

1992

Vol. 38

Nr. 1

P-III-1315

f 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 Tîrgu-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<br>(Principii actuale în tratamentul arteriopatiilor obliterante periferice) .                             | 26 |
| <i>V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea</i> : Contribuții la etiopatogenia și<br>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<br>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<br>percutaneous treatment of the renal cyst .....                                                                                                           | 59 |
| <i>L. Popoviciu, Maria Tudose, I. Bagathai, V. Roman, Daniela Delast-Popoviciu</i> :<br>Recherches cliniques, eeg quantifiées et computerisées (cortical eeg<br>mapping), polygraphiques et thérapeutiques dans les absences<br>épileptiques ..... | 62 |
| <i>Módy J.</i> : Az idült herpesvírusfertőzések szerepe az autoimmun betegségek<br>kórfejlődésében (Rolul infecțiilor herpetice cronice în patogenia<br>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 Tîrgu-Mureş in anii 1990-1992) .....</i>                                                                                             | 73 |
| <i>D. Branu, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panfuru, D. Fărcaş : Fracţia de ejeecţie 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 neinvaziv cu electrozi plasaţi pe suprafaţa toracelui) .....</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 Tîrgu-Mureş, Rumänien .....</i> | 91 |
| <i>B. Tőkés, Gabriela Suciu: 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. Bopîanu, 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 |

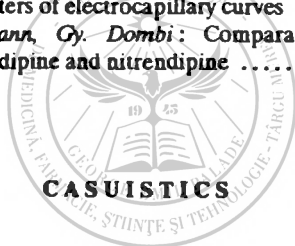
### CLINICAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>D. Nicolescu, R. Boja, I. Negruș</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. Branu, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Cozlea, E. Panşuru, D. Fărcaş</i> : Right ventricular ejection fraction .....                                                              | 76 |
| <i>S. Incze, S. Cotoi, E. Caraşca, Doina Podoleanu, H. Pop, Luminiţa Moşora</i> : The diagnostical 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 Suciu</i> : Contributions to the characterization of tensides by means of the parameters of electrocapillary curves .....                                                                       | 95 |
| <i>Á. Gyéresi, Judith Hohmann, Gy. Dombi</i> : Comparative study on the photostability of nifedipine and nitrendipine .....                                                                                           | 99 |



|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>A. Boşianu, 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 atru-retic (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 capsule 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 sarcoplasmei 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 copii și tineri. 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 clarificate de patogeneză, descoperirea etiologiei streptococice și a patogenezei 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 infarcte 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 neutrofililor; 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 perivascularare, 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 perivascularare și endocardice cu limfocite pironinofile cu nucleoli evidenți; pironinofilia celulelor endocardice și endoteliale.

-Respingerea moderată (reversibilă): infiltrate interstițiale perivascularare 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 pironinofilia, depozite de hemosiderină.

Există și metode de apreciere in vitro a riscului de respingere prin punerea în evidență 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 Cocksackie 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 celulelor 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, conținind uneori și eozinofile, sugerează de asemenea o componentă imună. Se presupune existența unei infecții virale, inducind, 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 singe 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 fasciculului 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 valvulă 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 *sîndr de sensibilitate la anumite medicamente* anticonvulsivante (pericardită) sau antihipertensive (miocardită complicată uneori cu moarte subită). În sfîrșit, 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, sugerind 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. Path. 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. *Huma. 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. *Kernitz 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 & Straton, 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., Fărăianu 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 Pușcasu

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 pericardiectomy. 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, 16).

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 blocați*. 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*. Antiaritmice 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 antiaritmice 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 cînd 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, vîrsta 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 eficăce, 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 sînt 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. Med. 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 recent-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., Godfredsen 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 Tîrgu-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/tesut 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 simpatice 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 receptori. 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<sup>-1</sup> (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 simpatice inervează 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

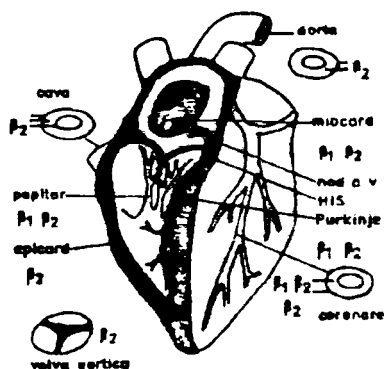


Fig. nr. 1.: Localizarea receptorilor beta adrenergici în diferite părți și zone ale inimii.

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  $C^{11}$  metilquinuclidinil 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 blocaților canalelor de  $Ca^{2+}$  (diltiazem, nifedipin, verapamil) ca și ale agonistului BAY K 8644 și inhibă aritmiile produse prin ischemie și reperfuzie 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 sint 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 ventriculi față de atriul.

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

La hipotiroizienii există o creștere a densității receptorilor muscarinici, în timp ce la hiperidroidienii 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 sint 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 sint 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 Masser 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. *Syrot A.:* In vivo study of receptors for neuromediators with PET. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1986, 13, 127-134;

20. *Syrot 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. Sabdu

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, zsírtűkór, húgysav, aggregabilitás, viszkozitás, immunglobulinok stb.) mellett műszeres eljárások (EKG, mellkas rtg, szemfenék) és speciális angiológiai módszerek (Doppler, Echo-Doppler, artenográfia, digitális szubszttrakciós-angiográfia) szükségesek. A nyert információk összevetése után alakítható ki az adott *kezelési terv*, amely módszereiben komplex és minden esetben individualizált, kell hogy legyen.

### I. Aetiologiai kezelés

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

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

sikerrel alkalmazzák a szintetikus antimaláriás készítményeket (Hidroxiklorochin), illetve a súlyosabb autoimmun körképekhez sorolható formákban az immunosuppresszív citosztatikumokat (Imuran, Endoxan). Tekintettel a dohányfüst egyértelműen bizonyított kórszármazási 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, Productin) amely bizonyítottan késlelteti a falı 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 rizikófaktorok – dohányzás, elhízás, magas vérnyomás, hiper- és diszlipidémia stb. – korrigálása is. Ez utóbbival kapcsolatban hangsúlyozni kell a zsírtűkör 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 clofibrát, etafibrát, bezafibrát tartalmú gyógyszerekről (Atromid S, Duo-lip, Lipanthyl, 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 olívaolaj 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 verőérszűkületek / 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 *szелеktív thrombolysis*szel – az elzáródott artériába vezetett

kalciteren keresztül adagolt kisebb mennyiségű és rövid (20-60') időtartamú plasminogén aktivátor adással, illetve depot-készítmények (Streptodekáz) és átlátszó fibrinolitikus farmakonok (thromboclast, heparin thrombosamin) révén (11, 17, 21, 30). A legkieszebbnek 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 eszközzel (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 éralszövetiől (15, 39).

