

1994

Vol. 40

Nr. 2

7 III 696



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





COLEGIUL DE REDACȚIE

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

ISSN: 1221—2229

U.M.F. Târgu-Mureș



Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITAȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 115551, fax: 164407

1994, vol. 40

Nr. 2

IULIE-DECEMBRIE

SUMAR

REFERATE GENERALE

- *I. Muntean, Virginia Bodescu*: Câteva aprecieri asupra rahitismului carențial în condițiile arealului nostru 5
- Ana Popescu, D. Georgescu*: Rolul mediatorilor inflamației în stările septice grave 14
- Doina Podoleanu, Ligia Pop*: Serotonina și receptorii serotoninergici. Aspecte fiziopatologice, clinice și terapeutice. Implicații cardiovasculare 23

STUDII CLINICE

- C. Dudea, E. Mody, Ligia Bancu, Simona Băgă, Gina Suciu, Smaranda Demian, Corina Ureche, R. Macavei*: Procesele inflamatoare vasculare în cardiopatia ischemică și diabetul zaharat 30
- *D. Nicolescu, V. Oșan, Carmen Simion, R. Boja*: Litotriția extracorporeală în tratamentul litiazei reno-ureterale: Indicații și principii terapeutice (ESWL) 38
- T. Georgescu, G. Simu, A. Boșianu, C. Crăciun, A. Hinea, F. Gomoțirceanu, Anca Roșca, C. G. Simu, A. Dobre, A. Mureșan, D. Cosma, C. C. Crăciun*: Particularități anatomo-patologice și chirurgicale ale tumorilor retroperitoneale. Observații pe 25 cazuri 45

Carmen Chiriac, Rodica Pascu, Rodica Urcan, Brinduşa Tilea, Éva Kiss, Adriana Achim: Observații clinice pe marginea unui focar de trichineloză din municipiul Târgu-Mureș

STUDII EXPERIMENTALE

<i>Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu</i> Influența medicamentului nootrop Piracetam asupra nocicepției și asupra efectului unor analgezice	55
<i>Z. Lőrinczi: Neuronal mechanisms underlying the modulation of the granule cells in the dentate gyrus</i>	60
<i>Cristina Golea, Monica Sabău, Monica Dănilă, R. Czédula:</i> Infecția cu virusul hepatitei B în arealul Reghin	65
<i>Lilla Lőrinczi: Contribuții la studiul sensibilității la citostatice in vitro a tumorilor ovariene maligne</i>	70

CAZUISTICĂ

<i>E.V. Bancu, T. Bara, S. Bancu: Megaduoden tratat prin calibrare și un montaj gastrojejunal original</i>	74
<i>L.Rócz, Magdalena Seres-Sturm, Iulia Husar, Daniela Vasilescu:</i> Gnatho-palatoschizis asociat cu anomalii dentare la un adult	76

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>L.Ieremia, I.Maștei, S.Popșor, Sorina Horga, Daniela Borda, Dorela Gabor: Cercetări preliminare geronto-gnatoprotetice referitoare la consecințele malnutriției</i>	83
<i>S.Popșor, L.Ieremia: Utilitatea și limitele examinării electromio- grafice în gnatoprotetică</i>	87

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Tőkés B., Suciu Gabriela: Eredményeink a karbonilvegyületek polarográfiás kutatásában</i>	94
<i>Kisgyörgy Z., Lemberkovics Éva, Petri Gizella: Adatok a Mentha pulegium L. farmakognóziái ismeretéhez</i>	100

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

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

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh.Marinescu nr. 38, telefon: 115551, fax: 164407

1994, vol.40

Nr.2

JULY-DECEMBER

SUMMARY

GENERAL REPORTS

<i>I.Muntean, Virginia Bodescu:</i> A few assessments on rickets in our area	5
<i>Ana Popescu, D.Georgescu:</i> Mediators of inflammation in septicæmia	14
<i>Doina Podoleanu, Ligia Pop:</i> Serotonin and serotonergic receptors. Physiopathologic, clinic and therapeutic aspects. Cardiovascular implications	23

CLINICAL STUDIES

<i>C.Dudea, E.Módy, Ligia Bancu, Simona Bălagă, Gina Suciu, Smaranda Demian, Corina Ureche, R.Macavei:</i> Vascular inflammatory processes in ischaemic cardiopathy and diabetes mellitus	30
<i>D.Nicolescu, V.Oșan, Carmen Simion, R.Boja:</i> Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of urinary stones: indications and therapeutic principles	38
<i>I.Georgescu, G.Simu, A.Boșianu, C.Crăciun, A.Hintea, F.Gomotirceanu, Anca Roșca, C.G.Simu, A.Dobre, A.Mureșan, D.Cosma, C.C.Crăciun:</i> Pathological and surgical peculiarities of the retroperitoneal tumors. Observations on 25 cases	45

<i>Carmen Chiriac, Rodica Pascu, Rodica Urcan, Brîndușa Tilea, Éva Kiss, Adriana Achim:</i> Clinical observation concerning an epidemic outbreak of trichinosis in Târgu-Mureș	51
--	----

EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu:</i> Influence of a nootropic drug (Piracetam) on nociception and on the effect of some analgesics	55
<i>Z. Lőrinczi:</i> Neuronal mechanisms underlying the modulation of the granule cells in the dentate gyrus	60
<i>Cristina Golea, Monica Sabău, Monica Dănilă, R. Czédula:</i> Hepatitis B virus infection in the area of Reghin	65
<i>Lilla Lőrinczi:</i> Studies on the sensitivity of the ovarian tumours to cytostatic drugs in vitro	70

CASUISTICS

<i>E.V. Bancu, T. Bara, S. Bancu:</i> Megaduodenum - Surgical adjustment and functional restoration by an original method	74
<i>L.Rác, Magdalena Seres-Sturm, Iulia Husar, Daniela Vasilescu:</i> Gnatho-palatoschisis associated with dental anomalies in an adult	76

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>L.Ieremia, I.Maftci, S.Popșor, Sorina Horga, Daniela Borda, Dorela Gabor:</i> Geronto-gnathoprostheses research on the consequences of malnutrition	83
<i>S.Popșor, L.Ieremia:</i> The benefit and limits of the electromyographic examination in gnathoprosthetics	87

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>Tőkés B., Suciu Gabriela:</i> Contributions to the polarography of carbonyl compounds	94
<i>Kisgyörgy Z., Lemberkovics Éva, Petri Gizella:</i> Data on the pharmacognosical knowledge of <i>Mentha pulegium</i> L	100

REFERATE GENERALE

CÂTEVA APRECIERI ASUPRA RAHITISMULUI CARENȚIAL ÎN CONDIȚIILE AREALULUI NOSTRU

I. Muntean, Virginia Bodescu

Clinica de Pediatrie nr. I
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Rahitismul este o osteodistrofie carențială produsă prin lipsa de mineralizare a osului, lipsă tradusă prin deformări osoase. Rahitismul carențial (RC) este un defect de mineralizare a scheletului în creștere (spre deosebire de osteomalacie, în care oasele nu mai cresc), datorită carenței de vitamina D (vit. D).

La noi în țară, RC este frecvent, după unele statistici efectuate la sugar și copilul mic, ajungându-se la o proporție de până la 18,9% (1).

Etiopatogenie și fiziopatologie

Rahitismul carențial, numit și rahitism comun sau vitamino-D-sensibil, rezultă dintr-o carență endogenă de vit. D. Vitamina D₂ (Calciferolul) și vitamina D₃ (Colecalciferolul) din alimente (prin limfatice), respectiv, din provitamina pielii sub acțiunea razelor ultraviolete ale soarelui, ajung, printr-un "cărăuș", o proteină, la ficat. La nivelul ficatului vitamina D suferă un proces de hidroxilare, luând naștere 25-OH-vit.D₃ (Calcidiolul). Acest metabolit al vitaminei D este legat de o proteină și, fiind în cantitate însemnată în plasmă, este considerat un fel de "stocaj plasmatic" al vitaminei D (4).

Din acest motiv, procentajul circulant al 25-OH-vit.D₃ reflectă bine rezervele de vitamină D ale organismului. Acest procentaj scade în carența de vitamină D.

La nivelul rinichiului se produce o nouă hidroxilare, rezultând 1,25-(OH)-vit.D₃ (1,25-dihidroxicolecalciferolul sau calcitriolul), metabolit care deși în cantitatea cea mai mică, este cel mai activ în homeostazia calciului, joacă principalul rol în absorbția intestinală a calciului.

Vitamina D recunoaște peste 40 de metaboliți, multora necunoscându-li-se, până în prezent, acțiunile.

Necesitățile de vitamina D:

Prematur (kg/zi)	Sugar (kg/zi)	Adult (kg/zi)
4 micrograme 160 U.I.	10 micrograme 400 U.I.	5 micrograme 200 U.I.

(după *Humbridge și Krebs*, 1991)

Lipsa vitaminei D duce la scăderea absorbției calciului, ajungându-se la hipocalcemie. Hipocalcemia stimulează secreția de paratireotrop-hormon (PTH), care va duce la un hiperparatiroidism reacțional, cu următoarele consecințe:

- scăderea reabsorbției renale a fosforului, rezultând hipofosfaturie și hipofostatemie;
- creșterea absorbției intestinale a calciului și scăderea eliminării sale renale;
- mobilizarea calciului din oase;

Prin aceste verigi patologice, hipocalcemia se corectează, dar "tributul" îl plătește osul, prin resorbția și modificările osoase.

Factorul determinant al RC este carența vit. D din alimentație și, mai ales, neexpunerea suficientă la soare.

Factorii favorizanți (factorii de risc) ai RC sunt numeroși:

1. Vârsta. RC apare cel mai frecvent între 3 luni și 2 ani, când creșterea este maximă (născutul prematur are rezervele gestaționale limitate).
2. Creșterea viguroasă, în cazul prematurilor, gemenilor, subponderalilor.
3. Factorii nutriționali, cum sunt: alimentația prelungită la sân (laptele matern fiind sărac în vit. D), consumul produselor de lapte neîmbogățite în vit. D, regimul vegetarian, alimentația bogată în făinoase (fitați) alimentația parenterală totală.

4. Condițiile de viață. Clima temperată face ca, în perioada octombrie-aprilie, r.u.v. să fie scăzute. Mediul poluat al orașelor, prin pulberile sale filtrează r.u.v.

5. Pigmentația pielii limitează sinteza cutanată a vit. D.

6. Afecțiuni hepatice, renale (care împiedică hidroxilarea) și afecțiuni care împiedică absorbția intestinală (fibroza chistică, celiachia, atrezia biliară ș.a.).

7. Diverse medicamente, cum sunt anticonvulsivantele, corticosteroizii, preparatele de fier, heparina, chelatoarele ș.a.

În 3/4 din cazurile de RC urmărite de noi, am găsit existența asociată a factorilor favorizanți, respectiv între 2-6 factori (18).

Un factor important este cel matern. Multe gravide, din motive legate de sezon sau de modul de viață, au o slabă expunere la soare, și deci, carență de vit. D. Nou-născuții acestor mame au o slabă rezervă de vitamina D (sau nu o au deloc). În Franța, dozându-se 25-OH-vit.D₃ plasmatic în sângele

cordonului ombilical, s-au găsit concentrații scăzute la numeroși nou-născuți în timpul iernii sau la începutul primăverii (16).

Diagnosticul RC se pune pe semne clinice, biologice și radiologice. Dintre *semnele clinice*, semnele osoase sunt cele mai timpurii. Între 3-6 luni există înmuierea osoasă parieto-occipitală (craniotabes) apoi, nodozitățile condrocostale observate la nivelul liniilor axilare anterioare, șanțul existent la nivelul inserției diafragmului (șanțul Harisson), îngroșări, vizibile sau palpabile, ale extremităților oaselor *lunei*, observabile mai ales la nivelul articulațiilor mâinii și piciorului.

În primul semestru de viață sunt frecvente modificările craniului, în special plagiocefalia (aplatizarea parieto-occipitală).

După apariția mersului apar modificări, îndeosebi simetrice, la nivelul membrelor inferioare, sub formă de genu varum și mai rar genu valgum. La sugarul mare există întârziere în închiderea fontanelei (care în mod normal se închide până la vârsta de 18 luni). Modificările coloanei vertebrale și bazinului, astăzi se văd mai rar. Prima dentiție este frecvent alterată existând întârzieri în erupție, hipoplazia smalțului, carii dentare. (În rahitismele tardive poate fi afectată dentiția definitivă).

