Sensibility: 0,2

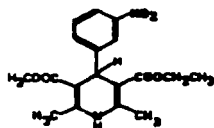
Detector: UV-254nm

Solutions studied: 0,1% solutions of nifedipine and nitrendipine (in: acetonitrile-water 7:3)

Amount injected: 50 μ l

The solutions of nifedipine and nitrendipine were radiated by UV light (wavelengths: 254 and 366 nm) from 10 cm distance (making use of Camag UV lamp). At the same time other solution parts were kept in sunlight. The assays in UV-radiated solutions were carried out in 5, 15, 35, 75, 155 minutes and 4 hours, and those in solutions kept in sunlight were made daily.

We have found that of the decomposition products of nifedipine (RT = 5,20 min.) that with 4-minute retention time was prevailing, and it has proved to be a nitrosopyridine derivative when compared with the other methods used by us (TLC, UV-spectrophotometry, NMR). The change of height and area of the peak characteristic of this derivative was followed up as for length of time and wavelength.



It was pointed out that decomposition took place much faster at 366 nm, within 1 hour at almost three times higher speed than in the sample radiated at 254 nm.

The nitrosopyridine derivative was isolated by quantitative HPLC-method, and after that it was identified by UV - spectrophotometrical and TLC-method.

It is of interest that the nitrendipine solution did not show any significant decomposition when radiated for 4 hours by UV or kept in sunlight for 1 day (fig. No.1).

2 UV-spectrophotometrical Analysis

Fig. no. 1: HPLC-gram of Nitrendipine after 75 min UV radiation (366 nm); a - nitrendipine; b - product of decomposition

above maximums towards shorter wavelengths, and at the same time, at 280 nm there occurs a new maximum characteristic of the decomposition product - nitrosopyridine (fig No.2).

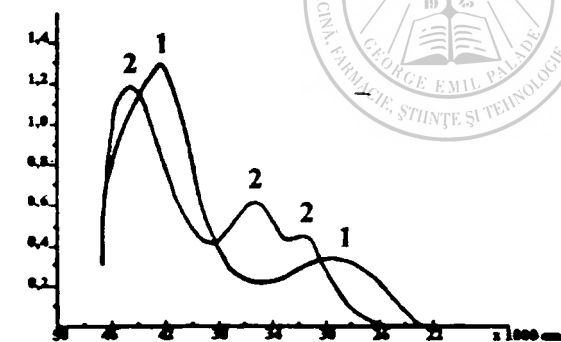


Fig.no. 2 :UV - Spectrum of Nifedipine (sol. 0,002% in acetonitrile water 7: 3). 1.- Fresh solution; 2. - Solution radiated at UV 254 nm for 4 hours

It is known that nifedipine shows maximum absorption in the 237 and 360 nm UV regions (2, 3, 9, 14) (fig No. 2).

It is easy to follow up, in case of nifedipine-solution, the shifting of the above maximums towards shorter wavelengths, and at the same time, at 280 nm there occurs a new maximum characteristic of the decomposition product - nitrosopyridine (fig No.2).

The latter could be proved by comparing the spectrum of the decomposition product isolated by HPLC-technique, and it seemed to be the same.

The absorption curve of the nitrendipine solution did not show any significant change after 4 hours UV radiation, either.

3. Thin-layer Chromatographic Analysis

During our preliminary investigations we examined the stability of nifedipine solutions on silicagel (content zinc powder) by using mixture of chloroform-methanol (9: 1). The detection was made with hydrochloric acid p-DABA reactant.

The technique used also by THOMA and KLIMEK (15) proved to be simpler, and it used basic mixture of slight polarity, on plates Kieselgel 60 F254 "Merck" (Fertigplatten).

Through this method - just like in the case of the following NMR-method - four main decomposition products could be isolated. Among them, besides the spot of nifedipine ($R_f=0.15$), quantitatively the 0.75 R_f value is prevailing undoubtedly, and this is very suitable to follow up the decomposition dynamics of native substance.

Through TLC-method, we studied - depending upon length of time-, the action of the UV wavelength (254 and 366 nm) and the distance from the light source (5 and 10 cm) upon the decomposition of nifedipine and nitrendipine.

In figure No. 3 it is seen that decomposition is much more greater - at the same values of time and wavelength - if the solution- is placed 5 cm from the source of light.

Otherwise, it is quite obvious, - according to HPLC investigations -, that decomposition at 366 nm is faster and stronger than at 254 nm. Thus, as for the intensity, the decomposition after 35 minute radiation at 366 nm took place at 254 nm approximately in 4 hours.

The nifedipine solution kept in daylight for five days was completely decomposed.

On the contrary, the nitrendipine solution kept in sunlight for one day did not show any significant decomposition.



4. NMR - method

The change in the structure due to the photodecomposition of nifedipine was studied by NMR - method, $CDCl_3$ medium, at 400 MHz.

The basic resonance signs of the protons in the original structure of nifedipine are to be found in the following ppm values:

- a) CH_3 groups in positions 2 and 6 on DHP - cycle 2.35 ppm;
- b) CH_3 groups in ester - bonds in position 3 and 5 on DHP - cycle 3.59 ppm;
- c) H in position 4 on DHP - cycle 5.73 ppm;
- d) hydrogens on the aromatic ring 7.2-7.7 ppm.

When the solution was kept in sunlight for 15 days - for full transformation - four decomposition products may be identified:

- doublet at 6.55 ppm shows that the original substituent of the aromatic ring was changed (see formation of nitroso-group);
- simultaneously it could be seen that because of the aromatization of the DHP - cycle, the disappearance of the 5.73 ppm value peak is characteristic of H in position 4;

- the estimation of NMR-spectrum indicates other transformation too: such as the hydrolysis of the ester-group, as well as perhaps the oxidation of the CH_3 group in position 2 and 6, respectively (V).

Bibliography

1. *Akimoto K et al*: A new approach to evaluating photo-stability of nifedipine and its derivatives in solution by actinometry. *Chem. Pharm. Bull.* 1988, *36*, 1483-1490;
2. *Al-Turk W. A. et al*: Some factors affecting the photodecomposition of nifedipine. *Internat. J. Pharm.* 1988, *41*, 227-230;
3. *Al-Turk W. A. et al*: Analytical study of nifedipine and its photo-oxidized form. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 1989, *15*, 223-233;
4. *Dokladalova J. et al*: Occurrence and measurement of nifedipine and its nitropyridine derivative in human blood plasma. *J. Chromatog.* 1982, *231*, 451-458;
5. *Eiden F., Braatz-Gereske Karin*: Beitrag zur Analyse von Calcium-Antagonisten. II. Nifedipin. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1983, *42*, 2003-2009;
6. *Gyéresi A., Judith Hohmann, Dombi Gy.*: Kalcium-antagonista 1, 4DHP-származékok fotobomlásának összehasonlító vizsgálata. 3rd Meeting of Physicians and of Biomedical Researchers. Budapest, 1992, Vol. abstracts No. 102;
7. *Herrmann R.*: Automatische HPLC - Methode zur Bestimmung von Nifedipin aus Human-Plasma. *Pharm. Ztg.* 1985, *130*, 2626-2628;
8. *Kleinbloesem C. H., Van Harten J.*: Liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma and of its main metabolite in urine. *J. Chromatog.* 1984, *308*, 209-216;
9. *Majeed I. A. et al*: Spectrophotometric study of the photodecomposition kinetics of nifedipine. *J. Pharm. Pharmacol.* 1987, *39*, 1044-1046;
10. *Matsuura I., Imaizumi M., Sugiyama M.*: Method of kinetic analysis of photodegradation: Nifedipine in solutions. *Chem. Pharm. Bull.* 1990, *38*, 1692-1696;
11. *Fietta P., Rava A., Biondi P.*: High performance liquid chromatography of nifedipine, its metabolites and photochemical degradation products. *J. Chromatog.* 1981, *210*, 516-521;
12. *Poetter H., Huelm M.*: Assay of nifedipine and its by- and degradation products in the drug substance and dragees by liquid chromatography on formamide-saturated silica-gel columns. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1988, *6*, 115-119;
13. *Sheridan M. E., Clarke G. S., Robinson M. L.*: Analysis of nifedipine in serum using solid-phase extraction and liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1989, *7*, 519-522;
14. *Thoma K., Klimek R.*: Untersuchungen zur Photoinstabilität von Nifedipin. 1 Mitt.: Zersetzungskinetik und Reaktionsmechanismus. *Pharm. Ind.* 1985, *47*, 207-215;
15. *Thoma K., Klimek R.*: -idem. 2 Mitt.: Einfluss von Milieubedingungen. *Pharm. Ind.* 1985, *47*, 319-327;
16. *Thoma K., Klimek R.*: -idem. 3 Mitt.: Photoinstabilität und Stabilisierung von Nifedipin in Arzneizubereitungen. *Pharm. Ind.* 1991, *53*, 388-396;
17. *Tömpe P., Halbauer né Nagy Ágnes*: A nifedipin elektroanalitikája. *Acta Pharm. Hung.* 1990, *60*, 130-142;
18. XXX: The United States Pharmacopoeia (USP) XXI. 1985, 733-743;
19. XXX: Comprehensive Medicinal Chemistry. Pergamon Press, Oxford, 1990, vol. 3, 1070-1085.

Summary

COMPARATIVE STUDY ON THE PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE AND NITRENDIPINE

Á. Györesi, Judith Hohmann, Gy. Dombi

By chromatographic (TLC, HPLC), UV-spectrophotometric and NMR methods we have studied the photostability of the calcium-antagonists: nifedipine and nitrendipine.

The 0.1% (acetonitrile - water 7:3) solutions of the compounds studied were exposed to sunlight and UV - radiation (254 and 366 nm). The effect of the length of time of light action, as well as of the distance from the light-source upon the intensity of decomposition was also followed up. We found that decomposition took place most rapidly at 366 nm (in 2 hours in case of nifedipine), and it was increasing on approaching the light-source. The following processes were pointed out: intramolecular redox-reaction, formation of nitroso- and nitropyridine derivatives, hydrolysis of ester-bonds. The solution exposed to sunlight underwent complete decomposition in 5 days. The NMR analysis showed 4 main derivatives of decomposition. Besides the above processes, the oxidation of methyl group should be taken into consideration, too.

The chromatograms recorded in our HPLC examinations (Waters Millipore apparatus: μ -Bondapak column C 18 RP-18, eluent acetonitrile-water 7:3, UV-254 nm detector) showed rather well separated peaks in case of nifedipine (RT = 5.20 min) and nitrendipine (RT=6.30 min). The derivatives of decomposition were also identified.

Studying the stability of the active principle nitrendipine of "Baypress" tablets, we pointed out that it was much more resistant to light action.



**SINDROM DE LOB MEDIU BROCK PRIN ADENOM
BRONȘIC JACKSON**A. Bopianu, G. Simu, T. Georgescu, **Z. Naftali**, S. CotoiClinica Chirurgică nr. 2
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cazul pe care-l prezentăm comportă interes prin raritatea sa. Tumoarea localizată în bronșia lobului mediu, eventualitate care survine abia într-un procent de oca 5% a cazurilor de adenom Jackson, a fost o tumoare carcinoidă, care la rîndul ei reprezintă abia 1-2% din totalul tumorilor bronhopulmonare. Adenomul bronșiei lobare medii a produs în cazul nostru un sindrom de lob mediu Brock - apanajul de obicei al proceselor inflamatorii, mai ales specifice - care survine rar în cancerle bronhopulmonare și numai în mod excepțional în urma adenoamelor Jackson.

Bolnava O.V., de 55 de ani a fost transferată în Clinica Chirurgică nr. 2 la data de 24 V 1985 cu diagnosticul de tumoare bronhopulmonară dreaptă, cu atelectazia lobului mediu. Boala a început numai cu 3 săptămîni în urmă, cu tuse rebelă și expectorație mucopurulentă abundentă (220 ml/24 de ore), conținînd striuri sangvinolente, acompaniate de junghi toracic drept, dispnee și scădere ponderală de 6 kg. În treimea inferioară a cîmpului pulmonar drept se percepe o submatitate cu murmur vezicular diminuat. Examenul radiologic pulmonar evidențiază o opacitate retractilă de o densitate slabă și limite flou pe radiografia de față (fig.nr.1). Pe radiografia profil drept opacitatea este densă, de formă lanceolată cu limite nete, dar cu bronhogramă aeriană (fig. nr.2). Examinările de laborator nu prezintă nimic deosebit în afară de VSH foarte mult crescut (90/143 mm). Probele respiratorii sînt mult diminuate (CV 72%; VEMS 65%; VEMS/CV 76,9%). Bronhosopia pune în evidență în lumenul bronșiei lobare inferioare drepte o tumoare sferică cu suprafața netedă, de culoare roz, care stenozează lumenul bronșiei la o treime și obstruează complet orificiul bronșiei lobare medii. Biopsia este interpretată ca un adenocarcinom papilar C 5. După un tratament cu antibiotice, antiinflamatorii și Cortizon, expectorația sangvinolentă scade sub 40 ml/24 ore ameliorîndu-se dispneea și starea generală a bolnavei. La data de 14 VI 1985 se intervine printr-o toracotomie posterolaterală dreaptă prin spațiul VI intercostal și în lumenul bronșiei lobare medii (lobul mediu fiind atelectizat) se găsește o tumoare dură, bine circumscrisă de aproximativ 25/15 mm, mucoasa bronșică fiind normală. Menționăm că absența scizurii mici a impus o lobectomie medie după procedeul "venă primă". După secțiunea bronșiei lobare medii se constată că tumoarea burjonantă cu punctul de plecare din această bronșie nu infiltrază în bronșia intermediară, ci numai prolabează în lumenul ei pe o distanță de

25 mm. După secționarea bronșiei lobare medii fragmentul prolabat în bronșia intermediară spre cea inferioară este extras prin aspirație. Se reface peretele toracic cu instituirea unui dublu drenaj aspirativ Mathey-Evrest. Examenul histopatologic arată că este vorba de o tumoră carcinoidă. Evoluția postoperatorie este favorabilă, dispneea și expectorația dispar, iar capacitatea vitală crește cu 370 cm³, ceea ce în procente corespunde unui cistig de 13%, datorită recuperării lobului inferior drept. După 40 de zile de la operație bolnava părăsește clinica în stare vindecată. Bolnava este în viață, complet restabilită, și-a reluat activitatea; este controlată radiologic la șase luni, fără semne de recidivă.

Discuții

Adenomul bronșic este tumoră bronșică epitelială cea mai des întâlnită, care survine cu aceeași frecvență la ambele sexe, având vârsta medie de 45 de ani.

Tumoră poate fi localizată în oricare parte a arborelui bronșic de la trahee până la bronșiile segmentare, existând și forme multicentrice sau bilaterale. Situată în lumenul bronșic tumoră cu aspect polipoid, este pediculată sau are o bază de implantare mai largă, acoperită de un epiteliu fără necroza suprafeței. Culoarea este mai mult sau mai puțin roșiatică după gradul ei de vascularizație. Se dezvoltă în același timp în trei direcții: înspre lumenul bronșic, în grosimea peretelui bronșic și spre parenchimul pulmonar, realizând forme în "iceberg". Histopatologic poate fi un cilindrom (15%), sau mai frecvent o tumoră carcinoidă (85%), care însă numai rareori produce un sindrom carcinoid. Ambele forme histologice, care uneori se intrică între ele posedă o capacitate pronunțată de malignizare, care survine de obicei după o evoluție lungă, de ani de zile. În formele în "iceberg" invazia malignă a parenchimului pulmonar poate surveni chiar pe lângă o mucoasă bronșică indemă.

Evoluția "sindromului de adenom bronșic" este lungă, uneori până la 10 ani. La început se manifestă cu spute hemoptoice repetate sau chiar cu hemoptizii care survin la intervale variate. Mai târziu apar atelectazii pasagere și bronhopneumonii recidivante datorită obstrucției pasagere a bronșiei interesate și a secrețiilor care stagnează. Urmează perioada complicațiilor grave, ca pneumonita cronică și supurația pulmonară, datorită obstrucției totale a bronșiei. De obicei și malignizarea se produce în această perioadă, fără ca aceasta să fie exclusă în fazele mai precoce.

Diagnosticul este posibil prin examen bronhoscopic și biopsie. Mai târziu este utilă tomografia. În faza obstrucției totale bronhoscopia vizualizează numai polul proximal al tumorii, biopsia cu rezultat negativ nefiind concludentă în aceste cazuri.

Tratamentul este chirurgical și precoce, urmat eventual de radioterapie, majoritatea tumorilor fiind radiosensibile.

Extirparea prin bronhoscop a adenomului intrabronșic, practică mai de mult, nu este indicată din cauza recidivelor frecvente (10%).

Azi se preconizează o chirurgie de exereză, tipul intervenției fiind determinat de localizarea tumorii și de rezultatul examenului histopatologic extemporaneu. Se pot efectua rezecții pulmonare atipice, lobectomii, bilobectomii sau pneumonectomii, iar în cazul benignității confirmate rezecțiobronhoanastomoză.

A. BOȚIANU ȘI COLAB.: SINDROM DE LOB MERIU BROCK PRIN ADENOM
BRONȘIC JACKSON



Fig. nr. 2

Am prezentat cazul nostru pe de o parte din cauza rarității unei tumoare carcinoidă cu sediul de implantare în bronșia lobului mediu, cu fenomene morbide foarte recente, care au produs un sindrom de lob mediu Brock neobișnuit în procesele tumorale benigne. Faptul că adenomul pornit din bronșia lobului mediu a prolăpat în bronșia intermediară și inferioară dreptă ar fi dus la o greșală de diagnostic cu implicații terapeutice serioase, căci adenomul cu punct de plecare din bronșia intermediară ar fi necesitat o bilobectomie medioinferioară dreptă sau în cazul celui mai favorabil excreza lobului mediu sau a celui inferior urmată de bronhoplastie.

Bibliografie

1. *Anastasau C.*: Tratat de medicină internă, Vol. I, Ed. Med. București, 1983, 637-638.
2. *Barcan F.*: Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracice. Ed. Med. București, 1981, 157-158.
3. *Bruckner I., Anastasau C.*: Pneumologie, Ed. Med. București, 1981, 589-590.
4. *Cărpinișan C., Stan A.*: Patologia chirurgicală a toracelui, Ed. Med. București, 1971, 407-408.
5. *Chircușă I.*: Enciclopedia oncologică, Vol. 14, Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin, Cluj-Napoca, 1984, 41, 483.
6. *Chrétien J.*: Pneumologie, Masson, Paris, 1976, 141-155.
7. *Coman C.*: Tehnici de chirurgie toracică, Vol. I, Ed. Med. București, 1979, 179-183.
8. *Derra E.*: Handbuch der Thoraxchirurgie, Vol. III, Springer-Verlag, Göttingen, 1958, 530-549, 606-608.
9. *Endrei E.*: Radiological Diagnosis of Chest Diseases, University Institute of Medical Radiology, Basel, 1979, 37-97.
10. *Fishmann A. P.*: Pulmonary Diseases and Disorders, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1981, 1437-1453.
11. *Grolleau J-Y., Hardy M.*: Tumeurs carcinoides à double localisation iléale et bronchique (à propos d'un cas). J. Chir. T. 1972, 104, 413-424.
12. *Guillermard J.*: L'apport de la bronchoscopie dans les hémoptysies sans cause apparente. Poumon Coeur J. (1971), 27, 481-493.
13. *Iliescu O. T.*: Excreza pulmonară în tratamentul tuberculozilor, Ed. Med. București, 1958, 83-84.
14. *Lemoine J. M.*: Bronchoscopie clinique, 120-122, Editions Piccin, Paris, 1983, 50, 57.
15. *Meffert W., Lindskog G. E.*: Bronchial adenoma. J. Thor. and Cardiovascular Surg. 1970, 5, 588-602.
16. *Petrovsky B. V.*: Atlas of Thoracic Surgery, The C. V. Mosby Company, Toronto, 1979, Vol. I, 122-124.
17. *Schandig A.*: Gutartige Bronchial und Lungengegeschwülste, Der Chirurg, 1970, 41, 294-301.
18. *Viard H., Michiels R., Bastien H.*: Les tumeurs carcinoides à localisation Bronchique (à propos de quatre observations), Lyon Chir. J. 1972, 68, 94-99.

P III 696



**REVISTA DE MEDICINA
SI FARMACIE
ORVOSI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
SZEMLE**





U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 8 6 1 2 *

Biblioteca Centrală

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef: prof. dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți: prof. dr. George Simu
prof. dr. Fazakas Béla
Secretar de redacție: Szilágyi Ludovic

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÎRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Tîrgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, tel: 15551, fax: 30804

1992, vol. 38

Nr.2

IULIE-DECEMBRIE

SUMAR

INFORMATICĂ MEDICALĂ

- I. Pascu*: Informație, informatică, computerizare 5
- A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu*: Program informatic Warburg 99.
Nota II 7
- S. Bologa, G.P. Suciu, Luminița Blaga*: Studiul retrospectiv al cancerului
tiroidian din județul Cluj (prezentare și calcul cu ajutorul pachetelor
de programe EPIINFO, dBASE 111+, FoxBase) 16
- G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira*: Model complex de
analiză biostatistică și epidemiologică aplicabil în studiul bolilor
profesionale, cardiovasculare în cancer 23
- Flora Grigorescu, Iuliana Ștefănescu, F. Demian, I. Pascu*: Rolul și locul
unei biblioteci computerizate în cercetarea și învățămîntul medical . . 28

REFERATE GENERALE

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea*: Profilaxia otitelor medii
acute catarale și supurative 32
- C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica*: Chisturile
maxilare 39
- Lia Georgescu*: Actualități în diagnosticul și tratamentul componentei
fibromialgice din bolile reumatologice 48

STUDII CLINICE

- S. Bologa, F.A. Nicula, E. Neagoe*: Tratamentul chirurgical actual al cancerului
de tiroidă 54

• <i>C. Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racoș, Maria Florișteanu:</i> Cu privire la dezvoltarea neuropsihică a unor copii supuși în perioada de sugărilor unui tratament intensiv pentru boli infecțioase foarte severe . . .	60
• <i>R. Boja, D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, I. Negruș, C. Cantăr, L. Schwartz:</i> Emergency percutaneous nephrostomy in the septic kidney	64
<i>G. Oltean:</i> Perturbări ale hemostazei în ciroza hepatică	68

STUDII EXPERIMENTALE

<i>Gh. Feszt, Romanța Lupșa, Enikő Ráduly:</i> Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide	74
<i>M. Olariu, M. Péter, Marcela Ardelean:</i> Biostimulator cu laser He-Ne . . .	80

PERFEȚIONARE

<i>Monica Sabău:</i> Declarația de la Edinburgh mereu actuală pentru învățămîntul medical	84
---	----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>L. Ieremia, I. Maștei, S. Popșor:</i> Concepția noastră asupra rolului ocluziei traumatogene în generarea cracamentelor reciproce ale articulației temporo-mandibulare în cadrul disfuncției menisco-condiliene . . .	88
<i>Sorina Horga:</i> Opinii referitoare la etiopatogenia bruxismului	92

PROBLEME DE FARMACIE

<i>I. Fúzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei:</i> Cercetări în vederea obținerii unor produse farmaceutice din specii de Sphagnum pentru tratamentul arsurilor. Nota I	97
<i>Tőkés B., Ferencz L.:</i> Az alumínium közvetett polarográfiás meghatározása	104
<i>Adriana Popovici, I. Szász:</i> Muco-adhesive haemostatic gel with polyuronides for endonasal administration	108

CAZUISTICĂ

<i>D. Dobreanu, L. Rad, Aurelia Căușe, S. Cotoi:</i> Probleme terapeutice la un caz de diabet zaharat instabil	111
--	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TÎRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Tîrgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, tel: 15551, fax: 30804
România

1992, vol. 38

Nr.2

JULY-DECEMBER

SUMMARY

MEDICAL INFORMATICS

- I. Pascu*: Information, informatics, computerization 5
A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu: Information program Warburg 99.
Note II 7
S. Bologa, G.P. Suciu, Luminița Blaga: Retrospective study on thyroid
cancer in the county of Cluj (Presentation and calculation by means
of packets of EPIINFO, dBASE 111+ and FoxBase programs) . . . 16
G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira: A complex model
of biostatistical and epidemiological analysis applicable in studying
occupational, cardiovascular diseases and cancer 23
Flora Grigorescu, Iuliana Ștefănescu, F. Demian, I. Pascu: Role and place
of computerized library in research and medical training 28

COMPREHENSIVE REPORTS

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea*: Prophylaxis of acute ca-
tarrhal and suppurative otitis media 32
C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica: Maxillary
cysts 39
Lia Georgescu: Current problems in the diagnosis and treatment of fib-
romyalgic structure in rheumatological diseases 48

CLINICAL STUDIES

- S. Bologa, F.A.Nicula, E.Neago*: Present-day surgical treatment of thy-
roid cancer 54

<i>C. Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racoș, Maria Florișteanu</i> : On the neuropsychic development of certain children having undergone intensive therapy for very severe infectious diseases during the suckling period	60
<i>R. Boja, D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, I. Negruș, C. Cantâr, L. Schwartz</i> : Emergency percutaneous nephrostomy in the septic kidney	64
<i>G. Oltean</i> : Disorders of haemostasis in hepatic cirrhosis	68

EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Gh. Feszt, Romanța Lușșa, Enikő Ráduly</i> : Influence of certain calcium antagonists on the antinociceptive effect of some opiates	74
<i>M. Olariu, M. Péter, Marcela Ardelean</i> : He-Ne Laser biostimulation	80

POSTGRADUATE COURSES

<i>Monica Sabău</i> : The Edinburgh Declaration - always timely in medical training	84
---	----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>L. Ieremia, I. Maftai, S. Popșor</i> : Our concept concerning the role of traumatic occlusion in generating reciprocal cracking sounds of the temporo-mandibular joint in menisco-condylar dysfunction . . .	88
<i>Sorina Horga</i> : Views on the etiopathogeny of bruxism	92

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>I. Fülzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei</i> : Researches with a view to obtain certain pharmaceutical products from species of Sphagnum in treating burns. Note 1	97
<i>B. Tökés, L. Ferencz</i> : Indirect polarographic determination of aluminium	104
<i>Adriana Popovici, I. Szász</i> : Muco-adhesive haemostatic gel with polyuronides for endonasal administration	108

CASUISTICS

<i>D. Dobreanu, L. Rad, Aurelia Ciupe, S. Cotoi</i> : Therapeutical issues in a case of unstable diabetes mellitus	111
--	-----

INFORMATICĂ MEDICALĂ

INFORMAȚIE, INFORMATICĂ, COMPUTERIZARE

I. Pascu

Clinica de Neurologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

*"SAPIENS NIHIL AFFIRMAT
QUOD NON PROBAT"*

În ultimele decenii am asistat la o surprinzătoare evoluție a științelor. Matematica, de exemplu, a irumput din tiparele ei rigide și creîndu-și direcții noi de logică, a devenit mai accesibilă celorlalte științe, în special biologiei medicale. Pe de altă parte, științele naturii, aparent rău delimitate, au căpătat contururi mai precise, o dată cu noile lor achiziții. Astfel, inevitabilul s-a produs, și grupul științelor exacte s-a apropiat pînă la intersecție cu grupul științelor biologice. S-a deschis perspectiva pătrunderii în tainele naturii, nu pe căi ocolite și speculative, ci direct și precis. Deducția de ieri este astăzi înlocuită cu determinismul concret și logic.

Informația (INFT) este un concept major al secolului XX și, totodată o premisă substanțială pentru mileniul III. INFT s-a deschis în chip nedefinit tuturor științelor, inclusiv biologiei și medicinei. INFT constituie o deschidere gnoseologică fundamentală. În opinia lui *Wiener* (1961) INFT este "o măsură a omului". Homo informaticus este un demiurg ce recepționează și stochează informațiile, apoi le ordonează sistematic. În acest fel, omul reușește să treacă de la universul de informații la universul informațional. Omul este modelat de propria sa creație, anume de universul său informațional (*Stassel și Ogodescu*, 1978). Realitatea ca atare, nu este sursă a informației, însă este convertibilă în informație, putînd fi astfel tratată informațional. INFT este rezultat al atitudinii umane creatoare, și în același timp, un rod al creației. INFT poate fi considerată ca o imagine umană a ordinii universului. Universul informațional poate fi considerat activatorul endogenului. INFT reprezintă o entitate a cărei condiție minimă este aceea de a fi structurabilă. După *Drăgănescu* (1987), INFT este în primul rînd sens, iar acesta este un proces fenomenologic în informaterie, prin urmare, în materie. În plan biologic INFT asigură reproducerea, însă nu creează. La nivelul sistemului nervos, INFT este fapt cibernetic

(neurocibernetică), deci replicată prin buclele de tip "feed-back", iar gândirea este un proces informațional-fenomenologic (Nicolau și Băldăceanu, 1967; Katz, 1977).

Prin informatică (INFC), Drăgănescu (1987, 1990) înțelege tehnologia informației, la care se adaugă, în mod organic, comportamentul automat al informației din natură (organismele vii și profunzimile materiei) și din societate. Prin excelență evoluție, INFC a trecut prin mai multe etape și, cu siguranță, metamorfoza ei nu se oprește: a) INFC clasică, corespunzătoare informației sintetice, cu programe algoritmice; b) INFC contemporană cu inteligență artificială, corespunzătoare informației cu semnificație formată, bazată pe sisteme expert (acestea pot fi considerate programe, deci programe cu inteligență); c) INFC de viitor va manipula informația fenomenologică din profunzimea materiei și nu poate fi decit consecința unei revoluții în știință, probabil cu efecte antientropice.

INFC a devenit știință de sine stătătoare. Unul din produsele sale cele mai importante este *cibernetica*. Definind-o, putem spune că este știința care studiază principiile și legile comune ale funcționării sistemelor de legături, comandă și control în mașini și organismele vii. Se pare că, un pas hotărîtor în evoluția INFC nu poate fi făcut fără a înțelege cibernetic procesele cerebrale (neurocibernetica).

INFC a cîștigat evident teren în medicină și învățămînt. Astfel, INFC medicală și-a găsit deja o largă și utilă aplicare, ea fiind de gestiune, de proces, de decizie, de laborator etc. Relația medic-informatician trebuie să se stabilească de așa menieră încît să se interfereze de mai multe ori în eliberarea programelor. În faza de aplicare, interesul medicului trebuie să fie mai mare decît al informaticianului.

Computerizarea (COM), ca element final, aplicativ al informaticii, se regăsește din ce în ce mai frecvent în practica, cercetarea și învățămîntul medical.

A doua revoluție industrială și științifică, bazată pe computerizare, va duce la o lume nu lipsită de standarde, dar mult mai flexibilă și în primul rînd cu o tehnologie adaptabilă la individ și nu invers" (Drăgănescu, 1987).

În domeniul aparatului medical de explorare a corpului uman, cele mai spectaculoase rezultate au fost obținute prin computerizarea datelor referitoare la imagini și date din corpul uman: tomografia axială computerizată, rezonanța magnetică nucleară, tomografia cu emisie de pozitroni, ecografia, potențialele evocate, electroencefalografia și electroneurografia computerizată etc. COM deține rolul primordial în protezele și organele artificiale (inima, membre etc.). Aparatura medicală computerizată a atins cote neimaginabile în urmă cu cîțiva ani. INFC medicală de laborator a ajuns în faza de creare a modelelor de virusuri și vaccinuri antivirale. Sistemele expert din domeniile diagnosticului medical, ingineriei genetice și biochimiei medicale vor ocupa un loc din ce în ce mai important în practica și cercetarea medicală. Un asemenea sistem, dialoghează cu medicul în toate problemele profesionale și este permanent perfectibil. Alte direcții de aplicare a COM în medicină sînt în curs

de dezvoltare și, schimbările majore la care mai asistăm , pun bazele medicinei viitoare. În acest context, trebuie privit și învățământul medical, care prin baza de date, prin testele de examinare și prin sistemele expert vor asigura asimilarea mai eficientă a tot ceea ce se impune în transmiterea de la dascăl la elev. Nu trebuie să uităm însă, că medicina este și "artă" și că acest important aspect nu se poate realiza decit prin relația directă profesor-student-holnav.

În final, un cuvînt despre etica cercetării. Chiar în condiții de computerizare, introducerea datelor eronate duce la rezultate catastrofale. Și din acest motiv, cercetătorul trebuie să fie un "Sisif" fericit și nu un "Zeu" mitoman.

kw: information, informatics; computerization.

Bibliografie

1. Drăgănescu M.: Informatica și societatea. Ed. Politică. București, 1987;
2. Dragomirescu N.: Informația materiei. Ed. Academiei Române, București, 1990;
3. Katz E.: Creier uman și creier artificial. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1977;
4. Nicolau E., Bălăceanu C.: Elemente de neurocibernetică. Ed. Științifică București, 1967;
5. Stossel S., Ogorescu D.S.: Omul și universul informațional. Ed. Facta, Timișoara, 1978;
6. Wiener N.: Cybernetics or control and Communication in the Animal and the Machine. M.I.T. Press and John Wiley & Sons, New York, London, 1961.

PROGRAM INFORMATIC WARBURG 99

Nota II

A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu

Disciplina de fiziopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Progresele rapide în hardware și software au implementat definitiv informatica în domeniul științelor fundamentale sau aplicative, astfel încît medicina (experimentală sau clinică) nu se poate sustrage facilităților oferite de o tehnologie de vîrf (1,3,4,5,6,7,8,9,10).

În nota I a acestui articol (2) ne-am referit la studiul dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro, am expus motivele care ne-au determinat să elaborăm un program informatic care să ne permită prelucrarea computerizată a datelor experimentale, am prezentat tehnica de calcul, un eșantion din listing și comentariul aferent.

În nota de față, finală, vom expune în continuare secvențele mai importante ale produsului program WARBURG 99, publicind un comentariu succint al listingului care stă la dispoziția cercetătorilor interesați.

Comentariu

Am arătat anterior (2) că microcalculatorul afișează: "Calculez", executând instrucțiunile de la liniile de program 410-590, după care pe display apare meniul "Date inițiale". Tastind "2" putem revedea datele experimentale introduse în computer (T, K, C, valorile referință și valorile probă), după care, cu orice tastă, revenim la meniul "Date inițiale". Tastind "4" se afișează datele primare: valorile-referință E citite pe termobarometru, diferența ΔE dintre două citiri succesive, valorile-probă notate cu P citite pe manometrul Warburg conectat la suspensia de limfocite, diferența ΔP dintre două citiri succesive ale consumului de oxigen, diferența $\Delta P - \Delta E$ și $\Sigma(\Delta P - \Delta E)$.

În continuare, obținem (cu orice tastă) 3 tabele: "Consumul discret de oxigen", "Consumul adițional de oxigen" și "Consumul de oxigen pe oră" după care ne reintoarcem la "Date inițiale". Consumurile discret și adițional de oxigen sînt exprimate în $\mu\text{l O}_2 \cdot 10^{-7}$ pe celulă și interval de timp T, respectiv pe celulă și minut, atît pentru consumul discret cit și pentru cel adițional.

Tastind "5" ("Salvare/Citire date"), putem salva (cu tasta "2") aceste tabele pe casetă sau disc pentru fiecare animal din lotul martor sau experimental. În aceeași manieră putem citi (cu tasta "1") datele salvate, după care cu tasta "M" ne reintoarcem la meniul anterior (în acest caz, meniul "Date inițiale").

Tastind din nou "M" revenim în meniul principal de unde după dorință putem avea acces la "Programul grafic", "Testul "t" Student", "Coeficientul de variație" și "Tabel sinoptic".

Programul grafic pe care îl accesăm tastind "2", permite transferul de date din tabelul sinoptic (cu tasta "1"), trasarea de grafice (cu tasta "2") sau revenirea la meniul anterior (principal) cu tasta "M". Datele citite de pe casetă sau disc și stocate în tabelul sinoptic sînt transferate în programul grafic. Pentru citirea datelor, avînd pe display meniul principal, tastăm "5" ("Tabel sinoptic") și din nou "5" ("Salvare/Citire TS"), apoi "1" ("Citire date"). Computerul va cere numele fișierului. Fie acesta DFITS6. La întrebarea "Disc (1-8) sau casetă (0) ?", dacă citim, de exemplu, de pe casetă, vom tasta "0" și pe ecran va apărea: "Citesc: *DFITS6".

Caseta cu datele experimentale fiind introdusă în casetofon, vom căuta fișierul DFITS6 și-l vom citi tastind "START" pe claviatura casetofonului.

Pe display va apărea: "Number array: *DFITS6", iar la terminarea citirii se va obține meniul "Salvare/Citire", o subrutină comună pentru meniul "Date inițiale" și "Tabel sinoptic". Fișierele salvate din "Date inițiale" sînt precedate de semnul "+" iar cele salvate din "Tabel sinoptic" de semnul "*". Meniul "Salvare/Citire" are următorul conținut: "Citire date" (tasta "1"), "Salvare date" (tasta "2"), "Catalog disc" (tasta "3") și "Meniul anterior" (tasta "M").

Programul Warburg 99 permite stocarea în "Tabel sinoptic" și în consecință comparația grafică a 40 de loturi experimentale. În exemplul nostru fișierul DFITS6 ocupă în tabelul sinoptic (TS) 6 poziții din cele 40 disponibile, corespunzătoare loturilor de animale codificate cu cifrele 1,2,...6.

Pentru verificarea corectitudinii citirii datelor de pe casetă tastăm "2" (ceea ce corespunde în meniul "Tabel sinoptic" listării datelor din "TS"). Microcalculatorul va întreba: "Ce poziție din TS folosiți?". Tastăm succesiv: 1,2,...6 (urmate evident de ENTER) și pe display vom avea sub formă de tabele datele loturilor 1,2,...6, respectiv pentru fiecare lot în parte consumurile discrete de oxigen G1, G2,...G8, consumurile discrete pe minut SM1, SM2,...SM8, consumurile adiționale de oxigen pe minut F1, F2,...F8 și consumurile de oxigen pe oră: B (prima oră de experiment), D (a doua oră de experiment) și A (consumul mediu pe oră). Datele experimentale ale fiecărui lot pot fi copiate de imprimantă (în cercetările noastre s-a utilizat imprimanta ROBOTRON K 6313).

Datele prelucrate de computer ale celor 6 loturi de șoareci sînt în acest moment în memoria computerului, fiind disponibile pentru reprezentarea grafică. Toate cele 6 loturi ale fișierului DFITS6 pot fi comparate între ele. În acest scop avînd pe display meniul principal, tastăm "2" ("Programul grafic") și apoi "1" ("Transfer date în TS"). Microcalculatorul cere: "Numărul lotului "1" din TS?". Utilizatorul va tasta codul unuia din cele 6 loturi (deci cifra 1,2,3,4,5 sau 6 urmată de ENTER). Computerul ne informează: "Operez transferul", după care cere: "Numărul lotului "2" în TS?". Se va tasta codul lotului "2" care va fi comparat grafic cu primul lot transferat din tabelul sinoptic ca lot "1". Ordinatorul informează din nou: "Operez transferul" după care pe ecran rămîne meniul "Programul grafic". Tastăm "2" ("Trasare grafice") și din nou "2" ("Cu datele existente"), iar la solicitarea opțiunii "1", "2" sau "3" tastăm "2". Se va afișa pe display pe un sistem de coordonate carteziene reprezentarea grafică a consumului discret de oxigen al celor două loturi (fig. nr. 1). Apăsînd oricare tastă urmată de "2" (opțiunea aleasă) vom avea pe ecran succesiv: consumul discret pe minut (fig. nr. 2), consumul de oxigen pe oră (fig. nr. 3), consumul adițional de oxigen (fig. nr. 4), consumul adițional pe minut (fig. nr. 5) și tabelul cu factorii de conversiune (tabelul nr. 1) după care se reintră în meniul "Trasare grafice".