5. A sebészeti 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 időli verőérbántalmakban 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-relaxantok*. Több típusuk ismeretes: a) a posztganglionáris szinapszis szintjén hatók a katekolaminok szintézisét (alfamethildopa, Dopegyt), raktározását (raubasin, Lamuran, Hydrosarpan) és felszabadítását (guanethidin, lobarín) szabályozzák és elsősorban a magas vérnyomás kezelésében használatosak; b) Az alfa-adrenerg receptor bénítók (Tolazolin, Duso-dril, Prantane, Hydergin, Rodergam) a felszíni érpálya (bőrerek) területén hoznak létre értágítót; c) A beta-receptor izgatók (Buclodrin, Vasculat,

Isosuprin, Nylidrin) 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, Corinfar, illetve Flunarizin, Flunazin), valamint érfaltónus restabilizáló (Stugeron, Stutgeron) hatásúak (11).

Jelenben egyértelműen elfogadott Géza von Tukó (USA) megállapítása, mi szerint "nem ismerünk egyetlen olyan vasodilatatót sem amely szelektíven tágitná 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 phenomenon). 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 kórképek (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 plasma-viszkozitás, a vörösvértest-sludge, a thrombocyt-aggregabilitás és az erythrocyta-flexibilitás (deformabilitás), valamint az áramlási sebesség függvénye (38). Bizonyított, hogy a legtöbb értelegységben (atherosclerosis, thrombangiitis, diabetes, scleroderma stb.) nő a plazma-viszkozitás, fokozódik a vörösvértest-összeapadás, a vértömeg-aggregáció és csökken az erythrocyták flexibilitása (11,40). A haemorheológiai kezelés ezeket az elváltozásokat célozza, igyekezvén őket javítani. Az alkalmazott farmakonok jórésze az utóbb, évek gyógyszeripari kutatásainak terméke. Hatásainak szempontjából az alábbi besorolásuk tűnik a legáttekinthetőbbnek, amely az egyes rheológiai állapotjelzőket veszi figyelembe (4, 6, 8, 9, 16, 18, 32, 33, 37).

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

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) *sulocadinnal* (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) *Thrombocytá-aggregációt csökkentők*: a) *acidum acethylsalicylicum* (Aspirin, Colfarit, 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) *hydroxyclochochin* (Nivaquin, Hidroxyclochochin), 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* (Pgl<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, Iloprost, Vasoprost), amelyek a thrombocytá aggregációgátlás mellett, gátolják a leukocytá adhaesiót - és így a leukotriének felszabadulását - valamint a thromboxan (TXA<sub>2</sub>) és az EDCT (endothelium derived constricting factor) erős vasoconstrictor hatását. Ennek eredménye az érfa simaizomsejtjeire kifejtett erős relaxáns 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 (Flunarizin) eseteiben, b) az *intracelluláris cAMP* növelésével (Isosuprin), c) az *intracelluláris ATP* koncentráció emelésével - adenoizintrifoszfát készítményekkel (Fosibion, Atriphos), valamint d) a *sejtthártya foszfatidil-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 - keringési zavarok bázisterápiáját képezik.

## VI. Oxigén-terápia

A vérátaramlás növelésének - az előbbieken 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. Költséghétkénység, 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, ellenállóképességét. Az alkalmazott gyógyszerek részben ún. *védő-elektrolit transzportorok* pl. K-Mg-aszparaginát készítmények (Tromcardin, Panangin, Aspacardin), részben helyileg és i.m.-an adott *deproteinizált vérvivonatok* (Actovegin, Actibaemyl, Solcoseryl). Újabban a *carnitin* derivátumokról (Carnigen) bizonyították, hogy lényegesen javítják az oxigénfelhasználás hatékonyságát (30. 36).

## VII. Kinetó-terápia

A mozgás-terápia az idült vérőrbántalmak 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 redistribúciós mechanizmus sokkal kifejezettebb a természetes szénsavforrások (kovászai, borszéki, tusnádi szénsavas vizek és mofetták) használatakor és gyengébb a művi – 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 kórfolyamat 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. Altörjay L. et al.: Alsóvégtagi obliteratív érbetegségek diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos klinikai tapasztalatok. *Magy. Belorv. Arch.*, 1986, 36, 5 Suppl. 107-111;
4. Anzuino 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 Ketanserlin in the therapy of Raynaud's phenomenon: thermometric data. *Angiology*, 1991, 42, 408-412;
6. Ariado 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 Etiofibrate 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 verőérbetegségek 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 Ketanserlin 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. Eisenberg 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., Musteasca N., Briciu R.*: Încalzituri 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 keringészavarban. Lege Artis Medicinae. 1990, dec. Próbaszám. 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<sup>(R)</sup> 400 in the treatment of intermittent claudication; Results of long term, placebo-controlled administration. Angiology, 1984, 35, 396-398;
34. *Pepó J.*: Érsebész. c. fejezet. Gaál Cs. szerk.: Sebész. Novotrade Kiadó, Budapest, 1991, 677-705;
35. *Schrey A.*: Neues zu Prostaglandin E<sub>1</sub>. 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<sup>R</sup>); 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

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 haemorrheologic 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 Tîrgu-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 pînă azi incomplet clarificate. Nerecunoscută și netratată la timp evoluează, determinînd ani de zile cefalalgii și alte acuze, putînd duce la complicații deosebit de grave, ca pierderea vederii (1, 2, 3, 10, 11, 12, 13).

În pofida faptului că evoluează îndelungat, determinînd în mod susținut acuze, că semiologia bolii este destul de caracteristică și că imaginea sa radiologică este atît de specifică încît ar trebui să capteze fără întîrziere atenția atît a radiologului cit și a rinologului, boala rămîne 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, insistînd să li se aline suferințele. Durerea de cap, putînd 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 dilatatant 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 paranazale, la diferite vîrste; 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 paranazale la diferite vîrste 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 paranazale 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 paranazale 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 vîrste 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-Möbius* 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 paranazale 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 câptușește 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 stenoziări 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 câptușeala 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 vîrste, 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, osteomielita 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 supradozat (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 scama cărora are loc expansiunea sinuzală.



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



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



Fig. nr. 3: P. G. ♂ 24 ani. Pneumosinus dilatant 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 endocrală (etmoidul și sfenoidul) sînt tributare și hormonului tiroidian. Bolnavii suferinzi de gigantism hipofizar și acromegalie, pot avea sinusurile paranazale hiperpneumatizate, cu corticala lor groasă (15).

6. Sinusurile paranazale 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 paranazale 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 dilatat (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 dilatat frontal și sfenoidal, mai rar etmoidal și doar excepțional cel maxilar. Primul caz de pneumosinus dilatat 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 fontaneli 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 palpare. Într-o fază mai avansată pot apărea modificări de relief, cu bombarea frunții, dislocarea peretelui orbital superior, iar apoi deplasarea orbului ocular în jos și eventual lateral. Această deplasare are loc atît de încoace, 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 sinusal 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 sinusal se desenează net pe contrastografii și este de regulă subțire, neted. În apropierea orificiului sinusal 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 paranazale.

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 (câteodată cu aspect polipos), la nivelul ostiumului sinuzal, are deosebită importanță examenul atent și la nevoie dilatarea corespunzătoare a ostiumului sinuzal, îndepărtând 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 dispare postoperator complet. În cazuri inveterate paralizările nervoase persistă, în cele recente, de obicei se ameliorează, deseori și acuitatea vizuală.