Dintre manifestările extraosoase, convulsiile sunt cele mai frecvente la sugar (restul manifestărilor tetaniei sunt observate, în principal, în rahitismele tardive, când hipocalcemia se poate manifesta grav prin laringospasm sau miocardiopatie hipocalcemică cu insuficiență cardiacă).

Copiii cu RC transpiră mult, sunt hipotoni, au abdomen proeminent, întârziere în dezvoltarea motorie. Hipotonia mușchilor respiratori favorizează apariția tulburărilor de ventilație și a infecțiilor bronhopulmonare.

La copilul mare și adolescent (asemănător osteomalaciei adultului) există artralгии, astenie, oboseală la mers. Anemia hipocromă (anemia rahiticului) este frecventă, din studiile noastre reieșind că 90% din rahitici sunt și anemici (14). Este rar însă sindromul van Jaksh-Luzet, existent în formele severe de boală și caracterizat prin anemie, aspect hematologic de leucemie mieloidă cronică, hepato- și splenomegalie. Regresia spontană a acestui sindrom hematologic după administrarea de vit. D ilustrează rolul activ al calcitriolului în diferențierea celulelor sușe hematopoietice (4,16).

Semnele biologice

Hipocalcemia, prezentă în aproape 50% din cazuri, însoțește de regulă, rahitismul cu manifestări clinice și radiologice evidente, deși nu există o corelație absolută între intensitatea manifestărilor osoase și gradul de hipocalcemie. La sugarul sub 6 luni, hipocalcemia poate arăta existența unui rahitism infraclinic (cu manifestări radiologice discrete). Afecțiunile intercurrente, în special gastroenteritele, agravează deficitul de calciu,

favorizând scăderea calcemiei. Invers, calcemia poate fi normală ($2,51 \pm 0,09$ mmol/l), cu toată existența manifestărilor clinice și radiologice majore. Calciuria este practic nulă.

Hipofosfatemia ($n=1,82 \pm 0,26$ mmol/l) este poate cea mai necesară analiză, fiind un semn precoce (apărând înaintea semnelor clinice). Fosfaturia este ușor crescută. Fosfatazele alcaline serice, martore ale intensei activități osteoblastice în contextul deficitului de calciu, sunt crescute peste 40-100 U.L. (sau peste 10-20 U Bodansky). În practică, ca și analize obișnuite sunt determinările fosfatemiei, calcemiei și a fosfatazelor alcaline.

Există anomalii biologice care dovedesc o tulburare funcțională tubulară renală, indusă de hiperparatiroidism și hipocalcemie: hiperaminoacidurie, glicozurie, acidoză hipercloremică, hiperhidroxiprolinurie, excrepte urinară crescută de AMP ciclic. Dozările PTH-ului (cu valori crescute în RC) și a 25-OH-vit.D₃ (cu nivel scăzut sub 7,5 nmol/l) sunt rezervate doar unor situații rare, care conduc spre un rahitism necarențial.

Semnele radiologice

Cele mai caracteristice modificări sunt la nivelul epifizelor "fertile", unde creșterea este mai rapidă, motiv pentru care în practică se efectuează radiografia genunchiului și a mâinii. Modificările radiologice apar la 2-3 săptămâni de la debutul bolii și traduc lipsa de mineralizare a osului, existența de țesut osteoid (lărgirea spațiului diafizoepifizar, întârzierea osificării nucleilor de osificare, existența "pintenilor rahitici", aspectul de cupă al extremității diafizare, striatiile Looser-Milkman, periostul dedublat ș.a.). După 2-4 săptămâni de tratament, aspectul radiologic permite aprecierea vindecării și, doar rareori, aspectul radiologic asemănător se pretează la confuzii cu condrodistrofia metafizară, osteogeneza imperfectă și hipofosfatazia. (Toate aceste boli osoase constituționale au însă fosfatazele alcaline scăzute, spre deosebire de RC).

Forme clinice

1.RC comun, obișnuit, are un tablou clinic divers, în funcție de importanța și durata carenței de vit. D. Sunt forme fruste, în care semnele clinice pot lipsi, existând doar discrete semne radiologice și până la forme floride, cu crize de tetanie, craniotabes și alte modificări clinice și radiologice majore.

2.RC al prematurilor. Rahitismul acestora este precoce și sever, sursă de complicații pulmonare grave, motiv care impune administrarea vit. D la naștere.

3.RC neonatal. Este excepțional de rar, fiind consecința unei carențe de vitamina D la mamă, care suferă de o malabsorbție.

4.RC al copilului mare și al adolescentului. Acest rahitism tardiv, deși rar, (noi în perioada 1985-1991 am înregistrat doar două cazuri) merită în

prezent mai multă atenție. Pigmentarea pielii, expunerea insuficientă la soare și alimentația carentată în calciu, stau la baza bolii la această vârstă. (În Bruxelles, dozându-se 25-OH-vit.D₃ s-a constatat că valorile cele mai scăzute sunt la vârsta de 12 ani la fete și 14 ani la băieți).

Un studiu recent, efectuat în SUA, arată că între 2-11 ani rația de calciu recomandată de 80 mg/zi este asigurată. După vârsta de 11 ani, cantitatea de calciu acumulată în scheletul osos este, în medie, de 200-300 mg/zi la fete și 300-400 mg/zi la băieți, ceea ce necesită ingerarea a 1200 mg/zi de calciu. Însă, aportul s-a dovedit a fi insuficient. Numai 15% din fete și 53% din băieți consumă produsele lactate bogate în calciu (120 mg/100 ml lapte de vacă; 250 mg/100 g iaurt; 800-1200 mg/100 g brânză de vacă). Deci, numai o alimentație care exclude total aceste produse ar putea crea o carență care să stea la originea RC. Insuficiența aportului de fosfor nu intră în discuție la această vârstă.

La adolescenții care acuză dureri osoase, mai ales la nivelul membrelor inferioare (și nu suferă de afecțiuni intestinale sau renale) suntem obligați să ne gândim și la RC al adolescentului. Deficitul "latent" în vit. D (cu valori scăzute ale 25-OH-vit.D₃) nu trebuie neglijat, având consecințe asupra viitoarei mame (4,6).

Diagnosticul diferențial al RC, se face cu alte afecțiuni care perturbă mineralizarea osoasă a copilului. Aceste afecțiuni sunt atât de rare (chiar excepționale) încât doar ineficacitatea tratamentului cu vit. D orientează diagnosticul (4, 8, 15).

Rahitismul hipofosfatermic. Este o boală familială cu transmitere X-linkată sau cu apariție sporadică, în care calcemia este întotdeauna normală, dar fosfatermia foarte scăzută (sub 3 mg%). Nu există carență de vit. D, nici hiperparatiroidism secundar, iar vit. D este ineficace (20).

Rahitismul vitamino-rezistent pseudocarențial. Are o transmitere autosomal-recesivă. Reproduce tabloul unui RC, însă tratamentul cu vit. D este ineficace. (Există o formă cu deficit de 1-alfa-hidroxilază, și alta în care există o rezistență ereditară crescută la calcitriol).

Rahitismul malabsorbțiilor, insuficiențelor hepatice și renale grave, tubulopatiilor, toate cu un context clinic și biologic evocator. Carența de calciu, este cu totul excepțională, apărând în contextul unei alimentații complet lipsită de lapte sau produse lactate, timp foarte îndelungat.

Clasificarea rahitismului, poate ajuta în diagnosticul unor forme rare (4, 15). Deosebim astfel:

1. Carența de vit. D - rahitismul carențial.
2. Tulburări ale absorbției vit. D:
 - malabsorbție digestivă.
 - retecția de intestin,
 - insuficiență hepatică cronică.

3. Deficit de PO_4 al organismului (rahitisme hipofosfatemice):

- carența de PO_4 ,
- hipofosfatemii primitive familiale (în formele dominantă, legată de sex, autosomal-dominantă, autosomal-recesivă, cu hipercalciurie autosomal-recesivă, cu hipercalcemie autosomal-dominantă),
- hipofosfatemie primitivă cu hipercalciurie și microglobulinemie,
- hipofosfatemie idiopatică sporadică.

4. Anomalii primitive de metabolism a vit. D:

- tip 1 (deficit de 1-alfa-hidroxi-lază),
- tip 2 (rezistența ereditară la $1,25(OH)_2$ -vit D₃).

5. Insuficiența renală cronică (osteodistrofie renală).

6. Tubulopatii:

- acidoze renale primitive,
- sindrom de Toni-Debre-Fanconi.

7. Carența de calciu.

8. Tratamentul anticonvulsivant.

Rahitismul și carența de magneziu. În perioada 1973-1974, Miu și Balla sesizează existența unor rahitisme la sugari care au făcut o profilaxie corectă a rahitismului în mod cert. Excluzând o serie de factori care ar fi putut favoriza rahitismul (tratamente anticonvulsivante, afecțiuni hepatobiliare sau insuficiența renală), ajung treptat la concluzia existenței unui rahitism "parțial vitamino-rezistent", a cărui cauză este carența de magneziu (1).

Rahitismul hipomagneziemie se definește ca un rahitism carențial în care există hipomagneziemie, hipocalcemie moderată și scăderea activității fosfatazei alcaline (în rahitismul comun Mg plasmatic are valori normale sau ușor crescute și fosfatazele alcaline sunt crescute).

Pe loturi comparative, se ajunge la existența, în practică, a două situații:

1. Rahitici care au fost supuși corect profilaxiei și cu magneziemie normală (1,5-2 mg%);

2. Rahitici cu hipomagneziemie, hipocalcemie și fosfataze alcaline scăzute. Administrarea a 8-10 mg/kg/zi de Mg, 10-30 zile în prima situație și 45-60 de zile în a doua, a dus la rezultate bune. Noi, între 1985-1991, la 1002 cazuri de rahitism carențial, am înregistrat 62 cazuri de rahitisme "parțial rezistente", în care 8 mg/kg/zi de Mg (Magnocalcit, MgCl 2%, Vitaplex-Magnezium) au avut rezultate bune. Deci, încă o dovadă în plus că există carență de Mg la unii sugari și copii mici (14, 18).

Profilaxie și tratament

Câteva achiziții științifice din ultimii ani fac necesară reconsiderarea profilaxiei și tratamentului RC. Astfel, în profilaxie nu este necesară calciterapia, iar în tratament să se administreze doar 2-3 zile, evitându-se

riscurile hipercalcemiei și hipercalciuriei. S-a renunțat la calciu, deoarece aportul crescut inhibă formarea 1,25-(OH)-vit.D₃ și deci, absorbția intestinală a calciului. Studiul receptorilor a arătat că în organism există o largă răspândire a receptorilor pentru 1,25-(OH)-vit.D₃. Aceștia sunt prezenți în plămân și alte țesuturi dar și în sistemul endocrin, hematopoietic și fibroblaști, motiv de mare discernământ în mărirea vit. D (9). S-a renunțat la dozele mari de vit. D și la calea intramusculară, datorită absorbției lente din țesutul muscular și adipos, dar și prin existența unui stocaj plasmatic care poate fi dozat (25-OH-vit.D). În plus, nu se cunoaște influența pe care o au dozele mari de vit. D asupra multora din cei peste 40 de metaboliți ai vit. D.

Profilaxia RC trebuie să înceapă la femeia gravidă. Aceasta trebuie să primească 1000 U.I./zi (2 pic.vit.D uleioasă) în ultimul trimestru. Unde nu există siguranța administrării orale a vitaminei, aceasta se va administra intramuscular, într-o doză unică de 200000 U.I. în luna a 7-a a sarcinii. Unii recomandă 80000-200000 U.I. (16). "Excesul de vit.D la mamă ar favoriza stenoza aortică și embriopatia hipercalcemică" (3).

La sugar și copilul sub 18 luni, profilaxia are două scheme practice, în funcție de existența sau nu a laptelui praf fortificat (cu adaos de vit.D, în general, 400 U.I./l). SUA, Canada și multe țări europene care fortifică laptele au rezultate mai bune în profilaxia RC. În lipsa formulelor de lapte îmbogățite, adaosul medicamentos trebuie să fie mai crescut.

Nou-născutul va primi vit.D din ziua a 7-a (în prima săptămână de viață, vit.D nu s-ar metaboliza hepatic) 500 U.I. (1 pic.vit.D₂ ol.) zilnic, indiferent de felul alimentației.

Sugarul și copilul sub 18 luni, necesită 2 pic./zi (1000 U.I.) cu excepția lunilor mai-septembrie când, dacă este corect expus la soare și vremea este însorită, se poate administra în continuare numai 1 pic./zi.