Opțiunile la care ne-am referit ("1", "2", sau "3") permit următoarele facilități: tastînd "1" putem reprezenta grafic utilizînd aceeași legendă pentru două loturi datele experimentale ale unui singur animal din lot; tasta "2" (utilizată mai sus) ne permite să comparăm grafic un lot cu un alt lot (de exemplu lotul martor cu un lot experimental sau două loturi experimentale

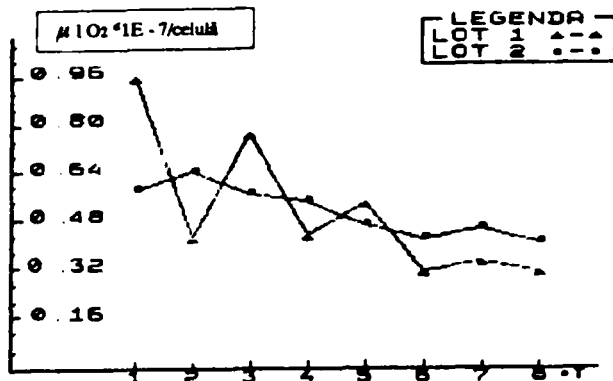


Fig. nr. 1 : Consumul discret de oxigen

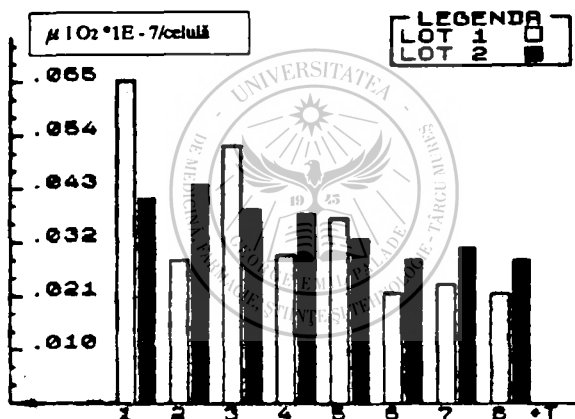


Fig. nr. 2 : Consumul discret pe murul

diferite); tasta "3" asigură în opțiunea cu date variabile compararea datelor de consum ale unui singur animal cu un lot (martor sau experimental) sau ale unui singur animal cu datele unui alt animal de experiență. Tabelul "Factori de conversiune" (tabelul nr. 1) ne permite să urmărim concordanța dintre valorile consumului de oxigen și reprezentarea lor grafică, altfel spus, acuratețea reprezentării grafice a consumului de oxigen.

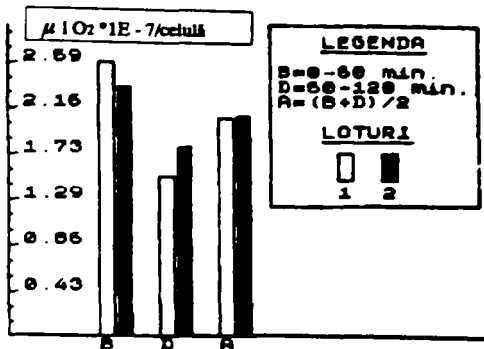


Fig. nr.3: Consumul de oxigen pe oră

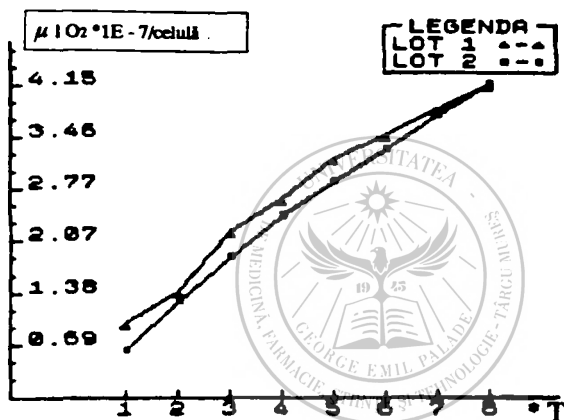


Fig. nr. 4: Consum adițional de oxigen

Dacă se lucrează neglijent în laborator cu metoda Warburg și datele experimentale eronate consemnate în protocolul de experiență se introduc pentru prelucrare și reprezentare grafică în ordinator, computerul ne va avertiza: "Valori incorecte! Nu pot afișa!".

Programul Warburg 99 are inclus în structura sa o secvență (liniile de program 6240-7055) care ne permite să stabilim dacă diferența dintre loturi este semnificativă sau nu, aplicând testul "t" Student. Reprezentăm în fig. nr. 6 o astfel de aplicație.

Pentru ca cititorul avizat să poată verifica cu ușurință acuratețea algoritmului, datele comparate și reprezentate în figură au fost alese intenționat arbitrar. S-au comparat astfel două "loturi" alcătuite din 10 "animale" (valori individuale): lotul martor (M) cu valorile individuale: 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; și lotul experimental (E) cu valorile individuale 2,1; 2,2; 2,3;

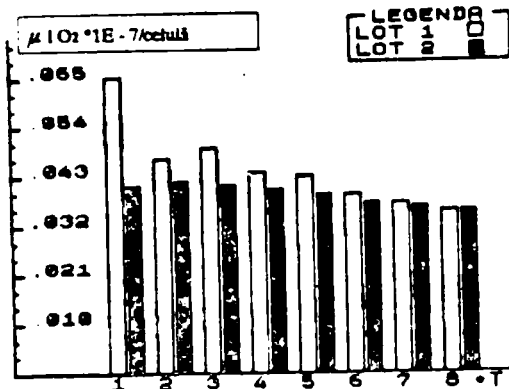


Fig. nr. 5: Consum adițional pe minut

Tabetul nr. 1

FACTORI DE CONVERSIUNE

CONSUM O ₂	OP
G	1/Na - 0007222222
SM	1/Zs - 00045130009
H	1/Us - 010009444
FS	1/Ms - 020001944
	1/Us - 00045130009

PROGRAM GRAFIC

PI 1	N=144/ABS	OX	PY=OX/OP
PI 2	Z=144/ABS	SMX	OX=OP*PY
PI 3	U=144/ABS	MX	OP=OX/PY
PI 4	M=144/ABS	SSX	
PI 5	U=144/ABS	FX	

NOTA

PY=nr de pixeli pe coordonata Y
 corespunzator unui consum OX
 de oxigen
 OX=Consum experimental de oxigen
 OP=Consum de oxigen raportat la
 1 pixel pe coordonata Y

Tabetul nr. 2

COEFICIENTUL DE VARIATIE (CV)

CV ₁	11.30	CV ₂ (10/7) 0.100
CV ₂	6.43	

'C copie imprimantă

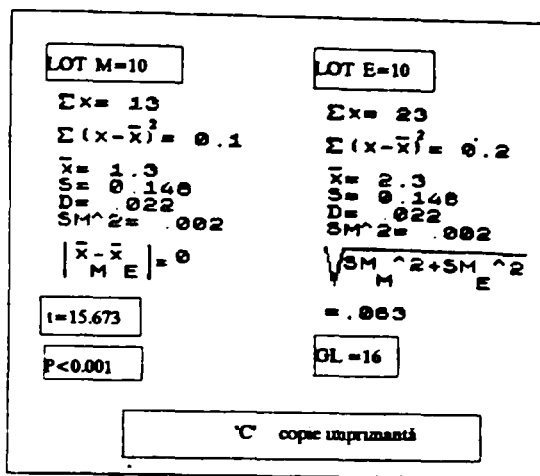


Fig. nr. 6

Tabelul nr. 3

COMPARAREA VALORII INDIVIDUALE (N) CU MEDIA ARITMETICĂ A DISTRIBUTIEI NORMALE (LOT M)	
N	3
LOT M (\bar{x})	1.3
(%)	230.7
OBS	CRESCUT
$X \pm 1.96 \cdot 6$	
° copie imprimantă	

2,4; 2,5; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5. Etapele de calcul precum și valorile numerice GL (grade de libertate), t și p sînt afișate pe display (fig. nr. 6). Găsim că diferența dintre loturi este foarte semnificativă ($p < 0,001$) iar coeficientul de variație (tabelul nr. 2) este 11,38% pentru lotul M (martor) și 6,43% pentru lotul E (experimental).

Dacă vom compara acum o valoare individuală oarecare, să presupunem 3,0, cu media aritmetică a lotului martor M ($\bar{x}=1,3$), microcalculatorul ne va informa că valoarea este "patologică", respectiv semnificativ crescută față de lotul martor cu 230,7% ($p<0,05$).

În programul informatic elaborat de noi, valoarea singulară (3,0) se tratează ca un lot (lotul N) alcătuit din n elemente ale cărui valori individuale sînt obligatoriu egale între ele și respectiv identice cu valoarea cercetată (3,0). Evident, \bar{x} va fi în acest caz tocmai valoarea individuală 3,0 pe care vrem să o comparăm cu media aritmetică ($\bar{x}=1,3$) a distribuției normale (tabelul nr. 3).

Cîteva precizări în legătură cu meniul "Tabel sinoptic". TS ne permite introducerea valorilor individuale ale lotului (tasta "1") și aflarea lui \bar{x} pentru cei 35 parametri de bază ai consumului de oxigen la lotul respectiv, seriile G, SS, F, SM și valorile B, D, A, valori "depozitate" la o anumită poziție dată din TS. Reamintim că programul WARBURG 99 dispune prin matricea elaborată în acest scop cu instrucțiunea DIM de 40 poziții distincte notate cu 1,2,3,...40, corespunzătoare celor 40 de loturi ale căror date experimentale pot fi stocate în memoria microcalculatorului. Programul permite corectarea valorilor dacă din greșeală s-a introdus de la tastatură o valoare eronată și salvarea datelor după eventuala lor corecție pe casetă sau disc. Datele pot fi listate cu tasta "2", modificate cu tasta "3" (modificări în lotul dat, modificări în TS) iar cu tasta "4" avem acces la "Compunere loturi", ceea ce ne permite construirea de loturi din datele de laborator ale fiecărui animal din lot, date salvate prealabil pe casetă sau disc. În acest caz, numele fișierului solicitat de computer devine codul lotului investigat (martor sau experimental).

Acestea sînt, prezentate succint, facilitățile pe care le oferă programul informatic WARBURG 99 în evaluarea dinamicii consumului celular de oxigen in vitro. Menționăm că programul poate fi utilizat de cercetători din variate domenii de activitate medicală (fiziologie, fiziopatologie, biochimie, imunologie, hematologie, oncologie).

Concluzii

1. Pentru studii computerizate al dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro cu metoda Warburg a fost elaborat produsul program WARBURG 99.

2. Oferind disponibilități pentru prelucrarea unui număr mare de date, programul permite pe lângă calculul clasic al consumului de oxigen pe oră, calcularea, reprezentarea grafică, compararea și evaluarea pragului de semnificație pentru următoarele valori: consumul discret de oxigen, consumul de oxigen pe minut, consumul adițional de oxigen, consumul adițional pe minut și consumul de oxigen pe oră în 3 variante (prima oră de experiment, a doua oră de experiment, consumul mediu pe oră).

3. Programul permite salvarea datelor experimentale pe casete magnetice sau disc precum și citirea acestora de pe casetă (disc).

4. **WARBURG 99** face posibilă compararea și reprezentarea grafică a 40 loturi experimentale diferite, stabilirea pragului de semnificație cu testul "t" Student și a coeficientului de variație.

5. Secvența din listingul programului intitulată: "Loturile M și N", permite pentru oricare parametru biologic să se afle dacă valoarea găsită la un subiect este normală, scăzută sau crescută în raport cu lotul martor, corespunzător pragului de semnificație admis ($p < 0,05$).

6. Programul oferă utilizatorului tabelul "Factori de conversiune" cu 11 zecimale, care îi permit să verifice în permanență corectitudinea reprezentării grafice a datelor computerizate.

7. Programul poate fi utilizat de cercetătorii din diverse domenii medicale (patologie experimentală, imunologie, hematologie, oncologie) interesați în studiul in vitro al dinamicii consumului celular de oxigen cu metoda Warburg.

8. Unele secvențe din program (testul "t" Student, coeficientul de variație, compararea valorii individuale cu media aritmetică a distribuției normale) pot fi utilizate ca module independente în domeniile de cercetare cele mai diverse.

Key information; program warburg;

Bibliografie

1. **Bennett J. et al.:** The assessment of a computer administered questionnaire in the differential diagnosis of asthma and chronic airflow limitation. *Br.J.Dis. Chest*, 1988, 82, 268-273;

2. **Cojocaru A., Tocaciu D.C., Șchiopu A.:** Program informatic Warburg 99 *Nota I. Rev. med.* 1991, 37, 43-52;

3. **DeTore A.W.:** Medical Informatics: An Introduction to Computer Technology in Medicine. *Amer.J. Med.* 1988, 85, 399-403;

4. **Kroh H. et al.:** Computer classification of experimental brain tumors in mice. *Exp. Pathol.* 1988, 35, 41-46;

5. **Nichter L.S., Bryant C.A., Edlich R.F.:** Efficacy of Burned Surface Area Estimates Calculated From Charts-The Need for a Computer based Model. *J. Trauma* 1985, 25, 477-481;

6. **Odor J.P.:** Student models in machine-mediated learning. *J.Ment. Def. Res.* 1988, 32, 247-256;

7. **O'Neill H.J. et al.:** A Computerized Classification Technique for Screening for the Presence of Breath Biomarkers in Lung Cancer. *Clin. Chem.* 1988, 33, 1613-1618;

8. **Pringle M.:** Using computers to take patient histories. *BMJ*, 1988, 297, 697-698;

9. **Rizzo G. et al.:** Computer - assisted analysis of fetal behavioural states. *Pren. Diagn.* 1988, 8, 479-484;

10. **Tessler F.N.:** Computer Applications in Radiology Education: A Challenge for the 1990s. *AJR*, 1989, 152, 1169-1172.

A. Cojocaru, D.C. Tocaciu, A. Schiopu

For the computerized study of the dynamics of oxygen consumption of splenic lymphocytes *in vitro* by Warburg method, the program product Warburg 99 has been worked out.

Offering availabilities for processing a large number of data, the program allows, in addition to the classical calculation of oxygen consumption per hour, also the calculation, graphical presentation, comparison and evaluation of the threshold of significance for the following values: discrete oxygen consumption, oxygen consumption per minute, additional oxygen consumption, additional consumption per minute and oxygen consumption per hour in 3 variants /first hour of experiment, second hour of experiment, mean consumption per hour/.

The program makes it possible to save the experimental data on magnetic cassettes or disk, as well as reading them from the cassette/disk.

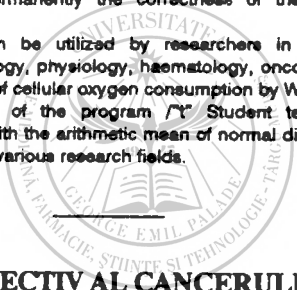
Warburg 99 allows graphic charts and comparison of 40 various experimental groups, the assessment of the threshold of significance by means of "t" Student test and variation coefficient.

The sequence in the listing of the program named: "M and N Groups" makes it possible for any biological parameter to find out if the value found in a subject is normal, decreased or increased as compared with the control group, corresponding to the threshold of significance permissible / $p < 0.05$ /.

The program gives the user the table "Factors of conversion" with 11 decimals, so permitting him to check permanently the correctness of the graphic charts of the computerized data.

The program can be utilized by researchers in various medical fields/ experimental pathology, immunology, physiology, haematology, oncology/, when interested in the study *in vitro* of the dynamics of cellular oxygen consumption by Warburg method.

Some sequences of the program /"t" Student test, variation coefficient, comparison of individual values with the arithmetic mean of normal distribution/ can be utilized as independent modules in many various research fields.



STUDIUL RETROSPECTIV AL CANCERULUI TIROIDIAN DIN JUDEȚUL CLUJ (PREZENTARE ȘI CALCUL CU AJUTORUL PACHETELOR DE PROGRAME EPIINFO, dBASE III+, FoxBase)

S. Bologa, G.P. Sucișu, Luminița Blaga

Institutul Oncologic "Prof. dr. Ion Chiricușă" Cluj-Napoca

Studiul prezent este de tip retrospectiv și cuprinde perioada 1 ian. 1980 - 31 dec. 1991.

În studiu au fost incluși 581 pacienți bolnavi de afecțiuni ale glandei tiroidiene, din care 353 cu cancer tiroidian iar 228 cu tiroidă benignă.

Înregistrarea pacienților s-a făcut în intervalul a 10 ani (1 ian. 1980 - 31 dec. 1989), cu o urmărire maximă de 11,5 ani și minimă de 1,5 ani.

Lotul malign l-am analizat din punctul de vedere al unor factori epidemiologici, cum ar fi mediul geografic, hipertiroidismul, sau prin prisma factorilor de prognostic, ca de exemplu: vîrsta, sexul, stadiul, histologia, tratamentul etc. (4, 9, 12, 2, 3, 6).

Vom prezenta succint unele aspecte descriptive, de analiză univariată pentru a putea cuprinde multitudinea de posibilități oferite de programele calculatorului (1, 4, 5, 6, 8, 12).

Tabelul nr. 1

Număr curent <idnum>

Vîrsta \bar{x} Sex <A> Județ <A>
Stadiu <A> Histologie <A>
Tratament <A>

Status
Sup \bar{x} Int. Lib. \bar{x}
Data internare <mm/dd/yy>

Data resuta <mm/dd/yy>
Data ultim control <mm/dd/yy>
Data deces <mm/dd/yy>

Status post-tratament <A>
Surpriza histologică <Y> Hipertiroidism <Y>
Tireostatice <Y> Metastaze <Y>

Vîrsta medie este de 48 de ani (mediانا coincide cu media), minima fiind de 8 ani, iar maxima de 79 ani.

Lotul studiat conține cazurile județului Cluj, tratate în Institutul Oncologic Cluj (88 pacienți) precum și cazurile apărute în afara institutului, în municipiu, județ sau cele 13 județe arondate.

Repartiția pacienților pe județe este prezentată în tabelul nr. 2, iar în tabelele din tabelul nr. 3 prezentăm repartiția pe sexe și pe 3 grupe de vîrstă: sub 30 ani, 31-45 și peste 45 ani, clasificarea necesară analizei univariante a vîrstei, ca factor prognostic.

Tratamentele aplicate au fost: chirurgical (CH), radioterapie (RT), chimioterapie (CT) sau asociat. Din tabelul nr. 4 se observă ponderea cea mai mare (66%) a tratamentului asociat: chirurgical + radioterapie (2, 3, 6).

— Clasificarea stadială (tabelul nr. 5) a fost posibilă doar pentru 88 de pacienți, adică numai pentru cei tratați în institutul nostru.

Se observă că ponderea cea mai mare o are stadiul I, ceea ce denotă o concluzie simplă: adresabilitatea crescută în municipiul Cluj-Napoca.

Ținînd cont de experiența acumulată de noi și de literatura de specialitate, cancerul tiroidian are o evoluție "à la longue", ceea ce implică o urmărire minimă de 20 de ani. Această concluzie o avem pe baza analizei univariante a unor factori de prognostic, cum ar fi vîrsta, tipul histologic, sexul, stadiul etc. (2, 6, 3), (tabelul nr.6).

Tabelul nr. 2

Județ	Frec.	%	Cum. (%)
AB	33	9.3	9.3
AR	7	2.0	11.3
BC	1	0.3	11.6
BH	24	6.8	18.4
BN	24	6.8	25.2
BV	6	1.7	26.9
BZ	1	0.3	27.2
CJ	97	27.5	54.7
CS	1	0.3	55.0
CT	1	0.3	55.2
CV	1	0.3	55.5
DJ	3	0.8	56.4
GJ	2	0.6	56.9
GL	2	0.6	57.5
HD	29	8.2	65.7
HG	1	0.3	66.0
HR	4	1.1	67.1
IL	1	0.3	67.4
IS	1	0.3	67.7
MH	1	0.3	68.0
MM	32	9.1	77.1
MS	15	4.2	81.3
NT	1	0.3	81.6
OT	1	0.3	81.9
SB	22	6.2	88.1
ȘJ	16	4.5	92.6
SM	16	4.5	97.2
SV	6	1.7	98.9
VL	3	0.8	99.7
VS	1	0.3	100.0
Total:	353	100.0%	

Tabelul nr. 3

GRV	Frec.	%	Cum. (%)
0-10	2	0.6	0.6
11-21	9	2.5	3.1
22-32	39	11.0	14.2
33-43	83	23.5	37.7
44-54	93	26.3	64.0
55-65	88	24.9	89.0
66-76	37	10.5	99.4
77-87	2	0.6	100.0
Total:	353	100.0%	

Repartizarea pe clase de vîrstă

VI	Frec.	%	Cum. %
31-45	107	30.3	30.3
< 30	41	11.6	41.9
> 45	205	58.1	100.0
Total:	353	100.0%	

Repartizarea pe sexe

Sex	Frec.	%	Cum. %
F	270	76.5	76.5
M	83	23.5	100.0
Total:	353	100.0%	

Tabelul nr. 4

Repartizarea pe tratamente

Tratament	Frec.	%	Cum. %
CH	60	17.0	17.0
CH, CT	7	2.0	19.0
CH, CT, RT	1	0.3	19.3
CH, RT	233	66.0	85.3
CH, RT, CT	16	4.5	89.8
CT	6	1.7	91.5
RT	21	5.9	97.5
RT, CT	1	0.3	97.7
RT, CH, CT	1	0.3	98.0
RT, CT	7	2.0	100.0
Total:	353	100.0%	

CH=chirurgical CT = citostatice RT = radioterapie

Tabelul nr. 5
Virsta - stadiu

Stadiu	31-45	< 30	> 45	Total
I	22	5	14	41
II	10	4	9	23
III	2	2	5	9
IV	0	1	14	15
Total:	34	12	42	88

Chi pătrat = 18,87

Grad de libertate = 6

Valoarea lui p = 0,00438626 < - -

Tratament - stadiu

Tratament	I	II	III	IV	Total
CH	2	1	1	1	5
CH, CT	0	0	0	1	1
CH, RT	37	21	5	6	69
CH, RT, CT	2	1	0	2	5
RT	0	0	2	4	6
RT, CT	0	0	1	1	2
Total	41	23	9	15	88

Valoarea probabilă este = < 5. Chi pătrat nu este
valabil

Chi pătrat = 34,28

Grad de libertate = 15

Se observă din figurile nr. 1-2 supraviețuirile actuariale situate la 10 ani la peste 80%, situație care se modifică deja la 20 de ani, la 71%.

Analiza univariată propriu-zisă, compară supraviețuirile actuariale calculate pentru fiecare clasă a factorului de prognostic considerat, prin teste de tip log-rank (4, 8, 9, 10).

Astfel, pentru virstă avem între cele trei clase (fig. nr. 1) o diferență semnificativă de $p=0,049$, adică la limită, care ne indică necesitatea unei urmăriri mai îndelungate și pe un număr mai mare de pacienți. Dacă însă analizăm factorul de sex, nu vom avea un rezultat favorabil la 10 ani, deoarece $p=0,46$, deci o diferență nesemnificativă. Situația se schimbă în cazul stadiului, tipului de tratament sau a tipului histologic, ceea ce implică o considerare a acestor parametri ca factori de prognostic determinanți în orice studiu al cancerului tiroidian.

Tabelul nr. 6

Analiza stratificată inițială

Vârsta - sex cu sau fără surpriză histologică

Surpriza histologică = +

Vârste	Sex		Total
	F	M	
31-45	40	6	46
< 30	13	2	15
> 45	52	16	68
Total:	105	24	129

Chi pătrat = 2,30
 Grad de libertate = 2
 Valoarea lui p = 0,31604289

Surpriza histologică = -

Vârsta	Sex		Total
	F	M	
31-45	48	13	61
< 30	24	2	26
> 45	93	44	137
Total:	165	59	224

Chi pătrat = 7,81
 Grad de libertate = 2
 Valoarea lui p = 0,02012679 < ---

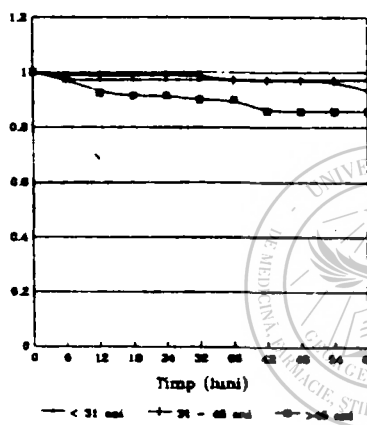


Fig. nr. 1: Supraviețuire actuarială Ty - vîrstă
 Institutul Oncologic Cluj-Napoca

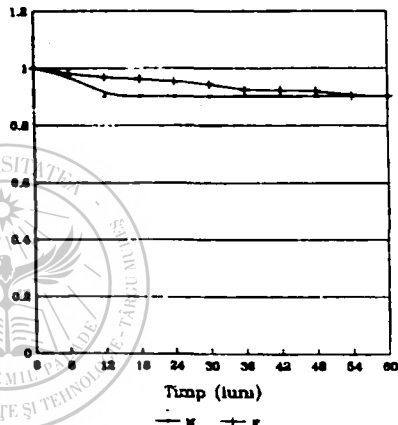


Fig. nr. 2: Supraviețuire actuarială Ty - sex
 Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Aceste concluzii ne îndreaptă spre necesitatea înregistrării pacienților într-un mod rapid, eficace, pentru a putea fi urmăriți în timp îndelungat, fără pierderea informațiilor (5,11,12). Un asemenea sistem de lucru poate fi conceput numai cu ajutorul computerelor ceea ce ne-a determinat să creăm o bază de date specifică localizării cancerului tiroidian cu un pachet minim de programe statistice. Am considerat că din punctul de vedere al adresabilității, cel mai bine ar corespunde pachetele de programe și limbaje de baze de date dBase III+, FoxBase și EPIINFO. Am ales aceste limbaje pentru că au o interfață rapidă de import și export de date cu limbajele BASIC și FORTRAN, care dețin ponderea programelor statistice.

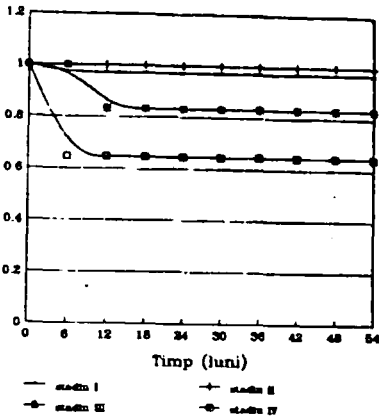


Fig. nr.3: Supravieuire actuarială Ty - stadiu
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

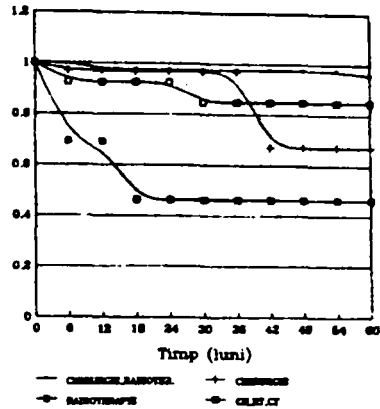


Fig. nr.4: Supravieuire actuarială Ty - trat.
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Metodologia înregistrării pacienților se face pornind cu un meniu realizat în FoxBase, care ne oferă posibilitatea de alegere a variantelor de lucru, cum ar fi: introducere date noi, adăugare date, corespondență pacient, control pacient, fișă rezumativă pacient, raport de parametri ceruți, analiza multivariată și ieșire din program.

Am realizat introducerea datelor și adăugarea de date în EPIINFO cu ajutorul programelor EPED, ENTER și CHECK. Datele sînt înregistrate în fișiere de tip nume fișier REC, convertibile în majoritatea limbajelor și formatelor utilizate în prezent, în care există biblioteci consistente de prelucrări biostatistice.

Modulul corespondență pacient l-am realizat cu ajutorul limbajelor dBASE III+ și FoxBase.

Controlul pacienților este realizat tot în EPIINFO, dar fișă rezumativă este concepută în dBASE III+, cu comenzi de program din FoxBase.

Raportul de parametri selectați apelează fie modulul ANALYSIS din EPIINFO sau un program din FoxBase.

Analiza univariată este realizată în limbajul dBASE III+, FORTRAN și HARVARD GRAPHICS, care au permis realizarea unui pachet minim de analiză biostatistică, cum ar fi: analiza supravieuirii actuariale prin calculul supravieuirii și compararea mai multor clase de factori, cu ajutorul testelor de tip log-rank (de exemplu, pentru compararea a două distribuții de supravieuire am aplicat testul Cox-Mantel)(9, 10, 11).

În ceea ce privește analiza multivariată, aceasta se realizează exclusiv în FORTRAN și unele module în BASIC. Aceste programe sînt specifice în cercetarea cancerului și cuprind un bagaj de cunoștințe biostatistice de nivel

inalt, care încă nu a pătruns la noi în țară din lipsă de specialiști. Totuși, în institutul nostru am realizat câteva analize multivariate, care au suscitât interes și în occident. Bibliografia va fi credem elocventă în acest sens (4, 9, 12).

În prezent, această bază de date a fost și este realizată în Laboratorul de Biostatistică și Epidemiologie al Institutului nostru, în urma unei analize și experiențe de aproape 6 ani.

Trebuie specificat că nu am creat noi dificultăți în completarea suplimentară de formulare anexate foi de observație, datele se culeg direct din foaia de observație clasică, bineînțeles de o asistentă de ocrotire specializată în acest sens (12, 5).

Aceste pachete de programe sînt și vor fi într-o continuă schimbare, care tinde mereu să fie cît mai optimă, deci lucrarea de față este doar o prezentare a ceea ce se poate lucra pe calculator, o sugestie pentru un cititor avizat. Am încercat să apelăm pachete de programe cît mai accesibile tuturor din punctul de vedere al interfeței cu medicii, asistentele, care după cum știm nu au încă o pregătire informatică minimă, aceasta trebuind să o realizăm ad-hoc, fără să complicăm în mod deosebit existența umană (5, 13).

Sperăm că lucrarea și-a atins scopul în sensul de a da naștere unor întrebări pe care le așteptăm.



Bibliografie selectivă

1. *Bradford Hill*: A Short Textbook of Medical Statistics. Holder & Stoughton, Austin, 1980;
2. *Beierwaltes W.H.*, et al.: Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy, *J.Nucl.Med.* 1982, 23, 561;
3. *Bologa S.*: Principiile chirurgiei radicale în cancerul tiroidian. Comunicare la Consfătuirea: Cancerul tiroidian-Iași, 1989;
4. *Breslow N.E., Day N.E.*: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I, II, III, IARC-Lyon, 32, 72, 82;
5. *Buyse M.* et al.: Cancer Clinical Trials. Oxford Medical Publications, 1990;
6. *Cline R.W., Shingleton W.W.*: Long term results in the treatment of carcinoma of the thyroid. *Am.J.Surg.* 1968, 115, 545;
7. *Chiricuță L., Gavrilescu T.*: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin - Cancerul tiroidian. Colecția "Enciclopedia Oncologică" 1982;
8. *Com-Nouque Catherine, Laplanche Agnes*: Exercices corrigés de statistique appliqués à la recherche clinique. Medicine-Sciences-Flammarion, Paris, 1987;
9. *Hill Catherine*, et al.: Analyse statistique des données de survie. Medicine-Sciences-Flammarion, Paris, 1990;

10. *Suciu G.P.*: Studiul cazuisticii oncologice din punctul de vedere al observațiilor cenzurate. CONDINF, Cluj-Napoca, 1988;

11. *Suciu G.P.*: Un model de analiză univariată exemplificat pe o cazuistică de cancer rino-faringian, tratat prin iradiere cu Co, in IOCN. Institutul Oncologic Cluj, 1989;

12. *Suciu G.P.*: The Biostatistics System at the Oncological Institute of Cluj. ESO, Milano, 1990.

RETROSPECTIVE STUDY ON THYROID CANCER IN THE COUNTY OF CLUJ /Presentation and calculation by means of packets of EPIINFO, dBASE 111+ and FoxBase programs/

S. Bologa, G.P.Suciu, Luminița Blaga

This retrospective study includes 581 patients with thyroid gland conditions, 353 of which having thyroid cancer and 228 showing benign thyroid lesions. Their registration was made in an interval of 10 years, the maximum follow-up being 11.5 years and the minimum 1.5 years. The malignant group was being examined as for certain epidemiological /geographical environment, hyperthyroidism/ and prognostic factors /age, sex, stage, histological lesion, treatment/.

The conclusions have underlined the need of registration of the patients in a rapid way in order to follow up the cases for a long time, without losing information. This aim can be achieved by means of program packets and language bases of data such as dBASE 111+, FoxBase and EPIINFO.

kw: endocrine diseases; thyroid cancer; thyroid lesions;



**MODEL COMPLEX DE ANALIZĂ BIOSTATISTICĂ ȘI
EPIDEMIOLOGICĂ APLICABIL ÎN STUDIUL BOLILOR
PROFESIONALE, CARDIOVASCULARE ȘI ÎN CANCER**

G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira

Institutul Oncologic "Prof.dr. Ion Chiricuța" Cluj-Napoca

Statistica matematică este abordată în general din două motive: existența unei variabilități a fenomenelor naturale și respectiv necesitatea luării de decizii asupra comportării fenomenelor. Acestea obligă la o sintetizare a informație despre un anumit fenomen studiat, ceea ce implică și controlul riscului de incorectitudine a informațiilor, asigurat în mod benefic de biomatematician. Mulțimea informațiilor despre fenomenul studiat constituie baza de elaborare și verificare a unor metodologii de decizie în condiții specifice de incertitudine. Statistica a cunoscut o dezvoltare rapidă din a doua jumătate a secolului nostru o dată cu apariția mașinilor de calcul electronic, devenind tot

mai necesară și chiar indispensabilă pentru mulți cercetători din domenii cum ar fi: chimia, fizica, științele economice, informatica, biologia, medicina, științele sociale, lingvistica etc.

Biostatistica este una din ramurile de bază ale biomatematicii, știință aflată la granița a trei domenii fundamentale: matematica, biologia și medicina. Nevoia stringentă de a evalua și prognoștica unele tratamente, unele cercetări de laborator, într-un mod științific și unitar, a impus aplicarea biostatisticii ca o disciplină de bază în cercetarea medicală.

În Institutul Oncologic Cluj a apărut necesitatea de a ordona cercetarea biomatematică ceea ce a dus la crearea unui sistem biostatistic. Structurarea aplicării biostatisticii într-un sistem a fost necesară datorită problemelor foarte diversificate care au apărut, probleme care trebuiau analizate grupat, modular, pentru a obține studii unitare, riguroase, comparabile interlaboratoare sau interinstitute. În fig.nr. 1 se poate observa structurarea modulară cu interfețele posibile. Analiza biostatistică se desfășoară pe trei direcții fundamentale: cercetarea studiilor clinice, cercetarea fundamentală a datelor de laborator și cercetarea epidemiologică. Interdependența lor este prezentată în structura dinamică din fig.nr 2.

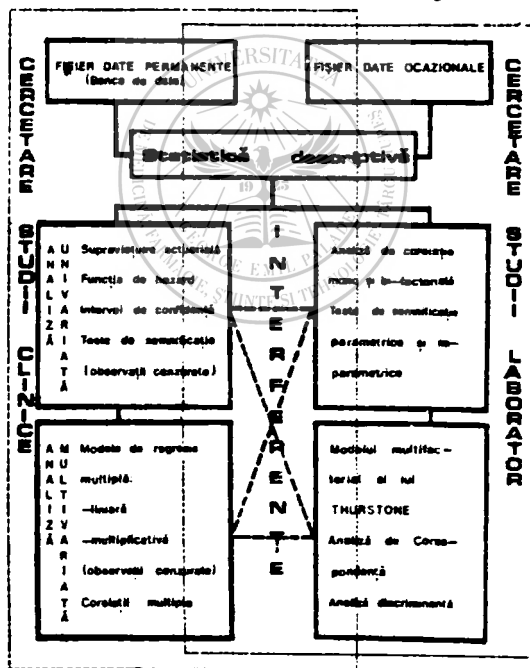


Fig. nr. 1

În general, problemele specifice unui Laborator de Biomatematică și Epidemiologie le-am sintetizat pe trei domenii astfel:

STRUCTURA DINAMICĂ a SISTEMULUI BIOSTATISTIC din LOC-N.

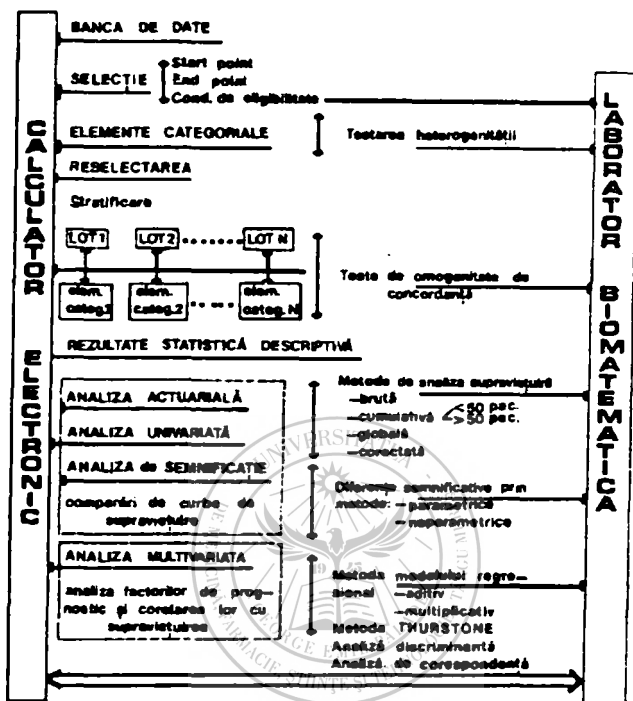


Fig.nr.2

1. Cercetarea epidemiologică - calcul prevalența, incidența, specificitate, statistici descriptive etc.
2. Cercetarea clinică - analiza uni- și multivariată a factorilor de prognostic.
3. Cercetarea fundamentală de laborator - corelații simple, multiple, anal.discriminantă, de corespondență, modele de creșteri tumorale etc.

Un astfel de laborator necesită, evident și aplicarea informaticii în mod dinamic, într-un sistem deschis, facil și mai ales flexibil. În Institutul Oncologic Cluj-Napoca, activitatea acestui laborator este concretizată prin următoarele momente importante:

1. Documentare și cercetare biomatematică fundamentală.
2. Analiza temelor de cercetare propuse.

3. Implementarea pe calculator a programelor.
4. Introducerea datelor pe calculator, calculul specific și obținerea rezultatelor.
5. Analiza și corelarea rezultatelor.
6. Redactarea lucrărilor de cercetare:
 - studii biomatematice fundamentale;
 - studii epidemiologice, clinice și de laborator;
 - studii de informatică aplicată în rezolvarea programării și utilizării calculatorului.
7. Pregătiri de cursuri și seminarii aplicative în domeniul biomatematicii pentru familiarizarea personalului de cercetare medical și pregătirea de cadre noi.
8. Participări la manifestările din domeniul biomatematic din țară și străinătate, unde există posibilități reale de schimb de experiență.
9. Traduceri de specialitate în și din limbile de circulație de bază.
10. Corespondența: internă-externă.

Activitatea de cercetare biomatematică din Institutul Oncologic Cluj-Napoca este profilată pe cercetarea cancerului, evident, caracterizată prin prezența observațiilor cenzurate. Această caracteristică conferă aplicabilitatea sistemului biomatematic prezentat și în cercetarea bolilor cardiovasculare și anumitor boli cronice.

Realizarea cercetării biomatematice implică și un personal de cercetare adecvat, specializat pe acest domeniu interdisciplinar, cum ar fi: matematicieni, informaticieni, ingineri calculatoare și chiar economiști sau ciberneticieni. Dotarea laboratorului cu minisisteme sau microsisteme de calcul este obligatorie.