## Bibliografie

1. Bendescu T.: Atrophie optique bilaterale en rapport avec un pneumosinus sphénoïdal unilatéral. Rev. Sci. Med. 1932, 21, 570-582;
2. Berghmans C. E.: Pneumosinus frontalis dilatans. Acta Oto-Laryng. 1918, 23, fasc.2;
3. Costinescu N., Teodorescu L.: Contribuții la studiul clinic al muco- și pneocelului frontoetmoidal. vol. III. Chirurgie, Bul. Sesiunii științifice Iași 1956, 35-37;
4. Daw C., Mihai D., Bild E.: Complicațiile tratamentului complex al tumorilor maligne rinossinuzale. O.R.L. 1983, 2, 81-86;
5. Eckel W.: Spätschädel 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. Menz H.: Zur Pathogenese der Kieferhöhlen Mukozele. Arch. Ohr. Nas-Kehlk-Hk. 1956, 169, 466;
10. Măfay V., Vendég V.: Dureri de cap observate în cazul nede dezvoltării sinusurilor frontale. Rev. med. 1955, 1-2, 135-138;
11. Măfay V.: Pneumosinus dilatant sfenoïdal. O.R.L. 1972, 5, 327-334;
12. Măfay V., Doma Pop D., Popa: Pneumatizarea sinusurilor paranazale. Cauzele și simptomatologia hiperpneumatizării. Comunicat USSM Tg.Mureș 25 IV 1974;
13. Măfay V., Doma Pop D., Popa: Anomaliile pneumatizării sinusurilor paranazale. O.R.L. 1974, 4, 231-250;
14. Măfay V.: Avantajele și dezavantajele endoscopiei sinuzale. O.R.L. 1978, 1, 55-68;
15. Puschl L., Schlosshauer B.: Über die Einfluss des somatotropen und androgene Hormone 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. Teșanu E.: Pneumosinus dilatans. O.R.L. 1966, 2, 129-235;
19. Teșanu E.: Experiința noastră în legătură cu cauzele și tratamentul recidivelor sinuzicilor. O.R.L. 1970, 441-444;
20. Ungerech K.: Der Pneumosinus frontalis dilatans. H. N. O. (Brl.) 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 periosseum 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) excision of sinusal mucoperiosseum, 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 hypomagnesaemia). 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 spasmodophilia with one of these affections exerts a mutual influence and exacerbation, which makes the problem more difficult. The diagnosis of spasmodophilia 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).

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 xylidyl 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<br>(N=35) | T<br>(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<br>(N=15) | NSS<br>(N=15) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) |
| Mean values<br>( $\bar{X}$ ) min | 424.40             | 213.32        | 55.60              | 266.28        | 29.40              | 48.20         | 86.50              | 131.18        |
| Standard deviation<br>(SD) min   | 91.40              | 76.52         | 40.22              | 76.56         | 16.25              | 82.41         | 22.40              | 32.25         |
| T (P<0.01)                       | 11.951/A           |               | 12.697/B           |               | 1.292/NS           |               | 5.621/B            |               |

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<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) | Controls<br>(N=15) | NSS<br>(N=35) |
| Mean values<br>( $\bar{X}$ ) min | 36.40              | 41.99         | 40.40              | 44.46         | 144.50             | 40.48         | 108.10             | 10.26         | 95.00              | 30.53         |
| Standard deviation<br>(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).



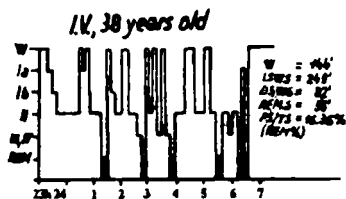


Fig. 1: Polysomnographic diagram of the patient I.V., 38 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with insomnia. One can see the nocturnal sleep disorganization with many periods of wakefulness, with predominance of the LSWS and with a slight reduction of the REM sleep (16.36%).

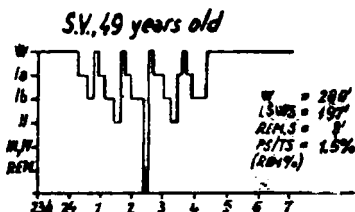


Fig. 2: Polysomnographic diagram of a female, 49 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with neurotic picture and insomnia. Important sleep disorganization, with many periods of wakefulness with LSWS, absence of DSWS and with only a short stage of REM sleep (3 min. i.e. 1.5%).

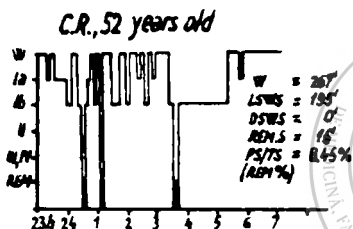


Fig. 3: Polysomnographic diagram of the patient C.R., 52 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with neurotic picture and insomnia. One can see important fluctuations of the LSWS with many periods of wakefulness. Absence of the DSWS and only three very short stages of REM sleep (only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

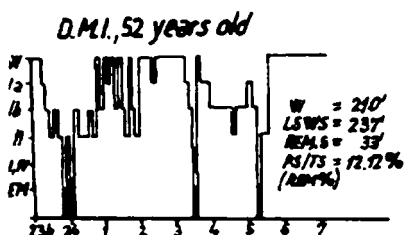


Fig. 4: Polysomnographic diagram of the patient D.M.I., 52 years old. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome. One can see predominance of the LSWS and of the wakefulness, the absence of the DSWS and an important reduction of the numbers and of the percentages of the REM sleep (12.12%).

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.

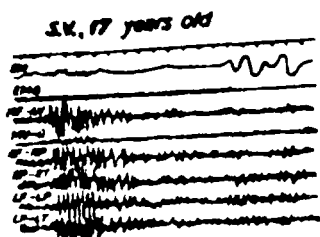


Fig. 5a: Polygraphic recording in patient S.V., 17 years old, female. Diagnosis: Hypomagnesian spasmophilic syndrome with neurotic picture, insomnia and sometimes with short and simple loss of consciousness. Stage Ib (before a transition to REM sleep). One can see a discharge of hypervolted 3/sec degraded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

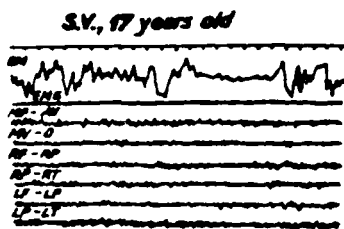


Fig. 5b: A REM sleep polygraphical recording of the same patient S.V., 17 years old, from Fig. 5a. One can see the disappearance of the epileptic-like discharges.

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 astenia. 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  $0.811 \pm 0.068$  Mmol/l serum Mg and  $1.603 \pm 0.190$  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/S    |
| Erythrocyte Mg | 2.359 $\pm$ 0.282 | 1.583 $\pm$ 0.160        | 19.4/S     |

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 hyperpnocia, 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<br>(min)(%) | Stages I A<br>(min)(%) | Stages I B<br>(min)(%) | Stages II<br>(min)(%) | Stages III-IV<br>(min)(%) | REM sleep (min)(%)<br>(reported to total sleep) |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| 99.8                              | 75.3                   | 116.2                  | 92.4                  | 54.1                      | 42.2                                            |
| (38.79)                           | (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).