Prematurii, gemenii, subponderalii, malnutriții, cei din zonele intens poluate sau cu condiții precare de mediu, convalescenții și cei cu tratament anticonvulsivant, necesită 2 pic./zi, iar în sezonul rece (septembrie-aprilie) 3 pic./zi.

Dacă un adult, pentru asigurarea vit.D este suficient să se expună 15 min. la soare, sugarul necesită o expunere de 1/2 oră a întregului corp sau a capului timp de 2 ore (11).

Profilaxia RC prin administrarea orală, fractionată a vit.D este calea normală și deci, cea recomandată.

În situații familiale deosebite, se poate administra vit.D₂ sau vit.D₃ pe cale intramusculară în doze de 80000-200000 U.I., la intervale de 4 sau 6 luni între injecții (16).

Nu este necesară administrarea calciului în profilaxie. Scrisoarea metodologică a I.O.M.C. din 1986 extinde profilaxia RC pe durata întregii

copilării. Noi recomandăm ca între 18 luni - 6 ani copilul să primească în sezonul rece 1-2 pic.vit.D sau 200000 U.I per os, la începutul iernii. După 6 ani, în funcție de condiții (expunere insuficientă la soare, pigmentația pielii, poluare etc.) copilul va primi în sezonul rece 200000 U.I. vit.D per os.

Tratamentul curativ constă în administrarea orală a vit. D. Marea majoritate a autorilor preferă administrarea zilnică a 2000-5000 U.I. (4-10 pic.vit.D ol.), timp de 1 lună sau 2 luni. Desigur, este de preferat ca după 1 lună de tratament să se controleze vindecarea. Numai în situații speciale, când nu se poate administra vitamina pe cale orală sau administrarea ei zilnică este incertă, se vor administra 80000-200000 U.I vit. D₂ sau D₃ pe cale intramusculară.

Această doză se poate repeta la nevoie după 1-2 luni (se preferă vit.D₃ deoarece este hidrosolubilă și are o absorbție mai bună). Sunt autori care preferă în tratament doze zilnice mai mici (1000-1600 U.I.) până la vindecare (10, 11). O doză inițială de 600000 U.I. se poate administra în situația existenței crizelor de tetanie, pe considerentul că doza mare ar restabili mult mai repede calcemia.

Concomitent se va administra și Ca gluconic 10% i.v. 5-10 ml. Chiar și în această situație, autorul arată rezerve pentru doza mare de vit.D, arătând că "problema trebuie studiată" (17).

Calciterapia este necesară în tratamentul copilului rahitic, în doză de 40-50 mg/kg/zi, timp de 2-3 zile. Un aport prelungit de calciu ar duce la inhibarea 1,25-(OH)₂-vit.D₃ și la reducerea absorbției intestinale a calciului (4, 7, 10). Numai în situația că după normalizarea calcemiei nu se poate asigura un aport normal de calciu (800-1 g/zi) se va administra un preparat de calciu 1-4 săptămâni (16).

Tratamentul curativ se va continua cu cel profilactic. În situația că RC nu s-a vindecat după 1-2 luni de tratament oral sau după două administrări a 200000 U.I. de vit.D, ne aflăm în fața unui rahitism rezistent la vitamina D sau a unui sindrom de malabsorbție, colesta², obstrucție limfatică, boală hepatică sau renală, eroare înăscută de metabolism, afecțiuni în care există în mod cert un deficit de absorbție a vit.D. În aceste situații se administrează Calcitriol (tabl. sau pic.) 0,25 microgr./zi. La nevoie, doza se dublează. În rahitismul vitamino-D-rezistent hipofosfatemie, va fi necesară în plus și suplimentarea zilnică cu 1-5 g fosfat acid de potasiu (8,20).

Intoxicația cu vit.D produce hipercalcemie, vărsături, constipație, nefrocalcinoză. Peste 40000 U.I./zi, fiind toxică, va necesita corticosteroizi pe lângă măsurile obișnuite de reducere a aportului alimentar, medicamentos și a expunerii la soare (11).

Evoluția

După inițierea tratamentului vitaminic, parametrii biologici se normalizează diferit:

- 1-2 zile se normalizează 25-OH-vit.D plasmatic,
- 3-4 zile se normalizează calcemia,
- 2-3 săptămâni, fosfatemia și PTH-ul plasmatic,
- 6-8 săptămâni, fosfatazele alcaline serice (normalizarea fosfatazelor alcaline confirmă vindecarea biologică a rahitismului).

Vindecarea "radiologică" începe după 2-4 săptămâni de tratament. Normalizarea metafizelor și epifizelor se realizează aproximativ după trei luni. Deformările oaselor lungi se corectează lent, sub efectul remodelării osoase (4-5 ani în formele grave). Unele sechele se vor corecta prin gimnastică corectivă și numai în cazuri excepționale este nevoie de corecția ortopedică.

Bibliografie

1. *Bulla A.* et al.: Rahitismul hipomagneziemic ca factor de risc în morbiditatea sugarului în vol. Simpozionului U.S.S.M. Factor de risc în patologia sugarului. Târgu-Mureș, 2-3 oct. 1987, 185-192;
2. *Belon C.* et al.: Disregulation du 1,25 (OH) 2-D plasmatic au cours d'une restriction calcique chez des enfants hypercalciuriques. Arch. Fr. Pediatr. 1992, 49, 519-524;
3. *Braunwald E.*: Heart Disease, Ed. "V.B. Saunders Co., London 1988;
4. *David L.*: Les rachitismes, Encycl. Med. Chir. Ed. Techniques Paris, Pediatrice, 1989, 4008, A, 10;
5. *Freyon M.T.* et al.: Rachitisme carentiel chez le grand enfant. Pediatrice, Lyon 1993, 37, 485-490;
6. *Gaudelus J.*: Le rachitisme du grand enfant en France. Rev. Prat. 1992, 42, 58-59;
7. *Geormăneanu M.*: Terapie pediatrică, Editura IMECO, București, 1990, 163-166;
8. *Glorieux F.H.*: Rickets, the Continuing Challenge, N.Engl.J. of Med. 1991, 325, 1875-1877;
9. *Gotto A.M., O'Malley B.*: The role of Receptors in medicine, Raven Press, New York, 1986, 91-102;
10. *Graef J.N., Cone T.E.*: Manual of Pediatric Therapeutics III-rd. Ed. Little, Braunwald Co., Boston Toronto, 1985, 310-311;
11. *Hambrige K.N., Krebs N.F.*: Current Pediatric Diagnosis and Treatment, X-th Ed. Appleton and Lange Norwalk, San Mateo. 1991, 114-115;
12. ***Probleme de profilaxie, diagnostic și tratament, Editura Medicală București, 1978, 59-65;
13. ***Rahitismul carential, profilaxie și tratament, Scrisoare metodologică (I.O.M.C.), București, 1986;
14. *Muntean I., Despina Baghiu, Amalia Făgărășan*: Aspecte actuale ale rahitismului, Referat la Sesiunea științifică anuală a U.M.F., Târgu-Mureș, 12-13 dec. 1991;

15. Popescu V., Dragomir D., Arion C.: Rahitismele vitamino-D-rezistente în Tratat de pediatrie, Editura Medicală București, 1985, 3, 863-887;
16. David D.: Le rachitisme carentiel, Rev. Prat. 1993, 43, 517-520;
17. Rudolph M.A.: Pediatrics, 16-th Ed., Appleton-Century-Crofts, New York, 1977, 237-247;
18. Tigănescu Oana: Cercetarea factorilor favorizanți ai rahitismului carențial. Lucrare de diplomă, U.M.F. Târgu-Mureș, 1993;
19. Vaughan McKay: Nelson Textbook of Pediatrics, X-th Ed., Saunders Co. 1975, 198-204,
20. Verge F.C., et al.: Effects of therapy in X-linked hipofosfatemie rickets. N.Engl.J. of Med., 1991, 325, 1843-1848.

A FEW ASSESSMENTS ON RICKETS IN OUR AREA

I. Muntean, Virginia Bodescu

The authors have reviewed the last discoveries in the research of rickets in more than 1,000 patients since 1985. They insist on prophylaxy and therapy with vitamin D, taken orally (2,000-5,000 U.I. daily). Doses of maximum 200,000 U.I. intramuscular injected monthly or every second month, is an exceptional method. Bigger doses are absorbed slowly and the danger of toxicity appears. Besides the large spreading of receptors in the body requires attention in administering vitamin D.

Calcium is necessary only in curative treatment when administered in doses of 40-50 mg/kg/day for 2-3 doses. A longer administration of calcium by inhibiting 1.25-OH-vit.D₃ leads to a decreased intestinal absorption.

Rickets "partially-resistant" through insufficiency of magnesium is a reality.

Sosit la redacție: 8 decembrie 1993

ROLUL MEDIATORILOR INFLAMAȚIEI ÎN STĂRILE SEPTICE GRAVE

Ana Popescu, D. Georgescu

Clinica de Pediatrie nr.1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Înțelegerea mecanismelor incriminate în stările septice grave, în particular în șocul septic, cunoaște considerabile progrese în ultimele decenii, dezvăluind extrema complexitate a acestor stări.

Stările septice și formele lor cele mai grave, șocul septic și insuficiența multisistemică, reprezintă un răspuns imunoinflamator al organismului declanșat prin procesul infecțios.

Invazia locală sau generală a organismului de către microorganisme - bacterii, virusuri, ciuperci, protozoare - se însoțește de un răspuns inflamator sistemic care afectează numeroase organe și care este provocat de acțiunea excesivă și dăunătoare a mediatorilor endogeni implicați până la o anumită limită în apărarea normală a organismului.

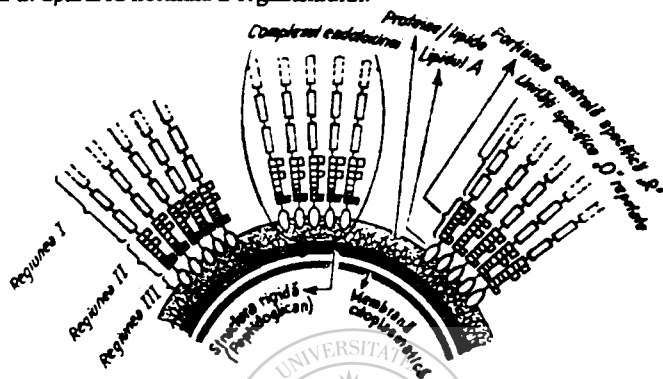


Fig.nr.1: Structura endotoxinei bacteriilor gram negative.

Rolul inițiator capital în declanșarea eliberării mediatorilor inflamației îl joacă endotoxinele componente ale peretelui bacteriilor gram negative, precum și alte toxine - endotoxina stafilococică, detritusuri bacteriene sau celulare etc.

Prin liza bacteriană, endotoxinele sunt eliberate și declanșează producerea de mediatori în exces. Consecința acțiunii simultane și mult amplificate a tuturor acestor mediatori are drept consecință un răspuns inflamator sistemic care în final duce la insuficiență multiorganică.

Pentru înțelegerea desfășurării fenomenelor prezentăm pentru început o schemă generală a activării umorale și celulare în cursul stărilor septice.

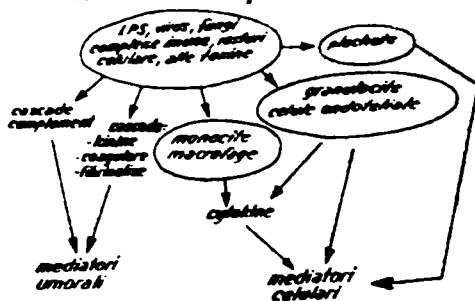


Fig.nr.2: Schema generală de activare umorală și celulară în sindroamele septice.

Rolul activării cascadei coagulării este evident în toate stările septice, în particular în formele sale cele mai grave, șocul septic și insuficiența multisistemică, când se însoțește adesea de o coagulare intravasculară diseminată (3, 5, 6).

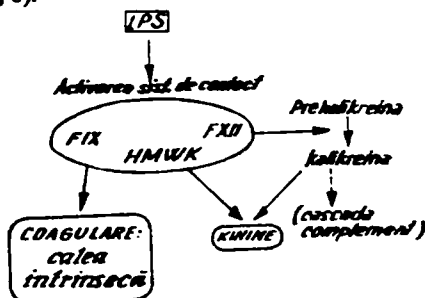


Fig. nr. 3: Activarea cascadei coagulării (calea intrinsecă) prin endotoxine.