Una din condițiile de bază în cercetarea biomatematică este existența reală a unei bănci de date care să înglobeze informațiile necesare întregului institut, ceea ce constituie de fapt activitatea unui colectiv specializat în elaborarea unei bănci de date medicale și care să asigure în mod dinamic fluxul informațional de intrare-ieșire necesar. Condiția ideală în realizarea unei asemenea baze de date ar fi rețeaua de microcalculatoare, dar deocamdată este necesară realizarea ei pe minisistemele existente. Este cunoscut faptul că în țară s-au făcut numeroase încercări de a pune la punct bănci de date medicale pe minisisteme, care funcționau teoretic dar practic erau greoaie, neputând asigura un flux informațional real.

Din acest punct de vedere și în institutul nostru se are în vedere realizarea unei bănci de date dinamice, bazată pe un limbaj de bază de date viabil, care să poată face față tuturor informațiilor necesare unor prelucrări biomatematice.

În fig.nr. 1, modulul "Fișier de date ocazionale" reprezintă situația curentă, aplicabilă în majoritatea cazurilor când lipsește sau este incomplet primul modul: "Fișier de date permanente - banca de date". Modulul "Statistica

descriptivă" este modulul de ieșire al băncii de date, care se poate realiza pe baza limbajului evoluat al bazei de date folosit. În cazul în care banca de date nu poate asigura obținerea acestui modul, el este finalizat din fișierele de date existente, astfel încât să constituie informația de bază în cercetarea biomatematică din cadrul sistemului biostatistic aplicat în institutul nostru. În general fiecare modul este realizat în proporție de 30-60%, ceea ce a permis realizarea unui mare număr de studii biostatistice și tragerea acestor concluzii.

În orice institut sau laborator de cercetare medicală scopul final este interpretarea, evaluarea și prognosticarea rezultatelor, ceea ce implică ca elaborarea și publicarea lucrărilor de cercetare medicală ce necesită concluzii statistice, să fie bazată pe reguli și criterii biomatematice caracteristice fiecărui tip de studiu, reguli și metode structurate unitar pentru a se putea face comparații reale între rezultatele mai multor institute sau laboratoare.

Bibliografie selectivă

1. *Bradford Hill: A Short Textbook of Medical Statistics* Holder&Stoughton, Austin, 1980;

2. *Breslow N. E., Day N. E.: Statistical Methods in Cancer Research*. Vol. I-II, IARC Serie, No. 32, 82, 1980;

3. *Chiricuță I., Ghilezan N., Suciu G.P.: Implicațiile informaticii în oncologia modernă*. Acad. de Științe, București, 1987;

4. *Gart J.J. et al.: Statistical Methods in Cancer Research*. Vol.III, IARC Serie, No. 79, 1986;

5. *Ghilezan N., Suciu G.P.: Etapele analizei uni- și multivariate a datelor clinice*. Acad. de Științe, București, 1987;

6. *Simon R.M.: Design and Conduct of Clinical Trials*. Ed. De Vita 1987;

7. *Suciu G.P.: Studiul cazuisticii oncologice din punctul de vedere al observațiilor cenzurate*. CONDINF, Cluj-Napoca, 1988.

Key: public health; biostatistics; epidemiology; cardiovascular diseases; occupational cancer;

A COMPLEX MODEL OF BIOSTATISTICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS APPLICABLE IN STUDYING OCCUPATIONAL CARDIOVASCULAR DISEASES AND CANCER

G.P.Suciu, Luminița Blaga, Rada Măli, Dana Chiru

The authors present a complex model of biostatistical and epidemiological analysis which can be applied in studying occupational cardiovascular diseases and cancer, worked out in the laboratory of biomathematics and epidemiology at the Institute of Oncology of Cluj-Napoca. The model classifies the specific problems in 3 categories: epidemiological (calculation of prevalence, incidence, specificity; descriptive statistics), clinical (uni- and multivariate analysis of prognostic factors), and of basic research (simple, multiple correlations; discriminating analysis, that of correspondence; models of tumoural growths).

The module "Occasional data files" represents the current situation that can be applied in most cases when the module termed "Permanent data files-data bank" is missing or is incomplete. The module called "Descriptive statistics in the out-coming module of the data bank", which can be worked out according to the language evolved of the data base utilized.

ROLUL ȘI LOCUL UNEI BIBLIOTECI COMPUTERIZATE ÎN CERCETAREA ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTUL MEDICAL

Flora Grigorescu*, Iuliana Ștefănescu*, F. Demian*, I. Pascu**

*Biblioteca Centrală

**Clinica de Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Bibliotecile fac parte dintre acele structuri cărora procesul devenirii le este intrinsec, pentru că sînt cele mai strîns legate de cunoaștere. Între biblioteci, cele universitare au un profil specific, ce decurge din interdeterminarea dintre acestea și învățămîntul superior, în calitatea lor de parte integrantă a învățămîntului. Trebuie să subliniem și strînsa legătura a bibliotecii universitare cu planul de cercetare al institutului pe care-l deservește și orientarea activității bibliotecii în această direcție. Această legătură trebuie însă să depășească nivelul unei simple informări documentare, trebuie să-i permită specialistului din bibliotecă integrarea sa în evoluția cercetării din instituție, pînă în momentul finalizării acesteia sau chiar și mai departe, după acest moment.

Diferitele categorii de beneficiari ai bibliotecii universitare, studenți, cadre didactice, cercetători, cadre medicale, resimt cu acuitate fenomenul de frustrare și presiune produs de explozia informațională, de supralicitarea și depășirea capacităților umane cognitive. La depășirea limitelor de prelucrare individuală a informațiilor se adaugă și imposibilitatea economică de a le procura și explora la timp (1).

Fremont Rider, autor al cîtorva cărți de răsunset în domeniul microformatei, spunea: "Ni se pare că a venit ziua în care, dacă nu vom realiza cel mai perfecționat posibil serviciu bibliografic de informare, civilizația poate muri sufocată, înăbușită de propria sa pletoră tipografică" (citată după 2).

Depășirea acestei crize a informării este o problemă de mare actualitate în lumea întreagă și se rezolvă prin introducerea tehnicii de calcul și în acest domeniu. Rolul principal îi revine tot informării și documentării realizate de bibliotecă, asistată de calculator și de mulțimea mijloacelor de înmagazinare a informației. Informatica își confirmă, și aici, forța operațională, preluînd din sarcinile de rutină ale specialistului, punînd în același timp, la dispoziția beneficiarului, rapid și exhaustiv, informația existentă în baza de date cercetată.

Dacă în lume s-au făcut pași importanți în prelucrarea automată a informațiilor în biblioteci (3), ajungîndu-se la crearea de baze mari de date, cum ar fi Medline în S.U.A. sau Excerpta Medica în Olanda și a unor rețele de transmisie la foarte mare distanță (4), în țara noastră, începînd din acest an se

incearcă introducerea unui sistem unitar de prelucrare automată a publicațiilor. Biblioteca Centrală Universitară București a obținut de la UNESCO, pachetul de programe CDS/ISIS, pe care l-a distribuit tuturor bibliotecilor universitare (5).

Pachetul de programe CDS/ISIS prezintă mai multe avantaje: va fi introdus în toate bibliotecile universitare din țară, permițând comunicarea în rețeaua națională de transmitere a informațiilor, asigură compatibilitatea în cazul intrării noastre într-o rețea internațională, permite conversia informației din baza de date într-un program avansat, realizează o interfață prietenoasă cu utilizatorul (6).

În cazul Bibliotecii Centrale din universitatea tirgumureșeană, impactul cu noua tehnică s-a produs în anul acesta, când World Vision International, ne-a donat un calculator compatibil IBM PC, prevăzut cu un cititor cu laser pentru compact discuri, cu o imprimantă de mici dimensiuni și cu un modem, care va permite intrarea în rețeaua națională și în viitor, în cele internaționale. Conducerea universității a înzestrat biblioteca cu încă un calculator, care ne este de mare ajutor în crearea bazei de date.

Un curs pentru utilizatorii programului CDS/ISIS, organizat de W.V.I. în colaborare cu BCU București, urmat de doi bibliotecari din instituția noastră, ne-a ajutat să ne apropiem și mai mult de problemele de prelucrare automatizată a datelor, pregătindu-ne pentru pasul următor, crearea bazei de date proprii.

Cu ajutorul pachetului de programe CDS/ISIS putem crea baze de date care să răspundă aplicațiilor și cerințelor specifice unui sistem operațional de informare-documentare. Programul ne permite crearea de baze de date atât pentru cărți, cit și pentru articole din reviste de specialitate. Introducerea referințelor bibliografice pentru cărți și articole se face cu ajutorul unui borderou de date, pe care se poate interveni ori de câte ori este necesar, pentru corecturi, modificări sau actualizări. Programul permite regăsirea informației, prin vizualizarea dicționarului de termeni indexați, pe mai multe căi:

- se pot selecta direct termenii doriți în căutare;
- selectarea unei opțiuni cu ajutorul unei chei de căutare, folosind cimpurile de acces: autor, titlu, editură, CZU, descriptori ș.a.;
- efectuarea unei cercetări formulind o ecuație de căutare;
- informația poate fi sortată după una sau mai multe chei de indexare.

Utilizând acest program avem posibilitatea să satisfacem cerințele diverselor tipuri de servicii orientate spre utilizator: bibliografii prestabilite de carte și articole din periodice, bibliografii la cerere, sinteze documentare, participare la crearea instrumentelor naționale de informare, prin elaborarea cataloagelor colective, participarea la sisteme internaționale existente în domeniu prin transfer de date bibliografice, împrumut internațional (7).

În numai două luni de lucru, am reușit să prelucrăm pe calculator, toate cărțile intrate în bibliotecă în cursul anului 1991 și 300 articole din periodicele de specialitate, la care am introdus 510 descriptori, vocabular în

permanență îmbogățire. Din mica noastră bază de date, utilizatorii, cadre didactice medicale și studenți, au beneficiat deja de bibliografii la cerere.

În afara informațiilor pe care le oferim din baza noastră de date, mai punem la dispoziția utilizatorilor noștri și informația de specialitate, stocată pe compact discuri, din anii 1983-1990, din unele bănci mari de date, printre care și Medline.

Informația din baza de date Medline, din anii 1989 - martie 1991, se prezintă sub formă de fișe de articole care, pe lângă obișnuitele date de referință, mai cuprind și descriptori și un consistent rezumat al articolelor. Utilizatorii noștri folosesc frecvent baza de date Medline, atât pentru informația de ultimă oră, cit și pentru conținutul ei extrem de bogat și diversificat. Poate fi ușor accesată cu ajutorul cuvintelor sau expresiilor cheie, fie din formula de căutare, fie din dicționarul de termeni. Cercetarea poate fi efectuată și pe autori, dar și direct pe revista dorită, al cărei conținut poate fi vizualizat și selectat în funcție de opțiune. Programul Medline permite tipărirea sau copierea bibliografiilor dorite (8).

Specialiștii pediatri, precum și studenții interesați beneficiază de un bogat material: "Pediatrics", din anii 1983 - 1990; "Pediatrics in Review", 1985-1990;

"The Pediatric Infectious Disease Journal", 1984-1989. Aceste compact discuri cuprind articolele integrale ale revistelor amintite; pot fi accesate cu ajutorul cuvintelor sau expresiilor cheie, autorilor, subiectelor sau titlurilor dorite, chiar și în cazul în care nu știm siguri de autor sau nu cunoaștem exact titlul lucrării. "Renal Tumors of Children", care oferă imagini color din "National Wilms Tumor Registry", completează materialul pus la dispoziția pediatrilor (9).

Compact discurile cuprinzând sintezele "Year Books", oferă utilizatorilor noștri un bogat material din domeniile: cardiologie, dermatologie, radiologie, terapie cu medicamente, urgențe medicale, medicină internă, neurologie și neurochirurgie, obstetrică și ginecologie, pediatrie, psihiatrie. "The New England Journal of Medicine" ne oferă material din ianuarie 1989 - iunie 1991.

Pentru studenți, un material bogat ilustrat, cuprinzând și chestionare, oferă compact discurile "American Family Physician", 1985-1990 și "The Family Doctor". Putem accesa informația prin cuvinte cheie, expresii, subiecte, fie din formula de cercetare, fie direct din dicționar.

Ne bucură faptul că un număr foarte mare de utilizatori, cadre didactice, cadre medicale, cercetători și studenți solicită informații prelucrate pe calculator. Mulți studenți din anii V și VI au căutat, selectat și tipărit bibliografii tematice, pentru lucrările de diplomă. Cadrele didactice și medicale au folosit materiale extrase la calculator, pentru temele de cercetare, pentru comunicări prezentate la diferite sesiuni științifice din țară și străinătate, pentru redactarea cursurilor.

Una dintre problemele care se discută mult în domeniul informaticii, este aceea a raportului dintre informația de tip clasic, unde documentul primar,

indiferent de tipul publicației, carte, revistă este elementul central și informația de tip modern, tehnicizată și computerizată, unde elementul central este informația despre documentul primar.

Cercetătorii și oamenii de știință, fie sociologi, psihologi, docimologi etc. sînt de părere că, informația de tip clasic este mai bogată în formarea intelectual-afectivă a individului, lărgind contururile spiritual-afective ale spiritualității umane. Prin toate mijloacele pe care le are la dispoziție, tehnice, estetice, psihice, psihosomatice etc., exprimate prin grafie, artă plastică, stilul și principiul lecturii, chiar și simpla răsfoire a unei cărți sau a unei reviste, face ca întregul sistem de stimuli, într-o măsură mai mare sau mai mică, să participe la formarea individului.

Informația modernă este însă mult mai precisă, mai îngustă dar mai adîncă în ce privește formația individului. Ea este determinată de scopul și necesitatea directă de a răspunde asupra capacității de rezolvare a unor anumite situații. În acest sens este mult mai bogată decît cea clasică, pentru că ne prezintă date exhaustive asupra unității biblioteconomice locale, naționale sau internaționale. Reușește astfel să lege inteligențele umane într-un progres, în orice punct geografic s-ar afla.

Indiferent însă care din aceste tipuri le folosim - bine ar fi să le stăpînim ambele - trebuie să ținem cont de următoarele:

- informația există pentru a putea fi folosită;
- fiecărui consumator informația necesară;
- fiecare informație cu consumatorul său;
- informația rapidă economisește timpul consumatorului;
- informația deschide calea unui nou tip de societate, societatea

individului informat.

Bibliografie

1. *Maksutovici Cristia*: Așteptări și cerințe ale cititorului student față de bibliotecă, în procesul formării sale. *Biblioteca*, 1989, 1, 7-8;
2. *Regneală M.*: Recenzie la "Thompson James, The end of Libraries, London, 1981". *Biblioteca*, 1989, 3, 32-33;
3. *Badea N., Matei D., Teodorescu B.*: Informatizarea bibliotecilor pe plan mondial. *Biblioteca*, 1988, 4, 31-33;
4. *Banciu Doina*: Rețele de informare automatizate. *Biblioteca*, 1988, 3, 32-33;
5. *Banciu Doina*: Automatizarea proceselor de informare în bibliotecă. Realizări și tendințe. Curs de inițiere în programul CDS/ISIS, Iași, 1991, aprilie 16;
6. *Banciu Doina*: Prezentarea pachetului de programe "ISIS", București, 1991, august 29;
7. MEDLIS-RO: Stagiul de inițiere privind Automatizarea bibliotecilor medicale din România, Iași, aprilie, 1991;
8. CD-ROM MEDLINE - Tutorial;
9. CD-ROM Disc Passage-Tutorial.

PROFILAXIA OTITELOR MEDII ACUTE CATARALE ȘI SUPURATIVE

V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

Clinica ORL
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Majoritatea covârșitoare a otitelor medii supurate acute apare în urma infecțiilor transtubare. Microbii care produc aceste infecții sînt răspîndiți pe scară largă, astfel pot fi prezenți și în fosele nazale, în epifaringe etc. În condiții fiziologice acești microbi nu pot pătrunde activ prin trompă în căsuța timpanică, din cauză că sînt opriți și de regulă eliminați spre faringe, de către aparatul mucociliar tubar, care vehiculează susținut secrețiile spre faringe. Prin urmare acești microbi nu vin să producă otita medie cu adresă prestabilită, electiv la o persoană sau ureche oarecare. Acest lucru este imposibil. Pătrunderea microbilor prin trompă, în căsuța timpanică devine posibilă în cursul deschiderilor tubare, în cursul deglutițiilor sau a căscatului, cînd presiunea negativă din căsuță *aspiră aer din epifaringe*. Dar și în aceste cazuri numai, dacă în epifaringe sînt prezenți acești microbi și dacă ei sînt suspendați în lichide, respectiv în secreții. Microbii patogeni care cauzează otitele de obicei nu se înmulțesc în aer, ci în medii de cultură corespunzătoare, ferite de lumină, cu umiditatea și temperatura corespunzătoare, cu conținut de proteine etc. Toate aceste condiții sînt oferite de secrețiile nazale stagnante în nas și în epifaringe.

Prin urmare aerul curat din epifaringe, aspirat prin trompă practic nu periclitează urechea mijlocie. În cazurile însă cînd secrețiile nazale se acumulează și stagnează în epifaringe și blochează, respectiv acoperă orificiul faringian al trompei, presiunea negativă din căsuță, va aspira în loc de aer, secreții nazale care se află tocmai acolo. Aceste secreții pot fi lichide fluide, în care caz presiunea negativă din căsuță le poate aspira pînă în cavitățile urechii medii. În caz că secrețiile sînt viscoase, cleioase, sau chiar gelatinoase, presiunea negativă din cavitățile urechii medii nu le mai poate aspira pînă în căsuță. În aceste cazuri ele vor astupa numai orificiul tubar, sau vor pătrunde doar într-o porțiune incipientă scurtă a trompei, obstruind-o. Astfel apare "disfuncția tubară" obstucția sa neorganică, funcțională, reversibilă.

Observațiile culese pe parcursul asistenței bolnavilor și a experiențelor noastre efectuate în acest scop, confirmă incontestabil două probleme ignorate până acum și anume:

1. Disfuncția tubară (pe lângă inflamațiile, traumatismele și tumorile cu această localizare) este cauzată de cele mai multe ori prin *înfundarea și blocajul trompei de către secrețiile nazale, respectiv epifaringiene stagnante.*

2. *Otitele medii acute catarale și supurative apar în urma aspirației prin trompă, de către presiunea negativă din căsuța timpanică a secrețiilor acumulate și stagnante în epifaringe.* Este firesc că în aceste secreții flora microbiană prosperă cu atât mai mult, cu cât stagnarea lor este de mai lungă durată.

a. În caz că aceste secreții *nu conțin microbi patogeni* aspirația acestora în căsuță declanșează tabloul clinic al *otitei medii catarale* cu simptomele cardinale: disfuncția tubară (obstrucția funcțională), prezența secrețiilor aseptice în căsuța timpanică, hipoacuzia de transmisie, autofonia etc.

b. În caz că secrețiile aspirate din epifaringe *conțin microbi patogeni* se instalează *otita medie supurată acută* (favorizată bineînțeles și de scăderea forței de apărare imunobiologică locală, respectiv generală a organismului).

Otita medie supurată nu se instalează imediat după pătrunderea secrețiilor septice în căsuța timpanică, ci doar după aproximativ 3-5 zile latență, perioadă de timp necesară înmulțirii și pătrunderii microbilor în straturile mucoasei.

Am mai accentuat în lucrări anterioare că în condiții fiziologice, epifaringele celor care respiră susținut prin nas, nu conțin secreții. *Curentul de aer care trece aproximativ de 16 ori pe minut prin fosele nazale ale acestora,*

usucă prin evaporare secrețiile produse de glandele din mucoasa nazală, împreună cu lacrimile scurse aici. În cursul respirației nazale vâlul palatin fiind verticalizat și acolat de baza limbii, epifaringele nu mai are fund (fig. nr.1). Astfel, orice secreții ar ajunge aici (eventual ar rămâne neevaporate) sînt perfect și complet drenate, scurgîndu-se în părțile mai declive ale faringelui. Astfel, la cei cu respirație fiziologică nazală,

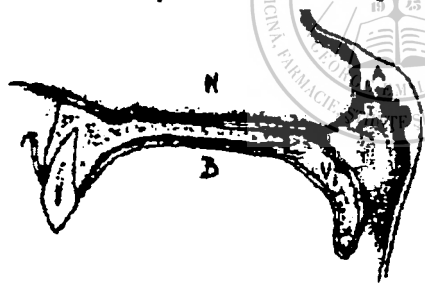


Fig. nr.1: Poziția vâlului palatin (V) în cursul respirației prin nas. (A-amigdala faringiană; B-cavitatea bucală; N - Fosa nazală; T- torus subarius;

epifaringele oferă în permanență trompei (pentru a fi aspirat în căsuța timpanică) aer curat, încălzit și filtrat, care a trecut deja prin fosele nazale și se pretează pentru a fi resorbit de către mucoasa căsuței timpanice.

Practica curentă arată că *majoritatea covârșitoare a otitelor medii acute apar la cei care tolerează acumularea și stagnarea secrețiilor în nas și epifaringe.*

Pentru o mai bună înțelegere a problemei vom recapitula pe scurt factorii care duc la acumularea și stagnarea secrețiilor nazale în epifaringe, în preajma orificiului faringian al trompei.

Acumularea unor secreții septice în epifaringe este prezentă în cadrul rinitelor și sinuzitelor paranazale, caracterizate printr-o rinoree abundentă. Aceste boli sînt acompaniate frecvent de otite.

Tamponamentele nazale, precum și modificările anatomopatologice obstruante nazale duc la îngreunarea sau suspendarea respirației prin nas și la trecerea la respirația bucală, scăzînd sau oprînd complet uscarea secrețiilor, prin evaporarea lor de către aerul respirat, precum și a drenajului lor spre mezofaringe.

Unii tolerează acumularea și stagnarea secrețiilor nazale și epifaringiene în lipsa totală a modificărilor nazale stenozante, respirînd cu predominanță prin gură, doar în urma unui obicei vicios.

Trecerea la respirație susținută prin gură și familiarizarea cu acest fel de respirație (patologică și de cele mai multe ori patogenică) este favorizată de următoarele cauze:

Nou-născutul uman este obligator respirator nazal. Dacă i se infundă brusc nasul se sufocă, nefiînd familiarizat cu respirația prin gură. Există o serie de cauze și factori favorizanți, care în cursul vieții îl fac totuși să se deprîndă (de obicei cu chiu și vai) cu respirația prin gură. Între aceste cauze joacă rol de frunte rinitele, adenoiditele, suptul suzetei și al degetului.

La copii, adolescenți și adulți acționează în această direcție rinitele acute, vegetațiile adenoide, deviațiile septului nazal, hipertrofia cornetelor etc. Mai tirziu polipoza nazală, tumorile benigne și maligne, obezitatea, cardiopatiile etc. o serie de ocupații ca suflători de instrumente muzicale, cîntăreții și oratorii, cei din urmă pentru prescurtarea perioadelor rezervate respirației, în favoarea prelungirii cîntatului, a vorbirii etc. inspiră rapid prin gură. Există și sporturi ca înotul etc. dar și distracții sau pasiuni ca fumatul care sînt legate inevitabil de respirația prin gură.

În consecință un număr însemnat (aproximativ 30% a populației) respiră cu predominanță prin gură, mai rar în urma unor modificări anatomopatologice stenozante nazale și mult mai frecvent în urma unui obicei vicios.

Nu este totdeauna ușor de stabilit, dacă cineva respiră cu predominanță prin gură, din cauză că ei de cele mai multe ori nu respiră prin gura larg deschisă. De obicei ori își țîn gura doar întredeschisă, deseori chiar zîmbînd, ori își deschid gura ușor și doar intermitent, numai cînd inspiră. Urmărînd însă cu atenție putem constata că: inspiră mereu sau de cele mai multe ori prin gură cînd încep să vorbească și dorm de regulă respirînd prin gură.

Respirația bucală determină otita medie în felul următor.

Vălul palatin decide prin poziția sa orizontalizată sau verticalizată că vom respira prin gură sau prin nas. În momentul cînd cineva începe să respire prin gură, vălul palatin se ridică și se orizontalizează, închizînd trecerea

epimezofaringiană. Plica faringiană Passavant perfecționează această închidere. Astfel, curentul de aer respirat de acum înainte va traversa cavitatea bucală, ocolind fosele nazale, pe toată perioada acestei respirații. (Situarea este identică și în cursul vorbirii, al cîntatului, al fumatului etc.). În cursul acestora, secrețiile nazale nu numai că nu vor fi uscate prin evaporare de către curentul de aer (care în acest caz ocolește fosele nazale) dar nu vor fi nici drenate spre faringe, din cauză că epifaringele are fund: prin vâlul palatin orizontalizat. Acesta din urmă, ocupînd această poziție, împreună cu planșeul fosei nazale, formează o albie (nazoepifaringiană) în care secrețiile nazale (destinate umezirii aerului inspirat, pentru favorizarea schimbului gazos din plămîni) se acumulează și stagnează. Mai cu seamă în cavitățile nazale mici și strîmte, aceste secreții se acumulează rapid, atîngînd relativ repede (în 10-15 minute) niveluri ridicate, acoperînd și inundînd orificiile tubare faringiene (fig. nr.1,2).

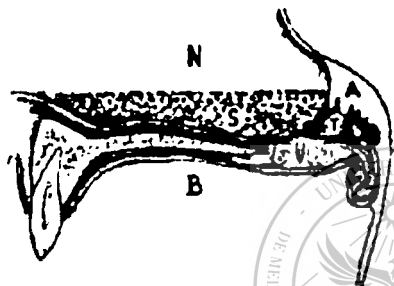


Fig.nr.2-Vâlul palatin (V) se verticalizează și închide fundul cavumului în cursul respirației prin gură. În albia formată de vâlul orizontalizat împreună cu planșeul fosei nazale (N) se acumulează secreții (S) blocînd trompa (T). (A- amigdala faringiană; B- cavitatea bucală).

Secrețiile nazale stagnante, aflate în întuneric ferite de lumină, cu conținut proteinic și temperatură corporală reprezintă un mediu de cultură optim pentru microbi, care se înmulțesc și prosperă cu atît mai mult, cu cit respirația prin gură persistă timp mai îndelungat.

În această situație, în cursul deglutițiilor, în momentul deschiderii trompei, cu orificiul său faringian scufundat în secreții, presiunea negativă din căsuța nu va mai putea aspira aer: în locul

aerului vor fi aspirate secrețiile prezente în dreptul orificiului faringian al trompei.

Otita medie acută reprezintă de cele mai multe ori semn al respirației prin gură.

Pentru înțelegerea mai perfectă a patomecanismului otitelor medii este necesară reformularea concepției simpliste care acceptă în general că o mare parte a funcțiilor fiziologice și fiziopatologice ale urechii medii sînt efectuate exclusiv de către trompa lui Eustachio. Precum am mai arătat *aerisirea cavităților urechii medii* este executată nu izolat și exclusiv de trompa lui Eustachio, ci de patru factori perfect coordonați funcțional.

1. *Mucoasa care căptușește căsuța timpanică*, resoarbe oxigenul și scade progresiv presiunea din căsuța timpanică, realizînd hipotensiunea din cavitățile timano-mastoidiene.

2. *Membrana timpanică normală*, integră și elastică, paralel cu scăderea presiunii intratimpanice se lasă împinsă înăuntru de presiunea

atmosferică externă, ajunsă la dominanță. Devine astfel retrăctată, menținându-și însă elasticitatea, și păstrază intenția ca în momentul deschiderii trompei să se reîntoarcă în poziția sa fiziologică.

Trebuie să subliniem că motorul funcției echipresive este presiunea negativă realizată de mucoasa timpanică prin aspirația oxigenului. Această forță de aspirație se înmagazinează în membrana timpanică normală, elastică (pe parcursul retrăctării sale) care ca un piston de seringă, în momentul deschiderii trompei se reîntoarce în poziția sa fiziologică, aspirând aerul din cavum în căsuță.

3. Trompa lui Eustachio execută următoarele funcții fiziologice:

a) Drenează secrețiile timpanice spre epifaringe, atit prin poziția sa declivă, precum și prin activitatea aparatului său mucociliar. Acesta din urmă este capabil să vehiculeze și corpi străini minusculi.

b) Fiind închisă perioade lungi și deschisă destul de rar și doar fracțiuni de secundă, trompa acționează fonoizolator, excluzând autofonia. Mulțumită stării sale închise, în urma funcției sale fonoizolatoare, omul aude bine și atunci când vorbește sau cîntă (fiind capabil să converseze sau să cînte acompaniat de instrumente etc.).

c) Prin asigurarea intermitentă a pătrunderii aerului în căsuță, contribuie la oxigenarea urechii interne prin difuzarea oxigenului în perilimfă, prin membrana timpanică secundară.

d) Prin deschiderile sale intermitente contribuie la realizarea schimbărilor alternative de presiune aeriană în cavitățile timpano-mastoidiene, contribuind astfel la:

1. amplificarea pneumatizării apofizei mastoidiene (similar schimbărilor de presiune legate de respirația nazală, care amplifică pneumatizarea sinusurilor paranasale) și

2. la realizarea pneumomasajului membranei timpanice și a lanțului osicular, aducându-le intermitent în poziții extreme de flexie și extensie, contribuind astfel la menținerea lor într-o stare optimă de funcționalitate.

În cadrul aparatului de ventilație a urechii medii trompa are doar o singură funcție și anume se deschide și se închide intermitent, în cursul deglutițiilor și a căscatului.

4. Al patrulea factor deosebit de important în aerisirea urechii mijlocii este existența unui epifaringe, a unui cavum liber și bine aerat. (Nu întimplător au accentuat clasicii noștri, că membrana timpanică este oglinda cavumului (fig. nr. 3,4).

În momentul cînd individul trece la respirația nazală, precum am arătat vîlul palatin se verticalizează, se acolează bazei limbii, și închide istmul bucofaringian. Cît durează această respirație aerul inspirat va trece prin fosele nazale, uscînd prin evaporare secrețiile din nas. Dacă secrețiile nu s-ar evapora, ele sînt drenate în acest caz fără resturi spre mesofaringe, epifaringele neavînd în acest caz fund (vîlul palatin fiind verticalizat). Astfel se explică faptul că cei cu respirația fiziologică nazală nu acumulează secreții în preajma trompei. În acest caz presiunea negativă din căsuță aspiră prin trompă aer curat din epifaringele liber.

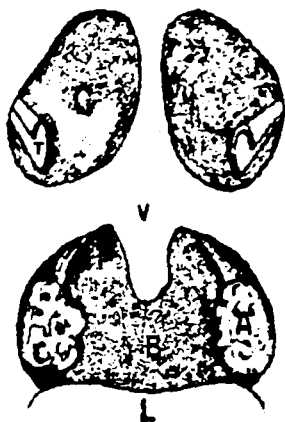


Fig. nr. 3: Poziția vălului palatin (V) în cursul respirației prin nas (văzut din față). Trompa (T) proemină liber în epifaringele (C) acrat. (A - amigdala palatină; B - cavitatea bucală; L - limba).

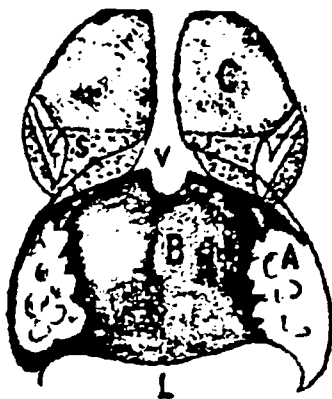


Fig. nr. 4: Poziția vălului palatin (V) în cursul respirației prin gură (B) (văzut din față). Trompa (T) se infundă în secrețiile stagnante din epifaringe (C). (A - amigdala palatină; L - limba).

În cazul cînd epifaringele conține secreții lichide subțiri, acestea pot fi aspirate pînă în căsuța timpanică. Conform conținutului acestora va apărea ori otită catarală, dacă secrețiile sînt sterile, ori otită medie supurată acută, dacă conțin microbi patogeni. Dacă secrețiile epifaringiene sînt cleioase sau chiar, gelatinoase, sub acțiunea presiunii negative din căsuța timpanică ele deseori rămîn neaspirate, doar se lipește de orificiul tubar, infundîndu-l. Astfel apare *insuficiența tubară* și în consecință otita catarală fără secreții timpanice.

Cele arătate explică originea și natura secrețiilor atît de variate, recoltate din căsuța timpanică, a celor cu otită catarală.

Pe baza celor de mai sus *profilaxia cea mai eficientă* a otitelor medii acute, constă în *selecționarea celor cu respirație bucală și repermabilizarea foselor lor nazale, iar apoi reeducarea lor susținută, organizată la respirație nazală fiziologică.*

În cazul obstrucțiilor nazale organice, repermabilizarea chirurgicală a foselor nazale și a epifaringelui este indispensabilă. Se impune la toți aceștia reeducarea postoperatorie organizată, sistematică la respirația susținută prin nas, dar și a celor care respiră bucal doar dintr-un obicei vicios.

Reeducarea la respirația nazală trebuie executată la început în repaus, executînd respirații cît mai profunde, ample și mereu prin nas, atît în cursul inspirațiilor, precum și a expirațiilor.

Trebuie pus accentul și asupra netolerării secrețiilor în nas prin suflarea nasului ori de cîte ori este necesară, atît la copii, cît și la adulți.

1. *Bluestone C.D., Doyle W.J.*: Eustachian tube function: physiology and role in otitis media. *Ann. Otol. Laryngol.* 1985, 94-120;
2. *Buruiană M.* et al.: Otita medie seroasă cronică a copilului. Aspecte etiopatogenice, clinice și terapeutice. *Oto-rino-laring.* 1988, 1-55;
3. *Falk B.*: Negative middle ear pressure induced by sniffing a tympanometric study in persons with healthy ears. *J. Otolaryngol.* 1981, 10, 299;
4. *Hociotă D.* et al.: Componenta imunitară în inflamațiile otice trenante și recidivante. *Oto-rino-laring.* 1978, 1,1;
5. *Hociotă D., Păunescu V.*: Tabla de evaluare a riscului pre- și postnatal a hipoacuziei la copil. *Oto-rino-laring.* 1983, 1,27;
6. *Hociotă D., Solomon S., Loghin V.*: Considerații privind otita seroasă cu timpan închis. *Oto-rino-laring.* 1983, 2,99;
7. *Hociotă D., Solomon S., Ataman T.*: Rolul trompei Eustachio în otitele cronice (unele aspecte particulare ale problemei). *Oto-rino-laring.* 1983, 3, 169;
8. *Lăzeanu M.* et al.: Probleme de fiziopatologie tubară și mijloace actuale de investigație. *Oto-rino-laringol.* 1970, 3, 199;
9. *Mulfay V., Pop V.*: Contribuții la fiziologia trompei lui Eustachio. *Oto-rino-laring.* 1974, 1,1;
10. *Mulfay V.*: Contribuții la etiopatogenia otitelor medii și a hipertrofiei amigdalei faringiene. *Oto-rino-laring.* 1980, 2, 99;
11. *Mulfay V., Mulfay G.*: Etiopatogenia, simptomatologia și tratamentul hemotimpanului idiopatic. *Oto-rino-laring.* 1982, 3, 179;
12. *Mulfay V.* et al.: Contribuții la etiopatogenia otitelor medii supurate cronice. *Oto-rino-laring.* 1978, 1, 41;
13. *Mulfay V., Drăsoveanu C., Mulfay G.*: Aparatul de ventilație a urechii mijlocii. *Oto-rino-laring.* 1989, 3, 161;
14. *Zöllner F.*: Anatomie, Physiologie, Pathologie und Klinik der Ohrtrompete, 1942, Springer Verlag, Berlin;

PROPHYLAXIS OF ACUTE CATARRHAL AND SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

V. Mulfay, C. Drăsoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

The authors have pointed out that the microbes producing acute otitis media cannot penetrate (under physiological conditions, i.e. during respiration through the nose, when the cavum is free and richly aerated) individually and actively through the Eustachian tube into the cavities of the middle ear, as they are stopped by the activity of tubal mucociliary apparatus, which steadily carries the secretion towards the pharynx. The infection of these cavities, however, are produced most often transtubally, but only when the nasal secretions are accumulated and stagnate in the epipharynx, forming culture media of microbes. These septic secretions in the cavum are aspirated (due to the low air pressure in the tympanic cavity) through the tube into the tympanic cavity, throughout the tubal openings in deglutition. The aspiration of sterile secretions bring about catarrhal otitis, and that of the septic secretions cause suppurative otitis. In conclusion, otitis cases may be prevented by not tolerating the stasis of secretions in the nose, and by sustained breathing through the nose, respectively.

CHISTURILE MAXILARE

C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica

Clinica O.R.L.

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Sinusurile paranazale, mai cu seamă cele maxilare, reprezintă frecvent sediul unor malformații, procese infalatorii, tumori benigne și maligne, modificări posttraumatice, sau tulburări odontogene cu structură chistică (reală, sau aparentă-radiologică). Varietatea mare etiopatologică a acestor formațiuni chistice, incidența ridicată a unora și rară a altora dintre ele, dar nu în ultimă instanță semiologia variată și evoluția gravă a unora, explică pe deplin interesul crescut al specialiștilor O.R.L., de stomatologie, radiologie, neurologic, pediatrie, oftalmologie etc. manifestat față de ele.

Precum în celelalte centre universitare din țară, astfel și în Clinica O.R.L. din Tîrgu-Mureș, colectivul medical a urmărit cu atenție etiopatogenia, semiologia, problemele de diagnostic și tratament puse de chisturile de diferite etiologii ale sinusurilor paranazale. Observațiile noastre în legătură cu procesul de pneumatizare ale sinusurilor paranazale (factorii amplificatori și cei care reduc sau stăvillesc pneumatizarea) au fost prezentate în Revista O.R.L. (17,18). Au fost publicate lucrări și în legătură cu pneumosinusul dilatant (15,23), precum și un studiu mai larg, axat pe semiologia radiologică (simplă și contrastografică) a chisturilor mucoase de retenție (19). Au fost publicate și lucrări referitoare la semiologia, evoluția și tratamentul muco- și procelelor sinusurilor paranazale (13,16). Date referitoare la celelalte formațiuni chistice rinosinusale am prezentat doar tangențial, în lucrări cu subiecte de graniță, în revista noastră O.R.L. și mai rar în străinătate (12, 14, 20, 22).

Pe baza materialului acumulat în cursul ultimelor decenii dorim să prezentăm aici, din punct de vedere O.R.L., problemele legate de chisturile maxilare, prezentate pînă acum doar sporadic și sumar în literatura de specialitate (3, 26, 31). Avînd în vedere evoluția acestor formațiuni chistice la garanția a mai multor specialități (O.R.L., stomatologie, oftalmologie, chirurgie maxilofacială) este indispensabilă sublinierea importanței punerii multidisciplinare a diagnosticului și a diagnosticului diferențial corect și (fiind de cele mai multe ori ascunse vederii) necesitatea cunoașterii perfecte a semiologiei lor radiologice.

Acele chisturi maxilare odontogene și neodontogene de origine malformativă, inflamatoare, tumorală etc. sînt considerate chisturi adevărate, care sînt învelite într-o capsulă dublă: una internă epitelială și alta externă conjunctivă. Conținutul lor de regulă lichidian transparent, gălbui și de obicei bogat în cristale lucioase de colesterol, prezintă și valoare diagnostică.

Majoritatea acestor chisturi evoluează timp îndelungat latent, fără să producă semne clinice remarcabile. Astfel, sint descoperite deseori accidental și de obicei tardiv, pe radiografii. Capsula epitelială a chisturilor nu crește infiltrativ; chistul crește însă progresiv, dislocind țesuturile moi și erodind (secundar, prin compresie) țesutul osos vecin.