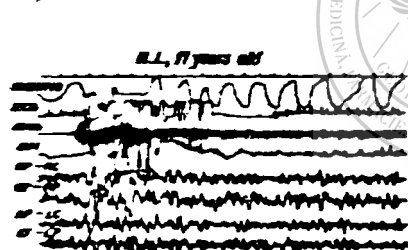


Fig. 6: Polysomnographic recording (stage III) of the child N.L., 11 years old. Diagnosis: Non-epileptic nocturnal episodic manifestations (pavor nocturnus, bruxism and motor automatisms). One can see irregular respiration, a long, continuous and ample tonic muscular activity (on the masticator EMG), 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.).

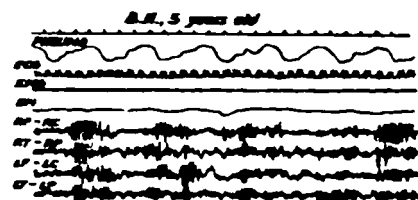


Fig. 7: Polysomnographic recording (stage Ib) of the child B.H., 5 years old. Diagnosis: Non-epileptic NEM (pavor nocturnus, sleep talking and motor automatisms). On the EEG tracings one can see several periodic generalized bursts of hypervolted sharp slow waves and sinusoidal slow waves.

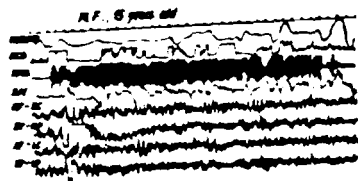


Fig. 8: Polysomnographic recording (stage III) during a seizure with pavor nocturnus, sleep talking and bruxism of the child M.F., 15 years old. One can see: a) Very irregular respiration; b) Many artifacts on the EEG; c) EMG: an important muscular tonic activity lasting 30 sec.; d) Frequent and irregular 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).

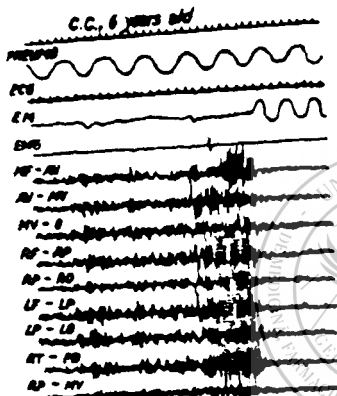


Fig. 9: A sequence of a polysomnographical recording of the child C.C., 6 years old, during a NEM (sleep talking and laughing attack, monitored in infra-red video-TV), appeared in a transitional stage from stage II to REM sleep. One can see a burst of 3c/sec. bilateral and quasi-symmetrical sharp waves (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 suprising 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 déficit 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 déficit magnésique chronique primaire. Feuilles 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 déficit 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: Première Symposium Intern. sur le Déficit Magnésique en pathologie humaine. I Vol. Rapports, ed. Durlach J., pp. 135-162, SGMV Ed., Vittef, 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. Governovic, pp. 238-252, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1973;

16. Klee C.B., Halech J. : Concerted role of calmodulin and calcineurin. *Ann. 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 - hydroxy-benzene - 5 - Sulfonate). *Anal. Chem.*, 1956, 28, 202-205;
18. Passouant P. et al. : Étude polygraphique des narcolepsies au cours de nyctémère. *Rev. Neurol.*, 1968, 118, 431-441;
19. Poenaru S., Durlach J., Soultirac 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 spasmodiphilias. La relation de la spasmodiphilia 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 spasmodiphilia cases. *Eur. Neurol.*, 1971, 5, 49-63;
24. Popoviciu L. et al. : Contribution à la pathogénie nerveuse centrale et à la classification des syndromes spasmodiphiliques. *Rev. Roum. Med.-Neurol. Psychiat.*, 1976, 14, 7-28;
25. Popoviciu L. et al. : Cercetări privind acţiunea Lioresalului (Baclofen) şi al Diazepamului (Valium) în spasmodiphiliile neurogene (printr-o metodă originală de înregistrare poligrafică). *Neurol., psychiat., Neurochir.*, Bucureşti, 1976, 21, 253-262;
26. Popoviciu L. (ed.): *Manifestări paroxistice cerebrale acceptilice*. 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. : Parasomniae. 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 spasmodiphilic 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 Delasi-Popoviciu, G. Bicher, R. Delasi-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 epileptic manifestations in 27 spasmodic patients with hypomagnesaemia.

## 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 aparaturii urologice endoscopice 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 aparatură 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          |
| -Suspecione de calculi rezanți după operații deschise | 12         |
| <b>TOTAL:</b>                                         | <b>36</b>  |

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. <sup>a</sup>                                                                            | 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 bazine de calculi ureterali lombari, urmate de NLP <sup>aa</sup> | 8          |
| <b>TOTAL:</b>                                                                                   | <b>55</b>  |

<sup>a</sup>U.L.E. = ureterolitotomie endoscopică

<sup>aa</sup>N.L.P. = nefrolitotomie percutanată

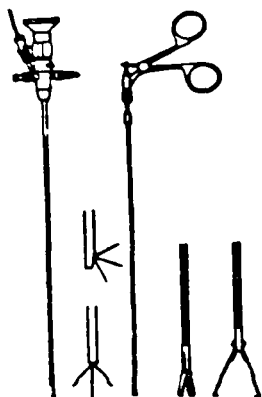
### *Instrumentar*

-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, buji de plastic și sonde ureterale cu balon gonflabil.

-Conductoare metalice, cu extremitate flexibilă, de diverse calibre și lungimi. Acestea sunt 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).

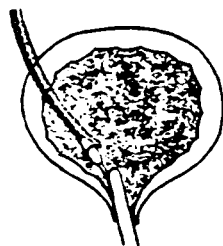


Fig.nr.2. Dilatația orificiului ureteral cu buji olivare flexibile, introduse pe un conductor metallic, aplicat în prealabil în ureter.

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

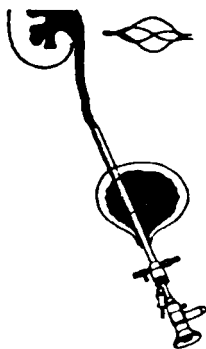


Fig. nr. 3 Extragera cu sonda Dormia a unui calcul ureteral. Aspect schematic.

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 ureterolitotomie 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 psoică (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 asemenea 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 virstnice.

### 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. Desgrès 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 therapeutic 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.

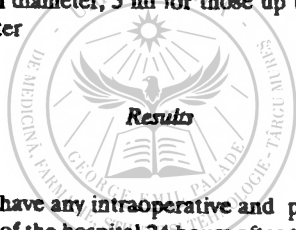
The urography suggested the presence of a renal mass only in 17/57 cases; the remained patients were normal.

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 Aethoxysklerol.