Sub acțiunea directă a endotoxinelor (LPS) are loc activarea sistemului de contact și de aici calea intrinsecă a coagulării. Enzimele care iau naștere pe această cale, kalikreina, F XII_a pot să inițieze și să amplifice cascada complementului. Kalikreina provenind de la kininogen cu greutate moleculară mare, alături de bradikinină, puternic vasodilatator, participă fără îndoială la trăbușirea rezistenței vasculare periferice observată în șocul septic (5).

Endotoxinele pot activa de asemenea cascada coagulării pe calea extrinsecă și depunerea de fibrină prin acțiune indirectă.

LPS, activând monocitele, induce producerea unui receptor de suprafață activator al F VII, F X, F IX, pe care îi activează declanșând astfel calea extrinsecă a coagulării (3, 4, 5, 6).

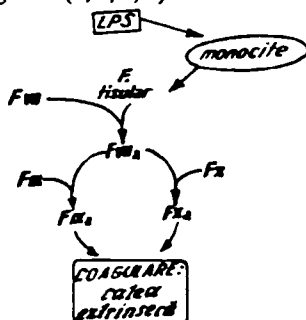


Fig. nr. 4: Activarea cascadei coagulării (calea extrinsecă) prin endotoxine.

Endotoxinele activează în mod egal și celulele endoteliale care dobândesc o activitate procoagulantă, responsabilă de starea inițială de hipercoagulabilitate observată în stările septice, eliberând un inhibitor al activării plasminogenului și factori procoagulanți. Pe de altă parte, toate proteazele eliberate prin cascada coagulării, a complementului, celulelor activate, vor fi la rândul lor responsabile de consumarea inhibitorilor, conducând la o rupere a balanței proteaze-antiproteaze (3, 5).

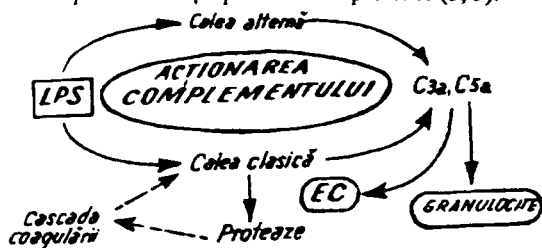


Fig.nr.5: Activarea complementului prin endotoxine.

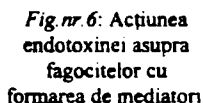
Endotoxinele prin componenta LPS activează atât calea clasică cât și calea alternativă a complementului. Activarea căii clasice se face prin fixarea lipidului A la fracțiunea C_1 a complementului, iar a căii alterne, prin acțiunea părții polizaharidice a endotoxinelor asupra aceluiași componente C_1 ale complementului. Aceste activări conduc la producerea de anafilatoxine C_{3a} , C_{4a} , C_{5a} , vasodilatatoare, active pe permeabilitatea vasculară, contracția musculară asupra mușchilor lezați, dar mai ales asupra celulelor bazofile, mastocite și celule endoteliale, cu eliberarea de mediatori ca histamina, activi pe tonusul vascular. Componenta C_{5a} este un puternic chemoatractor și activator al celulelor, în special monocite și granulocite. El crește aderența și agregarea la celulele endoteliale, stimulează producerea formelor toxice de oxigen, eliberarea de enzime și alți mediatori activi ca leucotriene, prostaglandine, PAF (factor de activare plachetară) (8).

Componentele C_{3a} și C_{4a} sunt de asemenea active asupra producției de TNF - factorul de necroză tumorală și IL-1-interleukina 1 pe care le stimulează, având acțiune sinergică cu a endotoxinelor.

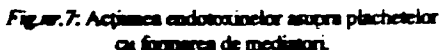
Cascada complementului în ansamblu, eliberează la rândul ei proteaze care pot activa sau întreține la rândul lor activarea cascadei coagulării. Figura 6 pune în evidență activarea plachetelor și producția de mediatori activi pe celulele endoteliale, fibroblaști, macrofage și polinucleare.

Astfel, endotoxinele - LPS, bacteriile direct sau factorii complementului activează direct plachetele care eliberează mediatori specifici lor cum sunt factorul 4 plachetar 12 HETE, serotonina și peroxidazele captate prin celulele endoteliale și transformate în prostaciclina, PGI_2 și mediatori comuni altor

18



Plachetele produc și lizine care contribuie la liza bacteriilor care vor elibera toxine, resturi bacteriene și celulare, activatori și amplificatori ai cascadei umorale și activărilor celulare.



Activarea plachetelor participă în mod egal la întreținerea cascadei coagulării contribuind la instalarea coagulării intravasculare diseminate și la vasoconstricția prin eliberarea tromboxanului A_2 și a serotoninei.

Prin activarea celulelor fagocitare de către endotoxine are loc o nouă eliberare de mediatori care vor contribui la generalizarea reacției inflamatorii și la dezvoltarea insuficienței multiorganice sistemice (3).

Lipopolizaharidul LPS induce prin acțiune directă pe polimorfonucleare neutrofile și macrofage eliberarea de prostanoide 5 HETE (5-hidroxy-eicotetraenoic acid), leucotriene, tromboxan, prostaglandine și factor activator plachetar (5).

Prin degranulare se eliberează enzime, proteaze, hidrolaze, peptide cu rol în arderea polimorfonuclearelor la celulele endoteliale, forme toxice de oxigen. Monocitele exprimă factorul tisular activator al căii intrinseci a cascadei coagulării, și mai ales produce citokine între care eliberarea TNF și a IL 1, 6, 8, foarte în amonte în cascada mediatorilor. PMN eliberează mieloperoxidaza cu forma sa toxică, acidul hipocloros, puternic agent oxidant capabil de a ataca proteinele α_2 macroglobulina și α_1 proteinaza inhibitor.

Toți acești mediatori atacă direct celulele endoteliale și alterează integritatea peretelui vascular.

Modificările de permeabilitate a peretelui vascular au drept consecință extravazarea lichidelor bogate în proteine și în mediatori ai inflamației și migrarea crescută de celule fagocitare în interiorul țesuturilor. Toți acești mediatori au efecte amplificatoare pe activitatea fagocitelor și pe alte celule ca limfocite, plachete și celule endoteliale.

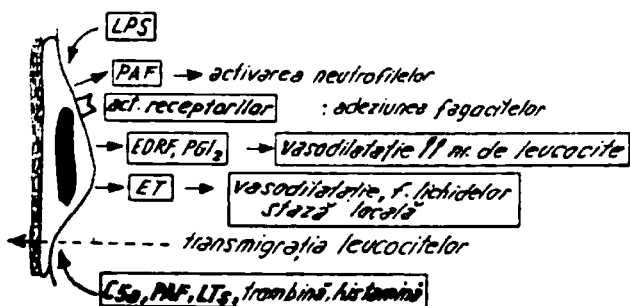


Fig. nr. 8: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (1).

Intervenția celulelor endoteliale în declanșarea cascadei inflamației în stările septice grave este recunoscută și dovedită prin cercetările ultimilor ani. Considerate mult timp ca inerte, se admite actualmente că celulele

endoteliale exercită funcții metabolice multiple. Localizarea lor strategică între sânge și țesuturi, controlul lor asupra moleculelor și celulelor în traversarea vaselor, secreția de substanțe vasodilatatoare și anticoagulante, le conferă un rol capital în hemostază, reacții inflamatorii și imunitate.

Celulele endoteliale posedă funcție fagocitară și au receptori care reglează interacțiunea lor normală cu plachetele și celulele polimorfonucleare. Perturbațiile și dezechilibrul acestor funcții vor putea astfel să aibă consecințe majore, în special pe fluxul sangvin. În cursul sindromului septic celulele endoteliale pot fi activate local la nivelul unui organ ca de exemplu plămânul, sau la distanță în mai multe organe simultan prin mediatori umorali și celulele activate.

În prima fază, ceea ce se observă în figura 8, LPS, C_{5a} , PAF, leucotrienele, LT_5 , trombina și histamina provoacă activarea lor imediată. Ele eliberează mediatori inflamatori ca PAF care atrag și activează plachetele și neutrofilele, activează receptorii de suprafață care atrag neutrofilele. Celulele endoteliale produc pe de o parte prostaglandine PGI_2 și endorfine (EDRF), cu rol vasodilatator, și endotelină (ET), cu rol vasoconstrictor, fugă de lichide și stază locală, cu transmigrarea leucocitelor.

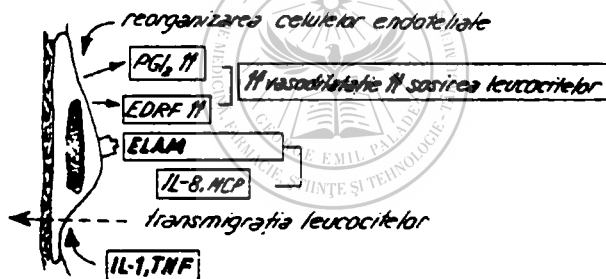


Fig.nr. 9: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (2).

Într-o a doua fază, prin intervenția citokinelor, a TNF și IL-1 celulele endoteliale pierd proprietățile antitrombotice și fibrinolitice, sintetizează tromboplastine, ceea ce ușurează formarea de trombi. Producția de PAF se menține și antrenează activarea plachetelor, activarea leucocitelor și vasodilatație. Ele sintetizează inhibitori ai activării plasminogenului, ceea ce modifică proprietățile lor fibrinolitice. Producția de PGI_2 și EDRF pare să crească și modifică tonusul vascular și crește aflusul de PMN, acțiunea citokinelor, a receptorilor de suprafață ICAM, ELAM, VCAM, ca și apariția a noi mediatori IL-8 și MCP (monocyte chemotactic protein), care cresc adeziunea și activarea neutrofilelor, a monocitelor, a eozinofilelor, a limfocitelor.

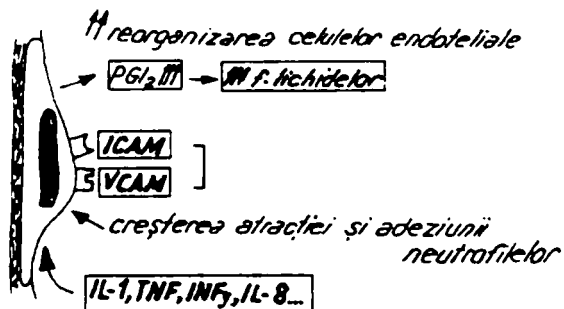


Fig.nr.10: Acțiunea endotoxinelor asupra celulelor endoteliale (3).

Într-o a treia fază are loc reorganizarea celulelor endoteliale sub efectul factorilor de creștere și prin existența încă a unui număr mare de receptori ICAM, VCAM care întrețin atracția și aderarea neutrofilelor. Se produc modificări importante ale permeabilității membranoase, atracția și adeziunea maximă a celulelor monocitare și neutrofile.

Celulele endoteliale sunt victimele de primă importanță ale reacției inflamatorii la întreținerea căreia ele devin participante active. Ele contribuie și la fenomenele de coagulare, ducând până la CID, secretând un inhibitor al activării plasminogenului și dobândesc o activitate procoagulantă, opusă activității lor anticoagulante normale.

Toate aceste activări în cascadă, aceste extensii ale reacției inflamatorii, pe calea mediatorilor și celulelor activate, a acestor modificări de permeabilitate membranară explică de ce sindromul septic se însoțește frecvent de o insuficiență multiorganică care atinge rinichii, plămânii, creierul, cordul, ficatul, intestinul și pancreasul.

Înțelegerea mecanismelor sindromului septic cunoaște progrese remarcabile în cursul ultimului deceniu, dezvăluind extrema sa complexitate. Abundența mediatorilor implicați, intensitatea activărilor în cascadă, precocitatea extensiei fenomenelor inflamatorii ca și interrelațiile dintre mediatori și celule explică imposibilitatea unei terapii farmacologice unic dirijate contra unui mediator particular iar rezultatele obținute sunt încă descurajante.

Cu toate acestea, eforturile cercetătorilor continuă, întrevăzându-se o terapie viitoare a stărilor septice bazată pe anticorpi antiendotoxină, antimediatorii în curs de evaluare, unii deja utilizați și comercializați în unele țări europene și SUA (8).