Stratul osos care le acoperă se subțiază treptat, din ce în ce mai mult, putind deveni dehiscent. Astfel poate inlesni fracturile patologice și duce la crepitație, iar apoi la elasticitate - depresibilă palpatorică a regiunii. Chistul poate disloca sau chiar amputa prin eroziune rădăcinile dinților vecini (fig. nr. 1).

Pot lua naștere ori din țesuturile dentiformatoare, ori din incluzii epiteliale rămase în grosimea osului, la nivelul coalescenței mugurilor din care se formează structurile moi și osoase faciale, sau pe rădăcinile dinților, ca rezultat al cariilor complicate cu gangrenă etc. Evoluează timp îndelungat în grosimea osului maxilar și atingând mărimi considerabile, pot depăși limitele scheletului osos, putind să se exteriorizeze în vestibulul sau cavitatea bucală, în foscele nazale, sinusul maxilar, dar uneori chiar în orbită. Infectate secundar, conținutul chisturilor devine turbure, roșiatice și purulent.

Chisturile maxilare pot fi împărțite pe baza etiopatogeniei lor în:

1. *Chisturi neodontogene malformative*, care cuprind:

a) *Chistul canalului incisiv*, numit și chist nazopalatin, din cauză că ia naștere din celulele epiteliale ale canalului nazopalatin. Evoluează pe linia mediană, între cei doi incisivi centrali superiori, divergind progresiv rădăcinile acestora. Apare mai ales în deceniile medii ale vieții. Poate să se exteriorizeze spre vestibulul bucal, transpalatinal spre cavitatea bucală (dând naștere la *chistul papilei palatine*) sau foarte rar nazal.

b) *Chistul globulo-maxilar* - ia naștere probabil din resturile epiteliale persistente după sudarea oaselor premaxilar și maxilar și se dezvoltă între rădăcinile: incisivului lateral și ale caninului, superiori, vitali. Apare în radiografii sub formă de chist piriform, cu vârful în jos, divergind rădăcinile dinților vecini.

2. *Chisturile țesuturilor moi* cuprind:

a) *Chistul mucos de retenție* - survine din glandele mici ale mucoperiostului care căpтуșește sinusurile paranazale. Reprezintă formațiunea chistică cea mai cunoscută și mai frecvent localizată în sinusul maxilar (19).

b) *Chistul nazolabial* (sau nazoalveolar, „nod” sau „tumefiere” Gerber) - este o formațiune extraosoasă, care apare uni-, sau bilateral sub aripioarele nazale, ridicindu-le, în cursul evoluției. Poate evolua atît spre vestibulul nazal, precum și spre baza de inserție a buzei superioare (spre vestibulul bucal). Poate să conțină un lichid viscos gălbui. Se extirpă de obicei transvestibulo-bucal.

c) *Chistul papilei palatine* (incisiv) amintit - se dezvoltă extraosos, în gingia bucală, la extremitatea inferioară a canalului nazopalatin, la nivelul găurii incisive.

3. *Chisturile odontogene* sint:

A. Chisturi malformative

a) *Chistul de erupție* se formează în jurul coroanei unui dinte (de cele mai multe ori de lapte) aflat în curs de erupție. Mucoasa crestei alveolare, care îl acoperă devine albăstrui, subțiată și întinsă, fluctuind elastic la palpare. Dispare spontan o dată cu erupția dintelui.

b) *Chistul primordial* (numit de unii și cheratocist) se formează din mugurele dentar, al unui dinte normal sau supranumerar (în locul acestora) prin degenerarea organului smalțului. Apare rar în maxilar. Este căptușit cu epiteliu malpighian stratificat, deseori cheratinizat. (fig. nr.2 și 3). Diferă de chistul coronodentar prin lipsa structurilor dentare calcificate.

c) *Chistul coronodentar* (folicular sau dentiger) se formează în jurul coroanei unui dinte inclus, prin modificarea chistică a organului smalțului și acumularea lichidului chistic, între coroana dintelui și epiteliul smalțului (fig. nr.4 și nr.5). Conține în interiorul său dintele de structură și formă completă, localizat de obicei sus și medial, lângă planșeul orbital. Implantarea rădăcinilor (deseori curbe ale) dintelui, în porțiunea posterioară a planșeului orbitei (precum era cazul bolnavei noastre din fig. nr. 5) îngreuează considerabil îndepărtarea chirurgicală (fără lezarea conținutului orbitei) a dintelui (2). Uneori dintele din chist poate să se localizeze inferior și lateral.

Chistul coronodentar poate ocupa complet cavitatea sinusului maxilar, lăsind liber doar o zonă marginală îngustă din sinus. Poate disloca și eroda pereții sinusului; mai frecvent cel lateral.

Molarul 3 superior de minte, rămâne frecvent inclus, rezultând chist coronodentar. Acest diagnostic se confirmă și se indică extirparea chistului: dacă nu mai prezintă tendință la evoluție spre locul său fiziologic; dacă are axul deviat; dacă foliculul și mugurele dentar ocupă poziții patologice (dacă nu se localizează în preajma peretelui sinuzal dorsal); dacă sunt prezente structuri osoase sau imagini radiologice patologice (sinusul maxilar umflat și voalat radiologic etc.); dacă sunt prezente complicații supurative și neurologice.

B. Chisturi odontogene inflamatorii

a) *Chistul radiculodentar* (periapical, periodontal apical) se dezvoltă din epiteliogranulomul de pe vârful rădăcinii unui dinte devital, sub acțiunea unei inflamații cronice, latente, subclinice, a unui traumatism, sau iritație chimică (de exemplu: plombaj iritant). Celulele epiteliale acumulate în granulom, prin proliferarea lor inflamatoare, se degenerază și se lichefiază. Astfel, apare cavitatea centrală a chistului, plină cu lichid. Reprezintă cea mai frecventă neformațiune odontogenă. Survine cel mai des la adulții tineri și rar pe dinții de lapte. Se localizează mai cu seamă pe dinții arcadei superioare și foarte frecvent pe incisivul lateral (fig. nr. 6).

Osteita apicală evoluează în acest caz, într-un mediu particular, caracterizat prin prezența rădăcinilor dinților și a conținutului spațiilor periodontale, prin vecinătatea intimă a sinusurilor maxilare, a foselor nazale și a cavității bucale.

Toate acestea favorizează apariția unor infecții. Evoluția preinfecțioasă este de obicei oligosimptomatică, până la apariția unui puseu

inflamator septic acut: abces dentar, care apoi determină semnele manifeste ale inflamației acute, locale și generale.

În aceste cazuri tratamentele acordate în regim de urgență, deseori incomplete, favorizează nu o dată evoluția nestingherită în continuare a chistului.

Parodontitele apicale cronice pot fi conturate sau neconturate radiologic. În prima grupă figurează granulomul chistic, care prezintă stadiul final al unui granulom epitelial netratat.

Diagnosticul se pune în primul rând pe baza lipsei de vitalitate a dintelui respectiv, imaginea radiologică dentară și sinuzală caracteristică, iar apoi depresibilitatea și crepitația la palpate, a regiunii gingivale respective.

b) *Chistul periodontal lateral inflamator*, reprezintă o varietate mai rară a chistului radicular. Apare pe suprafața laterală a unui dinte devital, la nivelul orificiului unui canal dentinar aberant, a unei căi false sau a unei fracturi radiculare.

c) *Chistul rezidual* este un chist periodontal rămas în osul maxilar, după extracția dintelui cauzal (fără chiuretajul și drenajul complet al chistului). Proliferarea celulelor epiteliale, dacă a pornit o dată, continuă și în perioada de după îndepărtarea cauzei inițiale (după extracție) (fig. nr. 7).

Chisturile de origine dentară apar în țesutul osos, în preajma dintelui din care au pornit. Crescînd, pătrund în sinusul maxilar, proeminînd în cavitatea sa și se mențin dedesubtul căptușelii mucoperiostale (precum un abces cronic al premolarilor sau al primului molar). Vor fi deci acoperite de către peretele osos, ori numai de mucoperiostul (căptușeala) sinusului. Acest acoperiș rămîne prezent și va fi vizibil pe radiografiile atât odontale, precum și sinuzale maxilare. Linia marginală osoasă, individualizează chistul odontogen pătruns în sinus, diferențîndu-l de chistul mucos de retenție, care nu are capsulă osoasă și nici delimitare periostală.

Chistul radiculodentar, include vîrfurile rădăcinii dentare, din care provine, dar poate include și rădăcinile dinților vecini, denuodînd lama lor conjunctivă, care le acoperă, fără însă să le devitalizeze.

În urma poziției filmului și a dinților, pe clișeele radiologice dentare (executate în incidență uzuală) imaginea chisturilor radiculodentare rămîne deseori necaracteristică. Astfel, în aproximativ 50% a cazurilor, diferențierea radiologică a granuloamelor de chisturi este incertă. Îngreuiază punerea diagnosticului diferențial și faptul că, chistul poate atinge mărimi considerabile, fără deformări externe nazale, sau bucale. Din acest motiv diagnosticul trebuie pus pe baza semnelor clinice, a radiografiilor, a celor constatate intraoperator și în ultima instanță (în cazul tuturor formațiunilor chistice) pe baza examenului histopatologic.

Porțiunea frontală a maxilarelor, situată între caninii superiori, bolta palatină și planșeul fosei nazale, permite evoluția asimptomatică îndelungată intraosoasă a chisturilor din această zonă. Chiar suprainfectate, produc semne locale reduse, față de semnele generale, sau la distanță, care pot fi alarmante (ca starea generală alterată, cefalalgii, febră, voalarea radiologică a sinusului

maxilar, fără rinoree purulentă și cu puncția și spălătura negativă a sinusurilor maxilare). Am avut trei cazuri la care semiologia locală a fost foarte redusă și s-a reușit cu greu decelarea chistului nazopalatin mare supurat. În unele cazuri doar contrastografia sinusului maxilar poate pune în evidență tumefierea mucoperiostului sinuzal maxilar, care reprezintă singurul semn local: edemul reactiv din vecinătatea focarului supurativ, apărut la nivelul mucoperiostului sinuzal, care - precum se știe - prezintă tendință marcată la edeme.

Doar în cadrul operației Luc-Caldwell lărgite, s-a pus în evidență chistul nazopalatin supurat.

Chisturile mici odontogene se rezolvă de regulă transvestibulobucal de către chirurgia maxilofacială. Cele mai mari care pătrund în sinusul maxilar se rezolvă definitiv prin operația Luc-Caldwell.

Există numeroase *formațiuni tumorale* cu aspect clinic sau radiologic chistic.

I. Tumorile odontogene:

1. Epiteliale

a) *Ameloblastomul* (adamantinomul) apare rar pe osul maxilar și dacă apare are rar structură chistică. Forma numită solidă este formată din mase de țesut, înconjurate de pereți osoși compacți. În forma chistică, una sau mai multe zone din masele amintite devin chistice, dilatându-se treptat. În cursul operației, chisturile vizibile în radiografie, nu sînt formațiuni cavitare, ci sînt umplute de obicei cu țesut moale. Calcificări amorfе survin rar în adamantinoame, pete de calcificări pot apărea totuși, similar celor prezente în căptușeala chisturilor odontogene.

b) *Tumoarea adenomatoidă,*

c) *Tumoarea epitelială calcificată (Pindborg) și*

d) *Chistul calcificat.*

2. Mezenchimatoase:

a) *Fibromul central odontogen*. Apare foarte rar în osul maxilar. Dacă calcificarea este redusă poate imita în radiografie chistul odontogen. Dacă apare în sinusul maxilar poate umfla sinusul, bombind pereții acestuia. Crește mai încet decît chistul odontogen. Osificarea fibromului este de regulă intensivă și difuză.

b) *Fibromul odontogen și*

c) *Cementoamele.*

3. Mixte:

a) *Fibromul ameloblastic,*

b) *Fibroodontomul ameloblastic,*

c) *Dentinomul și*

d) *Odontoameloblastomul.*

II. Dintre tumorile benigne neodontogene pot îmbrăca aspect radiologic chistic:

1. *Osteoblastomul*,
2. *Fibromul*: a) *osifiant* și b) *neosefiant*,
3. *Hemangiomul* și

4. *Tumoarea cu celule gigante* (osteoclastomul, tumoarea cu mieloplax). Leziunile centrale de osteoclastom localizate pe teritoriul maxilarului pot apărea în radiografia sub forma unor dehiscențe rotunde, ovalare, ușor confundabile cu imaginea chisturilor odontogene. Apare la persoane între 7-20 ani. Marginile sale osoase pot fi mai șterse sau zonele sale marginale pot fi ușor calcificate (fig. nr. 8).

III. Dintre *pseudotumorile de granulație* pot prezenta aspect radiologic chistic:

1. *Epulisul* și
2. *Granulomul central cu celule gigante*.

În materialul nostru figurează patru cazuri de :

3. *Displazie fibroasă monostotică maxilară*, boală rară pe teritoriul maxilarului. Este de obicei mai radioopacă, decît țesutul osos normal și prezintă structură mai ștearsă și neuniformă.

4. *Cherubinismul* poate imita formațiuni chistice; survine și în osul maxilar.

IV. Dintre *tumorile maligne*,

1. *Carcinomul maxilar* poate duce la modificări care să imite chisturi în radiografie. Opacifiază sinusul maxilar și produce destrucții osoase, care pot porni de la oricare parte a sinusului. Crește infiltrativ. Semiologia clinică este deseori caracteristică și destrucțiile osoase puse în evidență prin radiografia pot ușura diagnosticul, care se confirmă în mod obligatoriu prin examen histopatologic.

2. *Sarcomul*

3. Unele *limfoame maxilare* pot determina și ele modificări cu aspect radiologic chistic.

4. *Cilindromul*, (tumoare semimalignă) la o femeie de 37 ani, din materialul clinicii, prezenta radiologic o formațiune chistică maxilară, lipită de peretele median al sinusului. Intraoperator s-a confirmat parenchimos și histopatologic diagnosticul de cilindrom.

V. *Compartimentarea malformativă* deseori congenitală a sinusului maxilar poate prezenta câteodată în radiografia imagini chistice.

VI. Între *tumorile benigne ale părților moi*, în afara chisturilor adevărate, pot apărea, în mucoperiostul care căptușește sinusul maxilar, *pseudochistul maxilar*, *pseudochisturi nesecretoare*, acumulări de secreții pe bază alergică, sau inflamatoare, care nu au căptușeală epitelială.

Este în general cunoscut că după operațiile efectuate pe teritoriul maxilarului (de exemplu după operațiile Luc-Caldwell) pot să apară *formațiuni chistice multiple*, mai cu seamă la nivelul peretelui anterior și nazal al sinusului.

Fistulele oroantrale postextractionale permanentizate duc la *sinuzită maxilară cronică*, cu formare de *granuloame inflamatorii*, câteodată voluminoase, care pot prezenta structuri chistice sau pseudochistice. Înaintea închiderii



Fig. nr. 1:

V.D. ♀ 32 ani. Chistul radiculodentar a amputat rădăcinile molarilor vecini.

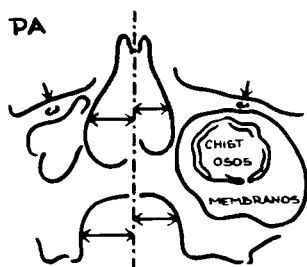


Fig. nr. 2:

H.H. ♂ 5 ani. Chist odontogen primordial în sinusul maxilar stg.
Radiografie simplă, incidență AP

LL

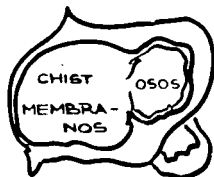


Fig. nr. 3: Radiografia simplă a bolnavului din fig. nr. 2, incidență LL.



Fig. nr. 4:

B.I. ♂ 5 ani. Chist coroncendatar maxilar dr. Radiografie simplă, incidență PA.



Fig. nr. 5:

C.C. ♀ 24 ani. Chist coronodentar supurat al ultimului molar superior stg.,
cu rădăcinile curbe inserate în planșeul orbital. Radiografie simplă, incidență PA.



Fig, nr. 6: S.M. ♂ 39 ani. Chist radiculodentar.

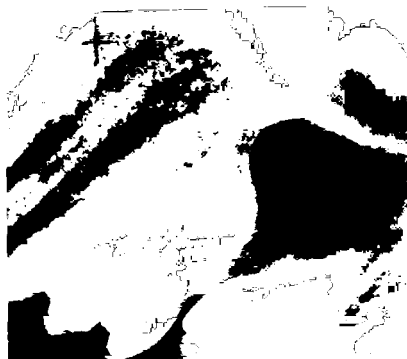


Fig. nr. 7: V.M. ♀ 20 ani. Chist rezidual maxilar.



Fig. nr. 8: M.V. ♂ 14 ani. Osteoclastom al palatului și radiografia simplă axială.

chirurgicale a acestor fistule, otorinolaringologul trebuie să verifice, prin contrastografii, prezența sau absența granuloamelor. Dacă sînt prezente, să le extirpe, în caz că sînt mici, prin endoscopie sinuzală și dacă sînt voluminoase în cadrul unei operații Luc-Caldwell.

În afara chisturilor adevărate pot să apară în oasele maxilare și cavități endosoase necăptușite cu membrană proprie, numite *chisturi esențiale*, sau solitare, pseudochisturi de origine traumatică (Hove), vasculară (Jaffe și Lichtenstein) sau malformative apărute în urma unor tulburări de dezvoltare structurală a osului (Stafner).

Scopul nostru a fost prezentarea chisturilor maxilare, în primul rînd pentru perfecționarea diagnosticului și a diagnosticului diferențial al afecțiunilor maxilare. Cunoașterea acestor date scutește frecvent specialistul de erori de diagnostic și terapeutice regretabile.

În materialul nostru prelucrat, 28-32% a proceselor radiculodentare (rezolvate prin 6000 intervenții chirurgicale) o constituiau chisturile. A fost surprinzător că peste 90% a acestor chisturi au pornit din rădăcina incisivului lateral superior, situat în masa frontală a maxilarului (în triunghiul nasopalato-incisiv) (fig. nr.9) care permite evoluția lor îndelungată *mascată*, subclinică (observație care a motivat decisiv elaborarea prezentei lucrări).

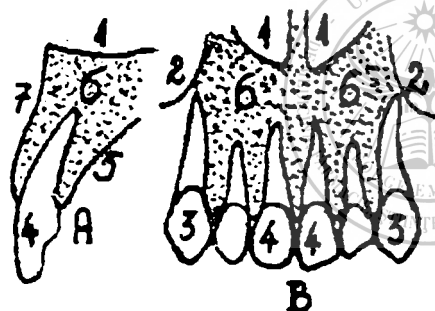


Fig. nr. 9: Triunghiul nasopalato-incisiv (schematic): 1=fose nazale, 2=sinusurile maxilare, 3=caninii, 4=incisivi centrali, 5=palat, 6=masa osoasă din triunghiul nasopalato-incisiv (punctată), 7=vestibulul bucal. Procede: A=antero-posterior, B=antero-posterior.

Avînd în vedere simptomatologia deseori necaracteristică și comună celor patru specialități (neurologia, stomatologia, chirurgia maxilofacială și O.R.L.) bolnavii suferind de aceste afecțiuni parcurg deseori atît în timp, precum și în spațiu, un drum lung pînă la precizarea diagnosticului corect și aplicarea tratamentului adecvat, respectiv pînă la vindecare. Tratamentele aplicate în regim de urgență, ambulator, examenele multiple radiologice, incomplete, extracțiile grăbite izolate, puncțiile și spălăturile explorative sinuzale, antibioterapiile de rutină, incomplete etc. aplicate nu o dată succesiv de specialiștii amintiți, se soldează frecvent cu rezultate nesatisfăcătoare. Bolnavul, în multe cazuri, obosit renunță pînă la urmă la tratamente, lăsînd să evolueze boala pînă la apariția unor tulburări grave.

Pentru evitarea acestor lipsuri, pentru acordarea unei asistențe cit mai calificate, eficiente bolnavilor, este indispensabil ca otorinolaringologul să depună tot efortul, într-o colaborare corectă, fructuoasă, multidisciplinară, pentru stabilirea devreme a diagnosticului corect, recurgând la toate posibilitățile de investigație existente și necesare, pentru însuțirea cit mai precoce a tratamentului electiv și eficient.

Bibliografie

1. *Burlibașa C.*: Patologia medicală (sub redacția Th. Burghele) Vol. III , Editura Medicală, București, 1977, 544;
2. *Carl J. et al.*: Sur un cas de kyste coronodentaire d'une dent de sagesse supérieure ectopique. Hôpital Maritime de Sidi Abdullah, Tunisie. 1957;
3. *Costinescu N. et al.*: Contribuții la studiul clinic al chisturilor sinusului maxilar. Oto-rino-laringologie, 1957, 3, 195;
4. *Dinu C., Mârțu D., Bild E.*: Complicațiile tratamentului complex al tumorilor maligne rinosinuzale. Oto-rino-laringologie, 1983, 2, 81;
5. *Frank L. J.*: Radiology of chysts of the maxilla. 1963 Guys Hôpital, London, S.E 1;
6. *Gârbea S., Neuman H., Olariu B.*: Tumoare cu mieloplaxă a bazei craniului, cu manifestări clinice multiple. Oto-rino-laringologie, 1972, 4, 299;
7. *Glasscock M.E., Hunt W.*: Giant Cell Tumor of the Sphenoid and Temporal Bones. The Laryngoscope, 1974, 7, 1181;
8. *Halperin V., Carr R., Peltier J.*: Follow-up of adenoameloblastomas. Oral Surgery, Oral Medicine and Pathology, St. Louis, 1967, 5, 642;
9. *Kindler W. F.*: Missbildungen der Nase. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, redactată de Berendes, Link, Zöllner. Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, Vol. I 80;
10. *Lăzeanu M., Chelaru C.*: Osteoblastom nazo-maxilar. Oto-rino-laringologie, 1958, 3,, 251;
11. *Memeș Gafar, Andreescu C.*: Odontologie și parodontologie. Editura Didactică și Pedagogică , București, 1983, 204;
12. *Mulfay V., Darvas S.*: Contribuții la radiodiagnosticul sinusului maxilar. Wiener Klinische Wochenschrift, 1960, 13, 229;
13. *Mulfay V., Marmor J.*: Mucocel etmoidal la o copilă de 11 ani. Oto-rino-laringologie, 1961, 1, 69;
14. *Mulfay V., Kertész E.*: Stativ triunghiular pentru contrastografia sinusurilor paranazale cu orificiul inferior. Radiologia, 1963, 2, 173;
15. *Mulfay V.*: Pneumosinus sfenoidal dilatant. Oto-rino-laringologie, 1972, 5, 327;
16. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa.*: Muco- și piocelul sinusurilor paranazale. Oto-rino-laringologie, 1975, 1, 19;
17. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa.*: Pneumatizarea sinusurilor paranazale, cauzele și simptomatologia hipopneumatizării. Oto-rino-laringologie, 1975, 2, 87;
18. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa.*: Anomaliile pneumatizării sinusurilor și cefalea. Oto-rino-laringologie, 1975, 4, 241;

19. *Mulfay V., Florea F., Demeter I.*: Contribuții la radiodiagnosticul chisturilor de retenție maxilare. *Oto-rino-laringologie*, 1960, 1, 1;
20. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa, Fazakas A.*: Contribuții la diagnosticul și tratamentul distrofiei fibroase monostotice maxilare. *Oto-rino-laringologie*. 1976, 3, 167;
21. *Mulfay V.*: Avantajele și dezavantajele endoscopiei sinuzale. *Oto-rino-laringologie*, 1978, 1, 55
22. *Mulfay V.*: Diagnosticul și diagnosticul diferențial al cancerului sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1982, 2, 81;
23. *Mulfay V. et al.*: Contribuții la etiopatogenia și tratamentul pneumosinusului dilatant. *Oto-rino-laringologie*, 1991, 3, 12;
24. *Pop T.*: Considerații clinice pe marginea unui caz de tumoare cu mieloplaxă în sinusul maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1984, 1, 23;
25. *Naumann H. H.*: Erkrankungen der Nase. In: *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, redactat de Berendes-Link-Zöllner, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, Vol. I., 201
26. *Popescu N. et al.*: Aspect particular de chist odontogen al sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1977, 2, 149;
27. *Popescu V., Rădulescu M.*: Radiodiagnosticul în stomatologie. Editura Medicală, București 1973;
28. *Rădulescu M., Popescu V.*: Radiologia stomatologică. Editura Medicală, București, 1985;
29. *Teodorescu et al.*: Problemele mucoceleului. Nota III. *Oto-rino-laringologie*, 1979, 3, 173;
30. *Timoșca G., Burlibașa C.*: Chirurgia buco-maxilo-facială. Editura Didactică și Pedagogică, București 1983;
31. *Todea B., Babi V.*: Considerațiuni asupra chistului maxilarului superior de origine dentară cu evoluție sinuso-maxilară. *Oto-rino-laringologie*, 1973, 5, 381;
32. *Vida I., Ceuca Gr.*: Chisturile submucoase ale sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1978, 1, 69;

MAXILLARY CYSTS

C. Drasoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica

The authors present, based on a significant number of patients and the instructive iconography, the problems concerning the diagnosis and differential diagnosis of maxillary cyst formations localized at the border of dentistry, neurology, ophthalmology, maxillo-facial surgery and otorhinolaryngology. As the aetiology is very varied and evolution rather capricious, often latent for a long time, these formations can often disturb the diagnosis and treatment, very frequently resulting in severe complications. It should be underlined that all the cyst formations, irrespective of their aetiology, even those causing malformations and infections, occasionally can have secondary infection and become phlegmonous with severe evolution. Mainly those localized in bony masses of the front part of the maxillae, between the upper canines, the palatal arch and fossa nasalis can evolve unobservedly for a long time after their superinfection, too.

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COMPONENTEI FIBROMIALGICE DIN BOLILE REUMATOLOGICE

Lia Georgescu

Clinica de Balneologie-Reumatologic
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgul-Mureș

Fibromialgia este un sindrom clinic de un interes crescând în ultimii ani în reumatologia clinică. Prin polimorfismul său clinic, simptomatologia atipică și incidența tot mai ridicată, aceasta creează probleme de diagnostic diferențial tot mai complexe în cadrul afecțiunilor reumatologice, iar prin caracterul refractar la mijloacele terapeutice tradiționale generează teamă de invaliditate, neîncredere în profesiunea medicală, apeluri repetate la internări, abuz de medicamente și tratamente empirice și, în ultimă instanță, consum inutil de timp și mijloace materiale.

Studiile și literatura de specialitate a ultimilor ani au conturat două forme majore inrudite ale acestei afecțiuni abarticulare, și anume: fibromialgia (FM) și durerea miofascială (DMF). Fibromialgia primară este o entitate relativ bine delimitată în conformitate cu criteriile de diagnostic, în timp ce fibromialgia secundară, care grevează afecțiunile reumatologice de fond, este insuficient studiată, iar la noi în țară fiind mai puțin cunoscută, este cu siguranță subdiagnosticată.

Evoluția conceptului de fibromialgie

Reumatismul părților moi reprezintă una din cele mai frecvente cauze de dureri musculoscheletale și alterări funcționale.

Multe din aceste cazuri sînt de natură locală și frecvent cauza precisă este identificabilă și tratabilă. Cu toate acestea, o largă proporție de pacienți cu reumatism al părților moi acuză dureri difuze, frecvent asociate cu o mare varietate de simptome, în absența unor semne fizice definite.

În multe cazuri, simptomele pot fi atribuite unor procese patologice locale sau asociate cu boli sistemice definite. Rămîne însă un grup numeros de pacienți unde nu pot fi demonstrate aceste conexiuni, și unde medicul înfruntă scepticismul atît al pacienților cit și al colegilor. În aceste situații, frecvent se utilizează termenul de "fibrozită", dar etichetarea aceasta are implicații patologice, psihologice și ciinice atît de inconstante și uneori atît de puțin evidente, incit aproximativ doar jumătate din reumatologi recurg la acest

diagnostic, evident fiind deci faptul, că o mare parte din cazuri rămân subdiagnosticate.

Actualmente există un interes crescând față de această entitate clinică, ea devenind explicit descriabilă, iar astăzi în sfârșit se poate aplica descrierii tradiționale de sindrom de fibrozită, termenul de fibromialgie reumatică desemnând un sindrom de durere musculo-scheletală generalizată asociată clasic cu redoare matinală, fatigabilitate și multiple arii de sensibilitate în localizări tipice.

Asocierea durerii cronice, a senzației de istovire și a multiplelor acuze somatice cu o bună stare de sănătate fizică aparentă și o supraviețuire lungă, are un istoric îndelungat.

Sindromul a avut mai multe denumiri, incluzind : reumatism muscular, neurastenie, invalidism.

De o excepțională relevanță istorică se bucură literatura medicală germană veche prin lucrările lui *Simons și Froriep* (1843) privind prima asociere între "reumatism" și zone dureroase în masa musculară.

În 1904 *Sir W. Gowers* în lucrarea intitulată "Lumbago : lecții și analogii" publicată în revista "British Medical Journal" desemnează termenul de "fibrositis" prin analogie cu celulita.

În același an 1904, *Stockmann*, publică un raport, documentînd 7 biopsii musculare din nodulii fibrozitici, cu un grad redus de reacție inflamatorie, bănuită a fi indusă de o infecție. Autorul oferă de asemenea o succintă definire a profilului considerat tipic al pacienților cu noduli fibrozitici și anume: dureri, fatigabilitate musculară, interferență cu mișcări musculare libere și foarte frecvent o lipsă de energie și vigoare. Încercările repetate de-a reproduce elemente histologice descrise de anatomopatologul *Stockmann* au întâmpinat dificultăți.

Acum este clar că termenul de "fibrozită" este o denumire greșită, din moment ce nu există evidențe histologice și de laborator pentru inflamație și pacienții cu fibrozită nu răspund la corticosteroizi.

În 1909 *Osler*, avertizat fiind asupra termenului de "reumatism articular", conchide că: "este cert că țesutul muscular este sediul bolii".

În 1930 studiul citorva biopsii negative din nodulii fibrozitici l-a determinat pe *Hench* (Mayo Clinic) să afirme : "nodulii fibrozitici, care pentru unii autori înseamnă mult, pentru alții sînt accesibili doar degetului închisurii", afirmînd în continuare că: "fibrozita este o boală pe care medicul o găsește dar chirurgul mai rar". Nu toate autoritățile în materie erau atît de negativiste, noțiunea a cîștigat teren, cu toate evaluările morfologice ulterioare au eșuat sistematic în ce privește descrierea unor modificări de tip inflamator. În fața acestor eșecuri *Elliot* în 1944, a încercat să introducă conceptul de "spasm muscular localizat" iar *Copeman și Ackerman* în 1944 au prezentat dovezi care păreau destul de convingătoare în legătură cu hernierea și peduncularea transfacială a țesutului fibrogrăsos (nodulii *Copeman*).

Crucială pentru conceptul contemporan de fibromialgie reumatică este lucrarea lui *Lewis și Kellgren* (1937 - 1939) asupra durerii referite.

Observațiile autorilor au fost amplificate de *J. Travell* privind durerea miofascială și conceptul de imagine corporală.

În aceeași perioadă, literatura de specialitate relevă și alte teorii referitoare la recunoașterea fibrozitei ca o boală de modulare a durerii, cum sînt: "tension rheumatism", "depresie mascată", teoria punctului trigger, bursită neconfirmată, psihoneuroză, reflex distrofic.

La sfîrșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, *Smythe* (Toronto) acordă un interes special în lucrările sale durerii difuze asociate cu simptome nedureroase cu sint : "pattern" de somn nereconfortant și prezența punctelor sensibile reproductibile fixe în mușchi, elemente indispensabile în stabilirea diagnosticului de fibromialgie. Colaborarea lui *Smythe* cu *Moldofsky* s-a concretizat printre altele în lucrarea lor documentară privind studiul tulburărilor de somn de stadiu 4 non-REM la bolnavii cu sindroame algice generalizate. Aceste rezultate obiective au reprezentat factorul major în stimularea interesului reumatologilor nord-americani în studiul fibrozitei și au condus la un studiu clinic al grupului de cercetări condus de *Yunus, Wolfe Benett* și *Campbell* care în final duc la etichetarea fibrozitei în mod ferm ca un diagnostic valid.

Rezumînd perspectiva istorică, se poate spune că termenul de fibrozită, statuată de *Payne* este o denumire greșită, care a generat multe confuzii semantice și nosologice. Noțiunea a evoluat spre conturarea acelor sindroame distincte: fibromialgia și durerea miofascială - recunoscute actualmente ca forme comune în cadrul reumatismului abarticlar.

Fibromialgia reprezintă după ARA (American Rheum. Assoc.) a treia cauză de imbolnăvire (7%) după P.R. (14%) și artroze (13%).

Diagnosticul componentei fibromialgice din bolile reumatologice

Fibromialgia are două forme clinice principale:

- 1.F.M. primară - fără o boală asociată, evidentă ;
- 2.F.M. secundară - cînd fibromialgia se asociază pentru a completa sau a se confunda cu manifestările uneia dintre bolile reumatologice (P.R., LED, P.M., vasculite sistemice, spondilartrita anchilozantă, artrite reactive, Sdr. Sjögren, reumatismul palendromic), neoplazice, infecțioase, endocrine, neuropsihiatrice.

Incidența fibromialgiei secundare bolilor reumatologice este în permanentă creștere, datorită punerii la punct a criteriilor de clasificare și de diagnostic - elaborate de Colegiul American de Reumatologie în 1990 (ACR - 1990).

Criteriile ACR - 1990 pentru clasificarea fibromialgiei secundare prevăd: 1. un istoric de : durere răspîdită în anamneză în ultimele 3 luni, în prezența unei boli reumatologice inflamatorii; 2. durere în 11 din 18 puncte sensibile la palparea digitală cu o forță de aproximativ 4 kg.

Criteriile ACR - 1990 privind caracteristicile majore ale persoanelor cu fibromialgie :

1. Durere generalizată, larg răspândită (97,6%);
2. Sensibilitate: 11 din 18 puncte sensibile (90,1%);
3. Alte simptome: - fatigabilitate (81,4%);
 - redoare matinală de peste 15 minute (77%);
 - tulburări de somn (74,6%);
 - paretezii (62,8%);
 - cefalee (52,8%);
 - anxietate (47,8%);
 - anamneză de dismenoree (40,6%);
 - simptome "sicca" (35,8%);
 - depresie (31,5%);
 - sindrom de colon iritabil (29,6%);
 - urgențe urinare (26,3%);
 - fenomen Raynaud (16,7%);

Pentru diagnosticul de fibromialgie este necesară persistența durerii larg răspândite cu durată de peste 3 luni.

Frecvent în practică, diagnosticul de FM este dificil de stabilit în condițiile în care criteriile ACR 1990 nu sînt satisfăcute. Această eventualitate apare de obicei, cînd în anamneză figurează multe caracteristici ale bolii, dar tabloul clinic nu satisface criteriile punctelor sensibile (criteriul 2). Se sugerează, că dacă 40% pînă la 60% din punctele sensibile (8-10) sînt prezente și pacientul are cel puțin 3 din următoarele simptome : fatigabilitate, tulburări de somn, anxietate, colon iritabil, cefalee, paretezii, un diagnostic de FM secundară poate fi elaborat. Se cere o atenție deosebită în situațiile cînd punctele sensibile nu apar într-o localizare singulară, de exemplu: gît-centura scapulară, eventualitate care poate reflecta mai degrabă o patologie locală decît un sindrom de durere generalizată aferentă fibromialgiei.

În clinică, în fața unui caz de fibromialgie debutantă, practicianul intîlnește triada a) durere musculoscheletală difuză, adesea modulată de factori exteriori (schimbări meteorologice, efort fizic, stres etc.); b) rigiditate musculară în deosebi dimineața, însoțită de oboseală și c) multiple puncte sensibile în sedii caracteristice. Punctele sensibile pot să difere de la un pacient la altul, dar la același bolnav sînt relativ constante ca număr, localizare și sensibilitate.

Această triadă apare fie în stadiile incipiente ale bolilor reumatologice de fond, fie în stadiile avansate cu multiple dezechilibre musculare consecutive deformărilor, anchilozelor din poliartrită reumatoidă sau stadiile finale ale celorlalte colagenoze asociate de regulă cu vasculite sistemice, știut fiind faptul că aceste condiții de dezechilibru muscular, tulburări statice severe și hipoxia sînt condiții indispensabile de apariție a fibromialgiei.

Diagnosticul de FM secundară se stabilește exclusiv pe seama datelor clinice. Ea se poate confunda cu mai multe boli sau poate să facă parte din tabloul clinic al acestora, încît diagnosticul diferențial prezintă numeroase fațete și dificultăți.

În practică se observă frecvent, că acuzele bolnavilor cu boli reumatologice nu cedează la tratamentul specific, ci dimpotrivă se accentuează, acest efect "paradoxal" fiind tocmai rezultatul fibromialgiei secundare supraadăugate.

În acest context, componenta fibromialgică apare ca o entitate reumatologică aparte care conferă anumite particularități clinico-evolutive ale bolii reumatologice inflamatorii de bază, studiul componentei fibromialgice în bolile reumatologice prezintă importanță aplicativă diagnostică și terapeutică din cel puțin următoarele considerente : 1. Odată delimitată, componenta fibromialgică în tabloul clinic al bolilor reumatologice, tratamentul medicamentos se va adresa strict acestora, reducând astfel potențialul efectelor secundare ale dozelor mari de antiinflamatoare nesteroidiene și/sau corticoterapie. 2. Potențarea secreției de endorfine endogene, recurgind la proceduri fizicale de tratament (TENS); 3. O posibilă corelare a secreției de estrogeni la femei în preajma menopauzei cu apariția fibromialgiei, acest moment fiind și un virf de debut al multor afecțiuni reumatologice (poliartrita reumatoidă, osteoporoza, artrozele); 4. Studiul tulburărilor de somn non-REM și a afectivității (depresie, anxietate) va permite asocierea ca metodă adjuvantă de tratament a cimpului magnetic și/sau a procedurilor antistres și biofeedback în tehnicile de relaxare.

În practica reumatologică, pacienții cu componență fibromialgică apar ca personalități distorsionate, cu credința că sînt amenințați de invaliditate. De aceea ei își pierd repede încrederea în medic și devin noncomplanți, ostili, cverulenți și chiar agresivi. La baza suferinței lor stă un deficit relativ de endorfine endogene și tulburări severe de nocicepție, fenomene fiziopatologice care reclamă sancțiune terapeutică obligatorie pentru ameliorarea suferinței lor.

Astfel, pe lângă tratamentul specific al afecțiunii reumatologice de fond, acești bolnavi vor beneficia de doze mici antialgice din grupul medicamentelor AINS, infiltrații locale cu Xilină 1% (fără preparate cortizonice), antidepresante triciclice (Amitriplină 25-50 mg seara) sau nontriciclice: Trazodona. Medicamentul din ce în ce mai recomandat la ora actuală este un anxiolitic: Alprazolam, care în combinație cu 200-400 mg Paduden s-a dovedit deosebit de eficient. Rațiunea utilizării TENS (stimulării electrice nervoase transcutane) și a MDF (magnetodiaflux sedativ) este eliberarea de endorfine endogene și creșterea pragului durerii somatice.