#### 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  $\mu$ V) sur les régions antérieures (fronto-polaires, frontales, rolandiques et temporales antérieures) (Fig. 1 et 2).

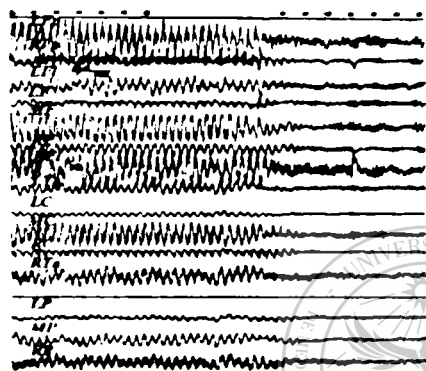


Fig 1 : Malade D.A., 19 ans. Diagnostic: Absences petit mal (simples). Une décharge de complexe pointe-onde de 3/sec., plus ample sur les régions antérieures et de la ligne médiane.

NIVEAU  
A= 75  $\mu$ V  
B=150  $\mu$ V  
L= 900  $\mu$ 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  $\mu$ 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.

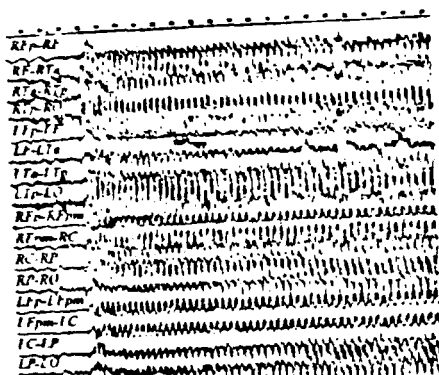


Fig. 3: Tracé EEG de la malade LN., 18 ans. Diagnostic: Absences petit mal myocloniques (monitorisées en video-TV en infrarouges). On peut voir de complexes pointe-onde de 3 c/sec. (mais avec grande pointe et grande onde), intriquées avec polypointes-ondes et avec "sharp slow waves". Les amplitudes les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

NIVEAU  
A = 75  $\mu$ V  
B = 150  $\mu$ V  
L = 900  $\mu$ s

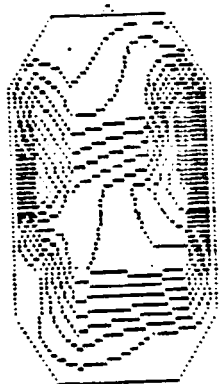


Fig. 4: Mappes ("mapping") EEG computerisée de la même malade LN. (Fig. 3). On peut remarquer une importante asymétrie, les amplitudes étant plus grandes sur les régions temporales (antérieures à postérieures), surtout à droite. Mêmes niveaux de résolution comme dans les figures précédentes.

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 sinusoïdales; 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 l'encéphalopathie 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  $\mu$ V  
B = 150  $\mu$ V  
L = 900  $\mu$ V

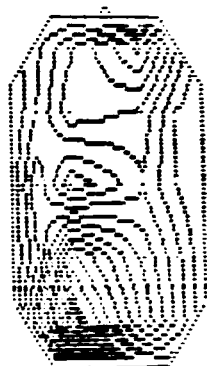


Fig.5: Mappes ("mapping") EEG computerisée de la malade L.M., 16 ans. Diagnostic: "Fausces" absences épileptiques (de lobe temporal). On peut voir un précis foyer temporal postérieur gauche (avec des amplitudes jusqu'à 900  $\mu$ V) et un autre foyer croisé rolandique droit (jusqu'à 600  $\mu$ V).

### 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 analogique-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 prémisses 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., Tudose 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 Tudose, 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 (*Sknhøj* 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 kórfelélődésében (*Klein* 22).

A herpeszvírusok DNS-t tartalmazó genomjának molekulatömege  $96 \times 10^6$  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 ütközik (*Popa* 36, *Warford* 45). Ennek ellenére korszerű immunoenzimátikus eljárások (ELISA) segítségével olyan típus-fajlagos ellenanyagokat sikerült a különböző herpeszvírúzisokban szenvedő betegek vérsavójában kimutatni (*Eberle* 13, *Lundenschmidt* 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-Plazsyczynski 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 mikrohólyagocskák 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 festékoldattal 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 betegségekben szenvedőknél, a 2 E PPD-oldattal végzett bőrpróba herpesz-provokációs jeleinek a kíséretében, vagy azok nélkül is. Ennek érdekében 600. különböző autoimmun betegségekben szenvedő betegnél került sor az intradermoreakció elvégzésére és a vérben keringő immunkomplexek elektroforézis mobilításának és immunglobin-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.  | Kollagén betegség   | 100        | 37     | 63   | 12  | 26       | -  | 34  | 34  | 31       | 14  | 66  | 66  |
| 3.  | Dermatomyositis     | 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       | -  | 88  | 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 neuropathiákban 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 betegségekben jelentkező gyakorisága e két tényezőnek, a fenti betegségek patomechanizmusában való eltérő arányú részvételére utal.

Összességében megállapítható, hogy az idült, evolútív 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 récides de l'hépes: pourquoi?, *Gazette Méd.*, 1987, 94, 41-48;
11. *Danilescu 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., Dogherty 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.*: Occurence 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. Viral., 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 Counterimmunoelectrophoresis. 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. J. 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., Mañis 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-Pleszcynski 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, 6, 39-43;
39. Rouse T.B. Horchov D.W.: Immunsuppression 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. Stakler 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;
- 120: autoimmune disease; acute 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 vérkészítmény útján vagy fertőzött injekciós tűk használatával terjed. A fertőzést a fertőzött terhes nő is átadhatja magzatának. Ezen kisdedekeknél 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 kezdtünk végezni és a beküldött 31 beteg vérmintájából 20 esetben pozitív HIV eredményt mutattak ki Bukarestben (egy esetben Budapesten).

Az 1990-ben és 1991 első évfolyamában beutalt betegek (1480) közül 39 volt HIV pozitív, ami 0,28%-ot tesz ki. Vizsgálataink elvégzése nehéz volt, mert a vérmintákat Bukarestbe kellett küldeni 1990 júliusáig. Az eredményeket 2-3 hét múlva kaptuk meg. 1990 júliusa után 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 T<sub>4</sub> (segítő) T<sub>8</sub> (elnyomó) és T (cytotoxicus) lymphocytákat.

Amikor egy kórokozó a szervezetbe jut, a macrophágok veszik körül, amelyet a T<sub>4</sub> 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 szeruális 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. Gyermecklinikán 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 gyermekeket és különösen a mi esetünkben (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 béta<sub>2</sub> 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, zsebkendők, 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 vérvételcknél 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. Borla 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 Dunca, 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.

Procedeul ecocardiografic bidimensional (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)

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

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

BB = înălțimea triunghiului calculată în axul scurt parasternal;

H = grosimea feliei;

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

## IV. Aria simplă calculată:

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

F.E<sub>vd</sub> = fracția de ejeție ventriculară dreaptă;

TD = telediastolic;

TS = telesistolic

**Scopul lucrării:** Autorii și-au propus prin lucrarea prezentă determinarea fracției de ejeție 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  $\pm$  5; 59 de bolnavi de sex masculin și 43 de sex feminin.