Bibliografie selectivă

1. *Baumgartner J.D.*: Les immunoglobulines ont-elles un intérêt et un avenir dans le traitement des infections bactériennes graves? La Presse Medical 1990, 5, 196-199;
2. *Baumgartner J.D., Heumann D.*: Cytokines et sepsis graves. Rev. Prat. 1993, 5, 559-569;
3. *Bucur G.*: Actualități în infecțiile stafilococice la copil. Muncitorul sanitar vol. 50 din 16 decembrie 1989;
4. *Cortier F., Verger J.P.*: Septicemies a bacilles Gram négatifs. Enciclopedia medico-chirurgicale. Ed. Technique. Paris 1991 p 8018 010 Tome 2;
5. *Covallou J.M., Maefuer-Covallou N.*: Cytokines et inflammation. Rev. Prat. 1993, 5, 547-553;
6. *Dantal J., Giral M., Souillou J.P.*: Anticytokines et antirecepteurs de cytokine. Rev. Prat. 1993, 5, 586-591;
7. *Filipescu Z., Briciu R.M., Mustătea N.*: Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale. Editura științifică și enciclopedică București, 1979, vol.2, 170-209;
8. *Offenstadt G., Guimet B., Barakett V.*: Perspectives thérapeutiques des états infectieux graves. Rev. Prat. 1993, 43, 470-473;
9. *Popescu V., Arian C.*: Tratatamentul șocului infecțios. Rev. pediatri. 1979, 31, 293-316;
10. *Șuteu I et al.*: Șocul. Editura Medicală București, 1980;
11. *Țirdea A.*: Aspecte terapeutice în șocul infecțios. Rev. pediatri. 1987, 31, 293-319.

MEDIATORS OF INFLAMMATION IN SEPTICAEMIA

Ana Popescu, D.Georgescu

Comprehension of the mechanisms of severe septicemia and particularly septic states has shown remarkable progresses during the last decades featuring the great complexity of these problems.

The authors present the latest achievements in our country and abroad as far as the role of mediators is concerned in the initiation, spread and maintenance of inflammatory response in septicemia. The main initiative role of mediator outflow during inflammation is played by endotoxin components of Gram-negative bacteria. These mediators, e.g. cytokines have beneficial effects until the moment when excessive production allows them to appear in the systemic circulation, thus activating the trigger mechanism of coagulation, complement production, chemotactic agents, mediators and proteases. Activation of phagocytes, followed by mastocyte degranulation with a new outflow of mediators as well as endothelial cell activation leads to the increase of vascular membrane permeability. These triggered activities -

the spread of inflammatory reactions by mediators and activated cells - explain the multiorganic appearance of lesions in severe septicemia, as well as difficulty of adequate treatment.

Sosit la redacție: 5 noiembrie 1993

SEROTONINA ȘI RECEPTORII SEROTONINERGICI. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE, CLINICE ȘI TERAPEUTICE. IMPLICAȚII CARDIOVASCULARE

Doina Podoleanu, Ligia Pop

Clinica Medicală nr.3
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Serotonina a fascinat lumea științifică încă de la descoperirea ei din 1948 și descrierea din 1954 a structurii chimice de Page (2, 3). Funcțiile acestei amine sunt încă puțin cunoscute cu toate că în ultimii 10 ani, cu ajutorul noilor tehnici de studiu, s-a ajuns la înțelegerea mai bună a intervențiilor acesteia în multiplele procese fiziopatologice; de aici repercusiuni importante terapeutice.

Fiziopatologia serotoninei

Serotonina (5 hidroxi-triptamina-5-HT) se sintetizează în celulele enterocromafine și anumiți neuroni pornind de la triptofan, aminoacid esențial din alimentele ingerate conform schemei 1 (3).

Serotonina este depozitată la locul de formare, într-un procent de 90% în celulele enterocromafine iar restul de aproximativ 10% în trombocite.

Exercită funcția de neurotransmițător dar și mediator al inflamației acționând prin intermediul unei populații de receptori serotoninergici.

5-HT se degradează în 5-HIAA (5-hidroxiindolaceticacid) și se elimină prin urină.

La nivel central neuronii care conțin 5-HT sunt localizați în general în nucleii rafeului trunchiului cerebral care conțin neuroni cu aferente și eferente la ariile cerebrale corticale, talamus, hipotalamus, coarne posterioare medulare.

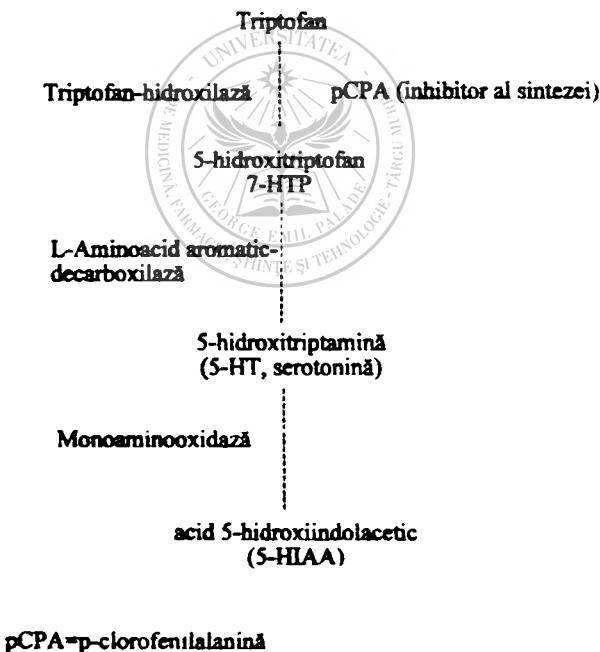
Serotonina se eliberează în circulația sangvină din acești neuroni ca și din celulele enterocromafine din tubul digestiv, fiind rapid dezaminată hepatic, fie acumulată, recaptată în neuroni și trombocite sub formă de granule dense.

Serotonina este implicată în multiple procese fiziologice și fiziopatologice cum ar fi (3, 6):

1. În domeniul cardiovascular este implicată în mecanismele centrale de reglare a tensiunii arteriale dar și periferică, în procesul de agregare plachetară în dezvoltarea cardiopatiei ischemice;

2. În domeniul neuropsihiatric este implicată în:

- reglarea stării de somn și veghe,
- reglarea hormonilor hipofizari și hipotalamici,
- termoreglare,
- tulburări ale afectivității, în anxietate, panică și agresivitate,
- tulburări de chinetică,
- în percepția durerii și în special în migrena,
- în emeza,
- în hipertensiune craniană și edem cerebral.



Schema nr. 1: Biosinteza și metabolismul serotoninei

Receptorii serotoninergici

Serotonina are rol în multiplele procese menționate datorită acțiunii acesteia asupra unei populații de receptori serotoninergici, studiul acestora, așa cum apar astăzi, fiind extrem de laborios (3, 8).

În 1957, *Gaddum* și *Picarelli* descriu două tipuri de receptori D și M primul tip antagonizat de dibencilină iar cel de-al doilea tip, de morfină.

În 1986 *Bradley* propune clasificarea receptorilor serotoninergici în 3 clase:

5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3 (aceștia din urmă fiind vechii receptori M).

Astăzi se cunosc următoarele clase de receptori cu următoarele subtipuri:

Clasa	Subtipul
5-HT-1	A,B,C,D,E5-HT-1-like (lx,ly)
5-HT-2	
5-HT-3	
5-HT-4	

Tabelul nr.1

Modul de acțiune al receptorilor la stimulare serotoninică
și localizare de preferință

Receptor	Modul de acțiune. Aria de mare densitate
5-HT1A	Inhibiția adenilciclazei. Hipocamp, nucleii rafeului pontin artera bazilară, nervi enterici.
5-HT1B	Inhibiția adenilciclazei. Substanța nigra, ganglionii bazali
5-HT1C	Hidroliza fosfatidilinozitolului. Plexul coroidian, amigdala, nucleii talamici, subtalamici, aria CA3 din hipocamp, substanța nigra.
5-HT1D	Inhibiția adenilciclazei. Substanța nigra, ganglioni bazali, neocortex.
5-HT1E	Scoarța cerebrală.
5-HT1-like	Vasele sangvine cefalice.
5-HT2	Hidroliza fosfatidilinozitolului. Neocortex, nucleii rafeului, hipocamp, măduva spinării, artera bazilară, aorta, perete vascular arterial, ileon, trombocite.
5-HT3	Mecanism ionic. Aria postrema, nucleii bulbari inferiori, nervi vagi, măduva spinării, neuroni și fibre simpatice și parasimpatice postganglionare.
5-HT4	Stimularea adenilciclazei. Hipocamp și ileon.

Din punct de vedere cardiovascular interesează receptorii 5-HT-1A, 5-HT-2B și 5-HT-2, asupra cărora acționează medicația antagonistă sau agonistă cu rol în tratamentul HTA.

Tabelul nr.2
Droguri care acționează asupra receptorilor serotoninergici
în HTA esențială

Receptori	Antagoniști	Agoniști
5-HT _{1A}	Pindolol Propranolol	Urapidil
5-HT _{1B}	Pindolol	
5-HT ₂	Ketanserina Ritanserina Mianserina	

Receptorii 5-HT-1A sunt localizați în aria intermediară ventro-bulbară respectiv în neuronii bulbospinali cu rol în reglarea centrală a tensiunii arteriale și modularea tonusului simpatic presinaptic ganglionar. Agonist al acestor receptori este urapidilul iar antagoniști fiind pindololul și propranololul.

Receptorii 5-HT-2 sunt diseminați la nivel plachetar la nivelul musculaturii netede arteriole dar și la nivelul neuronilor căilor simpatice eferente.

Antagonist selectiv al acestor receptori este Ketanserina iar agonist fenil-etil-aminele.

Ketanserina este un antagonist, în mai mică măsură și pentru 5-HT-1C ca și pentru alfa-1-receptorii postsinaptici vasculari.

Activitatea 5-HT-2 receptorilor determină în principal agregare plachetară și vasoconstricție arterioară.

Mai menționăm prezența de receptori 5-HT-1 la nivelul endoteliului vascular. Antidepresivele clasice moderne, în general inhibă receptorii serotoninergici.

Aspecte fiziopatologice și terapeutice

În domeniul cardiovascular serotonina intervine în procesul extrem de complex al reglării tensiunii arteriale prin mecanism central (1, 7), prin intermediul 5-HT-1A-receptorilor, implicând astfel structurile pontine cu rol în reglarea tensiunii arteriale respectiv modularea periferică a tonusului simpatic.

În acest context se înscrie și activitatea prin receptori 5-HT-2 periferici a căror stimulare determină o vasoconstricție arterioară. La acestea se adaugă acțiunea aditivă de stimulare a alfa-1-receptorilor postsinaptici vasculari.

În general însă, serotonina circulantă endogenă nu este recunoscută ca vasoconstrictor general ea degradându-se rapid în circulație.

Al doilea aspect este legat de agregarea plachetară indusă de serotonină și de aici repercusiuni în ischemia miocardică (1, 5, 7).

În cursul agregării plachetare, stare caracteristică hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice, are loc eliberarea de serotonină, dar și tromboxan, aceste substanțe vasoactive având efect vasoconstrictor arteriolar.

Pe de altă parte, serotoninina stimulează receptorii 5-HT₁ endoteliali acțiune care va avea drept rezultat eliberarea de factor endotelial relaxant (EDRF) și prostaciclina care vor încerca să contracareze procesul inițial vasoconstrictor.

Lipsa integrității endoteliului vascular face însă imposibilă această acțiune de contracarare vasodilatoare și fenomenele se precipită spre formare de tromb și vasoconstricție (fig.nr.1).

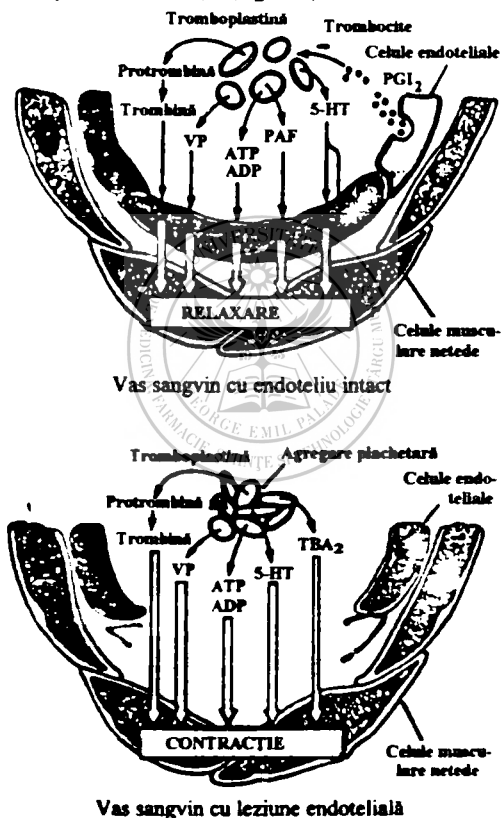


Fig. nr. 1: Acțiunea serotoniniei plachetare asupra musculaturii vasculare (după Vanhoute P.M.). VP=factor vasopresinergic, ATP=adenozin trifosfat, ADP=adenozin difosfat, PAF=factor activator plachetar, 5-HT=serotonina, PGI₂=prostaciclina, TBA₂=tromboxan A₂.