Bibliografie

1. *Bennett R.M.*: Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West. J. Med.* 1981, 134, 405-413;
2. *Boloșiu H.D.*: Două sindroame reumatologice mai puțin cunoscute : fibromialgia și durerea miofascială. *Viața med.* 1989, 36, 437-448;
3. *Bonica J.J.*: The management of pain. 2-nd ed. *Lea & Febiger, Philadelphia*, 1990, 159-197;

4. *Boulware D.W., Schmidt L.:* The fibromyalgia syndrome, Postgrad. Med., 1990, 87;

5. *Campbell S.M., Clark S., Tindall E.:* Clinical characteristics of fibrositis. A "blinded" controlled study of symptoms and tender points. Arthritis Rheum., 26, 817-824;

6. *Campbell S.M., Bennet R.M.:* Fibrositis. Dis. Mon. 1986, 23, 654-722;

7. *Georgescu L.:* Actualități în diagnosticul și tratamentul periartritei scapuloumerale. Vol. publ. Al V-lea Congres Român de Reumatologie, 1991;

8. *Grichnik K.P., Ferrante F.:* The difference between Acute and Chronic Pain. The M. Sinai J. of Medicine, 1991, 58, 217-219;

9. *Klein C.M., Sorkin L.S., Carlton S.M.:* Changes in peptide immunoreactivity in rat dorsal horn following electrical simulation of the sciatic nerve, Neurosci. Abstr., 1989, 15, 299;

10. *Payne T. C., Leavitt F., Garron D.C.:* Fibrositis and psychologic disturbance, Arthritis Rheum. 1982, 25, 213-217;

11. *Perini G., Battegay, Muller W.:* Die Behandlung der generalisierten Tendomyopathie, Aktuel. Rheumatol. 1985, 10, 59-62;

12. *Smythe H. A.:* Non-articular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndrome. In: Arthritis and Allied Conditions. *Mc Cardy D.J.* (red.) ed. a *Lea and Febiger*, Philadelphia, 1979, 881-891;

13. *Sorkin L.S.:* Nociceptive Transmission Within the Spinal Cord The M. Sinai J. of Med., 1991, 58, 208-215;

14. *Wall P.D., Melza Ck.:* Textbook of Pain. Churchill, Livinstone, 1984, 2;

15. *Wolfe F.:* Diagnosis of fibromyalgia. J. Musculoskeletal Medicine 1990, July, 53-59;

16. *Zimmermann M.:* Documenta Geigy, 1985, 14, 2-3.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ACTUAL AL CANCERULUI DE TIROIDĂ

S. Bologa, F.A. Nicula, E. Neagoe

Institutul Oncologic "Prof.dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

În ultimii patruzeci de ce ani s-au conturat două tendințe terapeutice chirurgicale majore în cancerul tiroidian:

- strategia radicală și ultraradicală: tiroidectomie totală, neck dissection profilactic, împreună cu radioterapie postoperatorie de rutină și izotopoterapie (6).

- procedee chirurgicale limitate (uneori unilateral), împreună cu terapie hormonală în scop de supresie TSH, fără a include în programele terapeutice inițiale izotopoterapie sau iradiere percutană (2).

Individualizarea deciziei terapeutice, aplicată fiecărui tip tumoral, este conduita de elecție, însă nu întotdeauna anatomopatologul poate furniza un diagnostic citologic sau histologic ferm pînă în momentul deciziei.

Deși medicina nucleară, ecografia, puncțiile citodiagnostice și tomografia computerizată permit un diagnostic tot mai corect în momentul terapeutic, nici una din metode nu este mai sigură decît ochiul experimentat al unui chirurg împreună cu ochiul la fel de experimentat al unui anatomopatolog ce examinează o secțiune înghețată reprezentativă (11).

Tratamentul primar al majorității carcinoamelor tiroidiene rămîne rezecția chirurgicală, existînd controverse asupra extensiei ei.

Hormonoterapia este benefică în cazurile de dependență TSH.

Iodul radioactiv este eficient, însă eficacitatea sa este limitată de faptul că multe din carcinoamele care nu răspund supresiei TSH prin administrare de hormon tiroidian au o aviditate scăzută la iod.

Radioterapia externă este uneori folosită cu eficiență limitată.

Chimioterapia are pînă în prezent valoare foarte limitată.

În ceea ce privește conduita noastră chirurgicală, în majoritatea cazurilor în care s-a precizat diagnosticul pînă în momentul terapeutic chirurgical și în cazurile etichetate suspecte, am practicat tiroidectomii cvasitotale. Tiroidectomia cvasitotală constă în lobectomia extracapsulară de partea lobului purtător de tumoare, cu istmectomie și lobectomie aproape totală intracapsulară contralaterală. Comportă disecția unui nerv recurent,

asigurind integritatea anatomică și funcțională a celui contralateral și a cel puțin unei glande paratiroide contralaterale.

Tiroidectomia totală, adică exereza extracapsulară a întregii glande, obligând la descoperirea și prepararea ambilor nervi laringieni recurenți, s-a practicat de necesitate ori de câte ori s-au constatat leziuni tumorale macroscopice bilaterale, cu tot riscul recurențial și paratiroidian crescut. Rezultatele mai bune în timp (rata scăzută a recurențelor și supraviețuirile prelungite) justifică agresivitatea intervenției.

Justificăm această atitudine prin:

- frecvența plurifocalitate și bilateralitate a leziunilor tumorale (6);
- necesitatea suprimării receptorului glandular al iodului, știut fiind că tiroida înmagazinează cea mai mare parte a iodului pătruns în organism;

- deblocarea metastazelor clinic evidente sau oculte, transformându-le în radio-iod captante sub influența TSH-ului endogen eliberat prin suprimarea mecanismului de feed-back în urma extirpării totale a glandei tiroide, efect obținut în extirpările cvasitotale prin administrare bisecvențională de iod radioactiv, în prima etapă urmărindu-se ablația receptorului glandular restant (13, 15);

- rata scăzută a recurențelor și supraviețuirile prelungite în cazurile cu leziuni tumorale bilaterale;

- nivelul acceptabil al complicațiilor în prezența unei tehnici operatorii corespunzătoare (1, 9).

Procedeele chirurgicale mai limitate (tiroidectomia subtotală) s-au practicat inițial pentru altă patologie tiroidiană decât cea tumorală malignă. În momentul în care ne-am confruntat cu "surprize histologice", după reevaluarea individuală a cazurilor, fie s-a reintervenit, fie s-au aplicat programe de terapie adjuvantă (de preferință administrare bisecvențională de iod radioactiv).

Material și metoda de cercesare

Există consens în literatura de specialitate privind dificultatea lansării unor studii prospective, datorită incidenței și agresivității reduse a cancerului tiroidian (predomină formele diferențiate, cu prognostic bun și supraviețuiri prelungite, ce fac greu interpretabilă eficiența comparată a diferitelor programe terapeutice primare, adjuvante și de urmărire în timp).

Studiul nostru, retrospectiv, are în baza de date 1018 tiroidectomii dintre care 398 au fost efectuate pentru cancer tiroidian sau au fost practicate în situații în care cancerul tiroidian a fost o "surpriză histologică".

S-au luat în studiu elementele de diagnostic pre- și peroperator, criteriile de individualizare a terapiei primare chirurgicale adresată leziunii primare și adenopatiilor clinic evidente, procedeele chirurgicale aplicate și toleranța în timp a tratamentului substitutiv cu extracte hormonale tiroidiene.

1. Elemente de diagnostic paraclinic pre- și peroperator

Radioiodocaptarea a relevat hipofuncție tiroidiană în 73% din cazurile cu cancer tiroidian, 21% au fost normofuncționale și 6% hiperfuncționale.

Scintigrafia tiroidiană a demonstrat noduli "reci" sau hipocaptanți în 88% din cazuri. Citologia a dat rezultate pozitive în 1 din 7 cazuri.

Examinările histopatologice extemporanee au susținut diagnosticul de cancer în 35% din cazurile la care s-a practicat examinarea secțiunilor înghețate, 20% au fost etichetate suspecte și 55% nu au evidențiat semne de malignitate.

Atitudinea în fața unui nodul tiroidian a fost variabilă de-a lungul timpului. La început s-a practicat ablația tuturor nodulilor, indiferent de natura lor ce urma a fi precizată histologic (90-95% s-au dovedit a fi benigni) (7). Folosindu-se ulterior criteriile selective oferite de medicina nucleară, ecografie, puncția citodiagnostică, răspunsul la tratamentul cu hormon tiroidian în scop de supresie TSH, constituită în diverse algoritmi de evaluare a nodulilor tiroidieni, în prezent peste 30% din gușile nodulare operate s-au dovedit a fi cancer (8,14). Această creștere în favoarea tiroidectomiilor aplicate cancerului tiroidian este consecința diagnosticului diferențial tot mai precis al gușilor nodulare.

Surprizele histologice pot să apară chiar în centre cu facilități diagnostice optime, cu echipe de chirurși și anatomopatologi experimentați. În general, "microcarcinoamele" cu diametrul sub 1,5 cm, tip histologic diferențiat, fără plurifocalitate lezională evidențiable clinic, fără adenopatie și fără invazia tranșei de secțiune, nu necesită reintervenție (11).

2. Chirurgia leziunii primare

Dintre intervențiile efectuate în serviciul nostru pentru cancer tiroidian, 83% au fost tiroidectomii totale sau cvasitotale și 17% tiroidectomii subtotale.

Majoritatea s-a practicat pentru carcinom papilar sau predominant papilar (56%), 28% pentru carcinom folicular, 6% pentru carcinom medular, 1,4% pentru tumori oxifile (celule Hürthle), 0,5% pentru limfoame, 3% pentru localizări secundare în tiroidă, 16% pentru carcinoame nediferențiate.

Se cunoaște în studii pe termen lung și din rapoarte histologice că o procedură limitată la un lob implică un risc crescut de recurență, datorită frecvenței plurifocalității lezionale (12). Pe de altă parte, tiroidectomiile totale sînt gravate de un risc crescut al complicațiilor postoperatorii.

Operația cel mai frecvent utilizată de noi a fost tiroidectomia cvasitotală.

Precizăm câteva detalii privind comportamentul nervului laringeu recurent și al paratiroidelor față de actul chirurgical.

a) Nervul laringeu recurent

Din cele 398 de cancere tiroidiene operate, la toate cazurile la care diagnosticul de cancer s-a impus pre- sau peroperator (83%), s-a efectuat disecția și prepararea unuia sau a ambilor nervi laringei recurenți.

Timpu operator delicat, nu a dus la producerea de leziuni ireversibile decât într-un singur caz, în cursul unei tiroidectomii totale cu disecție grea și traumatică a ambilor nervi, care nu și-au mai refăcut funcționalitatea, în ciuda aparentei lor integrități anatomice. A fost necesară traheostomia definitivă.

Fragilitatea proverbială a nervilor recurenți, deși există, este mult exagerată de unii chirurghi. Gestul descoperirii la polul vascular inferior trebuie să fie blind, cu atingerea cât mai rară a nervului, fără dilacerarea fibrelor nervoase. El trebuie lăsat, pe cât posibil, în atmosfera lui celulo-grăsoasă, aplicându-se ligaturi ultraselective, rase la capsulă, pe ramurile arterei tiroidiene inferioare.

În unul din cazuri a fost necesară secționarea nervului recurent, înglobat în tumoare, în mai multe cazuri (12,3%) s-au înregistrat pareze recurențiale cu consecințe variabile asupra fonației și respirației, dintre care trei au necesitat traheostomii temporare, iar unul, așa cum am menționat deja, a rămas cu traheostomie definitivă.

b) Paratiroidele

Glandele paratiroide sînt greu de evidențiat, mai ales în cazuri cu adenopatii perirecurențiale, cînd se extirpă în bloc cu nodulii metastazați.

Tiroidectomia cvasitotală asigură, prin extirparea intracapsulară a lobului contralateral celui purtător de tumoare, păstrarea cel puțin a unei paratiroide inferioare. Aceasta va fi, în general, suficientă funcțional.

Doar în două cazuri a fost necesar tratament postoperator cu tahihidrosterol și calciu. Menționăm că ligaturile selective, imediat în vecinătatea capsulei, ale ramurilor tiroidiene inferioare, de partea lobului ce se extirpă total extracapsular, protejează, pe lângă nervul recurent, uneori și paratiroida inferioară. De asemenea, în toate cazurile în care s-a evidențiat paratiroida și disecția a putut compromite ipotetic vascularizația ei, s-au practicat implantări musculare (10).

Unele din bolnavele recuperate clinic au prezentat tranzitoriu semnul Chwostek pozitiv, necesitînd cure intermitente de calciu.

3. Chirurgia metastazelor limfatice loco-regionale

Există consens în atitudinea chirurgicală în raport cu adenopatiile metastatice clinic evidente: îndepărtare chirurgicală de la simpla excizie la neck dissection radical (operația Crile).

Preferăm, cînd este tehnic realizabilă, operația funcțională, adică neck dissection radical modificat, cu conservarea, atunci cînd este posibil, a nervilor implicați, a venei jugulare interne, și a mușchiului sternocleidomastoidian.

De multe ori am fost nevoiți să sacrificăm vena jugulară internă, fără a constata consecințe hemodinamice exprimate clinic. Este adevărat că, deși s-a practicat în câteva cazuri neck dissection bilateral, în nici unul din ele nu s-a sacrificat de ambele părți vena jugulară internă.

A fost uneori necesară sacrificarea mușchiului sternocleido-mastoidian, fie din cauza denervării lui (cu risc de transformare afuncțională într-o coardă rigidă, uneori deranjantă), fie din motive de acces operator și radicalitate a limfadenectomiei.

Limfadenectomia simultană impune de la început o incizie largă latero-cervicală. După experiența noastră, cea mai bună este aceea ce creează două lambouri, medial și lateral. O practicăm de la bun început ori de câte ori avem în plan o limfadenectomie sincronă cu tiroidectomia (în adenopatii evidențiate clinic sau scintigrafic). Întotdeauna însă, izolăm larg cimpul operator, pentru a putea branșa incizia latero-cervical, în cazul adenopatiilor depistate intraoperator.

4. Toleranța în timp a tratamentului cu hormon tiroidian

Este bună, chiar la bolnavi în vîrstă.

În general, se asigură un aport de 100-120 micrograme de hormon tiroidian în 24 de ore, doză întotdeauna bine tolerată. Rolul tratamentului hormonal nu este numai cel de substituție. El este și TSH frenator, contribuind astfel la inhibarea dezvoltării metastazelor la distanță care, în multe cazuri, se dezvoltă sub influența TSH-ului endogen.

Concluzii

1. O dată cu lărgirea sferei investigaționale, progresele medicinei nucleare, puncțiile citodiagnostice, sonografia, efectul supresiv TSH al terapiei preoperatorii cu hormon tiroidian, tomografia computerizată și mai nou, IRMN, permit un diagnostic tot mai precis în momentul deciziei terapeutice chirurgicale.

Cu toate acestea evaluarea intraoperatorie macroscopică a leziunilor, împreună cu examenul histopatologic extemporaneu rămin, în multe cazuri cele mai sigure elemente de evaluare și individualizare a terapiei chirurgicale corroborate, desigur, și cu elementele de diagnostic preoperator).

2. Tratamentul primar al majorității carcinoamelor tiroidiene rămîne rezecția chirurgicală. Operația de elecție pentru noi o reprezintă tiroidectomia evasitotală D'Argent. Tiroidectomia totală extracapsulară o rezervăm la cazurile cu leziuni tumorale evidente macroscopic ale ambilor lobi tiroidieni.

Fragilitatea proverbială a recurentului nu trebuie să oprească chirurghul de la a-l descoperi și prepara intraoperator, dar îl indică la atenție mărită și gesturi chirurgicale delicate, în pași mici.

3. Limfadenectomia largă și corect efectuată este curativ eficientă, deoarece cancerul tiroidian este limfofil și evoluează multă vreme loco-regional.

Deși studii recente au demonstrat că adenopatiile metastatice loco-regionale în cancerele tiroidiene ale bolnavilor tineri, forme diferențiate, nu au o semnificație prognostică deosebită, noi am constatat lipsa recidivelor atunci când extirparea s-a făcut larg, în limite sănătoase, neinvadate tumoral. Se pare că limfadenectomia aduce cele mai mari beneficii în adenopatiile extinse, ale vîrstnicilor, în ceea ce privește rata supraviețuirilor.

4. Chirurgia cancerului tiroidian se adresează, în primul rînd, chirurgilor experimentați, atît ca problemă de tactică operatorie, cit și ca problemă de tehnică chirurgicală.

Bibliografie

1. *Attie J.N., Khafif R.A., Steckler R.M.*: Elective neck dessection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am.J.Surg.* 1971, 122, 464-471;
2. *Becker H.D.*, et al.: Chirurgie der malignen Struma. In: *Becker HD, Heinze HD* (ed) *Maligne Schilddrüsentumoren*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 136;
3. *Bologa S.*: Principiile chirurgiei radicale în cancerul tiroidian, Comunicare la Consfătuirea Cancerul tiroidian, Iași, mai 1989;
4. *Chiricuță I.* et al.: Conduita Institutului Oncologic Cluj în cancerul tiroidian. *USSM Endocrinologie*, București, în colab. cu *Fil. Neamț*, Simpozionul cu tema: Probleme ale chirurgiei tiroidei, Piatra Neamț, 20 septembrie 1973;
5. *Chiricuță I., Gavrilescu T.*: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin - Cancerul tiroidian. *Colecția Enciclopedia Oncologică*;
6. *Clark O.H.*: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.* 1982, 196, 361;
7. *Colcock B. P.*: Evaluation of the thyroid nodule. *Surg. Clin. North Am.* 1970, 50, 541;
8. *Crile G. jr.*: Treatment of carcinomas of the thyroid. In: *Inman D.R., and Young S.* (ed): *Thyroid neoplasia*, Academic Press. London, 1968;
9. *Edis A.J., Ayala I.A., Egdahl R.H.*: Surgery of the thyroid. In: *Manual of endocrine surgery*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1975;
10. *Hickey R. C., Samaan N.A.*: Human parathyroid autotransplantation. *Arch. Surg.* 1975, 110, 892;
11. *Huber P., Riccabona G.*: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen vom Gesichtspunkt des Chirurgen aus. In: *Klinische Chirurgie für die Praxis*. Thieme, Stuttgart, 1967,145;
12. *Iida F., Yonekura M., Miyakawa M.*: Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer*, 1969, 24, 764;
13. *Mazzafern E.L., Young R.L.*: Papillary thyroid carcinoma: a lo year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am. J. Med.* 1981, 70, 511;
14. *Shumaoka K.* et al.: Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *J.A.M.A.* 1962, 181, 179;

PRESENT-DAY SURGICAL TREATMENT OF THYROID CANCER

S.Bologa, F. A.Nicula, E.Neagoe

The authors present the pre- and postoperative diagnostic elements, the criteria of individualizing primary surgical treatment to primary lesions and obvious clinical adenopathies, applied surgical procedures and tolerance in time of the substituting therapy with hormone extracts in 398 malignant thyroid tumours recognized in 1018 thyroidectomies. The current method of investigation allow a more and more precise diagnosis at the moment of therapeutic decision. The microscopic and macroscopic evaluation of the lesions intraoperatively, however, remains in many cases the safest criterion of individualizing surgical therapy. The primary treatment of most thyroid carcinomas remains surgical resection, quasi-total D'Argent thyroidectomy, associated with wide lymphadenectomy.

CU PRIVIRE LA DEZVOLTAREA NEUROPSIHICĂ A UNOR COPII SUPUȘI ÎN PERIOADA DE SUGAR UNUI TRATAMENT INTENSIV PENTRU BOLI INFECȚIOASE FOARTE SEVERE

C.Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racoș, Maria Florișteanu

Clinica de Pediatrie nr. 3
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Terapia intensivă (TI) a contribuit într-o măsură considerabilă la scăderea mortalității infantile prin îmbunătățirea tratamentului de urgență în boli infecțioase extrem de severe, altădată mortale. Scopul TI nu constă însă numai în salvarea cu orice preț a bolnavilor, ci și în asigurarea - mai ales în cazul copiilor - a unei dezvoltări somatice și neuropsihice corespunzătoare în perspectivă (3,8). Acest lucru este cu atât mai necesar, cu cât, deși se pretinde că TI este, sau ar trebui să fie, o terapie neagresivă, ea nu este lipsită uneori de efecte nedorite, mai ales pe termen lung (2). Desigur, prognosticul îndepărtat al copiilor - mai ales sugari - care au necesitat TI nu depinde numai de aceasta, ci și de felul afecțiunii și gradul tulburărilor fiziopatologice care au impus acest gen de terapie, ca și de "terenul" pe care a evoluat boala (prematuritate, vîrstă mică, distrofie etc.). În aceste condiții este, desigur, greu de apreciat cite dintre secchelele tardive neuropsihice se datoresc bolii în sine, terenului pe care a

evoluat și cît putem reproșa TI "agresive", insuficienței sau, mai corect spus, limitelor ei în perioada actuală.

În lucrarea de față ne-am propus să evaluăm dezvoltarea neuropsihică a unui lot de sugari cu boli respiratorii grave, deshidratați severe și septicemii, comparativ cu un grup de bolnavi de aceeași vîrstă și profil de afecțiune, dar care nu au beneficiat de TI.

Material și metodă

Au fost selecționați și convocați, prin invitație scrisă, copii în vîrstă de 3 ani, care în perioada de sugar au necesitat TI pentru pneumopatii dispneizante severe, boli diareice cu deshidratare foarte accentuată și septicemii grave. Au fost excluși, bineînțeles, sugarii "tineri" (cei cu suferință cerebrală la naștere sau care au avut ulterior afecțiuni neurologice organice. Controlul a constat din anamneza detaliată privind boala de bază, completată cu datele din foaia de observație privind evoluția și tratamentul aplicat (în special felul și durata TI). Din fișa copilului s-a dedus dezvoltarea somatică și neuropsihică pînă în momentul controlului, care a cuprins un examen fizic complet, unul neuropsihic și altul electroencefalografic. La lotul martor s-a aplicat aceeași metodologie de lucru.

Rezultate

Sintetizînd rezultatele obținute, am putut repartiza copiii luați în studiu (37 foști bolnavi și 25 sănătoși) în patru categorii:

- grupul A: subiecți normali 11(29,8%), față de 17 copii din lotul martor (68%);
- grupul B: deficiențe minime la 15 subiecți (42,5%) și 6 martori (24%), care au prezentat: perimetrul cranian cu mici diferențe sub valorile normale, tulburări neuropsihice moderate constînd din modificări de tonus care au întîrziat statica și mersul, retard de limbaj, dar EEG normal la ambele categorii de copii;
- grupul C: anomalii de gravitate medie la 9 subiecți dintre foștii bolnavi (24,3%) și 2 martori (8%) constînd din: anomalii motorii și / sau senzoriale care au făcut însă posibil mersul și motricitatea membrilor superioare cu o întîrziere în luni mai mare ca la grupul anterior; un perimetru cranian cu mult mai mic, tulburări de limbaj exprimate. EEG modificat la 10 (27%) dintre foștii bolnavi (traseu difuz iritativ sau disritmie lentă difuză) și numai la 3 (reprezentînd 8%) din lotul martor;
- grupul D: anomalii majore în 2 cazuri (5,5 dintre copiii care la vîrsta de sugar au avut insuficiență respiratorie severă și / sau deshidratare mare, cu pierdere de peste 10% din greutatea inițială), față de nici un caz din grupul martor. Aceste anomalii au constat din: microcefalie evidentă, encefalopatie convulsivantă la 1 copil și tetraplegie spastică + cecitate la cel de-al 2-lea copil. EEG difuz alterat (de tip comițial) într-un caz și net focalizat în celălalt caz.

Din analiza rezultatelor noastre se degajă faptul că modificările neuropsihice cele mai accentuate le-am întâlnit la copiii la care starea gravă (respiratorie, digestivă, septicemică) a impus o perioadă de TI mai mare de 3 zile și s-a grevat pe un teren morfofuncțional deficitar (în sensul celor mai înainte arătate). Copiii care au necesitat numai 1-2 zile de TI și nu au prezentat handicapurile respective au evoluat favorabil, indiferent de gravitatea simptomelor respiratorii sau digestive, clinice sau metabolice (cu excepția manifestărilor neuroase, comatoase și / sau convulsivante). În acest sens, trebuie reținut că tocmai copiii care au rămas cu sechele grave neuropsihice și motorii s-au recrutat dintre sugarii care în cursul bolii de bază au evoluat și cu convulsii sau comă (indiferent de profilul afecțiunii: respiratorie, digestivă sau septicemică), manifestări etichetate ca secundare tulburărilor fiziopatologice (hipoxemie, deshidratare, acidoză, CID etc.) pentru care au fost supuși terapiei intensive. Astfel, celor 2 copii cu encefalopatie gravă li s-a aplicat TI cu o durată mai mare de trei zile, au prezentat comă și / sau convulsii și, în plus, erau și sugari handicapați.

Grevarea prognosticului tardiv de prezența unor tulburări fiziopatologice apărute în cursul unor boli grave ale sugarului a fost subliniată de numeroși autori (1,4,5,6,7,8,9,10,12). Aceștia au pus în evidență alterări ale celulelor nervoase ca urmare a tulburărilor survenite în metabolismul energetic și hidroelectrolitic, respectiv acido-bazic. Studii experimentale efectuate de unii autori mai sus-citați au pus în evidență faptul că tulburarea respirației tisulare afectează ireversibil circa 10-20% din celulele nervoase și numai 5-7% din celulele altor organe (cord, rinichi). Tot experimental a fost demonstrată frecvența mai mare a leziunilor nervoase, secundare tulburărilor metabolice în cursul infecțiilor virale (à propos de bronșitele acute) care, în special la organisme tinere, produc o mai accentuată scădere a pH-ului, diminuarea pronunțată a utilizării oxigenului și creșterea produșilor din ciclul acizilor tricarbolicici. Pe de altă parte, s-a descris în literatura medicală o corelație strinsă între frecvența și gravitatea sechelelor neurologice tardive și prezența sindromului infecțios bacterian, în special cu germeni gramnegativi. Clasic, se consideră că permeabilizarea capilarelor este rezultatul hipovolemiei, însă, mai nou, s-a demonstrat că șocul hipovolemic alterează peretele capilar mai tardiv decât administrarea de endotoxină. În plus, în cursul bolilor infecțioase, la hiperpermeabilizarea capilarelor mai contribuie și eliberarea catecolaminelor, a histaminei, serotoninei și a kininelor vasoactive (acestea din urmă de 5-10 ori mai active la nivelul vaselor cerebrale decât histamina și serotonina). În pierderile brutale și nerecuperabile în 6-10 zile ale greutateii corporale, Rosser și Waterlow (cit. 11) au pus în evidență o scădere a numărului celulelor oligodendrogiale (lucru remarcat și de Catrinel Rusnac-Stan, în encefalopatia respiratorie, 11), iar Cregg (cit. 11) a observat o reducere a sinapselor corticale.

Aceste fenomene sînt însă în mare parte reversibile, dacă organismul este pus ulterior în condiții corespunzătoare de dezvoltare. De aceea, considerăm copiii care au necesitat TI la vîrsta de sugară ca fiind cu risc crescut și opinăm pentru dispensarizarea lor activă pe timp îndelungat.

Concluzii

Sugarii, mai ales cei handicapați, care au fost supuși unei terapii majore pentru afecțiuni grave (respiratorii, digestive, septicemii) au fost în mod diferențiat influențați în ce privește dezvoltarea somatoneuropsihică ulterioară. Astfel, perimetrul cranian apare mai mult influențat decît creșterea în greutate și înălțime, iar cu privire la gravitatea sechelelor neuropsihice, ele s-au corelat cu felul afecțiunii (bolnavii cu deshidratări severe prin boli diareice acute, au un prognostic mai întunecat decît cei cu boli respiratorii grave), cu asocierea la tabloul clinic al comei și / sau al convulsiilor, cu prezența unor handicapuri, dar mai ales cu durata terapiei intensive (peste 3-4 zile). De aici necesitatea dispensarizării copiilor care în perioada de sugară au fost supuși unei terapii intensive.

Bibliografie

1. *Anca I.* (sub red.): Urgențe în pediatrie. Ed. Medicală. București 1991, 28;
2. *Crivda S.*: Riscuri și erori în anestezie și reanimare. Ed. Medicală, București, 1972, 15;
3. *Fîlipescu Z., Briciu R., Musteștea N.*: Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1979, 11;
4. *Kilburn K., H.*: Neurologic manifestations of respiratory failure. Arch. Int. Med. 1985, 116,409;
5. *Lupu V.* et al.: Aspecte clinico-evolutive în bronșiolita acută gravă a copilului (studiu pe 127 cazuri). *Pediatria*, 1988, 4, 357;
6. *Maiorescu M.* (sub red.): Tendințe moderne în Pediatrie. Ed. Medicală, București, 185;
7. *Nelson W. E.*: Textbook of pediatrics. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1987, 345;
8. *Păun L.*: Terapia intensivă în bolile infecțioase. Ed. Medicală, București, 1971;
9. *Popescu V., Dragomir D., Arion C.*: Spasmele infantile (encefalopatia mioclonică infantilă cu hipsaritmie). *Pediatria*. 1991, 1-2, 1;
10. *Rusnac C.*: Sindroame în pediatrie. Vol II, Ed. Medicală, București, 1992, 235;
11. *Rusnac-Stan Catrinel*: Studiul encefalopatiei respiratorii la sugară. Teză de doctorat, I.M.F. Tg-Mureș, 1980;
12. *Stokes G.* et al.: Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestation. *J. Pediatr.* 1981, 98, 871.

ON THE NEUROPSYCHIC DEVELOPMENT OF CERTAIN CHILDREN HAVING UNDERGONE INTENSIVE THERAPY FOR VERY SEVERE INFECTIOUS DISEASES DURING THE SUCKLING PERIOD

C. Rusnac, Emilia Popsor, Elisabeta Racos, Maria Floristeanu

The authors have checked 37 children aged 3 years as for their neuropsychic development during the suckling period, and they have also carried out intensive therapy for respiratory digestive affections and severe septicaemia: 1 case of microcephalia with convulsant encephalopathy and 1 case of spastic tetraplegia and caecity. According to these results the authors propose active dispensary care and special neuropsychic inspection of all children having undergone intensive therapy during the suckling period.

EMERGENCY PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN THE SEPTIC KIDNEY

R. Boja, D. Nicolescu, V. Oşan, I. Bakos, I. Negruş, C. Cantâr, L. Schwartz

Urological Clinic
University of Medicine and Pharmacy, Tirgu-Mures

Septicaemia continues to be a most dreaded issue in urology, because of its high lethality rate (15-30%), as 0.5-3.0 % of superior obstructive uropathy cases are complicated with toxico-septic states. The patient's prognosis depends on the promptitude of surgical treatment as well as the measures of reanimation and intensive care (1, 2, 3, 4).

First of all, surgical treatment refers to the rapid and efficient drainage of the kidney, with minimal damage for the patient, by percutaneous nephrostomy (P. N.). Later, the obstruction is removed at "cold" by percutaneous track in case of lithiasis or, even the kidney's advanced lesions make its maintenance useless. On the other hand in the extreme, in patients with a single functional or surgical kidney, P. N. may be definitive (5, 6, 7).

Material and Method

In 6 years (1 Apr. 1985-31 Jul. 1991) we had 250 superior obstructive uropathy cases, of whom 64 were hospitalized in severe state with toxico-septic shock. Obstructive anuria on the single functional or surgical kidney was revealed in 35/64 patients. This had complication in 3 patients after percutaneous nephrolithotomy (PNL) for staghorn stones (2 cases) and obstructive pyelic stone (1 case). All the patients had urinary infections with resistant Gram-negative germs.

The positive diagnosis of obstructive uropathy was established according to natural history, radiologic and echographic findings. That of infectious shock, based on clinical criteria: fever, shivering, poor general state, moist and cold teguments, pale cyanotic limbs (reduced peripheral blood flow). Complementary paraclinical and biological examinations guided the diagnosis and treatment. Of these we should mention only the most important ones: TA, pulse, diuresis, CVP, haemoleukograma, plasmatic fibrinogen, trombocyte count, determination of blood urea, and creatinine, ionogram and acidbase equilibrium; bacteriological examination of blood and urine (haemoculture and uroculture, respectively).

With a view to ensure an efficient drainage of the kidney, P. N. was performed in emergency in all patients (Table 1).

Table 1.

Obstructive uropathy	Nr.	ARF	CRF
1. Pyonephrosis \pm lithiases	9	9	-
2. Calculous anuria	35	35	-
3. Infected hydronephrosis \pm lithiases	6	3	3
4. Genital cancer in women	5	2	3
5. Bladder tumours	6	2	4
6. Advanced prostatic cancer	3	1	2
Total:	64	52	12

Operating time was 5-10 minutes.

The anaesthesia was local "ab initio", 20-40 ml xyline 1%. There is rapidly in execution, efficient and well tolerated by all patients with obstructive uropathy associated with toxico-septic shock. 25/64 of the patients had single functional or surgical kidney.

After performing the derivation, we made an energetic intensive care consisting in: antibiotherapy, perfusions, blood, plasm, under CVP control, cardiotoxic treatment and vaso-active drugs (DOPAMINE). After volemia increase (repeated CVP control), hepatoprotectives, diuretics, general roborants and oxygen therapy. In patients with DIC (thrombocytopenia, decrease of plasma fibrinogen, decomposition products of fibrinogen in the urin), heparin was administered in therapeutical doses.

Results

Postoperatively, during the first 48 hours, we had 7 deaths. Other 4 patients died after 5-7 days because of irreversible renal failure, on the ground of older parenchymatous damage. The comparatively high death-rate, 11/64 patients (17,18%) is due to advanced renal parenchymatous deficiency.

hydro-electrolytic and acid-base disturbances, which is an expression of multiple organic failure (MSOF) in toxic-septic shock.

After the amelioration of the general state and the recovery of the normal biological constants, the track of percutaneous nephrostomy ensures the way of ulterior approach to the endoscopic treatment of the obstructive calculus and/or pyeloureteral junctional stenosis (endopyelotomy-E.P.) (fig. 1). In patients with advanced renal lesions and opposite healthy kidney, nephrectomy was carried out.

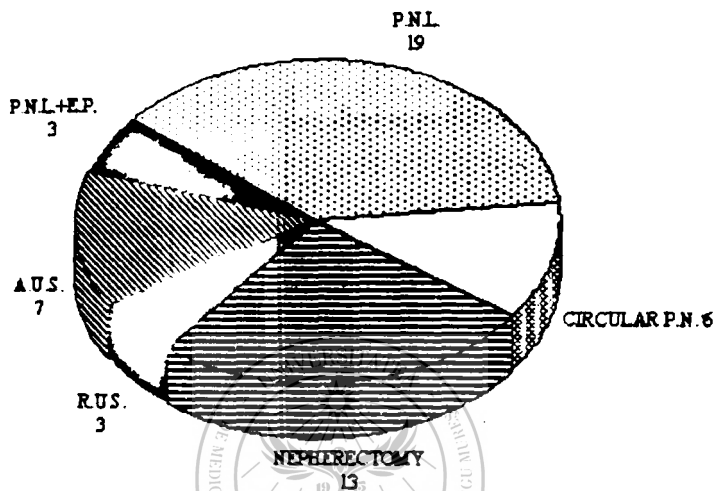


Fig. 1.: Subsequent operations

In 6 patients with neoplastic obstructive uropathy, with a single functional kidney, P.N. was transformed into definitive circular nephrostomy, in which the constants of renal function were not restored to the normal. The intervention is well tolerated by all patients. The circular nephrostomy tube ensures, in addition to an efficient drainage, the safety and good conditions of urine discharge, by means of a protecting device.

Discussion

High urinary diversion is performed in all superior obstructive uropathy.

Open nephrostomy and anaesthesia are tolerated with much more difficulty by patients in septic condition, with parenchymatous renal deficiency; thus the high postoperative mortality and morbidity rate of these patients can be explained.

On the other hand, it is just so efficient in comparison with classical open nephrostomy, but it has quite superior advantages. If the general state of the patient does not allow other type of analgesia, it can be performed without any problems even in local anaesthesia. Being an "in situ" intervention, through a 1 cm wound, surgical aggression is minimal. Under the same circumstances, P.N. does not necessitate dissections and tissue dehiscences, being much more tolerated by such kind of patients (5, 6, 7).

Echography has a major part in performing a correct P.N., as it is efficient just in the presence of dilated pyelocaliceal system (8, 9).

In calculous anuria, after obstruction removal and the improvement of the general state and biological constants, P.N. ensures a subsequent way of approach of resolving renal and/or superior ureteral lithiasis. Obstructive pelvic ureteral stone can also be resolved safely through RUS, under P.N. protection (6, 7, 8, 10).

The prognosis of these patients depends first of all on performing a rapid and efficient drainage, with minimal aggression. Reanimation and intensive care are just as important, and they must be implemented as rapidly as possible (5, 8, 9).

In patients with urinary or genital neoplasms in the small pelvis, which invade the terminal ureters, high urinary diversion in emergency, with definitive character, represent in such cases the last therapeutical measure meant to save the patient's life (6, 8, 9).

The rapid colmatage of the P.N. tube, or mostly its dislocation, in certain prolonged survivals, can be easily resolved by transforming it into percutaneous circular nephrostomy.

Conclusions

1. P.N. is a simple and efficient method for high urinary diversion, through 1 cm skin wound.
2. It avoids dissections and extended tissue dehiscences.
3. It prevents retroperitoneal fibrosis responsible for stasis and ulterior stone recidivation.
4. It can be carried out in local anaesthesia if the patient's general state does not allow another analgesia.
5. The operating time is much shortened, as it is only 7 minutes.

Bibliography

1. Wilson R.F.: Science and Shock: A Clinical Perspective. Ann. Emerg. Med. 1985, 14, 714-723.
2. Pinsky M. R., Mauschak G. M.: Multiple systems Organ Failure of host defense homeostasis. Crit. Care Clin. 1989, 5, 2; 199-219.

3. Meakins J. L., Wicklund B., Forse R. A.: The Surgical intensive care unit: Current concepts in infection. Surg. Clin. North A. 1980, 60, 117-132.

4. Musher D. M.: Cutaneous manifestations of bacterial Sepsis. Hosp. Pract. 1989, 15, 71-98;

5. Nicolescu D. et al.: O nouă tehnică de derivație urinară înaltă: Nefrostomia percutanată. USSM Tîrgu-Mureș, Apr. 1986;

6. Nicolescu D. et al.: Our remarks on 350 percutaneous renal operations. Congr. Soc. Maghiare Endourol. Szeged, Apr. 1988;

7. Korth K.: Grenzen des perkutanen Steinchirurgie: Ergebnisse und neue Möglichkeiten des perkutanen Zugangs zur Niere. Urologe A., 1984, 23: 302;

8. Nicolescu D. et al.: The place of echography in percutaneous nephrostomy and nephrostolithomy. Int. Urol. Nephrol. 1988, 20,2: 111-113;

9. Korth K.: Percutaneous surgery of kidney stones. Ed. Springer Verlag, 1984;

10. Boja R. et al.: Die Stelle der anterograden Ureterscopie in der perkutanen Behandlung des oberen Harnleitersteins. 9. Gemeinsame Sietzung der Ungarischen und Osterreichischen Gessellschaft für Urologie. Budapesta, 7-8 sept. 1990.

EMERGENCY PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN THE SEPTIC KIDNEY

R.Boja, D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, I. Negru, C. Cantâr, L. Schwartz

Of 250 superior obstructive uropathy cases we have studied 64 patients hospitalized with toxico-septic shock. The constant symptom was arterial hypertension. Other 3 patients with long-standing urinary infections due to lithiasis developed this dreaded complication after PNL (staghorn stones-2, pyelic stone-1).

In complicated obstructive uropathy cases associated with toxico-septic shock, percutaneous nephrostomy for high urinary derivation in emergency is usually made in local anaesthesia. Its aim is rapid and efficient deobstruction of the kidney, with minimal damage for the patient; then it is followed by strong antibiotherapy associated with other reanimation and intensive therapy measures. There were 11 deaths. The stone generating obstructive uropathy was removed subsequently, after the improvement of biological constants and general state of the patient, under the protection of percutaneous nephrostomy.