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

La toți acești bolnavi a fost efectuată o examinare ecocardiografică completă. Din numărul de 102 pacienți examinați, cazuri preluabile 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 evidențiable, ducând la scăderea surselor de eroare, am preferat în calcul formula "Ariei simplu calculate" (IV), la 90 de pacienți (88,23%) (fig.nr.1).

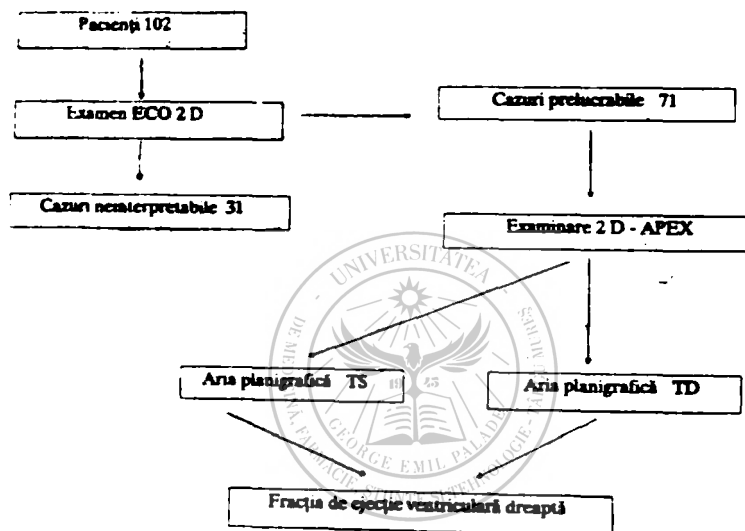


Fig. nr.1

#### 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 simplu calculată", a fost obținută F.E.V.D. (tab. nr.1.).

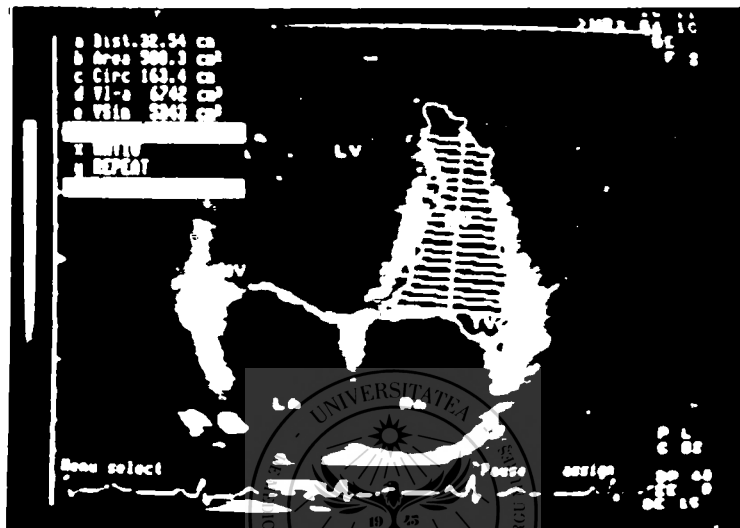


Fig. nr. 2: Aria și masca ariei V. D. Plan. apexian 4 camere.

L. V. = ventricul stâng, L. A. = atritul stâng. R. A. = ven-  
tricul drept

**Tabelul nr.1**  
**Aria VD calculată prin planimetrie, deviație standard, F.E.V.D.**

| Nr. pacient | Aria VD cm <sup>2</sup> | 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. = stenoza 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 Tirgu-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 "înghețare" 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 tractul de ejeecție 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 cointerării 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 ejeecție ventriculară dreaptă de real folos în practica curentă.

#### *Bibliografie*

1. *Apetrei E.*: Ecocardiografia, Ed. Medicală, București, 1990;
2. *Fertline 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. *Misretia C. A., Crumney 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 obstructive 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: cardiografice sisteme; ecocardiografie;

### Summary

#### = RIGHT VENTRICULAR EJECTION FRACTION =

D. Brau, Tereza Crăciun, Ana Albu, L. Corlea, E. Panțuru, D. Fărcas

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

*Incze 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.

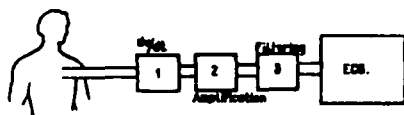
Az utolsó évtizedben több szerzőnek is sikerült ezeket a potenciálokat testfelületi elektródákkal nem-invazív módon is regisztrálni, a módszer egyre inkább teret hódít a gyakorlatban. A Marosvásárhelyi III. sz. Belgyógyászati Klinikán kifejlesztettünk egy olyan elektronikus rendszert, amely egy standard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

## *Anyag és módszer*

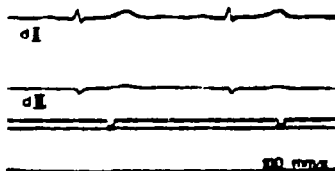
Ma már a szív-mikropotenciálok nem-invazív regisztrálásában két módszer kristályosodott ki:

- a) az elektrokardiográfiás jel digitális, komputerizált feldolgozása, ami a PQRS hullámok mellett kivonja az alapzajból a mikropotenciálokat,
- b) 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, Amplification=analóg erősítő, Filtering=elektromos alul-felül 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.

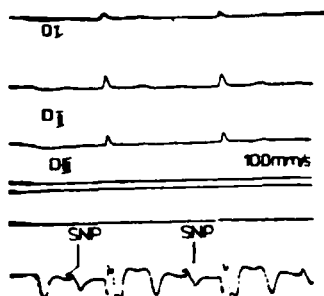
A környezeti elektromágneses erők kiiktatása végett a beteget egy Faraday dobozban helyezzük el. Az így felírt görbe jellegzetessége az, hogy az EKG első derivátumát képviseli és ugyanakkor a nagy amplitúdójú hullámok le vannak vágva. A 6 csatornás EKG lehetővé teszi a felerősített görbe és az I, II, 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 lenniük a jobb pitvarhoz, ezért általában a bal és jobb 2. bordaközben paraszternálisan helyezünk el azokat.



3. ábra : Az I., II. és III. elvezetés és a felerősített derivált EKG görbe regisztrálása. SNP=színusz csomó potenciál. Papírssebesség 100 mm/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 kötéggel, 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-in-vazív eljárás lévén, időben sorozatvizsgálatokat lehet végezni ugyanazon betegen, és követni lehet a kórfolyamatot.

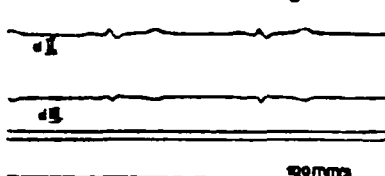
Ugyanakkor lehetőséget nyújt bizonyos gyógyszerek atrioventrikuláris vezetésre gyakorolt hatásának tanulmányozására is

### 3. Késői ventrikuláris potenciálok (utópotenciálok)

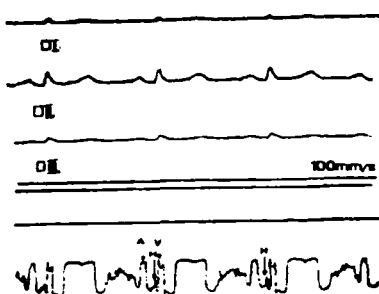
Eredetileg a His potenciál detektálására kifejlesztett analóg deriváló EKG rendszer utólag sokkal értékesebbnek bizonyult a késői ventrikuláris potenciálok kimutatásában (KVP).