Administrarea de serotonină intracoronarian pe coroane normale determină vasodilatație în timp ce administrarea pe artere aterosclerotice va determina vasoconstricție cu obliterarea completă a lumenului vascular așa cum se întâmplă la bolnavii cu stenoză coronariană și angina vasospastică.

În clinica noastră utilizăm în tratamentul HTA esențiale ketanserina (6) care în principal este un antagonist selectiv periferic de 5-HT-2-receptori și alfa-1-blocant în mai mică măsură. De asemenea, se consideră un modulator al activității simpatice sugerându-se și un mecanism central de acțiune.

Pe lângă eficiența terapeutică bine documentată în literatura de specialitate, ketanserina are un efect protectiv vascular la nivelul microcirculației față de agresiunea serotoninică din cursul agregării plachetare. Favorizează captarea serotoninei în trombocit.

S-a demonstrat că betatrombglobulina, marker al activării agregării plachetare este crescută la hipertensivi, scăderea ei observându-se în urma tratamentului cu ketanserina.

Aceasta mai are efect hemoreologic și de scădere a viscozității globale sangvine, de scădere a colesterolului și trigliceridelor serice.

Combate unele efecte ale beta-blocanților neselective cum ar fi vasoconstricția vasculară și are efect aditiv cu blocanții de calciu și inhibitorii enzimei de conversie. De aceea o utilizăm și o recomandăm în tratamentul HTA esențiale în special la tipul A de comportament, în HTA esențială asociată cu cardiopatie ischemică sau la hipertensivii vârstnici.

În literatura de specialitate se mai recomandă în tratamentul HTA sistemică instalată după intervenții pe cord (by-pass coronarian) și hipertensiunea pulmonară restantă după protezare valvulară, în hipertensiunea pulmonară din cordul pulmonar cronic și în arteriopatii periferice.

Bibliografie

1. *Chalmers J.P., Kapoor V.*: Central control of blood pressure. E.H.J., 1992, 13, supp.A, 2-9;
2. *Guyton A.*: Textbook of Medical Physiology. Ed. Saunders Comp., Philadelphia 1986, 552-553;
3. *Igual M.M.*: El mundo de la serotonina y sus receptores. Med. Clin. Barc. 1993, 101, 144-153;
4. *Malatino L.S., Stancanelli Benedetta*: Comparision of Ketanserin and Enalapril in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Cardiovasc. Drug and Therapy, 1990, 4, 123-126;
5. *Podoleanu Doina*: Actualități în tratamentul hipertensiunii arteriale. Referat teză doctorat, 1992, ian., 20-21;

6. Podoleanu Doina, Dobreamu D., Cotoi S.: *Medicația antiserotonergică în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale*. Vol. Ses. Acad., 1992, mai, 20;

7. Vanhoutte P.M. et al.: Serotonergic mechanism in hypertension. Focus on Ketanserin. *Hypertension*, 1988, 11, 111-113;

8. Vanhoutte P.M., Luescher T.F.: Serotonin and the blood vessel wall. *J. Hypertens.* 1986, 4, supp.1, S29-S35.

**SEROTONIN AND SEROTONINERGIC RECEPTORS.
PHYSIOPATHOLOGIC, CLINIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.
CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS**

Doina Podoleanu, Ligia Pop

The purpose of this article is to review the current status of serotonin and its receptors, the pathophysiology in general, and in cardiovascular disease in particular.

Serotonin is associated with a number of vascular effects, which are presented, although its role in the aetiology of cardiovascular disorders remains to be fully understood.

In the pathogenesis of hypertension and particularly regarding elevation of vascular peripheral resistance, a role for serotonin has long been suspected but not well demonstrated.

Ketanserin, a selective serotonergic antagonist with additional α -1-adrenergic blocking properties has been shown to possess antihypertensive effects and to improve the therapeutic outcome of ischaemic heart diseases and peripheral vascular diseases probably by releasing reaction induced by serotonin and inhibition of platelet aggregation.

Sosit la redacție: 15 decembrie 1993

PROCESELE INFLAMATOARE VASCULARE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT

C. Dudea, E. Mody*, Ligia Bancu, Simona Bătașă, Gina Suciu,
Smaranda Demian, Corina Ureche, R. Macavei

Clinica Medicală nr 1

*Disciplina de biochimie clinică

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Concepțiile despre aterogeneză au evoluat de-a lungul timpului, trecând de la conceptul "metabolic", de dereglare a metabolismului colesterolului, la cel al lipidelor (lipoproteinelor), apoi la relevarea rolului sistemului trombocitar și al proceselor de coagulare-fibrinoliză (1, 3, 13, 18). A venit apoi rândul punerii în evidență a "reacțiilor" care se petrec în peretele vascular, ca răspuns la diverse agresiuni (3, 5, 6, 10, 18). Peretele vascular prezintă o particularitate unică în organism, în sensul că nu are capilare, astfel încât aprovizionarea cu oxigen și substanțe energetice și "spălarea" de deșeurile metabolice se face printr-un proces special de circulație a lichidelor și substanțelor conținute în acestea în sens unic dinspre lumenul vascular, prin endoteliu, țesut subendotelial și lamina elastică internă, spre capilarele limfatice și sangvine din straturile externe ale mediei peretelui arterial.

În ultima vreme s-a relevat rolul proceselor inflamatoare (1, 3, 6, 9, 16) și chiar al unor procese imunologice din peretele vascular în aterogeneză (8, 9, 11, 15, 17).

Astăzi se concepe că aterogeneza este un proces complex (1, 3, 19), în care rolul esențial îl joacă modificările pe care le suferă *endoteliul vascular* (arterial). Acesta poate să fie *lezat* (adică să prezinte discontinuități), sau *"activat"*, termen prin care se înțelege că endoteliul suferă o modificare a permeabilității sale, care crește pentru anumite categorii de molecule (de exemplu, lipide) sau celule (miocite) (5).

Leziunea sau activarea endotelială se produce sub acțiunea stresului hemodinamic (creșterea presiunii intraarteriale, turbulențe în imediata vecinătate a deschiderii ramurilor arteriale sau a curburilor arteriale etc.), a stresului biochimic (prezența unor molecule mari și foarte mari, cum sunt de exemplu unele lipoproteine (3, 13)), dar și a agresiunii unor toxine

microbiene (8), a unor virusuri (4) sau a complexelor imune circulante (6, 15). În interacțiunea dintre endoteliu și acești factori agresivi intravasculari intervine în mod esențial sistemul trombocitar - principalul factor "de legătură" dintre conținutul și conținătorul vascular -, a cărui capacitate de reacție este modificată în ateroscleroză (2), astfel că microtrombii trombocitari intravasculari și parietali care se produc în "reacție" sunt mai numeroși, tind să aibă o durată de viață mai prelungită și aderă mai frecvent și durabil la endoteliu, pe care-l "activează". Este ca și cum *mecanismele "de reparare" a leziunilor endoteliale* depășesc pragul fiziologic și induc procese cu caracter patogen. Se știe apoi că sistemul trombocitar, de la un moment dat al reacțiilor sale, intervine și în procesele de coagulare-fibrinoliză (18).

O dată produsă leziunea sau activarea endotelială, se declanșează în continuare o serie de *reacții biologice de tipul general al proceselor inflamatoare vasculare* și în care se cuprind:

-*Afluxul crescut al lipoproteinelor din plasmă în stratul subendotelial, intimă*; este vorba mai ales de lipoproteinele "aterogene", cu densitate mică și foarte mică (LDL și VLDL), care depășesc concentrația până la care pot fi "drenate" ("antrenate") spre limfaticile din media arterială, de către lipoproteinele "protectoare", antiaterogene, cu densitate mare (HDL); acumularea lipidelor în intimă va antrena macrofagele și "depozitarea":

-*Migrarea de monocite din sânge în intimă*, aceste celule devenind aici *macrofage*, înglobând colesterol, până la transformarea lor în celule spumoase (16);

-*Migrarea din media peretelui arterial, prin lamina elastică internă, în inimă, a unor miocite, care proliferază aici și se transformă din celule contractile, în celule metabolice, macrofagice* (12); de notat că migrarea și proliferarea miocitelor în intimă (chiar cu caracter monoclonal) se face sub acțiunea unui factor mitogen de origine trombocitară (14), eliberat în cantitate mai mare de numărul crescut de microtrombi trombocitari degranulați;

-*Migrarea unor limfocite în intimă* (prin mecanisme și cu rol încă insuficient cunoscute);

-*Modificări calitative ale substanțelor din matricea țesutului colagen al intimei*, apărând tipuri patologice de colagen și glucoproteine, care nu există în mod normal;

În final, după mai mult timp și dacă procesele se repetă, pe lângă proliferarea celulară amintită, în intimă se produce un *proces de scleroză*, mai ales în jurul aglomerărilor de celule care au încorporat colesterol (din care o parte, în urma necrozelor celulare, devin "depozite" inerte extracelulare de colesterol) și astfel se produce *placa aterosclerotică*, definitorie pentru boală (19).

Pe fața internă a endoteliului arterial, tot ca o consecință a proceselor inflamatoare, se produc frecvent *trombi* locali, parietali, care apoi în parte se resorb, iar în parte "se organizează" prin infiltrare cu celule și proliferare conjunctivă, cu endotelizare secundară: prin repetiție, se pot suprapune straturi succesive, "ca foile de ceapă", atât de caracteristice plăcilor aterosclerotice.

Rezultă că procesele inflamatoare de la nivelul endoteliului și întimei (dar care se extind atât spre straturile profunde ale mediei, cât și spre conținutul intravascular) acționează atât ca *mecanisme "declanșatoare"*, de inițiere a aterogenezei, cât și ca *mecanisme care întrețin în permanență dezvoltarea procesului de formare a leziunilor aterosclerotice și a complicațiilor acestora* (trombozele).

Ținând seama de acest caracter permanent, continuu, al proceselor inflamatoare vasculare din ateroscleroză, ne-am propus să studiem felul în care se comportă testele de laborator care sunt considerate ca indicatoare ale prezenței unor procese inflamatoare intravasculare (tocmai prin faptul că modificările acestor teste sunt bine cunoscute din utilizarea lor în multe alte boli - variate ca mecanisme și cauze - dar în care există în mod evident un proces inflamator). Am căutat să utilizăm cât mai multe teste (pentru a vedea că există concordanță). S-a efectuat în același timp o explorare complexă a modificărilor pe care le prezintă lipidele sangvine, a căror comportare și semnificație este de altfel bine statuată în literatura medicală (2).

Au fost investigați 147 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CI), această boală fiind în general considerată ca indicatorul principal al aterosclerozei. Lotul a fost selectat dintr-un număr mai mare, din care s-au exclus apoi cazurile care fie prezentau date incomplete, fie prezentau și alte afecțiuni, care ar fi creat probleme în interpretare. În cele ce urmează este prezentată o sinteză a datelor (detalii au fost expuse în alte lucrări anterioare) (2, 9).

S-au constituit 4 loturi inițiale de studiu, dar în lucrarea de față este prezentată doar o sinteză comparativă a datelor obținute pe totalul pacienților, pe cazurile de CI fără diabet zaharat (DZ) (122 cazuri) și pe cazurile de CI cu DZ non-insulinodependent (25 de cazuri), deoarece pe parcursul culegerii și prelucrării datelor au reieșit unele diferențe la pacienții cu DZ.

Un număr de 37 de pacienți care nu prezentau CI sau DZ au servit ca lot martor pentru validarea valorilor normale ale testelor utilizate.

Rezultatele sunt prezentate în tabel, într-o primă coloană fiind valorile normale, apoi media (și deviația standard - DS) pe totalul cazurilor studiate, apoi media numai pe cazurile de CI fără DZ și în fine, media pe cazurile de CI cu DZ. În această ordine sunt prezentate și datele analitice pentru fiecare test. S-au constatat următoarele:

Proteinemia totală: față de normal (70 ± 10 g/l) se constată o creștere la 78,19 (77,96 - 79,31) g/l.