PERTURBĂRI ALE HEMOSTAZEI ÎN CIROZA HEPATICĂ

G. Oțean

Clinica Medicală nr. 1 Tîrgu-Mureș

Tulburările hemostazei observate în cursul cirozelor hepatice au la bază multiple și complexe mecanisme, susceptibile de a se potențializa (1, 2, 6, 7, 13). Aceste mecanisme sînt adesea intricate și ele se referă la anomaliile numărului și funcțiilor plachetare, deficitul de sinteză a proteinelor coagulării prin insuficiența hepatocelulară, hipersplenismul, hiperfibrinoliza, coagularea

intravasculară diseminată (6). Decizia terapeutică, care depinde atât de tabloul clinic cât și de anomaliile biologice, presupune cunoașterea precisă a fiziopatologiei acestor procese, o interpretare judicioasă a bilanțului hepatic preterapeutic, o supraveghere biologică riguroasă a tratamentului (5, 10, 11).

Modificări ale hemostazei sînt detectate la aproximativ 75% dintre bolnavii cu hepatopatii cronice (3, 4, 8). Datele clinice relevă însă că marea frecvență a anomaliilor de hemostază la bolnavii hepatici nu se însoțește de o incidență egală a hemoragiilor, care survin doar la aproximativ 20% a cazurilor (9, 12).

Scopul acestei lucrări este de a studia perturbările hemostazei, incidența și caracteristicile acestora, la bolnavii cu ciroză hepatică.

Material și metodă

Prezentul studiu se referă la un număr de 84 de bolnavi cu ciroză hepatică (44 bărbați și 40 femei) spitalizați în Clinica Medicală nr.1 din Tîrgu-Mureș. În 67 de cazuri este vorba despre forme compensate de ciroză hepatică, iar în 17 cazuri sînt prezente fenomene de decompensare vasculară și/sau parenchimatooasă. Ciroza era de origine etanolică în 35 de cazuri (41,66%), posthepatită virală în 29 de cazuri (34,52%) și mixtă (etanolică + posthepatitică) în 20 de cazuri (23,80%).

Studiul hemostazei a fost prospectiv, utilizîndu-se metode standardizate. Pentru hemostaza primară au fost determinate timpul de sîngerare (TS; N: 2-4 minute) și numărul de plăcuțe sangvine (N: 150-300 G/L). Pentru investigarea coagulării au fost determinate: fibrinogenemia (N: 200-400 mg%), timpul Quick (TQ) exprimat prin activitatea de protrombină (N: 80-100%), timpul parțial de tromboplastină activată (PTTa; N: 30-50 secunde), timpul Howell (TH; N: 70-140 secunde), timpul de trombină (TT; N: 15-20 secunde), timpul de consum al protrombinei (N: peste 40 secunde), dozarea factorilor complexului protrombolic (normal 70-100%). Fibrinoliza a fost studiată prin determinarea timpului de liză a cheagului euglobulinic (TLCE; N: 180 ± 30 minute), timpul reptilazei (N: 15-20 secunde), fibrinolizei spontane (N: 5-10%) și determinării produșilor de degradare a fibrinogenului / fibrinei (PDF). Aprecierea stării de hipercoagulabilitate s-a făcut prin utilizarea testului de activare reziduală a serului (TARS; N: 50-70 secunde), a testului pentru monomerii de fibrină (TMF), depistarea hiperfibrinogenemiei sau a hiperplachetoziei.

Au fost studiate următoarele aspecte:

- incidența clinică a manifestărilor hemoragice;
 - principalele anomalii ale hemostazei în cirozele hepatice, în funcție de fenomenele de activitate și de stadiul evolutiv;
 - perturbările hemostazei în funcție de factorii etiologici ai cirozelor.
- Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. *Incidența clinică a manifestărilor hemoragice* la bolnavii cu ciroză hepatică este redată în tabelul nr. 1. La cei 84 de bolnavi au fost întîlnite 105

manifestări hemoragice clinic evidente (izolate sau în asociere). Acestea au fost prezente în 34,52% a cazurilor (29 bolnavi). Cealți bolnavi nu au prezentat un sindrom hemoragic clinic evident, deși în multe dintre cazuri erau prezente modificări ale hemostazei.

Tabelul nr. 1

Prezența clinică a manifestărilor hemoragice în cirozele hepatice

Nr.	Manifestarea	Nr.	%
1.	Epistaxis	20	23,80
2.	Gingivoragi	16	19,04
3.	Echimoze, sufuziuni	19	22,61
4.	Purpură	9	10,71
5.	Mesometroragi	4	4,76
6.	Hematemeză și / sau melenă	10	11,90
7.	Singerări hemoroidale	25	29,76
8.	Hemoragii cerebrale	2	2,38
Total		105 manifestări 29 cazuri	34,52 %

Se remarcă o frecvență mai mare a hemoragiilor mucoase, îndeosebi a epistaxisului (23,80%), gingivoragiilor (19,04%), a echimozelor și a sufuziunilor îndeosebi posttraumatice (22,61%). Hemoragiile digestive superioare au fost prezente în 11,90% din cazuri, iar singerarea din noduli hemoroidali reprezintă cea mai frecventă manifestare hemoragică (25 cazuri; 29,76%). În două cazuri (2,38%) decesul bolnavilor a survenit ca urmare a apariției unor hemoragii cerebrale.

2. *Principalele anomalii ale hemostazei în funcție de prezența sau absența fenomenelor de activitate a bolii* sînt prezentate în tabelul nr. 2. Se remarcă alterarea testelor de coagulare într-un procentaj relativ crescut, atît în cirozele hepatice active cît și în cele inactivе, fapt explicat prin existența unor leziuni avansate ale procesului cronic cirotic.

Tabelul nr. 2

Modificări ale hemostazei în cirozele hepatice (84 cazuri)

Nr.	Testul	Forme inactivе (n=31)		Forme active (n=53)	
		Nr.	(%)	Nr.	(%)
1.	Fibrinogen sub 200 mg%	14	(45,16)	41	(77,35)
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	4	(12,9)	27	(50,94)
3.	Act. protrombină sub 80%	19	(61,29)	32	(60,37)
4.	PTTa peste 60 secunde	11	(35,48)	28	(52,83)
5.	T.Howell peste 140 secunde	14	(45,16)	37	(69,81)
6.	T. trombină peste 30 secunde	9	(29,03)	14	(26,41)
7.	T. consum F.II sub 30 secunde	26	(83,87)	48	(90,56)
9.	Schăderea F.II, V, VII, X	18	(58,06)	33	(62,26)
9.	Fibrinoliza spontană peste 10%	10	(32,25)	21	(39,62)
10.	TLCE sub 100 min.	8	(25,80)	26	(49,05)
11.	T.reptulază prelungită	6	(19,35)	27	(50,94)
12.	PDF prezenți	11	(35,48)	31	(58,49)
13.	ThMP pozitiv	1	(3,22)	6	(11,32)
14.	TARS sub 50 secunde	8	(25,80)	11	(20,75)

Modificările activității de protrombină, ale PTTa și TH, scăderea fibrinogenemiei și a factorilor dependenți de vitamina K sînt principalele anomalii de coagulare înregistrate. Hiperfibrinoliza este constatată mai frecvent în cirozele hepatice active (prezența PDF, prelungirea timpului reptilazei și TLCE scurtat). Hipercoagulabilitatea este demonstrată cu ajutorul TARS în 19 cazuri (46,55%). Scăderile fibrinogenului sînt întîlnite în 77,35% din cazurile de ciroze hepatice active, iar asocierea unor valori scăzute sub 150 G/L ale plăcuțelor sangvine ridică suspiciunea unei fibrinolize secundare în cadrul unei coagulări intravasculare diseminate (CID). Întrucît testul pentru monomerii de fibrină este pozitiv doar în 14,54% dintre cazuri, rezultă că fibrinoliza primară este mult mai frecventă în lotul nostru de bolnavi. Pe de altă parte, existența unei fibrinolize crescute poate masca manifestarea unei C.I.D.

3. În tabelul nr. 3 sînt prezentate modificările factorilor hemostazei și fibrinolizei în cazurile cu *ciroză hepatică decompensată* (17 bolnavi), față de un grup de bolnavi cu ciroze hepatice fără semne de decompensare vasculară și / sau parenchimatoasă, în ambele cazuri fiind vorba despre forme active de boală.

Tabelul nr. 3

Anomalii ale hemostazei și ale fibrinolizei în ciroza hepatică decompensată

Nr.	Testul	Ch compensată (n=17)	Ch decompensată (n=17)
		Nr. (%)	Nr. (%)
1.	Nr. plachete (G/L) (M±DS)	112±16,5	96±7,14
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	5 (29,41)	8 (47,05)
3.	T. trombină peste 30 secunde	5 (29,41)	15 (88,23)
4.	Fibrinogen sub 200 mg%	9 (52,94)	15 (88,23)
5.	Act. protrombină sub 80%	11 (64,70)	16 (94,11)
6.	PTTa peste 60 secunde	5 (29,41)	14 (82,35)
7.	F. II, V, VII scăzuți	11 (64,70)	16 (94,11)
8.	TLCE sub 100 min.	3 (17,64)	8 (47,05)
9.	TARS sub 50 secunde	5 (29,41)	6 (35,29)
10.	PDF prezenți	7 (41,17)	13 (76,47)
11.	TMF pozitiv	1 (5,88)	3 (17,64)

Se constată modificări semnificative statistic ale hemostazei și ale fibrinolizei la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată: în acest sens, modificările cele mai importante sînt cele ale TT ($p < 0,001$), ale PTTa ($p < 0,01$), precum și scăderea fibrinogenului, perturbările factorilor II, V, VII, X și prezența PDF ($p < 0,05$). Este vorba, foarte verosimil, de o accentuare a fibrinolizei, neputîndu-se preciza dacă este o fibrinoliză primară sau una secundară în cadrul C.I.D. Nu sînt întîlnite modificări semnificative din partea numărului de plachete sangvine (ca valori medii ± deviație standard) și nici a numărului de cazuri cu plachete sangvine scăzute.

4. Modificările parametrilor hemostazei și fibrinolizei, în funcție de factorul etiologic al cirozelor, sînt prezentate în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4.

Modificările hemostazei în funcție de etiologia cirozelor hepatice

Nr.	Testul	Ch post hepatitic (n=29)	Ch etanolice (n=35)	Ch mixte (n=20)
1.	Fibrinogen sub 200 mg%	15 (51,72)	28 (80,00)	12 (60)
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	11 (37,93)	8 (22,85)	12 (60)
3.	Act. protrombină sub 80%	18 (62,06)	21 (60,00)	12 (60)
4.	PTTa peste 60 secunde	16 (55,17)	15 (42,85)	8 (40)
5.	TLCE sub 100 min.	7 (24,13)	16 (45,71)	11 (55)
6.	Fibrinoliză sp. peste 10%	8 (27,58)	13 (37,14)	10 (50)
7.	T. reptilază prelungit	10 (34,48)	10 (28,57)	13 (65)
8.	TARS sub 50 secunde	5 (17,24)	5 (14,28)	9 (45)
9.	TARS peste 70 secunde	5 (17,24)	14 (40,00)	9 (45)
10.	PDF prezenți	9 (31,03)	22 (62,85)	11 (55)
11.	TMF pozitiv	1 (3,44)	1 (2,85)	5 (25)

Se constată o mai pronunțată scădere a valorilor fibrinogenului în cirozele hepatice de etiologie etanolică, pe cînd numărul scăzut al plăcuțelor sangvine este mai frecvent întîlnit în cazul etiologiei mixte și posthepatitice. Scăderea activității de protrombină, modificarea PTTa și alterările factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în formele posthepatitice, pe cînd hiperfibrinoliza (alături de scăderea valorilor fibrinogenului și modificările funcțiilor plachetare) este mai frecventă în cazurile cu etiologie etanolică.

Concluzii

1. Manifestările clinice hemoragice sînt prezente în 34,52% a cazurilor de ciroză hepatică, deși în peste 80% a bolnavilor cu această suferință sînt depistate modificări ale hemostazei și ale fibrinolizei. Pe primul plan se află sîngerările hemoroidale, urmate de hemoragiile mucoase (epistaxis, gingivoragii) și de hemoragiile digestive superioare (prin ulcere sau ulceratii gastroduodenale și mai rar prin ruperea de varice esofagiene).

2. Testele globale de coagulare (TQ, TH, PTTa, Fbg) sînt alterate într-un procentaj relativ crescut, atît în cirozele hepatice active cît și în cele inactive. Hiperfibrinoliza, ca și starea de hipercoagulabilitate (CID) sînt mai frecvente în cirozele hepatice active.

3. Modificările hemostazei și ale fibrinolizei sînt mai pronunțate la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată.

4. Modificările numărului plăcuțelor sangvine, ale activității de protrombină, ale PTTa și ale factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în cirozele hepatice de etiologie virală, pe cînd scăderea fibrinogenului și hiperfibrinoliza sînt mai frecvente în cazurile de ciroză hepatică cu etiologie etanolică.

Bibliografie

1. *Audhuy B.*: Les troubles de l'hémostase au cours de la cirrhose: conduite à tenir, *Med.Int.* 1984, 19, 1, 32-37;
2. *Audhuy B.* et al.: Importance des troubles de l'hémostase primaire dans la survenue des hémorragies digestives haute du cirrhotique. *Ann. Gastroentérol. Hepatol.* 1984, 20, 4, 177-182;
3. *Carr M. Justine*: Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis, *Hepatology*, 1989, 10, 1, 103-110;
4. *Cucuianu M.* : Anomalii ale coagulării și fibrinolizei în bolile hepatice în *Biochimia clinică a hemostazei*. Ed. Dacia, 1983, 274-278;
5. *Glassman A.B.*: Platelet Abnormalities in Hepatobiliary Diseases. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 1990, 20, 2, 119-122;
6. *Kelly D.H., Tuddenham E.G.D.*: Hemostatic problems in liver disease. *Gut*, 1986, 27, 3, 339-349;
7. *Kelly D.A., Summerfield J.A.*: Hemostasis in liver disease. *Semin.Liver Dis.* 1987, 7, 182-191;
8. *Podymova S.D.* et al.: The mechanisms of disorders in the hemostatic system of patients with chronic diffuse liver disease. *Ter.Arkh.* 1990, 62, 2, 72-76;
9. *Soria C.* et al.: Diffuse of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb.Res.* 1980, 19, 29-41;
10. *Takahashi H.*: Fibrinolysis and Fibrinogenolysis in Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1990, 34, 4, 241-246;
11. *Takahashi H.*: Thrombin and Plasmin Generation in Patients with Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1989, 32, 1, 30;
12. *Tanaka M.*: Thrombocytopenia in Liver Cirrhosis. *Acta Hematol Japonica*, 1989, 52, 4, 785-791;
13. *Walker F.J.*: Protein C deficiency in liver disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1990, 20, 2, 106-112.

DISORDERS OF HAEMOSTASIS IN HEPATIC CIRRHOSIS

G. Oltean

In 84 cases / 44 males and 40 females / with hepatic cirrhosis we have studied the modifications of haemostasis and fibrinolysis. The study was prospective, standard methods being used in evaluating primary haemostasis, coagulation, fibrinolysis and hypercoagulation.

In 80% of the cases anomalies of haemostasis were found, whereas obvious clinical haemorrhagic manifestations occurred only in 34.52% of the patients. The gross tests of coagulation /TQ, PTTa, TH/ were altered both in the active and inactive forms of the disease, hyperfibrinolysis and condition of hypercoagulation are more frequent in active hepatic cirrhosis. Anomalies of coagulation and fibrinolysis are more marked in the decompensated forms of cirrhosis. Platelet modifications of TQ, PTTa and factors depending on vitamin K are more frequent in cirrhosis of viral aetiology, while the fall of fibrinogen and hyperfibrinolysis are found more often in ethanol cirrhosis cases.

INFLUENȚA UNOR ANTAGONIȘTI DE CALCIU ASUPRA EFECTULUI ANTINOCICEPTIV AL UNOR OPIOIDE

Gh. Feszt, Romanța Lupșa, Enikő Ráduty

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Antagoniștii de calciu sau - cu un termen mai precis - blocanții canalelor calciului (BCC) se utilizează de aproape două decenii pe scară tot mai largă în afecțiuni cardiovasculare ca medicamente antianginoase, antiaritmice, hipotensive, vasodilatatoare periferice (Bruckner 1985, Cuparencu 1985, Feszt 1986, Stroescu 1988). Ulterior, utilizarea lor a început să se extindă și la alte domenii ale terapiei în neurologie, endocrinologie, gastroenterologie etc. (Godfraind și colab. 1987, Marion și Williams 1990).

Cu 6-8 ani în urmă au apărut primele date experimentale care semnalau acțiunea antinociceptivă a unor BCC și influența lor sinergică-potențializatoare asupra analgeziei produse de anumite opioide (Benedek și Szikszay 1984, Hoffmeister și Tetenborn 1986, Del Pozo și colab. 1987). Rezultatele erau în concordanță cu acele cercetări anterioare care au pus în evidență rolul depleției cerebrale a ionilor Ca^{++} în mecanismul producerii analgeziei de opioide (Kakunaga și colab. 1966, Way 1980).

Aceste cercetări ne-au determinat la urmărirea problemei interacțiunii BCC cu analgezice. Problema merită tot interesul, cu atât mai mult cu cât studiile ulterioare au arătat că interacțiunea BCC cu opioidele este diferențiată, neinfluențând de exemplu deprimarea respirației și efectele lor cardiovasculare (Szikszay și colab. 1986 a, 1986 b; Horváth și colab. 1990, Carta și colab. 1990).

Pornind de la aceste considerente am studiat influența a doi BCC avînd structură chimică diferită și mecanism de acțiune intim deosebit: verapamilul (Isoptin) și nifedipina, asupra efectului analgezic a două opioide: compusul sintetic petidină (Mialgin) și morfina - prototip al opiaceelor. De notat că deși petidina este un medicament de mare importanță practică, în literatura de specialitate consultată nu am găsit date referitoare la interacțiunea sa cu BCC.

Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 264 șoareci albi, masculi, de 20-35 gr greutate corporală, repartizați în loturi de câte 20-80 animale. Efectul antinociceptiv al substanțelor cercetate a fost urmărit cu testul plăcii încălzite (Woolfe și MacDonald 1944, Knoll 1962, Simionovici și colab. 1983) practicat într-o variantă adoptată la disciplina noastră. S-a determinat prelungirea timpului de reacție la un stimul nociceptiv caloric reprezentat de așezarea animalului pe o suprafață cu temperatura de 53° C, testată înainte respectiv la 30 și 60 minute după administrarea medicațiilor studiate. La exprimarea procentuală a efectului antinociceptiv am considerat ca analgezie completă (100%) o prelungire a timpului de reacție la 75 secunde. Evaluarea statistică a semnificației rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student.

Substanțele cercetate au fost injectate toate într-un volum de 0,1 ml/10 g-corp în următoarele doze: verapamil (Isoptin fiole) 5 și 10 mg/kgc pe cale s.c., nifedipină (dizolvată în sol. etanol 18%v/v) 1 și 2 mg/kgc pe cale intraperitoneală, petidina (Mialgin fiole) 10 și 20 mg/kgc injectată s.c., morfina clorhidrică (dizolvată în ser fiziologic) 5-7, 5-10 mg/kgc administrată s.c. Loturile martor au primit după caz ser fiziologic s.c., respectiv solvent pentru nifedipină i.p. Medicațiile testate au fost injectate concomitent, antagonistul de calciu sau placebo (solvent) fiind urmat de substanța analgezică.

Rezultate

Isoptinul în doză de 10 mg/kgc a produs prelungirea semnificativ mai mare a timpului de reacție decît placebo, manifestînd un efect antinociceptiv slab (13,9%), dar statistic semnificativ însă numai la 30 minute după injectare. *Nifedipina* în doza administrată, ca și solventul acesteia, nu a influențat semnificativ timpul de reacție (tab. nr. 1,2).

Tabelul nr. 1

Efectul antinociceptiv procentual al asocierii nifedipină + morfina

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30	La 60
III/1	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	3,2%	5,5%
III/2	Solvent pentru nifedipină 10 mg/kgc	30	4,1%	3,3%
III/3	Nifedipină 1mg/kgc	20	3,3%	5,5%
III/4	Morfina 10 mg/kgc	50	36,7%	22,9%
III/5	Solvent pentru nifedipină + morfina 10 mg/kgc	80	39,10%	26,2%
III/6	Nifedipină 1mg/kgc + morfina 10mg/kgc	20	62,8% ^x	167,1% ^{xxx}
III/7	Nifedipină 2 mg/kgc + morfina 10mg/kgc	60	54,5% ^{xxx}	41,7% ^x

NB. x: p<0,05; xx: p<0,01; xxx: p<0,001

Tabelul nr. 2

Efectul antinociceptiv procentual al asocierilor verapamil (Isoptin) + petidină (Mialgin) și verapamil (Isoptin) + morfină

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30'	La 60'
1.	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	9,3%	11,4%
2.	Isoptin 10 mg/kgc	10	13,9%	13,1%
I/3	Mialgin 10 mg/kgc	50	20,4%	15,8%
I/4	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	40	27,0%	11,3%
I/5	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	30	50,8% ^{xxx}	26,6%
I/6	Mialgin 20 mg/kgc	40	51,8%	15,2%
I/7	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	26	51,8% ^x	20,1%
I/8	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	28	60,9% ^{xx}	35,1% ^x
II/3	Morfină 5 mg/kgc	20	22,1%	20,6%
II/4	Isoptin 10 mg/kgc + morfină 5mg/kgc	20	33,7%	26,3%
II/5	Morfină 7,5 mg/kgc	20	43,6%	27,1%
II/6	Isoptin 10mg/kgc + morfină 7,5mg/kgc	20	56,1%	54,7% ^{xx}
II/7	Morfină 10 mg/kgc	20	53,7%	36,4%
II/8	Isoptin 10mg/kgc + morfină 10mg/kgc	20	59,0%	50,7%

NB. x: p < 0,05; xx p < 0,01; xxx p < 0,001

Efectul antinociceptiv al morfinei, de intensitate dependentă de doză, a fost intensificat și prelungit în urma asocierii cu Isoptin în doză de 10 mg/kgc. Intensificarea efectului a fost mai accentuată la 60 de min. decît la 30 de min. după injectare, manifestîndu-se deci mai ales în faza cînd efectul morfinei prezenta deja o scădere marcată. La această determinare asocierea Isoptinului cu morfină în doză de 7,5 mg/kgc a manifestat un sinergism de tip potențializator (54,7% efect antinociceptiv) (tab. nr. 2).

Nifedipina lipsită de acțiune antinociceptivă proprie a potențat efectul morfinei în doză de 10 mg/kgc atît la 30 cit și la 60 de minute după injectare, deși măsura potențării nu a fost paralelă cu mărirea dozelor de nifedipină. Solventul n-a modificat acțiunea morfinei (tab. nr.1).

Mialginul în doză de 10 și 20 mg/kgc a exercitat un efect antinociceptiv semnificativ, dependent de doză, dar mai slab decît efectul morfinei, manifestînd o scădere apreciabilă la 60 de minute după injectare. Isoptinul a influențat efectul Mialginului în măsură diferită în funcție de doză: în doză de 5 mg/kgc verapamilul a intensificat acțiunea petidinei numai în doză de 20 mg/kgc, pe cînd în doză de 10 mg/kgc a potențat deopotrivă efectul dozelor de 10 și 20 mg/kgc de Mialgin. Măsura intensificării efectului petidinei sub influența Mialginului a fost considerabil mai mare – mai ales la 30 de minute – decît în cazul morfinei (tab. nr.2).

Discuții

Experiențele de față vizează de fapt două probleme: pe de o parte acțiunea antinociceptivă proprie a BCC, pe de altă parte influența lor asupra efectului analgezic al opioidelor cercetate.

În ce privește acțiunea antinociceptivă – analgezică a BCC datele bibliografice sînt în parte contradictorii (*Benedek și Szikszay* 1984, *Del Pozo și colab.* 1987, *Carta și colab.* 1990). Divergențele de păreri pot fi explicate în bună parte prin deosebirile diferitelor teste analgezimetrice folosite de autori. Rezultatele noastre concordă cu datele lui *Hoffmeister și Teutenborn* (1986) care denotă lipsa efectului antinociceptiv propriu unui derivat dihidropiridinic – nimodipina.

Sub aspectul interacțiunii cu BCC, analgezicele opioide cel mai frecvent studiate pînă acum au fost morfina, fentanylul și derivații de benzomorfan. Rezultatele cercetărilor de față referitoare la interacțiunea morfinei cu verapamilul și nifedipina confirmă în linii mari datele din literatura de specialitate. Totodată observațiile noastre aduc completarea că efectul sinergic optim se obține dacă există o anumită proporție între dozele substanțelor anticalcice și opioide. Astfel, accentuarea maximă a efectului antinociceptiv am constatat-o asociind verapamilul în doză de 10 mg/kgc cu doza de 7,5 mg/kgc de morfina, respectiv combinind 1 mg/kgc de nifedipină cu 10 mg/kgc de morfina.

În experiențele efectuate cu petidina (*Mialgin*) am constatat că aceasta – cum era și de așteptat – a exercitat un efect antinociceptiv mai slab decît morfina. Acest efect a fost potențat de verapamil, intensificîndu-se chiar în măsură mai mare decît efectul analgezic al morfinei asociate cu aceeași doză de verapamil. Punerea în evidență a potențării acțiunii analgezice a petidinei (*Mialgin*) prin verapamil – sub aspect teoretic – pledează pentru concluzia că diminuarea influxului de Ca^{++} are un rol relevant și în acțiunea antinociceptivă a acestui opioid fenilpiperidinic, la fel cum a fost demonstrat în cazul altor opioide ca morfina și fentanylul.

Constatarea noastră interesantă că în urma asocierii cu verapamil efectul antinociceptiv al petidinei a crescut mult mai accentuat decît cel al morfinei poate fi interpretată în lumina datelor noi referitoare la mecanismul intim de acțiune al acestor opioizi. În comparație cu morfina, petidina și metabolizii săi acționează mai mult asupra receptorilor opioizi de tip κ decît pe cei de tip μ prin care morfina își produce efectul analgetic în primul rînd (*Jaffe și Martin* 1985). Ori, așa cum reiese din datele experimentale recente, activarea receptorilor κ modulează direct (prin o proteină G_i) influxul ionic prin canalele de Ca^{++} , în timp ce receptorii μ (prin proteină G corespunzătoare) în primul rînd măresc efluxul de ioni K^+ hiperpolarizant și scad activitatea adenilatciclazei, influențînd numai în mod indirect permeabilitatea canalelor de calciu (*Schwarz și Katki* 1990, *Carta și colab.* 1990, *Millan* 1990).

Sub aspect practic, sinergismul dintre agenții BCC și analgezicele opioide este semnificativ pentru terapeuică. În acest context prezintă interes deosebit observațiile că unele efecte – în primul rând cel analgetic – ale opioidelor sunt potențate prin BCC, în timp ce altele nu sunt influențate (de exemplu cele cardiovasculare) sau sunt chiar diminuate (de exemplu hipermotilitatea) (Szikszay și colab. 1986a, 1986b, Martin și colab. 1990). Astfel, în urma asocierii cu BCC s-ar putea aștepta la atenuarea unor efecte secundare nedorite ale analgezicelor opioide. Astfel de asocieri – după părerea noastră – vor putea fi valorificate terapeutic mai ales în dureri însoțite de fenomene spastice, putându-se conta atât pe accentuarea analgeziei cit și pe atenuarea acțiunii spasmogene a analgezicelor de tip morfonic.

Bibliografie

1. *Benedek G., Szikszay M.*: Potentiation of thermoregulatory and analgesia effects of morphine by calcium antagonists. *Pharmacol. Res. Commun.* 1984, 16, 1009-1017;
2. *Bruckner I.*: Medicația blocantă a canalului calciului în bolile cardiovasculare. *Viața med.* 1985, 32, 465-469;
3. *Carta F. et al.*: Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.* 1990, 70, 493-498;
4. *Cavicchini E. et al.*: Dihydropyridinosensitive calcium channels in opioid-induced thermic and behavioral effects. *Acta Physiol. Hung.* 1990, 75, Suppl. 55-56;
5. *Dollery C.T.*: Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1991, 4, 88-95;
6. *Del Pozo E., Caro G., Baeyens J. M.*: Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 137, 155-160;
7. *Feszty G.*: Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare. *Rev. med.* 1986, 32, 5-12;
8. *Godfraind T., Miller H., Wibo M.*: Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* 1987, 38, 321-416;
9. *Hoffmeister F., Tettenborn D.*: Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type: antinociceptive effects, interference with opiate-mu-receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents. *Psychopharmacology*, 1986, 90, 299-307;
10. *Horváth Gy., Benedek Gy., Szikszay M.*: Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth. Analg.* 1990, 70, 284-288;
11. *Kakunaga T., Kaneto H., Hano K.*: Pharmacologic studies on analgesics. VII Significance of the calcium ion in morphine analgesia. *J. Ph. exp. Thera.* 1966, 153, 134-145;
12. *Knoll J.*: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatának módszerei. In: *A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei.* (Szerk. Kovács A.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962, vol. VI, 210-324;

13. *Mariott J. F., Williams R.H.*: Calcium antagonism: mechanism of action and novel indications. *Pharmaceutic. J.* 1990, 244, 6574;

14. *Martin M.I., Lizasoain I., Leza J.C.*: Calcium channel blockers: effect on morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology*, 1990, 101, 267-270;

15. *Schwarz S., Katki A. G.*: Effects of calcium-channel blockers (CCB) on mu and delta opioid receptors in rat brain membranes. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1990, 328, 109-112;

16. *Simionovici M., Carstea Al., Vlădescu C.*: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1983;

17. *Stroescu V.*: Blocantele canalelor calciului (farmacologie și terapeutică) În: Actualități în medicina internă (red.: St. Suțeanu) Ed. Medicală, București, 1988, 242-260;

18. *Szikszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Interactions between verapamil and morphine on physiological parameters in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986, 238, 192-197;

19. *Szikszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Effects of diltiazem on morphine induced respiratory decline. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38, 625-627;

20. *Way E.*: Calcium interactions in opiate analgesia, tolerance and physical dependence. In: Opiate receptors and the neurochemical correlates of pain (ed. S. Fürst), Pergamon-Akadémiai Kiadó, Oxford-Budapest, 1980, 153-163.

INFLUENCE OF CERTAIN CALCIUM ANTAGONISTS ON THE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF SOME OPIATES

G. Fezz, Romania Lupoa, Enikő Ráduy

The authors have investigated comparatively the interactions of two calcium antagonists with analgesics petidine /meperidine/and morphine, making use of hot plate test on mice.

Verapamil /Leoptiv/ had a weak antinociceptive effect and intensified supra-additively the action of morphine. Nifedipine, not having an antinociceptive action of its own, also potentiated morphinic analgesia. The antinociceptive effect of petidine was potentiated by verapamil even to a greater extent, depending upon the dose. Thus, verapamil doses of 5mg/kg/body weight s.c. intensified the antinociceptive action of petidine given in doses of 20 mg/kg/body weight s.c., while a 10 mg/kg dose potentiated the effect of 10 and 20 mg/kg doses of petidine.

The present results show that the reduction of Ca^{++} influx has a relevant role also in the antinociceptive action of petidine, as it was demonstrated in the case of morphine. The synergism between the blockings of calcium influx and opiates can be made use of therapeutically especially in spastic pain, as it is possible to rely on both the augmentation of analgesia and on the attenuation of the spasmogenic action of opiates.

BIOSTIMULATOR CU LASER He - Ne

M. Olariu*, M. Péter**, Marcela Ardelean*

* Disciplina de biofizică farmaceutică

** Disciplina de microbiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cercetări relativ recente și chiar publicații cu caracter de sinteză (1) au scos în evidență o serie de aplicații clinice, fizio-terapeutice, obținute prin biostimulare cu laser He-Ne. Dintre rezultatele obținute la noi în țară am remarcat pe cele din domeniul reumatologiei (2, 3), aplicațiile în O.R.L. referitoare la terapia otitelor (4), cele din stomatologie (5, 6), tratamentul arsurilor chimice (7, 8), tratamentul artritelor (9), a unor afecțiuni inflamatorii (10), rezultatele obținute în acupunctură (11) etc. Aceste rezultate practice, obținute în domenii clinice foarte variate, se pare că devansează aspectul teoretic legat de interpretarea mecanismului biofizic care stă la baza obținerii acestor efecte de ameliorare a unor stări patologice. Deși au fost descrise o serie de procese primare care apar la interacțiunea acestei radiații cu materia vie, în special procese de natură fotobiochimică, interpretarea mecanismului de acțiune rămâne dificilă datorită capacității reduse de penetrație în țesut a fasciculelor utilizate (1-2 cm). În anumite cazuri, când afecțiunea este situată în profunzime, sîntem obligați să admitem și existența unei modalități de acțiune care să excludă necesitatea pătrunderii radiației pînă la locul afecțiunii, să nu țină seamă de fenomenul de absorbție. În astfel de cazuri se pare că pătrunderea informației poate avea loc și prin intermediul unor canale energetice localizate în biocîmp. Rezultatele obținute în acupunctură încurajează această ipoteză.

Pe de altă parte, pentru o interpretare completă a mecanismului de acțiune, considerăm că sînt necesare mai multe rezultate experimentale privind efectul acestei radiații asupra unor procese biochimice sau biologice care pot fi urmărite la nivel de laborator. În acest sens, noi am încercat să evidențiem un eventual efect asupra transportului osmotic la nivelul membranei eritrocitare. Rezultatele obținute măsurînd viteza de hemoliză prin metoda împrăstierii radiației laser (12) au arătat că acest proces nu este afectat de iradierea eritrocitelor. În continuare prezentăm rezultatele obținute atunci cînd am studiat procesul de proliferare a unor microorganisme, experiențe în care de fiecare dată am semnalat un efect de biostimulare.

Metoda și tehnica utilizată

Procesul de proliferare, precum și efectul radiației laser asupra vitezei de multiplicare, respectiv asupra activității celulare, este analizat prin

intermediul procesului de evoluție în timp a numărului de microorganisme dintr-un mediu de cultură lichid. Acest proces a fost analizat prin metoda împrăștierei radiației laser, pe baza unor curbe $I=f(t)$ care exprimă variația în timp a intensității semnalului laser difuzat de mediul care conține specia studiată.

Panta acestor curbe exprimă viteza de proliferare, iar modificarea ei față de o probă martor evidențiază efectul urmărit.

Pentru experiențe am ales două specii care proliferază ușor la temperatura camerei: *Saccharomyces cerevisiae* și *Rhodotorula rubra*. Mediul de cultură a fost un mediu lichid, special preparat, astfel încât absorbția luminii în mediu să fie suficient de mică pentru a nu voala intensitatea împrăștiată de microorganisme. Iradierea germenilor a fost făcută direct în mediul de cultură. Montajul optic utilizat este prezentat în fig. nr.1.

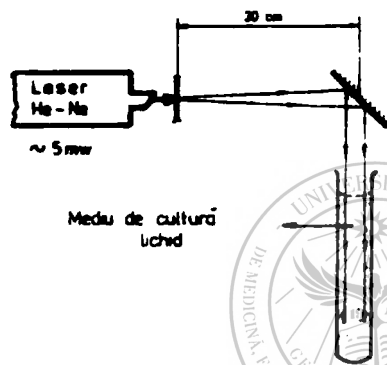


Fig. nr. 1. Dispozitivul utilizat pentru iradierea probelor

Am utilizat un laser model LG-10 de fabricație IFTAR București, lucrind la o putere de 5-10 mW. Atât proba martor, cât și proba iradiată au fost menținute la temperatura camerei. Măsurătorile pe care le-am efectuat (cu o precizie de o zecime de grad) nu au semnalat nici o diferență de temperatură între cele două probe, ceea ce înseamnă că o eventuală stimulare a vitezei de proliferare în proba iradiată nu poate fi pusă pe seama temperaturii.

Determinările au fost efectuate cu ajutorul unui fotogoniodifuziometru fabricat la

Institutul de Fizică București, sursa de lumină utilizată fiind același laser pe care l-am folosit și pentru iradierea probelor. Pentru observații am fixat unghiul de împrăștiere la 60° . Semnalul electric, proporțional cu densitatea microorganismelor la momentul respectiv, a fost măsurat la un milivoltmetru electronic.

Rezultate și concluzii

În fig. nr. 2 sunt redată rezultatele unor determinări efectuate în condiții identice, pentru două probe însămișate cu specia *Saccharomyces*, curba L fiind obținută pentru proba iradiată, iar curba M fiind martorul. Deși aspectul celor două curbe este asemănător, semnalăm un efect de stimulare a procesului de multiplicare în sensul că în proba L, perioada de latență este ceva

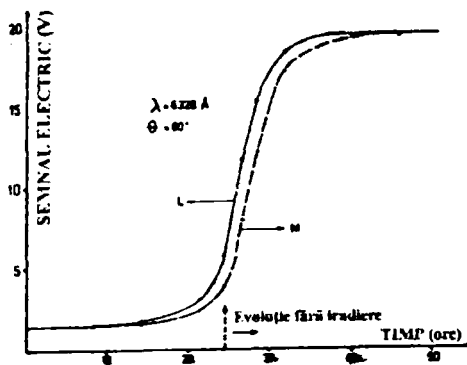


Fig. nr. 2: Evoluția în timp a numărului de germeni în cazul speciei *Saccharomyces cerevisiae*.

M - probă martor; L - probă iradiată cu laser He-Ne.

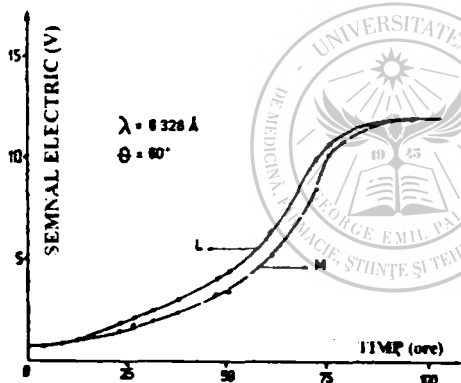


Fig. nr. 3: Evoluția în timp a numărului de germeni în cazul speciei *Rhodotorula rubra*.

M - probă martor; L - probă iradiată cu laser He-Ne.

mai scurtă, are o viteză de proliferare crescută, iar densitatea germenilor este mai mare pentru toată perioada desfășurării procesului. În final se ajunge la aceeași densitate, aceasta fiind determinată de calitățile nutritive ale mediului. Rezultatele prezentate în fig. nr. 2 corespund unei experiențe în care proba L a fost iradiată numai în primele 24 de ore după însămînțare. În alte experiențe, în care iradierea a fost făcută pe toată durata efectuării observațiilor, rezultatele au fost identice. Deci radiația laser acționează asupra procesului în perioada de latență, faza exponențială de evoluție a procesului nefiind afectată. Efectul este mai pronunțat atunci când perioada de latență este mai mare (când densitatea germenilor la însămînțare este mai mică).

Rezultate cu totul asemănătoare am obținut atunci când specia analizată a fost *Rhodotorula rubra* (fig. nr. 3). În ambele cazuri, deși efectele semnalate sînt mici, avînd în vedere că acestea se reprodus cu regularitate și avînd convingerea că nu am lucrat în condițiile experimentale de

maximă eficiență, considerăm că existența unui efect de "biostimulare" este evidentă.