A KVP-ok létrejöttében szerepet játszanak azok a fragmentarizált elektromos mezők, amik a szívmuscle nekrotikus területen keletkeznek. Kóreléttani szempontból a nekrotikus területen a még működőképes szívmuscle csökken a stabilitásuk, 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 szívmuscle szövetben, 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



5. 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 derivált EKG görbe regisztrálása. A=pirvar, H=His, V=kamrai potenciálok. Papírbecsléség 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 lekerékített alakja abból adódik, hogy nagy hatásfokú 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 szívbetegeységben. Mind a két beteg kórelőzményében szerepelt ventrikuláris és tahiaritmia.

Párhuzamosan követtünk egy 30 fős iszkémiás szívbetegeységben 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 betegeknek, valamint egészséges sportolók esetében (2, 3, 4, 11).

Ventrikuláris tahikardia közben végzett regisztrálás az egész diasztolát 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 szívsz csomópont 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. *Baciarrello 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. *Cotoi 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;

the 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., Eșianu Sigrid

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem  
Farmakognóziái Tanszék

A nálunk meghonosított növény Észak-, Közép- és Dél-Amerika szubtrópusi és trópusi részeiben honos. A speciesek 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 beenszülött 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).

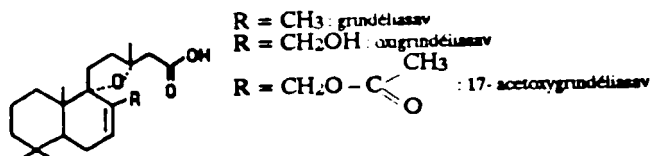
A *Grindeliae herba*-t asztmás betegségben, hörghurutban görcsoldó, gyulladáscsökkentő hatásáért használják (3, 5, 6). Duke (7) megállapította, hogy vesehólyagbetegségekben azok gyulladását is mérsékli, valamint a meghűlésnél jelentkező lázat és a rák égető érzését. Madaus (8) lépbetegség, malária, idegkárosodás és egyéb szívpanaszok esetén ajánlja. Berger (9) máj- és lépdagatoknál 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, Bronchospasmolytica, Antitussiva és az Expectorantia fejezetekben találhatók (35).

### Kémiai összetétel

A *Grindeliae herba* jellegzetes anyagai között a grindelisavakat kell megemlíteni, amelyek a gyantafrakcióban találhatók. 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 oxgrindéliasav (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 munkaegyes (16-17), *Wagner* (18) és *Schimmer* (26) tanulmányozták. A *G. robustából* a kvercetin-3-metilétert, kvercetin-3, 3' dimetilétert, kámpferol-3-metilétert, kámpferol-3,7 dimetilétert és a buteolint izolálták.

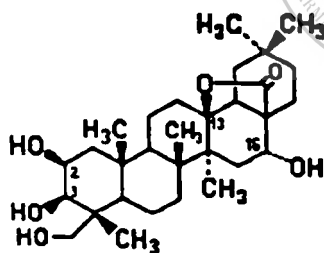
*Didry* (19) a *G. robustában* p-hidrobenezolsavat, p-kumársavat és ferulsavat talált. A vanillinsav és protokatechinsav csak nyomokban van jelen (20). Az előbbi szerzők (19) jelezték a kávésav és klorogénsav jelenlétét is.

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

A poliacetilének közül a matrikariol, a matrikariolacetátot 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 szaponint 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

megjegyz, hogy a fitoszterin az Asteraceae növényeknél nem ritka és a szaponin a rokon *Solidago* fajokban gyakori. *Schimmer* (26) ugyancsak kimutatta a herba hemolitikus hatását, de egy pontosabb eredmény még várat magára. *Kreutzer* (30) által izolált nyers szaponin habképző, hemolizáló hatású. Kromatográfiasztérválasztás 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. *Gierrcio* E.: 1-hydroxygrindelia acid from Grindelia pulchella. Rev. Latinorum Quin., 1982, 13, 72-73;
16. *Torck* M., *Pinkas* M., *Didry* N.: Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences. Serie D, 1976, 282, 1453;
17. *Pinkas* M., *Torck* M., *Bezanger-Beauquesne* L.: Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Serie D, 1977, 284, 1593;
18. *Wagner* H. et al.: Chrysoeriol 7-glucuronide in Grindelia squarrosa, 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. Kaser 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., Csédő 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. Csédő, Sigrid Esanu

This is a plant native of the tropical and subtropical zones of America. The aereal 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 grindelic 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-pinens, 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.

kur. botany; *GRINDELIA ROBUSTA NUTT*; chemical composition

## PHARMAKOLOGISTISCHE UNTERSUCHUNG DER OBERIRDISCHEN TEILE DER GRINDELIA ROBUSTA NUTT. (ASTERACEAE), AKKLIMATISIERT IN TÎRGU-MUREŞ, RUMÄNIEN

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

Lehrstuhl für Pharmakognosie  
Medizinische und Pharmazeutische Universität Tîrgu-Mureş

*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-Mureş und dann, 10 Jahre später auf einem 40 m<sup>2</sup> 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 andebaute *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 verklumpt 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 Oxydimetrie 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%)*

| Pflanzen Teil  | Flavonoide |       | Polyphenole vom KS-typ | Gerbstoffe | Ätherisches Öl |
|----------------|------------|-------|------------------------|------------|----------------|
|                | Rösmach    | FR IX |                        |            |                |
| Stengelapitzen | 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%    |                       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | steril                  | steril | 8 mm                  |
| <i>Streptococcus viridans</i> | steril                  | steril | 10 mm                 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | -                       | -      | -                     |
| <i>Escherichia coli</i>       | -                       | -      | -                     |
| <i>Salmonella typhi</i>       | -                       | -      | -                     |
| <i>Shigella flexneri</i>      | -                       | -      | -                     |
| <i>Candida albicans</i>       | -                       | -      | -                     |

Im Reihenuntersuchungstest, als auch im Plattendiffusionstest wurde fester Nährboden verwendet. Der flüssige Auszug (1 ml 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. LD<sub>50</sub> wurde an 100 Tieren festgestellt und nach der Methode Behrens-Kärber ausgerechnet. LD<sub>50</sub> 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 Acetilenverbindungen der Gattung Grindelia. Chem. Ber., 1965, 88, 369-371;
4. Cséds C., Péter H.M., Monea M.: Farmacognozie. Indrumător de lucrări practice, L.M.F. Tirgu-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 AlCl<sub>3</sub> in mit Eisessig-Pyridin gepuffelter 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, București, 1976;
13. XXX Gosudarstvennaia 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 TIRGU-MUREŞ, ROMANIA

C. Cséds, Măna Gáspár, O. Laurenţu, Mănoara Monea, Sigrid Esianu

In the medicinal plants garden of the University of Medicine and Pharmacy, Tirgu-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 purposes of cultivating *Grindelia robusta* Nutt. as a medicinal plant in Romania.