Fracția *albuminelor* scade de la normal ($55\pm 5\%$) la 43,15 (43,15 - 42,64)%.

Alfa-1-globulinele cresc de la $2\pm 1\%$ la 4,23 (4,14 - 4,64)%.

Alfa-2-globulinele cresc de la $8\pm 2\%$ la 15,44 (15,31 - 16,44)%.

Beta-globulinele nu prezintă modificări semnificative.

Gama-globulinele cresc de la $18-20\pm 2\%$ la 24,51 (24,45 - 24,80)%

Raportul albumine/globuline scade de la 1 - 1,5 la 0,757 (0,759 - 0,736).

Glucidele totale legate de proteine (glucoproteinele - GP) în ser prezintă o ușoară creștere de la $4\pm 0,2$ g/l la 4,448 (4,435 - 4,666) g/l.

Glucoproteinograma obținută prin electroforeză prezintă modificări similare cu proteinograma arătată mai sus, în sensul că:

-*glucoproteinele legate de albumine* (GP-alb) scad ușor, de la $15\pm 2\%$ la 13,73 (13,80 - 10,50)%;

-*GP-alfa-1-globulinele* cresc de la $16\pm 2\%$ la 19,61 (19,20 - 22,01)%;

-*GP-alfa-2-globulinele* cresc de la $26\pm 3\%$ la 36,54 (35,80 - 39,50)%.

-*GP-beta-globulinele* prezintă o scădere nesemnificativă, de la $22\pm 2\%$ la 21,24 (21,30 - 21,00)%.

-*GP-gamaglobulinele* prezintă o scădere netă de la $12\pm 2\%$ la 8,38 (8,60 - 7,50)%, aici fiind o deosebire față de ceea ce se observă în proteinogramă.

Activitatea antiproteazică a serului scade de la $2\pm 0,2\%$ U/l la 1,40 (1,5 - 1,0) U/l.

Gama-glutamil-transpeptidaza serică crește foarte evident, de la 15 ± 5 U/l la 64,20 (57,5 - 96,0) U/l.

Fibronectina, care în mod normal se găsește în cantități mici în ser (200 ± 50 mg/l) crește evident la 400,85 (401,04 - 392,02) mg/l.

Proteina C reactivă, care în mod normal nu se pune în evidență în ser, a fost prezentată în 36% din totalul cazurilor (în 32,54% din cazurile cu CI și în 50% din cazurile cu DZ).

Tipizarea glucoproteinelor plachetare arată că cele trei tipuri de GP prezintă o creștere față de normal, pe seama reziduuului:

-*tipul I* crește de la $16\pm 3\%$ la 18,60 (19 - 17)%;

-*tipul II* crește de la $30\pm 3\%$ la 33,64 (33,3 - 35)%;

-*tipul III* crește de la $35\pm 3\%$ la 39,62 (39,4 - 40,5)%;

-*reziduul* scade de la 19% la 8,14%.

Imunoelectroforeza a arătat următoarele modificări ale proporției tipurilor de imunoglobuline:

-*IgA* suferă variații nesemnificative: de la $2\pm 0,5$ g/l la 2,23 (2,25 - 2,16) g/l;

-*IgG* crește net de la 10 ± 5 g/l la 17,88 (17,67 - 18,92) g/l;

-*IgM* crește ușor de la $1\pm 0,5$ g/l la 1,69 (1,65 - 1,86) g/l.

Complexele imune totale circulante în sânge, care normal sunt sub 50 U, cresc la 105,95 (106,53 - 105,23) U PEG.

Fracția C₃ a complementului scade de la $1 \pm 0,5$ g/l la 0,61 (0,64 - 0,48) g/l, deci există un consum de complement.

Sideremia (care scade în inflamații) prezintă în lotul studiat valori de 13,92 micromoli/l (14,4 - 12,0) în loc de 20 ± 5 micromoli/l.

Cupremia (care crește în inflamații) prezintă în lotul studiat valori de 25,88 micromoli/l (25,1 - 29,0), în loc de 20 ± 5 micromoli/l.

Electrolitii serici au prezentat următoarele valori:

-*natremia* prezintă o creștere nesemnificativă, de la 140 ± 7 mmol/l la 141,0 mmol/l;

-*kaliemia* prezintă o scădere ușoară de la 4 ± 0 mmol/l la 3,28 mmol/l (3,55 - 3,30);

-*calcemia* prezintă o scădere de la $2,4 \pm 0,2$ mmol/l la 2,16 (2,15 - 2,20) mmol/l;

-*magneziemia* scade ușor de la $0,9 \pm 0,2$ mmol/l la 0,864 (0,88 - 0,80) mmol/l.

Discuții

Cea mai importantă constatare cu caracter general care s-a desprins din studiu este aceea că *practic toate testele care pot indica un proces inflamator sunt pozitive în aproape totalitatea cazurilor de CI*, indiferent de forma clinică pe care o prezintă aceasta (forma miocardiopatică, forma cu angină pectorală, forma cu infarct miocardic relativ recent, forma asociată cu diabet zaharat).

Modificările cele mai exprimate și semnificative privesc:

-Creșterea proteinemiei totale, a fracției alfa- și gamaglobulinelor, scăderea fracției albuminelor și a raportului albumine/globuline;

-Creșterea cantității glucidelor legate de proteinele plasmatice, a fracției glucoproteinelor (GP) legate de alfa-globuline și scăderea fracției GP-albuminelor și GP-gamaglobulinelor;

-Cele trei tipuri de GP plachetare cresc (pe scara rezidului).

-Activitatea antiproteazică a serului scade, iar gama-glutamil transpeptidaza crește net;

-Proteinele considerate "specifice" pentru inflamație: fibronectina și proteina C reactivă sunt prezente sau net crescute într-un număr mare de cazuri;

-Sideremia, cupremia și electrolitemia prezintă modificări similare cu cele care se întâlnesc în alte procese inflamatoare evidente;

-Proteinele imunitare relevă: o creștere a IgG și IgM și a complexelor imune totale circulante, concomitent cu scăderea fracției C₃ a complementului (consum de complement).

O altă constatare importantă este aceea că *modificările de tip inflamator vascular ale testelor studiate sunt mai exprimate în cazurile cu diabet zaharat decât în cazurile de CI fără DZ*. Astfel, devierile în sensul semnificației de inflamație sunt mai exprimate în cazurile de DZ mai ales în ce privește: proteinemia totală, raportul albumine/globuline, alfa-1 și alfa-2-globulinele. GP-legate de albumine și de alfa-globuline, gama-glutamil-transpeptidaza, prezența proteinei C reactive, tipurile II și III ale GP plachetare, modificările sideremiei și cupremiei și scăderea complementului C₃. Comparativ, modificările au fost mai puțin exprimate în cazurile de DZ decât în CI fără DZ în ce privește: activitatea antiproteazică a serului, creșterea concentrației fibronectinei și tipului I de GP plachetară.

Gradul mai exprimat al modificărilor indicatoare pe proces inflamator în cazurile cu DZ sugerează că în aceste cazuri, pe lângă inflamația proprie procesului de aterogeneză, se mai adaugă și o componentă proprie de vasculită datorată însăși diabetului zaharat. Aceasta ar explica de ce în DZ leziunile arteriale, inclusiv cele de tip aterosclerotic, au tendința de a evolua mai repede spre complicații vasculare majore: cardiopatie ischemică, accidente vasculare cerebrale, arteriopatii periferice până la cangrenă, boli renale și oculare etc.

Concluzia generală care se desprinde din studiu este aceea că testele biochimice care pot indica un proces inflamator sunt modificate în acest sens în practic toate cazurile de CI (și deci de ateroscleroză în general), cu caracter persistent, ceea ce constituie încă un argument că în ateroscleroză există de la început și pe tot parcursul ulterior al bolii un proces inflamator în peretele vascular (și cu "răsunet" în sângele circulant). Acest proces inflamator vascular este mai accentuat în cazurile cu DZ. /

Ca o consecință firească a acestei constatări, trebuie revizuite mijloacele de tratament și profilaxie a aterosclerozei și prin prisma felului în care ele influențează în sens favorabil procesele inflamatoare.

Observația clinică mai veche după care în DZ leziunile aterosclerotice - și vasculare în general - au tendința de a evolua mai repede, inclusiv și la vârste mai tinere, capătă un suport mai obiectiv prin constatarea că modificările testelor de inflamație (vasculară) sunt mai exprimate ca în CI fără DZ. Acesta este un argument în plus pentru necesitatea depistării și tratării corecte, cât mai precoce și permanentă a DZ, nu numai în cazul arteriopatiilor periferice, ci și al cardiopatiei ischemice și, în general, al tuturor bolilor cu substrat vascular și în care DZ poate juca un rol tiopatogenetic oarecare.

Tabel

Modificările testelor indicatoare de procese inflamatoare în
cardiopatia ischemică și diabetul zaharat

Test	Val. norm.	Unit măș.	Total		Card. isch.		Diabet zah.	
			Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.
Proteinemie totală	7±10	g/l	78,19	6,96	77,96		79,31	
Rap. Alb/glob	1±1,5	%	0,757		0,759		0,736	
Albumine	55±5	%	43,13	5,45	43,15		42,64	
alfa-1-glob.	2±1	%	4,23	1,83	4,14		4,64	
alfa-2-glob.	8±2	%	15,44	2,88	15,31		16,44	
beta-glob.	12±2	%	12,00	1,73	12,11		11,28	
gamma glob.	18±2	%	24,51	2,55	24,45		24,80	
Glucide totale legate de prot.	4±0,2	g/l	4,448	0,375	4,441		4,666	
GP-albumine	15±2	%	13,73	2,61	13,80		10,50	
GP-alfa-1-glob.	16±2	%	19,61	2,74	19,20		22,01	
GP-alfa-2-glob.	26±3	%	36,54	3,075	35,80		39,50	
GP-beta-glob.	22±2	%	21,24	2,36	21,30		21,00	
GP-gamma glob.	12±2	%	8,38	2,37	8,60		7,50	
Activitatea antiproteazică a serului	2±0,2	U/l	1,40	0,9	1,5	0,7	1,0	2,0
Gama-glutamil- transpeptidaza	15±5	U/l	64,20	36,80	57,5	38,0	96	32,0
IgA	2±0,5	g/l	2,23	1,41	2,25		2,16	
IgG	10±5	g/l	17,88	2,18	17,67		18,92	
IgM	1±0,5	g/l	1,69	0,41	1,65		1,86	
C ₃	1±0,5	g/l	0,61	0,419	0,64		0,48	
C.I.	<50	UPEG	105,95		106,53		105,23	
Fibronectina Prot. C react.	200±50 % pozit.	mg/l	400,85 36%	4,608	401,04 32,5%		392,02 50%	
Sideremie	20±5	μmol/l	13,92	4,32	14,4	4,9	12,0	2,0
Cupremie	20±5	μmol/l	25,88	5,40	25,1	6,0	29,0	3,0
GP-plachetare								
-tip I	16±3	%	18,60	3,8	19		17	
-tip II	30±3	%	33,64	2,8	33,3		35	
-tip III	35±3	%	39,62	3,8	39,4		40,5	
-reziduu	3±19	%	8,14		8,3		7,5	
Na ⁺	140±7	μmol/l	141,0	3,38	141,0	3,6	141,0	25
K ⁺	4±5	μmol/l	3,28	0,46	3,55	0,4	3,30	0,7
Ca ⁺⁺	2,4±0,2	μmol/l	2,16	0,36	2,15	0,4	2,20	0,2
Mg ⁺⁺	0,9±0,1	μmol/l	0,864	0,18	0,88	0,2	0,80	0,1

D.S.=deviația standard; C.I.=complexe imune (circulante); C₃=fracția C₃ a complementului; U PEG=unități propilen-etil-glicol.