Bibliografie

1. *Vasilu V.*: Cercetări științifice și inginerie tehnologică în domeniul laserilor. Institutul Central de Fizică, București, 1989, 60-91;

2. *Sujeanu Șt. et al.*: Tratatamentul unor boli reumatice cu laser biostimulator He-Ne. Studii și Cercetări de Fizică, 1988, 40, 599;

3. *Ignat P., Sujeanu Șt.*: Cercetări experimentale privind utilizarea laserilor atermici în reumatologie, Conferința Națională, Laserii și Medicina, Spitalul I. Cantacuzino, București 29-31 mai 1991, 3-27;

4. *Nicolau S. et al.*: Metodă și instalație cu laser pentru terapie în otite. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 110;

5. *Pascu M.L., Vasiliu V., Găucan N.*: Echipament laser pentru aplicații în biostimularea stomatologică. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 120;

6. *Nicolau S. et al.*: Instalație pentru terapie cu laser He-Ne în paradontoza incipientă. Consfătuirea Națională de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 110;

7. *Vasiliu V. et al.*: Utilizarea radiației emise de laserul cu He-Ne în tratamentul arsurilor chimice. Studii și Cercetări de Fizică, 1989, 41, 22;

8. *Ionescu P., Vasiliu V., Grigore N.*: Model experimental pentru studiul acțiunii terapeutice a radiației emise de laserul cu He-Ne în tratamentul arsurilor chimice. Conferința Națională, Laserii și Medicina, Spitalul I. Cantacuzino, București, 29-31 mai, 1991, 68-85;

9. *Niculescu Gh. et al.*: Laser treatment in artheroses. Third International Conf. TQE, Bucharest, 29 aug.-3 sept. 1988, 569, Ed. CIP Press;

10. *Ignat P. et al.*: Experimental research concerning the antiinflammatory effect of helium-neon laser. Third International Conf. TQE, Bucharest, 29 aug.-3 sept. 1988, 565, Ed. CIP Press;

11. *Bîgu V. et al.*: Considerații cu privire la efectele bioenergetice și terapeutice ale aplicării laserului în acupunctură. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică București, 20-21 octombrie, 1987, 109;

12. *Olaru M. et al.*: Metodă de studiu pentru rezistența osmotică a membranei eritrocitare, Rev. med. 1987, 2, 179.

He-Ne LASER BIOSTIMULATION

M. Olaru, M. Péter, Marcela Ardelean

This paper shows the measurable laboratory findings which can confirm the existence of certain biostimulation effects of some biological processes in the interaction of laser radiation with living matter. These processes are not related to photosynthesis. The process consists in the increase of proliferation rate of certain micro-organisms when they are irradiated with 6328 Å He-Ne laser radiation.

DECLARAȚIA DE LA EDINBURGH MEREU ACTUALĂ PENTRU ÎNVĂȚĂMÎNTUL MEDICAL

Monica Sabău

Disciplina de epidemiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

S-au scurs câțiva ani de la Conferința ținută la Edinburgh (7-12 august 1988) la care s-au discutat multe din problemele ce frământau la acea dată școlile de medicină din cele 67 țări participante din toate continentele lumii.

Ținând cont de accelerarea proceselor complexe care au schimbat fața Europei în ultimii ani, cu importante repercusiuni și asupra aspectelor științifice, epidemiologice și sociale ale medicinei, un punct de vedere conceptual nou asupra învățămîntului medical se impune.

Începînd cu 1990, realitățile din țara noastră ridică noi și numeroase probleme pentru care trebuie să găsim o rezolvare demnă de secolul nostru și cel următor.

Este cel puțin costernant să constatați că după atîția ani, optimista chemare de la Alma Ata (1978) care cerea "Sănătate pentru toți în anul 2000" se lovește încă de atitudinea indiferentă sau chiar negativistă a multor medici. Progresul tehnic, devenit un scop în sine, a ajuns la apogeu și tinde spre perfecțiune, dar puțini bolnavi au un acces real la tehnicile de vîrf. Majoritatea oamenilor privesc cu considerație către aceste tehnici neglijîndu-și sănătatea și măsurile de prevenție. În acest fel, medicina s-a apropiat de bolnav îndepărtîndu-se de omul sănătos (1,2,7). Medicina contemporană trebuie să se adapteze noilor necesități ale omului, să devină mai activă, mai eficientă pe termen lung, mai puțin costisitoare, antrenînd participarea populațională mai largă (6,8) la ameliorarea calității vieții tuturor (3), căci sănătatea și nu boala este componenta fundamentală a existenței umane (4). Viitorul medic trebuie să înțeleagă faptul că este necesar ca medicina contemporană să abordeze problema sănătății și a bolii la nivel populațional (4,5), să asigure protecția sănătății printr-un echilibru optim al mediului extern și intern, astfel, ființa umană nu va fi privită "singular" ci în întregul său.

Nu este posibil un progres fără o reasezare a priorităților naționale și internaționale, fără restructurarea conștiinței internaționale și redistribuirea

resurselor. Școlile de medicină au rămas datoare în multe privințe în realizarea acestor lucruri pentru că nu și-au conștientizat studenții despre importanța lor.

Rolul unor organisme internaționale, cum ar fi UNESCO este deosebit, având în vedere că în majoritatea țărilor învățămîntul medical este controlat de ministerele învățămîntului și nu de cele ale sănătății. Conlucrarea dintre acestea nu este însă din păcate perfectă nicăieri, iar educația medicală este încă departe de a fi concertată cu necesitățile reale ale societăților respective. Sintem legați de programe învechite și nu renunțăm la date vechi, unele de peste 50 de ani, fără să amintim măcar despre tendințele actuale în anumite specialități, care nici nu figurează în programele analitice. Desigur s-au făcut multe pentru a remedia aceste lucruri și inițiativele noastre sînt laudabile, ele trebuie continuate cu perseverență pentru a putea realiza dezideratul celor spuse la Edinburgh de James Grant, directorul executiv al UNICEF "Educația medicală a anilor '90 trebuie judecată în funcție de necesitățile și posibilitățile secolului XXI cînd absolvenții noștri vor profesa și nu după necesitățile secolului XX care rămîne în urma noastră".

De aceea cred că declarația este deosebit de actuală mai ales pentru noi cei care abia de curînd sîntem în postura de a o cunoaște și aplica. Ea cuprinde mai multe aspecte care se cer dezbătute, rezolvarea lor depinzînd de o mai bună conlucrare între noi toți, cei care ar trebui să fim interesați în dezvoltarea continuă a învățămîntului medical.

Declarația de la Edinburgh

"Scopul învățămîntului medical este acela de a forma medici care să promoveze sănătatea pentru toată lumea, ceea ce nu s-a realizat în multe locuri, în ciuda progresului enorm al științelor biomedicale din acest secol. Pacientul așteaptă de la medic ca acesta să fie un ascultător atent, un observator minuțios, un interlocutor sensibil, un clinician eficient, a trata doar bolnavii nemaifiind un lucru suficient. Mii de oameni suferă și mor zilnic de boli care sînt prevenibile, curabile sau autoinduse, iar milioane nu au acces la asistență medicală de nici un fel".

"Aceste neajunsuri au fost de mult identificate dar eforturile de a introduce mai multă conștiință socială în școlile medicale nu a avut un succes notabil. Ele au dus la o indoielă crescută în învățămîntul medical asupra echității tratamentului medical, distribuirii serviciilor medicale și a costului general pentru societate".

"Această preocupare a făcut să apară multe dezbateri naționale și regionale care au cuprins și un număr mare de persoane de la diferite nivele, implicate în învățămîntul medical și serviciile sanitare. Ele reflectă convingerile unui număr crescînd de medici care se ocupă de învățămînt și practica clinică ca și a altor persoane legate de acestea, studenți și public în general".

"Cercetarea științifică continuă să aducă mari recompense, dar omul are nevoie nu numai de știință ca atare, cadrele didactice medicale trebuind să aibă în vedere și necesitățile de sănătate ale societății în general, ca și pe cele ale individului".

"Multe îmbunătățiri pot fi aduse, respectiv obținute prin acțiuni ale școlilor medicale legate mai ales de: -

1. Lărgirea sferei de acțiune a programelor de învățământ pentru a include toate resursele comunității nu numai spitalele;

2. Asigurarea ca programele legate de învățământ să reflecte prioritățile naționale și resursele disponibile ce pot fi alocate;

3. Asigurarea continuității învățământului toată viața, trecindu-se de la metodele pasive aūt de răsbindite, la un învățământ activ, inclusiv studiul autocontrolat și independent ca și la metodele tutoriale;

4. Asigurarea unor programe și sisteme de examinare care să garanteze însușirea competenței profesionale și a valorii sociale și nu numai reținerea și redarea informațiilor;

5. Instruirea cadrelor didactice și in calitate de educatori, nu numai ca specialiști într-un domeniu și răspiătirea meritelor didactice la fel ca și meritele in cercetare și practică clinică;

6. Instruirea suplimentară legată de managementul pacienților, cu un accent crescut pe promovarea sănătății și prevenirea îmbolnăvirilor;

7. Urmărirea integrării învățământului cu știința și practica, utilizind de asemenea și dispozitivele clinice sau comunitare ca o bază de învățare;

8. Utilizarea unor metode de selecție pentru studenții mediciști care să cuprindă nu numai evaluarea capacității intelectuale și realizării academice ci și evaluarea calităților personale;

9. Încurajarea și facilitarea cooperării între Ministerele Învățământului și Sănătății, serviciile de sănătate publică și alte organisme, in politica comună de dezvoltare, planificare a programelor și implementare a lor;

10. Asigurarea unor condiții de admitere in învățământul medical care să coreleze numărul de studenți cu necesitățile naționale de medici;

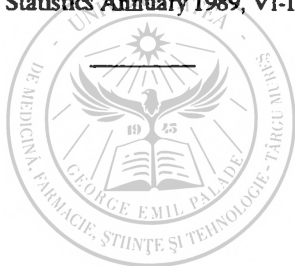
11. Creșterea unor posibilități comune de studiu pentru învățământ, cercetare și deservire, cu alte profesii legate de menținerea sănătății ca o parte a pregătirii pentru lucru in echipă;

12. Clarificarea responsabilităților și alocarea de resurse pentru un învățământ medical continuu".

"Reforma învățământului medical necesită mai mult decit un acord, ea necesită o mare dorință de a acționa, o conducere viguroasă și voință politică. În unele cazuri sprijinul financiar este neapărat necesar, dar multe se pot realiza prin redefinirea priorităților și realocarea a ceea ce este deja existent. Prin această Declarație noi pledăm și li chemăm și pe alții să ni se alătore într-un program susținut și organizat pentru a schimba caracterul învățământului medical, pentru ca acesta să îndeplinească cu adevărat necesitățile societății in care ne aflăm. Noi de asemenea pledăm pentru crearea unei rețele organizatorice, necesară pentru ca aceste cuvinte solemne să fie traduse într-o acțiune susținută și efectivă. Cadrul este realizat, timpul pentru a acționa este in funcție de noi".

Bibliografie

1. *Abbott P.*: L'art de la médecine. Forum mond. santé. 1983, 3, 192;
2. *Eylenbosch W.J., Noah N.D.*: Surveillance in health and disease. Oxford University Press, Tokyo, 1988;
3. *Holland W.W.*: Evaluation of health care. Oxford University Press, Oxford, 1983;
4. *McKeown Th.*: The road to health. World Health Forum, 1989, 10, 408;
5. *Popescu Gr.*: Răspunderea socială a medicului contemporan. Rev. Forum. 1983, 5, 35;
6. *Susser M.*: Epidemiology, health and society., Oxford University Press, New York, 1987;
7. *Tobacman J.K., Wenzel R.P.*: Clinical Epidemiology, further consideration. J. clin. Epidemiol. 1990, 48, 633;
8. *Yach D., Mathews C., Buch E.*: Urbanisation and health: methodological difficulties in undertaking epidemiological research in developing countries. Soc. Sci. Med. 1990, 31, 507;
9. xxx The Edinburgh Declaration. Lancet 1988, II, 464;
10. xxx World Health Statistics Annuary 1989, VI-IX.



CONCEPȚIA NOASTRĂ ASUPRA ROLULUI OCLUZIEI TRAUMATOGENE ÎN GENERAREA CRACMENTELOR RECIPROCE ALE ARTICULAȚIEI TEMPORO-MANDIBULARE ÎN CADRUL DISFUNȚIEI MENISCO-CONDILIENE

L. Jeremia, I. Maftai, S. Popșor

Disciplina de protetică dentară
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Sunetele existente la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare (A.T.M.) reprezintă cele mai obișnuite semne de disfuncție menisco-condiliană, deținând o frecvență ce variază între 25-80% (Solberg și colab., 1979; Pollman, 1980; Martinez și colab., 1981; Sivalet și colab., 1983). Ele pot fi de două categorii: cracmente și crepitații, fiind însoțite sau nu de durere provocată prin mișcările mandibulei în cele trei direcții spațiale (sagital, frontal și transversal).

Referitor la prima categorie de așa-zise gnatosonii, cracmentele, acestea pot fi de două feluri: reciproce și nereciproce. Marea majoritate a autorilor, printre care amintim pe Frolich (1956), Eichner (1967), Breustedt și colab. (1981), susțin că zgomotele articulare de timpul cracmentelor reciproce ce apar la coborirea și ridicarea mandibulei se datorează unui asincronism menisco-condilian. Ele sînt corelate de cele mai multe ori de către o dislocare anterioară a meniscului articular față de capul condilului mandibular, deținind sau nu posibilitatea reducerii lui (Jeremia și colab., 1987). O astfel de disfuncție intracapsulară a A.T.M. a fost denumită de către Farrar și colab. (1979), respectiv Dolwick și colab. (1984) „deranjament intern” avînd un tablou clinic specific celor două entități clinice.

Sub raportul etiologiei luxației meniscale anterioare și a zgomotelor articulare reprezentate prin cracmente reciproce, sînt incriminate două mari categorii de factori de risc: ocluzia traumatogenă și traumatismele A.T.M.

Printre multiplele cauze ale unor anomalii de ocluzie, caracterizate prin impacte dento-dentare de tipul contactelor premature și a interferențelor ocluzale, ce pot provoca dislocarea anterioară a meniscului articular cu consecințe disfuncționale, se situează și edentația terminală. Datorită absenței

suportului de susținere a stabilității ocluzale prin pierderea grupului premolaro-molar, uni-sau bilateral, într-o perioadă mai lungă de timp apare sindromul disfuncțional al A.T.M. cu triada caracteristică: durere, cracmente reciproce și reducerea capacității maxime de deschidere a cavității bucale

Conform experienței noastre, la început, mai ales la tineri, acuzele ocluziei traumatogene (O.T.) lipsesc sau sînt diminuate, conflictele dento-dentare fiind „mascate” de către o intercuspidare ce poate deveni maximă după ce s-a scurs o perioadă lungă de adaptare. O astfel de ocluzie de obișnuință, conveniență, sau habituală, noi am denumit-o de intercuspidarea maximă impusă compensată (*Jeremia și colab., 1984, 1989*). Ea se caracterizează prin existența de stopuri ocluzale cantitative, dar nu și calitative, care atît timp cît posibilitățile individuale de apărare ale terenului sînt eficiente pot anihila multă vreme consecințele potențialului nociv al impactelor odontale. Un atare subiect uman rezistent constituțional, pe fondul stării de sănătate deplină a organismului, dominat și de un echilibru psihocortical evident, deține capacitatea de a se opune prin mecanismele proprii de compensare ale parodonțiului față de acțiunea distructivă a constringerilor ocluzale, păstrînd în continuare homeostezia aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.).

Dacă la același individ intervine un eveniment epigenetic de terapie iatrogenă ce acționează violent asupra unităților odonto-parodontale producînd o mutație evidentă în relațiile între arcadele dentare purtătoare de impacte ocluzo-articulare, într-un timp scurt vor fi epuizate mijloacele adaptative și de apărare ale Ap.D.M. Ca și repercusiuni, apare fie perturbarea, fie alterarea unor țesuturi moi sau dure nu numai la nivelul parodonțiului, complexului neuromuscular, ci și în A.T.M.

În situația perturbării asistăm la prezența unor leziuni tisulare cu caracter reversibil, însoțite adeseori de disfuncția A.T.M. caracterizată prin dislocarea anterioară a meniscului, cu posibilitatea reducerii față de capul condilului mandibular, la care cracmentele reciproce pot să fie interpretate drept un preludiu sau antreul osteoartritei A.T.M. (*Jeremia și colab. 1988, 1989*).

În contextul menționat, dacă nu se iau măsuri terapeutice, intercuspidarea maximă (I.M.) își pierde caracterul „salutar”, survenind decompensarea ocluziei, cu faza caracteristică de alterare a funcționalității menisco-condiliene, neexistînd posibilități de remanierare deoarece leziunile tisulare sînt ireversibile în intimitatea structurilor dure și moi ale A.T.M. Asemenea deranjament intern caracterizat prin limitarea permanentă nereductibilă a deschiderii cavității bucale, la care cracmentele reciproce dispar în totalitate apărînd crepitații, este caracteristică dislocării anterioare a meniscului A.T.M. fără șansa reducerii față de capul condilului mandibular.

În condițiile edentațiilor parțiale terminale, caracterizate și prin pierderea dimensiunii verticale de ocluzie, o astfel de sursă etiologică a cracmentelor reciproce poate să cauzeze modificări ale suprafețelor dure proprii A.T.M. Astfel, după *Blackwood (1966)*, *Hansson și colab. (1977 a,b, 1986)*, asemenea metamorfoză este produsă printr-o proliferare celulară cu formare de cartilagi din mezenchimul nediferențiat. În consecință, apar schimbări ale

forme capului condilului mandibular și a tuberculului articular temporal specifice unui proces biologic de autoapărare prin remodelare progresivă. *Monzini* (1977) susține că acest fenomen nu este altceva decât un răspuns adaptativ al A.T.M. față de stresurile ocluzale reprezentate prin impactele dento-dentare traumatogene. Conform experienței noastre, această etapă ar corespunde perioadei de perturbare menisco-condiliană, la care cracmentele reciproce putem să le considerăm ca niște „semnale de alarmă” ale unei disfuncții îndelungate. Într-o etapă mai avansată corespunzătoare apariției alterărilor tisulare severe cu caracter ireversibil, în aceleași condiții de edentație parțială terminală, datorită distalizării condililor mandibulari se va produce obstrucția lichidului sinovial cu consecințe asupra irigației meniscului articular, generind fenomene de remodelare excesiv regresivă de tip artrozic, caracterizată prin liza osoasă (*Oberg și colab. , 1971, Yavelow și colab. 1971, Annika Izbzrg-Holm, 1980*). Conform opiniei noastre, acest fenomen de autodistrucție care poate fi considerat drept o expresie a depășirii capacităților de autoprotejare ale A.T.M., corespunde entității morbide de dislocare anterioară a meniscului articular, fără șanse de reducere. Prin intermediul celor mai moderne mijloace de investigație de tipul rezonanței magnetice nucleare, s-a dovedit că marea majoritate a blocajelor permanente ale deschiderii cavității bucale se datorează ruperii atașamentului posterior al meniscului, ce nu mai poate fi re poziționat prin mijloace conservative, printre care cele protetice (*Jeremia și colab., 1987*). În asemenea situații, chirurgiei bucomaxilofaciale îi revine sarcina de a rezolva remediarea printr-o tehnică de meniscopexie, urmată de o consolidare protetică adecvată. Asupra acestei probleme ne vom referi într-o lucrare viitoare.

Bibliografie

1. *Blackwood H.J.J.*: Cellular remodeling in articular tissue. *J. Dent. Res.* (Suppl), 1966, 3, 480-484;
2. *Breustedt A. et al.*: Protetische Stomatologie. Ed. Johan Ambrosius Barth, Leipzig, 1981;
3. *Dolwick M.F., Katzberg R.W., Helm C.A.*: Internal derangements of the temporomandibular joint: fact or fiction? *J. Prosthet. Dent.* 1984, 49, 415-418;
4. *Eichner K.*: Röntgenkinematographische Studien der Bewegungen des Kondyles Zahnloser Patienten. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 1967, 2, 251-259;
5. *Farrar W.B., Mc. Carty W. L. jr.*: Inferior joint space arthrography and characteristics of condylar path in internal derangements of T.M.J., *J. Prosthet. Dent.* 1979, 41, 548-555;
6. *Frölich F.*: Symptome in Zusammenhang mit funktionellen Störungen des Kiefergelenks S.S.O. 1956, 47, 980-987;
7. *Hansson T. et al.*: Thickness of soft tissue layers and the articular disk in the temporomandibular joint. *Acta Odontol. Scand.* 1977, 35, 77-83;

8.Hansson T., Öberg T.: Arthrosis and deviation in form in the temporomandibular joint: a macroscopic study on a human autopsy material. Acta Odontol. Scand. 1977, 35, 567-574;

9.Hansson T.L.: Current concepts about the temporomandibular joint. J. Prosthet. Dent. 1986, 55, 370-371;

10.Jeremia L., Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.: Considerațiuni clinico-aplicative privind caracteristica și varietatea poziției de intercuspidare maximă (P.I.M.). Rev. med. 1984, 30, 8-12;

11.Jeremia L., Dociu I.: Funcția și disfuncția ocluzală. Ed. Medicală, București, 1987, 217-222;

12.Jeremia L. et al.: Aspecte privind evoluția mijloacelor de investigație radiologică a articulațiilor temporomandibulare (A.T.M.). Stomatologia, 1987, 34, 121-126;

13.Jeremia L., Dodu Sanda: Activități referitoare la frecvența, etiopatogenia și diagnosticul osteoartritei articulației temporomandibulare (O.A.A.T.M.). Stomatologia, 1988, 34, 195-204;

14.Jeremia et al.: Contribuții la evaluarea frecvenței cu aprecierea prevalenței simptomelor sindromului disfuncțional dureros cranio-mandibular (S.D.D.C.M.) asociat sau nu cefaleei migrenoase recurente și bruxismului la 99 investigați anamnetic pe baza unui index propriu curativo-profilactic. În: Culegere de probleme de stomatologie infantilă, lucrări prezentate la cel de al XIV-lea Curs de stomatologie infantilă la Tirgoviște din 30 iunie - 2 iulie, 1988, Ed. U.S.S.M., București, 1989, 77-82;

15.Isberg-Holm Annika: Temporomandibular joint clicking. Department of Oral Radiology, Karolinska Institute, School of Dentistry, Stockholm, 1980, 5-29;

16.Martinez C., Barghi N.: Prevalence of various types of T.M.J. clicking. (Abstract). J.Dent. Res. 1981, 60, 529;

17.Mongini F.: Anatomic and Clinical evaluation of the relationship between the temporomandibular joint and occlusion. J.Prosthet. Dent. 1977, 38, 539-551;

18.Öberg T., Carlsson G., Fayers C.: The temporomandibular joint: a morphologic study on a human autopsy material. Acta Odontol. Scand. 1971, 29, 349-384;

19.Pollman N. L.: Prevalence of various types of T.M.J. clicking. J. Maxillofac. Surg. 1980, 8, 155-157;

20.Solberg W.K., Woo M.V., Houston J.B.: Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. J. Am. Dent. Assoc. 1979, 98, 25-34;

21.Stivalet N. et al.: Prevalence of types of T.M.J. clickings. (Abstract). J. Dent. Res. 1983, 62, 171;

22.Yavelow I., Arnold G.S.: Temporomandibular joint clickings. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1971, 32, 708-715.

OUR CONCEPT CONCERNING THE ROLE OF TRAUMATOGENIC OCCLUSION IN
GENERATING RECIPROCAL CRACKING SOUNDS OF THE TEMPORO-MANDIBULAR JOINT
IN MENISCO-CONDYLAR DYSFUNCTION

L. Ieremia, I. Maftci, S. Popsor

Having made use of some sources in current literature concerning the role of traumatogenic occlusion in bringing about menisco-condylar dysfunction of TMJ, the authors with vast experience express their opinion of the genesis of reciprocal cracking sounds in the conditions of the existing partial terminal edentations. In this connection they have underlined the two existing stages of a maximum intercuspitation that were forced and compensated, and are corresponding to the anterior displacement of the meniscus with a chance of reduction against the condylar head and of decompensated maximum intercuspitation, which sometimes occur by breaking the posterior meniscal attachment, —in such a manner blocking condylar kinetics, and so special therapeutical problems may be raised.

OPINII REFERITOARE LA ETIOPATOGENIA
BRUXISMULUI

Sorina Horga

Disciplina de proteică dentară

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Haieș" Tîrgu-Mureș

Conceptul englez "bruxism" derivă din cuvîntul francez "bruxomanie", propus de Marie și Pietkiewicz în 1907. Frohman a fost probabil primul care a utilizat în 1931 denumirea de "bruxism". Deși Karolyi nu a folosit încă în 1901 un astfel de termen, el a descris corect manifestările cu predominanță dento-parodontale ale așa zisei "nevralgii traumatice", provocată prin contracția mușchilor maseteri (Ramfjord, Ash, 1975; Ieremia, Dociu, 1987).

Mult mai tîrziu, în 1928, Tischler consideră fenomenul de "încleștare și scrișnire a dinților" ca o "manie oculară nevrotică" (autor citat de Rozenzweig în 1979), pentru ca în 1938 Miller să restrîngă utilizarea denumirii de "bruxism" la scrișnirea nocturnă interarcade și propune pe cea de "bruxomanie" pentru același obicei manifestat în cursul zilei.

Termenul de parafuncție cu efect de autodistrucție asupra componentelor aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.) a fost propus de abia în 1971 de către Drum, care consideră că o asemenea "manifestare aberantă" se exercită inconștient, în mod automatizat, fie diurn, fie nocturn.

După Ieremia (1991) bruxismul reprezintă o parafuncție, caracterizată prin folosirea anormală a funcției obișnuite de masticție fără a deține un substrat alimentar.

La o primă vedere, prin consultarea literaturii de specialitate, de la început se remarcă opinii variate și uneori contradictorii, asupra etiologiei bruxismului.

Conform unor cercetări clinice, efectuate de către mai mulți autori (*Ramford*, 1961; *Greene* și colab., 1969; *Solberg* și colab., 1975; *Ramford* și *Ash*, 1975; *Lefer*, 1978; *Zarb* și *Carlsson*, 1979; *Jeremia* și colab., 1987) se poate afirma că deseori pe fondul existenței unui sindrom disfuncțional dureros cranio-mandibular (SDDCM) se remarcă asocierea fie a unui bruxism diurn (centric), fie a celui nocturn (excentric). Aceasta se datorează unei cumulări, intrinseci și intercondiționări a trei mari categorii de factori de risc: ocluzali, neuropsihici și combinați.

În cadrul ocluziei traumatogene (OT) ce deține o evidentă potențialitate de generare atât a disfuncției complexului neuromuscular, cit și asupra articulației temporo-mandibulare (ATM), bruxismul are o poziție predominantă. Parafuncția este cauzată de multiplele influxuri nociceptive provenite de la nivelul impactelor ocluzale (generate de către malpoziții dentare postextracționale în edentația parțială) și a unor arii reflexe proprioceptive din ATM-urile sollicitate, ce vor influența în mare măsură însăși particularitatea psihosomatică a handicapatului bruxoman (*Jeremia* și colab., 1988).

Dintre cele mai nocive conflicte dento-dentare de tipul interferențelor ocluzale, se situează cele de partea inactivă a condilului orbitant în mișcarea de lateralitate. Pericolul constă în faptul că acestea distrug armonia lateropulsiei mandibulei sub acțiunea unei contracții ipsilaterale a mușchului pterigoidian extern în stare de hipertonie izometrică. După *Ramford* (1982) direcția rezultantă a forțelor traumatizante are tendința de a provoca torsiuni sau rotații ale dinților suprasollicitați. Asemenea obstacole ocluzo-articulare asociate cu stresurile psihice, de obicei, declanșează bruxismul excentric (*Jeremia* și colab., 1987).

În condițiile unei OT, informațiile provenite de la mecano-receptorii parodontali ajung la cortex prin intermediul căilor aferente. La acest nivel, după o prealabilă analiză asupra pericolozității influxurilor nociceptive, sistemul nervos central poate să ia două categorii de atitudini: ocolirea impactelor dento-dentare sau autoabrazierea lor. În primul caz se va instala o ocluzie habituală caracterizată printr-un angrenaj interdentar aparent normal, deoarece ea maschează anumite conflicte dento-dentare existente. La început tabloul clinic subiectiv lipsește, iar cel obiectiv este dificil de evaluat. O astfel de intercuspidare maximă impusă compensată (*Jeremia* și colab., 1984, 1987, 1989) se caracterizează prin existența de stopuri ocluzale cantitative, dar nu și calitative. Atâta timp cât posibilitățile individuale de păstrare a homeostazei sistemului orofacial sint eficiente, ele pot anihila multă vreme potențialul nociv al impactelor odontale. În momentul în care intervine o "mutație" violentă în cadrul relațiilor interarcade, cum este o lucrare protetică fixă cu relief ocluzal iatrogen, aceasta va fi capabilă să epuizeze mecanismele proprii de autoapărare față de solicitările biomecanice supraliminare, apărând fie perturbarea, fie chiar alterarea unor țesuturi moi sau dure, nu numai la nivelul parodonțului, complexului neuromuscular, ci și în ATM. În contextul menționat se

declanșează un bruxism cu predominanță nocturnă în tendința de a anihila prin autoabraziere factorul iatrogen menționat anterior. Asemenea parafuncție se va produce în mod reflex, datorită impulsurilor transmise de către scoarța cerebrală, pe căi eferente, mușchilor ridicători ai mandibulei (maseteri, temporali, pterigoidieni interni) și cei de lateropulsie (pterigoidian extern, cu contracție ipsilaterală).

Cea de a doua categorie de factori etiologici responsabili de apariția bruxismului o reprezintă cei neuropsihici. Aceștia în ultimii ani au generat numeroase studii complexe, nu numai în specialitatea de stomatologie, ci și în alte domenii medicale.

Printre primii care au sesizat corelația existentă între așa zisa "manie ocluzală" și asupra solicitărilor nervoase a fost psihiatrul *Moulton* (1955). El a scos în evidență faptul că mulți bruxomani au o sensibilitate emoțională deosebită față de cei care nu au asemenea parafuncție, iar scrișnirea intercarde ar reprezenta "o posibilitate de descărcare" a anumitor tensiuni nervoase insuportabile care s-au cumulat.

Pornindu-se de la această afirmație autori ca *Rugh* și colab. (1988) au observat că pacienții cu bruxism diferă de alții care nu sînt bruxomani, prin personalitatea și nivelul emoțional individual. Cercetările efectuate de către același colectiv american au arătat faptul că subiecți depistați ca "purători" ai acestui fenomen de autodistrucție a sistemului orofacial (SOF) rareori au afecțiuni majore de natură psihiatrică. În schimb, același grup de indivizi posedă un specific al personalității lor în sensul că față de variatele stresuri reacționează diferit, printr-o hiperreactivitate, anxietate și chiar ostilitate.

După *Glickman* (1974) tensiunea emoțională poate altera pragul de toleranță la disconfortul provocat de dizarmonia ocluzală.

Numeroși autori printre care amintim pe *Lefer*, *Pilling*, *Lupton* și *Yemm* (autori citați de *Ieremia* și *Docu*, 1987) au arătat că anumite caracteristici ale personalității umane pot avea un rol etiologic important în producerea bruxismului, un loc preponderent deținându-l stereotipul psihonevrotic.

În acest cadru există tendința unor medici și psihologi de a evalua stereotipurile de personalitate și a caracteristicilor psihoemoționale la handicapații ce dețin bruxism pe fondul unui sindrom disfuncțional dureros menisco-condilian al ATM folosind variate tipuri de chestionare-inventar și indexe (*Ieremia*, *Greco*, 1991).

După *Ramfjord* și *Ash* (1975) există și situații cînd unui indivizi au o tendință pasageră de a strînge arcadele dentare printr-o contracție puternică a mușchilor ridicători ai mandibulei la care se asociază efortul de a domina o stare hiperemoțională. Totuși asemenea atitudine nu poate fi considerată ca o manifestare de bruxism, fiind o formă de reținere a tensiunii nervoase. La fel, o stare de surescitare sau o tensiune fizică foarte puternică corelată de acțiunea unor ridicări de obiecte grele sînt adeseoriacompaniate de o constricție dentară, stări care nu pot fi considerate drept bruxism.

După *Gross* și *Mathews* (autori citați de *Ieremia* și colab., 1987) stresurile puternice pot provoca un focar de excitație crescută la nivelul

anumitor centri corticali, coordonatori ai activității reflexe proprii tonicității mușchilor masticatori.

Rao și Glaros (autori citați de *Rugh*, 1988) consideră că starea de tensiune musculară se poate amplifica, mai ales în cadrul bruxismului diurn, de către stările emoționale excesive, însoțite de anxietate.

După *Jeremia* (1991), în cadrul bruxismului, fie diurn sau nocturn, sub raport psihosomatic, poate să existe o combinație între anxietate, stres și apariția unor afecțiuni generale cum sînt boala ulcerosă și cea hipertonică. Asemenea entități morbide sînt în fond reacții fiziopatologice survenite ca urmare a multiplelor suprasolicitări nervoase repetitive și de lungă durată.

Studiul relativ recent efectuate de către *Rugh și colab.* (1988) au dovedit că unele evenimente stresante, existente la anumiți indivizi, ca de exemplu: decesul în familie, divorțul etc. pot provoca bruxism sau agrava existența acestei parafuncții. De asemenea bruxismul nocturn (ca și parasomnic) caracterizat prin automatisme masticatorii hipnice, ar putea fi considerat ca și o manifestare psihonevrotică condiționată de variate stresuri cumulate în timpul activității diurne (familiale, școlare, sociale) la care de multe ori asemenea handicapați dețin o OT (*Jeremia*, 1991). Cu alte cuvinte asistăm la o formă combinată a celor două categorii de factori etiologici: ocluzali și psihosomatici.

Formele nocturne ale acestei parafuncții pot să apară în orice stadiu al somnului, fiind mai frecvente în cadrul ciclurilor de R.E.M. (Rapid Eyes Movements).

O categorie etiologică aparte responsabilă de apariția bruxismului este cea de natură neurologică. Pe primul plan se situează traumatismele craniocerebrale survenite în timpul copilăriei urmate de meningoencefalite virale, inclusiv imaturități cerebrale de tipul oligofreniei. Uneori chiar anumite tumori cerebrale, stări epileptice cu antecedente traumatice vechi și schizofrenia pot fi surse de generare a acestor automatisme masticatorii hipnice.

Asemenea surse etiopatogenice au polarizat preocuparea altor specialități medicale, interesul pentru aceasta rămînînd în apanajul cercetărilor medicinei generale.

Bibliografie selectivă

1. *Barelle J.J.*: Dynamique des occlusions. Ed. J.Prelat, Paris, 1974;
2. *Burhui V.*: Gnatologie clinică. Ed. Junimea, Iași, 1979;
3. *Jeremia L., Balaș Mioara*: Bruxismul, parafuncție de autodistrucție a aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.), entitate clinică distinctă. *Stomatologia*, 1985, 32, 185-194;
4. *Jeremia L., Dociu I.*: Funcția și disfuncția ocluzală. Ed. Medicală, București, 1987;
5. *Mongini F.*: The Stomatognathic System: Function, Dysfunction and Rehabilitation. Quintessence, Chicago, 1983;
6. *Perry H.T. et al.*: Occlusion in a stress situation. *J. Am. Dent. Assoc.* 1960, 60, 626;

7. *Posselt U.*: Physiologie de l'occlusion et rehabilitation. Ed. J. Prelat, Paris, 1969;
8. *Ramfjord S.P., Ash M.M.*: L'occlusion. Ed. J. Prelat, Paris, 1975;
9. *Rugh J.D., Orbach R.*: Occlusal Parafunction in Textbook of Occlusion. Quintessence, Chicago, 1988;
10. *Rozencweig D.*: La brycose forme severe de bruxisme. Cah. de Prot. 1979, 25, 103-112;
11. *Zarb G.A., Carrlson G.F.*: Temporomandibular Joint Function and Dysfunction, Munksgaard, Copenhagen, 1979.

VIEWS ON THE ETIOPATHOGENY OF BRUXISM

Sorina Horga

A lot of authors who studied bruxism agree that occurrence and maintenance of this parafunction two types of factors are necessary: neuropsychic and occlusal ones.

The author tried to present various aetiological opinions in special literature, according to their chronological order.



CERCETĂRI ÎN VEDEREA OBȚINERII UNOR PRODUSE FARMACEUTICE DIN SPECII DE SPHAGNUM PENTRU TRATAMENTUL ARSURILOR

Nota I-a

I. Fúzi*, A. Maniu**, Emilia Oprea***, L. Fúlöp*, F. Jenei**

*Disciplina de botanică-farmacuțică, Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

** Spitalul Orașeneasc Ocna-Mureș

*** SC Farmacia "Ephedra" Tirgu-Mureș

Incragătura Bryophyta insumează circa 20000 de reprezentați care ocupă o poziție intermediară între talofite și cormofite.

În ultimii ani se semnalează progrese rapide în cercetarea și investigarea farmaco-botanică și fitochimică a briofitelor în vederea cunoașterii componenților organici și activitatea biologică a acestora. Rezultatele obținute în acest domeniu până în prezent se referă doar la 5% din totalul taxonilor încadrați în această incragătură.

Dintre cei mai importanți componenți identificați la taxonii incragăturii menționăm: *terpeni*, monoterpene, diterpeni, tetraterpeni, sesquiterpeni; *fenoli*: derivați ai acidului cinamic, derivați ai bibenzilului și bis(bibenzilului), eteri fenolici, flavonoide, izoflavonoide, biflavonoide, sfagnorubini (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Privind activitatea biologică a compușilor enumerați semnalăm acțiunea citostatică, antiinflamatoare, antifungică și antibacteriană (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*).

Sphagnalele, la care se referă cercetările noastre, cuprind circa 350 de specii monoice sau dioice răspândite pe tot globul, din care 52 de taxoni sînt europene, iar în flora României se cunosc pînă în prezent circa 13 specii.

Produsul vegetal (Sphagnum) a fost recoltat în județul Alba din mlaștina "Tăul fără fund" situată la circa 2 km de comuna Băgău, între o serie de culmi muntoase, formată prin alunecări de teren ale unor depozite argiloase.

Speciile genului Sphagnum în medicina populară locală sînt utilizate pentru proprietățile absorbante, antiinflamatoare, cicatrizante și epitelizante.

Pornind de la aceste considerente, am cercetat posibilitatea obținerii unui produs sub formă de gel destinat pentru tratamentul arsurilor de gradul I, II și III, și de altă natură (7, 8, 9).

Metoda de preparare

La 600 g Sphagnum magellanicum uscat și mărunțit se adaugă 12-15 mii ml apă distilată (până cînd apa se găsește în exces). Se ține în fierbere timp de 120 minute, completînd pe parcurs apa evaporată. Se lasă în repaus 24 de ore, apoi a doua zi se încălzește din nou timp de 120 minute. După răcire extractul se filtrează și apoi materialul vegetal se presează prin tifon; se recomandă sac de filtrare confecționat din pînză de bumbac. Filtratul se evaporă apoi pînă la 600 ml în evaporator rotativ sau în lipsa acestuia pe baia de apă. Cantități mai mici de extract fluid (50-100 g Sphagnum) se pot obține și cu aparatul Soxhlet.

Proprietăți: Lichid de culoare brun-închis cu miros slab caracteristic asemănător tinoavelor, gust slab sărat. Condiții de puritate - fier cel mult 0,1%, metale grele cel mult 0,01%.

Reacții de identificare: 10 ml extract fluid se amestecă cu 10 ml metanol cu formarea de precipitat (poliuronide), apoi se filtrează, iar filtratul tratat cu cîteva picături de clorură ferică își schimbă culoarea prin intensificarea lentă (derivați fenolici).

În compoziția hidrolizatului de Sphagnum se constată prezența acidului galacturonic, arabinoză, xiloză, ramnoză, galactoză, glucoză.

Se presupune că acidul uronic și glucidele identificați prin cromatografie de strat subțire fac parte din structura poliuronidelor din Sphagnum (Sphagnosol) de care depind și unele proprietăți terapeutice.

Extractul fluid descris mai sus se supune liofilizării, iar din biofilizatul obținut se prepară un gel semifluid care a fost furnizat Spitalului Orășenesc din Ocna-Mureș în vederea testării acestuia în tratamentul arsurilor termice și de altă natură.

Rezultatul testărilor spitalicești sînt redată în tabelul nr. 1 în care scopul produsului a fost utilizat la 60 de pacienți internați.