K. W. Boiangi; *Grindelia Robusta* Nutt. : pharmacognostical 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 ( $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$  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.

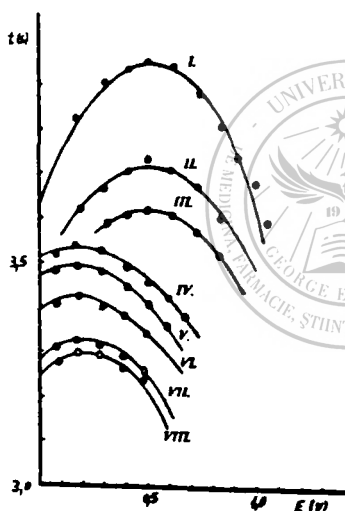


Fig. nr. 1: Curbele electrocapilare ale soluției de Tween 40 la diverse concentrații (%): I=0; II= $10^{-2}$ ; III= $5 \cdot 10^{-1}$ ; IV=1.0; V=2.0; VI=3.0; VII=4.0; VIII=5.0.

### Rezultate și discuții

Rezultatele sînt prezentate în grafice de tipul celui din figura nr. 1. Din datele obținute se observă aplatizarea și deplasarea maximului electrocapilar spre potențiale mai pozitive. Pentru toate tensidele studiate, energia superficială corespunzătoare maximului 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:

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

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  $\Delta E$  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*

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

|                           | C %              | Capacități integrale<br>(F/m <sup>2</sup> ) |          | Q      |        |        |
|---------------------------|------------------|---------------------------------------------|----------|--------|--------|--------|
|                           |                  | C calculat                                  | C grafic | 0,3(V) | 0,4(V) | 0,5(V) |
| TWEEN 20                  | 10 <sup>-1</sup> | 35,4                                        | 33,7     | 0,64   | 0,54   | 0,32   |
|                           | 10 <sup>-3</sup> | 93,2                                        | 87,5     | 0,60   | 0,50   | 0,30   |
| TWEEN 60                  | 10 <sup>-1</sup> | 12,0                                        | 11,5     | 0,60   | 0,56   | 0,50   |
|                           | 10 <sup>-3</sup> | 35,7                                        | 35,1     | 0,33   | 0,25   | 0,25   |
| TWEEN40+ SPAN 40 H.L.B.=8 | 10 <sup>-1</sup> | 12,3                                        | 13,3     | 0,40   | 0,37   | 0,33   |
|                           | 10 <sup>-3</sup> | 13,3                                        | 14,1     | 0,40   | 0,33   | 0,25   |
| TWEEN40+ SPAN 40 H.L.B.=9 | 10 <sup>-1</sup> | 12,7                                        | 13,5     | 0,75   | 0,70   | 0,50   |
|                           | 10 <sup>-3</sup> | 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.* : *Elektrokapilarnye yavleniya i elektrodnye potentsialy*, Odessa, 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. Tócs, 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.

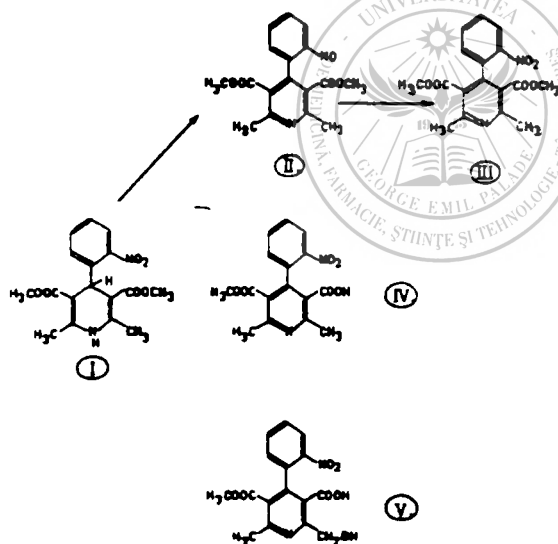
## COMPARATIVE STUDY ON THE PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE AND NITRENDIPINE

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:  $\mu$ -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  $\mu$ 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.

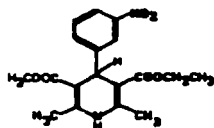


Fig. no. 1: HPLC-gram of Nitrendipine after 75 min UV radiation (366 nm); a - nitrendipine; b - product of decomposition

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).

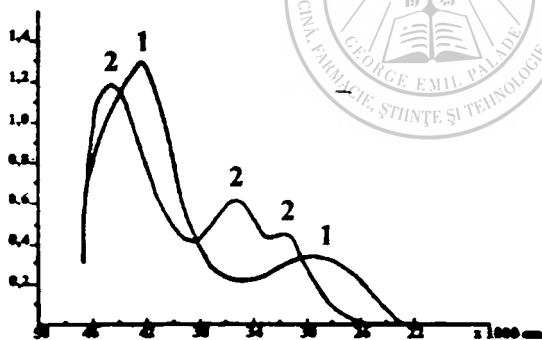


Fig.no. 2 :UV - Spectrum of Nifedipine (sol. 0.002% in acetonitrile water 7:3). 1.- Fresh solution; 2. - Solution radiated at UV 254 nm for 4 hours

It 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

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:

- $CH_3$  groups in positions 2 and 6 on DHP - cycle 2.35 ppm;
- $CH_3$  groups in ester - bonds in position 3 and 5 on DHP - cycle 3.59 ppm;
- H in position 4 on DHP - cycle 5.73 ppm;
- 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. *Alimoto 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 Á., 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. *Matsumura 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.: Zersetzungs kinetik 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

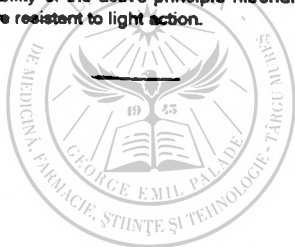
Á. Gyéresi, Judith Hohmann, Gy. Dombi

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:  $\mu$ -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. Cotoi

Clinica Chirurgică nr. 2  
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-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 rindul 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 cimpului 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%). Bronhoscopia 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 circumscrișă 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

de 25 mm. După secționarea bronșiei lobare medii fragmentul prolăbat 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 cm<sup>3</sup>, 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, avind 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 îndemnă.

Evoluția "sindromului de adenom bronșic" este lungă, uneori până la 10 ani. La început se manifestă cu spute hemoptice 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.



**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 prolăbat 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 cel mai favorabil exereza lobului mediu sau a celui inferior urmată de bronhoplastie.

### Bibliografie

1. *Anastasasu 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., Anastasasu 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.*: Exereza pulmonară în tratamentul tuberculozei, 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., Barrien H.*: Les tumeurs carcinoides à localisation Bronchique (à propos de quatre observations), Lyon Chir. J. 1972, 68, 94-99.