Cu ocazia testării gelului în tratamentul arsurilor de gradul I, II și III s-au observat următoarele:

- În funcție de precocitatea tratamentului durerea și secreția dispăre la 15-20 minute de la începerea aplicării produsului, cînd se formează o peliculă protectoare.
- În nici un caz nu s-a constatat suprainfecție microbiană.
- Aplicarea precoce a gelului scade mult timpul de vindecare și în majoritatea cazurilor nu se observă cicatrice.
- Durata tratamentului este mai redusă cu circa 50% în comparație cu cele clasice.

Concluzii

1. Studiile efectuate cu speciile genului Sphagnum au iustificat folosirea acestei plante în medicina tradițională locală.

Tabelul nr. 1
Testarea produsului Sphagno-gel în tratamentul arsurilor

Nr.crt.	Numele și prenumele	Vârsta (ani)	Diagnostic	Modul de administrare	Durata tratamentului (în zile)	Rezultat	Observații
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1.	P.M.	53	Arsură gr. I/II, suprainfectată	Oncțiuni 3/zi	6	vindecat	Tratament anterior: Jecolan, Oxicort - fără rezultat
2.	L.E.	31	Arsură gr. I membr. inf. stg.	Aplicații locale zilnice	8	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor, Jecozinc - fără rezultat
3.	S.A.	40	Arsură gr. II	Aplicații locale zilnice	21	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor, Jecozinc - fără rezultat
4.	S.D.	18	Arsură chimică - glezna stângă	Aplicații locale zilnice	7	rezultat bun	
5.	R.M.	56	Arsură gr. I. - braț drept	Aplicații locale zilnice	15	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
6.	G.O.	56	Arsură gr. II - mîna dreaptă	Aplicații locale	8	vindecat	
7.	O.T.	27	Arsură gr. III	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
8.	M.A.	19	Arsură gr. II ambele gambe	Aplicații locale	6	bolnav	Pierdut din evidență
9.	B.A.M.	13	Arsură gr. I/II - mîna dreaptă	Aplicații locale 1-2/zi	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
10.	C.D.	39	Arsură gr. I/II - mîna dreaptă	Aplicații locale 3/zi	4	vindecat	
11.	I.O.	37	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicat la 30' de la arsură	1	vindecat	
12.	C.O.		Arsură gr. I/II - buza inf.	Aplicat la 30' de la arsură	1	vindecat	
13.	V.M.	14	Arsură gr. I/II - glezna stg. inf.	Aplicații locale 2/zi	5	vindecat	
14.	M.V.	24	Arsură infectată	Aplicații locale 2/zi	5	vindecat	

15.	M.C.	8	Arsură gr II - fesa și fața posterioară a coapsei drepte	Toaletă cu aplicare ulterioară de Sphagnogel	8	vindecat	
16.	M.A.	58	Arsură gr. I/II - policele drept	Aplicații zilnice cu Întrerupere de 3 zile	11	vindecat	
17.	B.T.	2	Arsură gr. II mîna antebraț și braț	Aplicații locale 3/zi	8	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
18.	G.D.	58	Arsură gr. II - picior stg.	Aplicații locale 3-4/zi	12	vindecat	
19.	T.V.	52	Arsură gr. II - antebraț stg. circular	Aplicații locale zilnice	14	vindecat	
20.	S.I.	8	Arsură gr. II - antebraț stg.	Pansamente locale cu aplicare de gel	10	vindecat	Tratament anterior: pansamente cu soluție antiseptică, a dus la supurația plăgii
21.	F.B.	6	Arsură gr II. - fese și perineu	Aplicații locale la interval de 2 zile	7	vindecat	
22.	B.R.	40	Arsură gr. I/II - picior drept	Badijonări la 2 zile	9	vindecat	
23.	C.C.	4	Arsură gr. II - braț, antebraț	Badijonări la 3 zile	10	vindecat	
24.	D.R.	65	Arsură gr. II - gamba stg.	Aplicații locale 2-3/zi	10	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
25.	B.A.M.	30	Arsură gr. I/III - mîna	Aplicații locale 3/zi	7	vindecat	
26.	B.R.	40	Arsură gr. II - gamba piciorului drept	2-3 ongiuni/zi		evoluție favorabilă	Caz pierdut din evidență. Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
27.	M.A.V.	33	Arsură gr. I/II - index stg.	Aplicații zilnice	2	vindecat	Tratament anterior: cu ulei comestibil, fără rezultat
28.	C.N.	18	Arsură gr. II	Aplicații zilnice	10	ameliorare evidentă	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
29.	S.M.	34	Arsură gr. II	Aplicații locale zilnice	8	evoluție spre vindecare	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
30.	I.M.	19	Arsură chimică ambele picioare	Aplicații locale	2	evoluție spre vindecare	
31.	P.G.	54	Arsură chimică - mîna dreaptă	Aplicații pansament sub	2	evoluție spre vindecare	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare

32.	F.F.	38	Arsură chimică	Aplicații zilnice	2	tratament întrerupt, bolnavul pierdut din evidență	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
33.	B.S.	40	Arsură gr. III - mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	7	evoluție spre vindecare	
34.	R.M.	55	Arsură gr. II - abdomen	Aplicații locale	10	vindecat	
35.	T.A.	32	Arsură gr. I - pielea păroasă a capului	Aplicații locale	2	vindecat	
36.	C.V.	60	Arsură gr. II - fața, brațe, antebrațe	Aplicații locale zilnice	12	vindecat	
37.	B.M.	30	Arsură chimică - picior drept	Aplicații locale 3/zi	7	vindecat	
38.	S.I.	32	Arsură gr. I	Aplicații locale zilnice	2	vindecat	Tratament anterior: Jecolan - fără rezultat
39.	M.I.	8	Arsură gr. I	Aplicații locale	1	vindecat	
40.	I.E.	32	Arsură gr. I - braț drept	Aplicații locale	10	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
41.	T.L.	61	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	7	vindecat	
42.	M.M.	28	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	2	vindecat	
43.	V.D.	29	Arsură gr. II - antebraț	Aplicații locale 3/zi	4	vindecat	
44.	S.V.	60	Arsură gr. II - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
45.	B.G.	28	Arsură gr. I - policele drept	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	
46.	B.R.	18	Arsură gr. II - picior stg.	Aplicații locale	5	vindecat	
47.	M.M.	66	Arsură chimică	Aplicații locale	3	bolnav pierdut din evidență	
48.	O.S.	16	Arsură gr. III - antebraț	Aplicații locale zilnice	7	evoluție spre vindecare	
49.	M.S.	42	Arsură gr. I/II - abdomen	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	
50.	M.E.	48	Arsură gr. II - gît	Aplicații locale	7	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușor ameliorat

51.	S.A.	50	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicații la 30' de la arsură	1	vindecat	
52.	G.R.	24	Arsură gr. I/II - picior stg.	Aplicații locale	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
53.	W.R.	45	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	4	vindecat	
54.	Z.S.	35	Arsură gr. II - deget mijlociu	Aplicații locale	5		Tratament cu întrerupere, ameliorare evidentă
55.	B.L.	29	Arsură gr. I - față	Aplicații locale 2/zi	3	vindecat	
56.	L.J.	33	Arsură chimică - braț drept	Aplicații locale	5	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
57.	K.M.	40	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	5	vindecat	
58.	N.O.	55	Arsură gr. I/II - picior drept	Aplicații locale zilnice	4	vindecat	
59.	M.P.	45	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	
60.	A.C.	25	Arsură gr. I - deget mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat

2. Aplicând o metodă de analiză chimică calitativă a produsului vegetal s-au pus în evidență următorii compuși:

- fitosteroli
- compuși fenolici
- poliholozide

3. Analiza cromatografică a hidrolizatului de Sphagnum a indicat prezența: xilozei, arabinozei și a acidului galacturonic. Prin prezența acestor compuși s-ar putea explica activitatea imuno-farmacologică a produselor, iar acțiunea antiinflamatoare-analgică este explicată și prin prezența beta-sitosterolului.

4. Pentru valorificarea unor specii de Sphagnum folosite în medicina tradițională în scopuri terapeutice, în această lucrare se descrie obținerea unui produs farmaceutic sub formă de gel destinat tratamentului arsurilor termice și de altă natură. Testarea gelului pune în evidență lipsa suprainfecției microbiene, o vindecare redusă cu 50%, în comparație cu tratamentele clasice, iar după aplicarea acestui produs durerea și secreția dispar la 15-20 minute, cind se formează o peliculă protectoare.

Bibliografie

1. *Hegnauer R.*: Bryophyta. In: R. Hegnauer (Ed.): Chemotaxonomie der Pflanzen, Vol. VII, Birkhäuser, Basel, 1986, 374;

2. *Füzi I., Maniu A., Fülöp L.*: Études en vue de réaliser des produits pharmaceutiques à partir d'espèces de Sphagnum à utilisation dans différentes dermopathies. Comunicare prezentată la cel de al IX-lea Congres Național de Farmacie, București 28-29 septembrie 1989;

3. *Zinsmeister H. D., Becker H., Eicher T.*: Bryophytes a source of biologically active, naturally occurring material?: *Angewandte Chemie* 1991, 30, 130;

4. *Máthé I.* et al.: Separarea și identificarea unor glucide și acizi uronici din produse obținute din specii de Sphagnum. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai, 1991;

5. *Füzi I.* et al.: Cercetări în vederea obținerii unor produse farmaceutice din specii de Sphagnum cu aplicabilitate în medicația herpesului. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai 1991;

6. *Füzi I.* et al.: Realizarea unui produs medicamentos din specii de Sphagnum pentru tratamentul arsurilor. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș 17-18 mai 1991;

7. *Füzi I.* et al.: Date privind aplicabilitatea unui gel obținut din specii de Sphagnum în diferite afecțiuni stomatologice. Comunicare prezentată la cea

de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai, 1991;

8. *Füzi I.*: Briofitele ca surse naturale a unor componenți organici secundari cu activitate biologică semnificativă. Comunicare prezentată la sesiunea științifică anuală a cadrelor didactice UMF Tîrgu-Mureș, 12-13 decembrie 1991;

9. *Füzi I., Oprea Emilia, Fülöp L.*: Researches with a View to Elaborate some Pharmaceutical Products from the Species of Sphagnum. Medicinal Plant Research and Utilization '92, 3. National Conference on Phytotherapy. Székesfehérvár, Hungary 30. September - 2 October 1992.

RESEARCHES WITH A VIEW TO OBTAIN CERTAIN PHARMACEUTICAL PRODUCTS FROM SPECIES OF SPHAGNUM IN TREATING BURNS. Nota 1

I. Füzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei

In order to utilize certain species of Sphagnum used in traditional medicine for curative purposes, in this paper the authors have described a pharmaceutical product in the form of gel in treating burns. The clinical test of the gel has revealed the lack of microbial superinfection, a 50% reduced healing as compared with classical treatments. After applying this product, the pain and secretion disappear in 15-20 minutes, when a protective film is formed.



AZ ALUMÍNIUM KÖZVETETT POLAROGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA

Tótkés B., Ferencz L.***

* Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék
** MATIRO RT. Marosvásárhely, Kémiai Analitikai és Anyagvizsgáló Laboratórium

Az alumíniumnak a technikában, élelőszervezetekben, valamint különböző gyógyszerkészítményekben betöltött szerepe szükségessé teszi olyan korszerű módszerek bevezetését, amelyekkel az említett rendszerek összetétele és a komponensek közötti kölcsönhatások eredményesen tanulmányozhatók. Biológiai aktivitását illetően, az alumíniumot az utóbbi időkig inaktívnak tartották (1, 2). Az elmúlt két évtizedben azonban több közlemény jelent meg az Alzheimer-kór biokémiai okáról, amelyek szerzői valószínűnek ítélik, hogy ez a betegség az agysejtekben felhalmozódott alumínium következménye. Hasonlóképpen megemlítjük, hogy bár az alumínium megszokott körülmények között nem fitotoxikus, de gátolja a kalcium, a magnézium és néhány más fontos

tápelem felvételét, ezért nagyobb koncentrációban a gyökerek fejlődésében, s általában a növények élettani folyamataiban zavarokat okoz (3).

Az alumínium meghatározására jelenleg használatos analitikai módszereknek számos hátránya van, amelyek alkalmazhatósági területüket és pontosságukat számottevően befolyásolják (4, 5). Ezek figyelembevételével célul tűztük ki egy olyan eljárás kidolgozását, amely magasabbfokú követelményeknek is eleget tesz. Ebben a dolgozatban egyik közvetett polarografiás módszerünket mutatjuk be. Megjegyezzük, hogy az alumínium közvetlen polarografiás meghatározása számos nehézségbe ütközik: túlságosan negatív potenciálon, az alapoldat leválási potenciálja közelében jelentkező, pH-függő lépcsője mennyiségi célokra csak korlátozott mértékben értékesíthető (6, 7).

Az alábbiakban leírt közvetett módszer azon alapszik, hogy az Al^{3+} ion az eriochromfekete T (nátrium-(1-hidroxi-2-naftilazo)-6-nitro-2-naftol-4-szulfonát) polarografiás szempontból aktív molekulájával stabil komplexet képez, és a festékmolekula lépcsőmagassága az oldatba vitt Al^{3+} ionok koncentrációjával arányosan csökken.

Módszer

Az eriochromfekete T polarografiás görbéit 25% metanol tartalmazó nátriumacetát-ecetsav pufferoldatból (pH=4,0) Universal Polarograph OH 105 (Radelkis) típusú készülékkel vettük fel. Az oldott oxigént argon átbuborékolatásával távolítottuk el. A csepegési időt Tast Rapid Adapter OH 991 segítségével szabályoztuk, és különleges esetektől eltekintve $t_r = 1,50$ s értéken tartottuk. Az elektródpotenciálokat, illetve a féllépcsőpotenciálokat telített kalomelelektrodhoz (TKE) viszonyítva mértük.

Eredmények és értékelésük

Az Al^{3+} koncentrációját az eriochromfekete T ($C_0 = 0,57$ mM) polarografiás lépcsőmagasságának a csökkenéséből számítottuk ki az Ilkovič-egyenletnek megfelelő korrelációs egyenletből ($i_h > 1$ mm);

$$C = -9,12 \cdot 10^{-5} i_h + 0,011 \text{ g/l}; n=5; r=-0,990$$

Az egyenlet lineáritása kitűnő.

Mivel minden mért csökkenés a reakciópartnerek jól meghatározott (ismert, illetve kiszámítható) mennyiségeinek felel meg, ezekből az adatokból meghatároztuk a vegyületi molarányt: kísérleti körülményeink között ezt a kölcsönhatást középtértékben a 2 Al: 3 eriochromfekete T viszony írja le.

A tanulmányozott polarografiás görbe féllépcsőpotenciálja Al^{3+} ionok jelenlétében, illetve hiányában gyakorlatilag változatlan. Ez arra utal, hogy a depolarizátor mindkét esetben ugyanaz marad - az indikátor molekula; a képződött termék lépcsője kiesik a mérhető potenciáltartományból. A görbék logaritmikus elemzése a következő eredményekhez vezetett:

a) az erikromfekete T lépcsője:

$$E = -0,1357 \lg \frac{i}{i_h - i} - 0,3056 \text{ V}; \quad n=8; \quad r=-0,9996$$

b) Al^{3+} jelenlétében;

$$E = -0,1330 \lg \frac{i}{i_h - i} - 0,2910 \text{ V}; \quad n=8; \quad r=-0,992$$

Az ezekből adódó féllépcsőpotenciálok (-0,306 V, illetve - 0,291 V) gyakorlatilag megegyeznek. Hasonló következtetésre jutunk az elektronátlépés kinetikai rendűségére (α n_a) kapott értékek összevetéséből (0,427, illetve 0,438); ezek az adatok úgy értelmezhetők, hogy a potenciálmeghatározó elektroreakció-lépésben az elektronsere 1, függetlenül az Al^{3+} jelenlététől vagy hiányától. Az elektroreakció irreverzibilis.

Az áram, illetve a transzportfolyamatok jellegének a meghatározásához tanulmányoztuk a határáram függését a higanyoszlop magasságától (állandó csepegési idő mellett), illetve a csepegési időtől (állandó higanyoszlopnomás mellett). Ezeket a függéseket az alábbi korrelációs egyenletek írják le:

a) az erikromfekete T lépcsője, Al^{3+} nélkül:

$$i_h = 121,08 \quad t_1^{0,217} = 121,08 \quad t_1^{1/4,60}; \quad n=6; \quad r=0,9995$$

$$i_h = 5,607 \quad h^{0,759} = 5,607 \quad h^{2/2,63}; \quad n=7; \quad r=0,9990$$

b) Al^{3+} jelenlétében:

$$i_h = 69,38 \quad t_1^{0,261} = 69,38 \quad t_1^{1/3,83}; \quad n=6; \quad r=0,9991$$

$$i_h = 32,59 \quad h^{0,232} = 32,59 \quad h^{2/8,60}; \quad n=7; \quad r=0,893$$

Az összefüggésekből kitűnik, hogy míg az indikátor határárama önmagában megközelíti a diffúziós jellegű, Al^{3+} jelenlétében számottevő kinetikus hatás is fellép. Ez utóbbi a komplex terméknek a transzportfolyamatra is kiható disszociációs egyensúlyával értelmezhető. Ez a következtetés összhangban van a határáram hőmérsékleti együtthatójának kísérletileg meghatározott értékeivel (3,0%/fok, ill. 3,6 %/fok); az Al^{3+} jelenlétében számított együttható - bár kis mértékben - meghaladja a diffúziós áramokra jellemző értéket. *

Azok a fémionok, amelyek az erikromfekete T-vel ugyancsak stabilis komplexet képeznek, zavarják a meghatározást. Ennek elkerülésére ezeket az ionokat álcázni kell. A Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} álcázása KCN-dal, a Fe^{3+} ioné trietanolaminnal valósítható meg.

Következtetések

1. A leírt polarográfias módszer lehetővé teszi az alumínium mikromennyiségeinek a módszerre jellemző pontosságú ($\pm 3\%$) közvetett meghatározását. A zavaró elemeket kémiai úton álcázzuk.
2. A polarográfias adatokból kiszámítható a reakcióársak vegyületi mólaránya.
3. Az elektródreakció irreverzibilis, a potenciálmeghatározó szakaszban egyetlen elektron lép át, kinetikai rendűsége $\alpha n_s = 0,43$.

Irodalom

1. *Străjescu M., Teodor Felicia*: Elemente de chimie bioanorganică, Ed. Dacia, Cluj, 1979;
2. *Kőrös E.*: Bioszervetlen kémia, Gondolat, Budapest, 1980;
3. *Szamosi J.*: Gyermekkori mérgezések, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 1980;
4. *Hillebrand W.T., Lundell G.E.*: Applied Inorganic Analysis, 2. kiadás, John Wiley and Sons, New York, 1953;
5. *Kolthoff I.M.* et al.: Volumetric Analysis, 3. kötet, John Wiley and Sons, New York, 1957;
6. *Brezina M., Zuman P.*: Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie, Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1956;
7. *Prosz J., Györfi K., Cielezky V.*: Polarográfia. Akad. Kiadó, Budapest, 1964.

INDIRECT POLAROGRAPHIC DETERMINATION OF ALUMINUM

B.Tóts, L.Ferencz

The importance of aluminum in technics, living beings and in various pharmaceutical preparations imposes the use of efficient methods in studying the composition of these systems and the possible interactions between the components. In order to eliminate the inconveniences of analytical methods used at present in the quantitative determination of aluminum, mainly in microquantities, the authors suggest the introduction of an indirect polarographic method. It is based on the formation of a stable complex between Al^{3+} ions and Eriochrome Black T. In the presence of Al^{3+} , the polarographic wave of the indicator decreases, and out of the difference it is possible to calculate the concentration of metal ions. The effect of various factors (pH, concentration, capillary parameters, temperature) upon the polarographic data and accuracy of determinations are studied for the choice of optimal conditions. The peculiarities of the interactions between Al^{3+} ions and Eriochrome Black T are discussed.

MUCO-ADHESIVE HAEMOSTATIC GEL WITH POLYURONIDES FOR ENDONASAL ADMINISTRATION

Adriana Popovici, I.Szász

Technical Pharmaceutical Laboratory,
University of Medicine and Pharmacy, Tirgu-Mures

Our investigations have considered (1) the preparation of a muco-adhesive gel on a base of polygalacturonic acids existing in pectin extracted from quince, using an original process (1) and the testing of its availability, and (2) the assessment of its haemostatic effect.

The use of pectins as haemostatic agents was reported in Romania in 1958 by Ionescu-Stoian et al. (2), who demonstrated by pharmacological experiments in rats that pectin, administered intravenously, reduced the bleeding time (BT) by 50%, in a quantity of 0.001 g/kg body weight.

Material and methods

Preparation of the muco-adhesive gel and determination of its availability.

In view of the pharmacological efficiency of the combination of pectins with different macromolecular substances, the pectin obtained as a hydrolysis product in an acidic medium using fruits of *Cydonia vulgaris* was combined with a bivalent cation (Mg^{2+}) in the form of magnesium glutamate (2.6%). The combination of the pectin hydrogel (Pectogel) (PG) with other hydrogels was carried out in the ratio 1/1. The inclusion of the cation was based on the research results (4, 5, 6) which demonstrate the cytoprotective effect, and the stopping of wounds in muco-cutaneous therapy, and the anti-herpetic, decongestive, osmotic and anti-inflammatory effect.

The dialysis method (7) was used to evaluate the dynamics of the transfer of the cation from the mixed Pectogels and uncombined hydrogels. Magnesium was determined quantitatively by the complexometric method (B), by daily sampling of specimens for six days ($37 \pm 0,1^{\circ}C$). The total quantities comparatively transferred are shown in Table 1.

Results and discussion

The results obtained show that the most efficient combination is the 1/1 mixture of 3% pectin gel and 4% methylcellulose hydrogel, prepared in the presence of preservatives (0.075 g% nipagine and 0.025 g% nipasole) with a content of 2.6 weight % of magnesium glutamate.

Table 1

Comparative transfer of magnesium (%) from single hydrogels and hydrogels combined with 3% pectin gel (PG)

Hydrogel	Mg ²⁺ (%)	Hydrogel with pectin gel 1/1	Mg ²⁺ (%)
methylcellulose 4%	61.52	methylcellulose 4% + PG	92.75
carbonylmethylcellulose 5%	21.10	carbonylmethylcellulose 5% + PG	45.83
hydroxyethylcellulose	82.94	hydroxyethylcellulose 3% + PG	85.13
sodium alginate 3%	40.65	sodium alginate + PG	37.32
bentonite 30%	33.22	bentonite 30% + PG	87.25
polyethylene glycols 400 + 4000 1/1	89.82	polyethylene glycols 400 + 4000 + PG	96.24
pectin 3% + glycerol 10% + water 87%	99.36	pectin 3% + glycerol 10% + water 87%	99.36
reference (2.6% of magnesium glutamate)	98.43		

Assessment of pharmacological effects

The haemostatic effect of the 3% Pectogel was monitored by determining the bleeding time (BT) in rats (110 g, n=20) (2.9). The rats were kept for 2 to 3 min with the tail in the controlled -temperature bath at 38±0.5°C, and haemorrhage was caused by the incision of the tail at a distance of 2 mm from the apical region. The BT was determined by recording the time from the moment of incision to the production of haemostasis. In Table 2, the result obtained on the batch of control animals, in which no Pectogel was applied, are compared with the haemostatic effect of the product, identified with a quantity of 0.03 g pectin, corresponding to 0.009 g of polygalacturonic acids, where the reduction in BT is 41.70%.

Table 2

Bleeding time (average values) in controls and specimens (s)

parameter	controls	specimen tests
bleeding time (s)	59.95 ± 2.50	34.90 ± 1.0
bleeding time: controls/specimens	1.71	
reduction of bleeding time (%)	41.70	

Conclusions

A formula is developed for the preparation of a muco-adhesive gel containing certain synthetic macromolecular substances (methylcellulose) and natural substances (pectin) and bivalent cation (magnesium).

The pectin in the hydrogel selected displays an obvious haemostatic effect, by reducing the bleeding time by 41.70%.

References

1. Popovici Adriana, Suciu Gabriela, Tókés B.: Etude de l'interaction de la pectine avec des substances auxiliaires et quelques principes actifs. 5^{ème} Congrès Int. de Technol. Pharm., Paris, 30 May/1 June 1989, Vol IV, 353-360;
2. Ionescu-Stoian P. et al.: Acțiunea hemostatică a pectinelor din *Cydonia vulgaris*, Vol. Conferința Națională de Farmacie, București, 29 iunie, 1958;
3. Popovici Adriana et al.: Studiul biodisponibilității magneziului din noi preparate solide, Farmacia 1986, 34, 23-27;
4. Spencer H. et al.: Magnesium-28 studies and magnesium balance in man, J. Am. College of Nutrition, New-York 1985, 4, 3;
5. Durlach J.: Magnesium in Clinical Practice, John Libbey, London, 1988;
6. Popovici Adriana et al.: Étude des possibilités de réalisation de nouveaux médicaments des sels de magnésium, Archives Médicale Balkaniques, Athens, 9/13 September 1988, Vol XX, 126-127;
7. XXX Roumanian Pharmacopoeia, 9-th Edition, Editura Medicală, Bucharest, 1976;
8. Popovici Adriana et al.: Cercetarea acțiunii hemostatice a preparatelor din pectină. Sesiunea Anuală de valorificare a cercetării științifice, Tîrgu-Mureș, May 1990, Vol XVI, 36.



MUCC-ADHESIVE HAEMOSTATIC GEL WITH POLYURONIDES FOR ENDONASAL ADMINISTRATION

Adriana Popovici, Iboțya Szász

The authors' aim was to obtain certain gels based on polygalacturonic acids existing in pectin extracted from quince (*Cydonia vulgaris*), using an original procedure with a view to apply them in endonasal therapy as muco-adhesive preparations with haemostatic effect.

The favourable effects pointed out by availability tests were obtained by associating one gel of 3% pectin /Pectogel/ with one gel of methylcellulose hydrogel /1:1/ in the presence of 2.6% magnesium glutamate with cytoprotecting and anti-inflammatory effect, -an association selected from 8 preparations. The pharmacological tests in rats revealed the haemostatic effect of Pectogel, which reduces the time of coagulation by 41.70% as compared with the controls.

PROBLEME TERAPEUTICE LA UN CAZ CU DIABET ZAHARAT INSTABIL

D. Dobreanu*, L. Rad**, Aurelia Ciupe**, S. Cotoi**

* Disciplina de fiziologie

** Clinica Medicală nr. 3

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Observația noastră cuprinde problemele terapeutice ridicate de echilibrarea metabolică a unei paciente suferind de diabet zaharat insulino-dependent instabil.

Cazul clinic

Bolnava H.L. de 44 ani, de profesie asistentă medicală, suferă de diabet zaharat insulino-dependent din anul 1976 fiind tratată cu insulină lentă 28 U.I./zi. Din antecedentele bolnavei reținem: tromboflebită a gambei drepte; cu sindrom posttrombotic consecutiv; consum crescut de etanol.

Cu aproximativ 5 zile înaintea internării, bolnava prezintă înrăutățirea rapidă a stării generale, cu senzația de sete, poliurie, grețuri. Apar frisoane, febră, concomitent cu dezvoltarea unui placard eritematos la nivelul gambei drepte. Urmează la domiciliu tratament cu Efitard, apoi, avînd în vedere evoluția nefavorabilă, cu alterarea în continuare a stării generale și scădere ponderală importantă, este internată în Clinica Medicală nr. 3.

La internare prezintă febră - 37,8°C - , placard eritematos inflamator bine delimitat în treimea inferioară a gambei drepte, tegumente și mucoase uscate, cu semne evidente de deshidratare, respirație acidotică cu halenă cetonică, moderată hepatosplenomagalie. T.A.: 140/80mm Hg, Puls 120/min.

Examinări de laborator: Glicemia 387 mg%; Glucozurie: 72,7 g%, 2500 ml/24 ore; Corpi cetonici: ++++; Leucocite: 13000/mm³; VSH: 46/96mm; Proteine totale: 6,8 g% din care Albumine: 45%; Alfa-1-globuline 5%, Alfa-2-globuline 14%, Beta-1-globuline 8%, Beta-2-globuline 6%, Gamaglobuline 22%, raport Alb/Glob fiind 0,81. Examenul fundului de ochi arată angioretinopatie diabetică.

Se trece la echilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică parenterală, instituindu-se și regimul alimentar pentru diabet. Insulina s-a administrat în 3

prize zilnic, în funcție de valorile glicemiei determinate de 3 ori pe zi și ale glucozuriei. S-au administrat în medie 44-48 U.I. de insulină cristalină pe zi.

Tratamentul erizipelului s-a făcut cu Penicilină G și AINS (Indometacin) ump de 13 zile, iar pentru influențarea tereazului s-au administrat hepatotroifice (Metaspar).

Inițial s-a constatat o evidentă ameliorare clinică și biologică, cu dispariția respirației acidotice și atenuarea simptomelor subiective. Valorile glicemiei au oscilat în această perioadă între 90-289 mg%. Corpii cetonici urinari au diminuat treptat, până la dispariție.

În ziua a 5-a, apariția unor valori crescute ale glicemiei impun sporirea dozelor de insulină la 60 U.I./zi, pentru ca, ulterior să se producă un nou dezechilibru. Reapar simptomele subiective, respirația devine acidocă, reapar corpii cetonici în urină, iar valorile glicemiei prezintă variații mari între determinările dimineața și cele vespérale, uneori chiar cu fenomene de hipoglicemie (fig. nr.1).

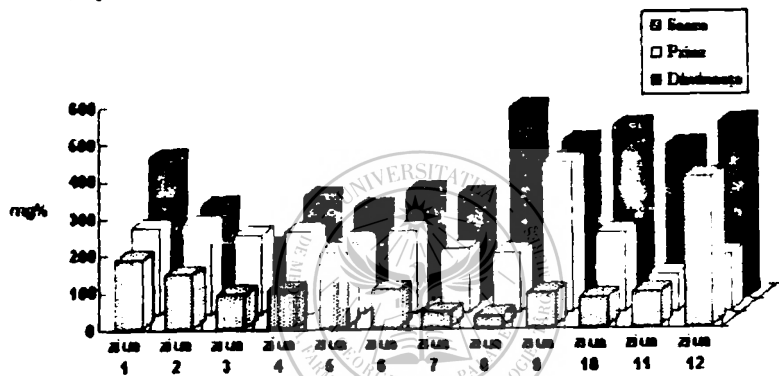


Fig. nr. 1. Valorile glicemiei în cursul evoluției; de remarcat creșterile glicemiei și diferențele mari între valorile de dimineața și seara, începând din ziua a 6-a.

Tabelul nr. 1

Valorile glicemiei și dozele de insulină cristalină administrate pentru câteva zile în cursul evoluției

Ziua	Dimineața		Prinz		Seara	
	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)
ziua a 7-a	280	24	170	16	40	glucoză i.v.
ziua a 8-a	510	36	160	16	30	glucoză i.v.
ziua a 9-a	420	20	400	20	90	-
ziua a 10-a	460	20	212	8	75	6

Începând cu ziua a 11-a s-au redus dozele de insulină administrate dimineață și la prinz. Se produce ameliorarea stării generale; corpii cetonici diminuează până la dispariție, iar începând cu ziua a 13-a se trece la administrarea unui preparat retard de insulină (Insulină lentă- 28 U.I./zi) într-o singură priză.

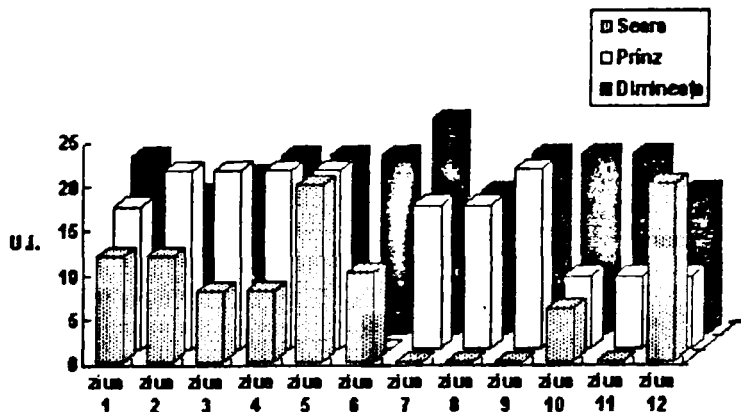


Fig. nr. 2: Dozele de insulină cristalină administrate. De remarcat doza mare administrată în ziua a 5-a, ca și repartuția dozelor începînd din acest moment.

Evoluția a fost favorabilă, bolnava externîndu-se fără simptome subiective și echilibrată din punct de vedere metabolic.

Discuții

Diabetul zaharat instabil al adultului ("brittle adult diabetes") se caracterizează prin oscilații mari ale glicemiei, cu tendință la frecvente puseuri de acidoză și hipoglicemie. Ponderea lui este dificil de evaluat, determinarea frecvență a glicemiei demonstrînd procentul mare de diabetici (peste 80%) la care echilibrul metabolic este suboptimal (5,6).

O parte din cazurile de diabet zaharat instabil se datoresc unor factori endogeni, în marea lor majoritate legați de răspunsul inadecvat al hormonilor de contrareglare glicemică (glucagon, glucocorticoizi, catecolamine, somatostatina) (7). În alte situații, instabilitatea diabetului este determinată de factori exogeni, cel mai adesea un tratament inadecvat.

La cazul prezentat, factorul principal care a determinat dezechilibrul metabolic se pare că a fost prezența infecției streptococice, pe un teren modificat de sindromul posttrombotic și de dezechilibrele metabolice secundare diabetului și afectării hepatice prin consum cronic de alcool. Echilibrarea relativ rapidă a diabetului prin creșterea dozelor de insulină, ca și scăderea necesarului insulinic la dozele inițiale după vindecarea erizipelului, sînt argumente în favoarea acestei ipoteze.

După o evoluție inițială favorabilă se produce însă un nou tezechilibru, declanșat de nerespectarea regimului alimentar. Bolnava fiind o veche diabetică și în plus și cadru medical, s-a acordat mai puțină exigență în privința controlului strict al regimului.

Dozele mari de insulină au dus la accentuarea dezechilibrelor metabolice printr-un fenomen similar efectului Sömogy. Hipoglicemiile insulin-induse determină ca un fenomen de rebound, prin răspuns întârziat și exagerat al hormonilor de contrareglare o hiperghicemie, interpretată de multe ori ca o insuficiență de insulină. Se recurge la o nouă creștere a dozei, închizându-se un cerc vicios și ajungându-se în final la cetoacidoză (1,4). Hipoglicemiile nocturne au fost menținute și de un orar de administrare al meselor inadecvat, bolnava primind între orele 7,00 și 19,00 toate mesele și rămânind peste 12 ore noaptea fără aport glucidic.

La menținerea unor valori crescute ale glicemiei matinale au mai contribuit cel puțin încă doi factori: fenomenul de "zori de zi" (the dawn phenomenon) determinat probabil de scăderea matinală a sensibilității țesuturilor periferice la insulină în cadrul unui ritm circadian (1,5) și epuizarea dozei de insulină injectată anterior.

Dezechilibrele metabolice la care se poate ajunge în urma unei conduceri rigide a tratamentului, ridică și problema criteriilor de apreciere a controlului metabolic al diabetului.

Technici de înregistrare continuă au demonstrat că există bolnavi cu o mare labilitate glicemică, simpla măsurare a valorilor glicemiei à jeun dovăduindu-se a fi insuficientă pentru realizarea unui control metabolic adecvat. Diversii indicatori propuși, cum ar fi MAGE ("Mean Amplitude of the Glycemic Excursions") sau MODD ("Mean of Daily Difference") nu au intrat încă în practica curentă (4, 5, 6).

În practica zilnică de spital, informații utile sînt furnizate de determinarea unui profil glicemic care să cuprindă valorile à jeun, înainte de culcare și la 3 noaptea; informațiile primite în acest fel s-au dovedit a avea o corelație bună ($r=0,89$) cu valorile obținute prin înregistrarea continuă a glicemiei (5).

Glucozuria constituie o altă sursă de informații privind echilibrul metabolic, existind și aici limitări în interpretarea rezultatelor. Depășirea capacității de transport maximal a glucozei la nivel tubular, fie în cazul unei rate de filtrare crescute, fie scăderea transportului maximal, explică unele glucozurii mari la glicemii moderate (2).

Glucoza fiind o moleculă reactivă, reacționează cu grupările amino libere din structura proteinelor, rămânind atașată de molecula proteică pînă la dezintegrarea acesteia. Reacția fiind neenzimatică, cantitatea de proteină glicozilată astfel formată este o funcție a glicemiei medii și a duratei de viață a proteinei respective. Durata de viață a hematiilor fiind de 120 de zile, dozarea hemoglobinei glicozilate - prin metode colorimetrice sau folosind rășini schimbătoare de cationi (Biorex) - reprezintă un valoros indicator al controlului metabolismului glucidic în timp (3). Normalizarea concentrației acesteia necesită 4-6 săptămîni de normoglicemie (5).

Technicile de infuzie continuă a insulinei, realizate prin sisteme "closed-loop" sau "open-loop" rămîn deocamdată o problemă de perspectivă, deși ar constitui modalitatea ideală nu numai de realizare a echilibrului

metabolic, dar și de obținerea de informații patogenetice (4, 5). Mai accesibile ar fi sistemele "home monitoring" folosind calea clasică a injecțiilor cu insulină, dar presupunând determinarea de cel puțin patru ori pe zi a glicemiei în funcție de care se stabilește necesarul de insulină.

Concluzii

1. Diabetul zaharat instabil ridică numeroase probleme terapeutice, atât prin posibilitatea complicațiilor acute, cât și datorită incidenței mari a complicațiilor degenerative cronice la acești bolnavi.

2. Tratamentul va începe totdeauna prin depistarea și înlăturarea cauzelor care au declanșat și întrețin dezechilibrele metabolice.

3. Regimul alimentar și îndeosebi rația de hidrați de carbon vor fi strict urmărite, asigurând un aport cât mai uniform în 5-6 mese zilnic, corelate cu activitatea fizică și orarul injecțiilor de insulină.

4. Până la echilibrare se vor folosi numai preparate de insulină cu acțiune rapidă în 3 administrări zilnice. La nevoie se va introduce și o patra doză nocturnă, evitându-se în acest mod scăderea de sub control în timpul nopții.

5. Nu trebuie scăpat din vedere posibilitatea apariției unui dezechilibru prin dereglare iatrogenă a raportului normal dintre insulină și hormonii de contrareglare (fenomen Sömogy).

6. În urmărirea evoluției bolnavului este necesară folosirea unor tehnici adecvate de apreciere a echilibrului metabolic. Interpretarea profilului glicemic în funcție de aportul alimentar și dozele de insulină administrate, aduce informații utile, permițând evitarea greșelilor terapeutice dezechilibrante.

Bibliografie

1. *Exarcu-Teodorescu I.*: Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin. Ed. Medicală, București, 1989, 602-603;

2. *Guyton A. C.*: Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1986, 919-930;

3. *Jermendy G. et al.*: Glikozilált haemoglobin kromatográfiás meghatározása diabetes mellitusban. Magyar Belorvosi Archivum, 1984, 2, 67-73;

4. *Kumar P.J., Clark M.L.*: Clinical Medicine. Bailliere Tindall, London-Philadelphia-Toronto-Tokyo, 1989, 754-756;

5. *Păun R.*: Tratat de medicină internă - Boli de metabolism și nutriție. Ed. Medicală, București, 1986, 350-364;

6. *Pieptea R.*: Diabetul zaharat în practica medicală. Ed. Academiei, București, 1989, 306-307;

7. *Saragea M.*: Tratat de fiziopatologie. Ed. Academiei, București, 1985, 738.