Bibliografie

1. *Cotran R.S., Munro J.M.*: Pathogenesis of Atherosclerosis. Recent Concepts. Ed. S.M. Grundy, A.G. Bearn, Hanley & Belfus, Philadelphia, 1988, 5-23;
2. *Dudea C. et al.*: Caracteristicile modificărilor lipidice în cardiopatia ischemică, în vederea comparației cu modificările inflamatoare vasculare. Sesiunea Științifică Anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tg.-Mureș, 1989, vol. XV, 45;
3. *Dudea C.*: Stadiul actual al concepțiilor despre aterogeneză. Rev. med. 1989, 2, 201;
4. *Hajjar D.P. et al.*: Virus-induced Atherosclerosis (Herpes Infection) A.J.P. 1986, 122, 62;
5. *Hansson G.K., Bondjers G.*: Endothelial Dysfunction and Injury in Atherosclerosis. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 11;
6. *Haynes D., Gershwin E.M.*: Vasculitis, in: *Wick G., Schwartz S., Förster O., Peterlick M.* (Ed), G. Fischer, Jena 1993, 422;
7. *Lau D.C.W.*: Atherosclerosis and Diabetes Mellitus., C.M.A.J. 1989, 140, 1446;
8. *Lopes-Virella, M.F., Virella G.*: Immunological and Microbiological Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Clin. Immun. and Immunopathology, 1985, 37, 377;
9. *Módy E. et al.*: Prezența unor indicatori de modificări imunologice în cardiopatia ischemică; Sesiunea Științifică Anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tg.-Mureș, 1989, vol. XV, 47;
10. *Nawroth P., Kiesel W., Stern D.*: The Role of Endothelium in the Homeostatic Balance of Haemostasis. Clinics in Haematology, 1985, 14, 531;
11. *Niculescu F., Rus H.G., Vlaicu R.*: Activation of the Human Terminal Complement Pathway in Atherosclerosis. Clin. Immun. Immunopathology, 1987, 45, 147;
12. *Nilsson J.*: Smooth Muscle Cells in the Atherosclerotic Process. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 25;
13. *Patsch J.R.*: Atherosclerose. Pathophysiologie des Stoffwechsels der Plasmalipoproteine. in: *Wick G., Schwartz S., Förster O., Peterlick M.* (Ed), G. Fischer, Jena 1993, 442;
14. *Ross R.*: Growth Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 33;
15. *Scheiffarth F., Baenkler H.W.*: Klinische Immunologie, 2. Aufl. G Fischer, Jena 1992, 360;
16. *Schwartz C.J. et al.*: Monocyte Macrophage Participation in Atherogenesis: Inflammatory Components of Pathogenesis. Seminars in Thrombosis and Haemostasis, 1986, 12, 79;

17. *Termijtelen A.*: Überprüfung der immunologische Reaktionsfähigkeit, in: *De Van den Twell J.G.* (Ed) Das menschliche Abwehrsystem. Spectrum der Wissenschaft, Heidelberg, 1992, 83;

18. *Thilo-Körner D.S.S.*: Interaktionen zwischen Gefäßwandendothel und dem Gerinnungs- und Fibrinolyse-system. Med. Welt, 1987, 38, 443;

19. *Ylä-Harttula S.*: Development of Atherosclerotic Plaques. Acta Med. Scand. 1986, Suppl 701, 7.

VASCULAR INFLAMMATORY PROCESSES IN ISCHAEMIC CARDIOPATHY AND DIABETES MELLITUS

C. Dudea, E. Mody, Ligia Bancu, Simona Băga, Gina Suciu, Smaranda Demian, Corina Ureche, R. Macavei

Lately it has been thought that the inflammatory and even immunological processes in the arterial wall have an important role in the complex process of atherogenesis. Thus, we have studied 122 cases of ischaemic cardiopathy (IC) and 25 cases of IC associated with non-insulinodependent diabetes mellitus (DM), which underwent a series of laboratory tests that can show the existence of an inflammatory process.

It has been found that in all the cases studied almost all the tests showed modifications of a type encountered in other apparent inflammatory processes. So it is possible to deduce that the inflammatory processes have a role not only in starting the process of atherogenesis, but they also have a further permanent practical action, contributing to the formation of atheromatous platelets and to their complications. The modifications of the tests indicating inflammation generally are more obvious in DM cases, in which both the effects of atherosclerosis and those of diabetic angiopathy are present. Hence the practical necessity of detecting as early as possible, just in preclinical stages, the presence of DM in order to complete adequately the prophylactic measures for atherosclerosis in general, including for IC.

Sosit la redacție: 17 noiembrie 1993

LITOTRIȚIA EXTRACORPOREALĂ ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI RENO-URETERALE; INDICAȚII ȘI PRINCIPII TERAPEUTICE (ESWL)

D. Nicolescu, V. Oșan, Carmen Simion, R. Boja

Clinica de Urologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Lucrarea de față își propune să studieze indicațiile și principiile terapeutice ale ESWL, cea mai neinvazivă metodă de tratament a litiazei

reno-ureterale. Tehnica, dezvoltată în Germania, este aplicată pe scară largă în toată lumea din 1980.

Principiile de acțiune a diferitelor litotritoare sunt: electrohidraulic, electromagnetic și piezoelectric.

Material și metodă

Clinica noastră este dotată din anul 1991 cu un aparat Siemens-Lithostar, un litotritor de generația a II-a, cu contact direct între capul de tratament și tegument. Aparatul se bazează pe efectul electromagnetic, având sistem radiologic de localizare și focalizare biplană a calculilor.

În componența aparatului intră:

- o masă de tratament multifuncțională - care permite focalizarea rapidă a calculului, cu ajutorul unui calculator;
- 2 capuri de tratament - generatoare de unde de mare energie, care se propagă prin mediile cu reflecție scăzută (țesuturi, apă) cu pierderi reduse de energie. Când undele de șoc întâlnesc un mediu cu densitate crescută (ex. calculul), se eliberează energie mecanică, determinând dezintegrarea calculului.
- un modul de monitorizare EKG și respiratorie;
- 2 surse de raze X pentru focalizarea în 2 incidențe, cu 2 amplificatoare de imagine conectate la 2 monitoare TV;
- unitate de memorizare a imaginii.

Toate aceste componente sunt coordonate de la un pupitru de comandă.

Preoperator este necesar un examen clinic și paraclinic atent, la fel ca înainte oricărei intervenții chirurgicale, existând anumite riscuri și complicații. O condiție esențială pentru ca ESWL să poată fi efectuată și să fie eficientă este de a avea cale liberă pentru eliminarea fragmentelor de calcul. De aceea este absolut necesară urografia intravenoasă, pentru a putea aprecia starea morfofuncțională a aparatului urinar.

În perioada I X 1991-I III 1993 am tratat 512 bolnavi efectuând un număr de 638 ședințe de litotritie extracorporeală (media=1,25 ședințe/bolnav), 125 tratamente fiind aplicate ambulator.

Din cei 512 bolnavi, 348 au prezentat litiază renală (67,9%), efectuând 425 ședințe (media=1,2 ședințe/bolnav). 164 bolnavi au fost cu litiază ureterală (32,1%) pentru care s-au practicat 213 ședințe de ESWL (media 1,3 ședințe/bolnav) (Tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1
ESWL - Localizarea calculilor (N=512)

Localizarea calculului	Nr.bolnavi	%	Nr. ședințe	Nr.mediu/sed./bolnav
Rinichi	348	67,9	425	1,2
Ureter	164	32,1	213	1,3
Total:	512	100,0	638	1,25

Litotriția extracorporeală nu necesită efectuarea unei anestezii. O analgezie i.v. ușoară este suficientă, în unele cazuri fiind efectuată fără nici un fel de anestezie (în funcție de pragul de sensibilitate dureroasă a pacientului).

Anestezia peridurală s-a practicat numai în cazul asocierii cu alte manevre terapeutice auxiliare (sondă autostatică, sondă ureterală, sondă Zeiss, nefrostomie percutanată).

Aceste manevre auxiliare au fost folosite la 72 bolnavi (14%). Ele au fost aplicate în cazul calculilor renali voluminoși (peste 2 cm), litiază renală multiplă, calculi obstructivi cu ureterohidronefroză secundară infectată (Tabelul nr.2).

La 12 bolnavi (2,34%) ESWL a fost complementară nefrolitotomiei percutanate efectuată pentru calculi coraliformi sau litiază multiplă (Tabelul nr.2).

Tabelul nr. 2
Manevre auxiliare ESWL (N=512)

Manevre	Nr. bolnavi	%
Sondă autostatică	34	6,64
Sondă ureterală	12	2,32
Nefrostomie percutanată	12	2,34
Sondă Zeiss	2	0,4
N.L.P.	12	2,30
Total:	72	14,00

Complicațiile apărute au fost minime: mici leziuni tegumentare la locul de aplicare a capului de tratament, hematurie tranzitorie, colici legate de eliminarea fragmentelor de calcul, febră (peste 38°C).

O complicație relativ frecventă este "steinstrasse" apărută la 69 bolnavi (13,47%). În marea majoritate a cazurilor a fost asimptomatică, cu eliminarea spontană a fragmentelor de calcul.

Cea mai serioasă complicație, hematomul renal sau perirenal a apărut la 4 bolnavi (0,7%), în toate cele 4 cazuri tratamentul fiind aplicat pe rinichi patologic (rinichi operat sau cu hidronefroză importantă).

La 5 bolnavi (0,8%) au fost necesare intervenții minim agresive (endoscopice sau N.P.) pentru rezolvarea complicațiilor: steinstrasse cu dureri și febră, fragment restant obstructiv la 1 lună după ESWL. La 1 din cei 4 bolnavi cu hematom perirenal a fost necesară incizia și drenajul unui urobematom infectat. Restul bolnavilor cu hematom sunt ținuti în observație (TA, ecografie) (Tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3
Tratamentul complicațiilor ESWL (N=512)

Complicația	Tip intervenție	Nr. bolnavi
Steinstrasse simptomatic	-ESWL	2
	-N.P.	2
	-Sondă autostatică	1
Fragment restant obstructiv	-Meatotomie	1
	-Sondă Zeiss	1
Urohematom infectat	-Incizie, drenaj	1

În 10 cazuri (1,9%) litotriția extracorporeală a fost inefficientă. În toate cazurile a fost vorba de calculi ureterali pelvini, voluminoși, duri, nidați în ureter, cu fenomene de periureterită, fiind rezolvați fie chirurgical deschis, fie prin metode endoscopice (Tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4
ESWL eșuat - rezolvare terapeutică (N=512)

Tip intervenție	Nr. bolnavi	%
-Ureterolitomie	4	0,78
-Sondă Zeiss	2	0,39
-NLP+URSA	2	0,39
-NLP	2	0,39
Total:	10	1,9

Discuții

În principiu, ESWL, ca monoterapie sau asociată cu alte tehnici minim agresive, poate fi utilizată în tratamentul oricărui tip de litiază reno-ureterală.

Indicația terapeutică trebuie judicios stabilită, în funcție de numărul, mărimea, localizarea, compoziția chimică a calculilor, starea morfofuncțională a aparatului urinar, eventuale afecțiuni asociate (2).

Calculii coraliformi pot fi prelucrați prin repetate ședințe de litotriție extracorporeală, folosind o sondă ureterală autostatică pentru a ajuta la eliminarea fragmentelor de calculi și a asigura evacuarea urinei (3,4). Este de preferat însă rezolvarea calculilor coraliformi prin NLP (eventual operație deschisă) urmată de prelucrarea fragmentelor restante prin ESWL, sub protecția NP de derivație (5, 6, 7). Pentru calculii mai mari de 2 cm este indicată montarea în prealabil a unei sonde ureterale autostatice pentru a preveni una dintre complicațiile ESWL și anume steinstrasse: înnisiparea ureterului cu fragmente de calcul rezultate după dezintegrare (7, 8, 9).

Calculii sub 2 cm diametru pot fi prelucrați prin ESWL fără alte măsuri terapeutice auxiliare (10, 11).

Având în vedere sistemul radiologic de focalizare al aparatului nostru, calculii pot fi prelucrați indiferent de localizare: atât calculii renali cât și cei ureterali. O situație deosebită o constituie calculii ureterali iliaci din cauza suprapunerii imaginii lor radioopace pe structurile osoase ale micului bazin. Acest inconvenient poate fi rezolvat prin așezarea bolnavului în poziție ventrală, eventual așa-numita poziție "over-cross". Aceeași poziționare este folosită și în cazul calculilor ureterali pelvini (11).

Compoziția chimică a calculilor este un alt factor care influențează indicația terapeutică. Fără o analiză chimică prealabilă, compoziția chimică nu poate fi cunoscută exact. Ea însă poate fi dedusă în funcție de aspectul radiologic al calculilor.

Calculii cistinici și cei de oxalat de calciu monohidrat sunt calculi duri, ESWL fiind mai dificilă și necesitând mai multe ședințe de tratament. Calculii de oxalat de calciu dihidrat, calculii fosfatici, pot fi rezolvați cu succes prin ESWL (1).

Pentru a focaliza calculul acesta trebuie să fie radioopac. Totuși, se pot prelucra și calculii radiotransparenți (acid uric) prin injectarea de substanță de contrast în sistemul pielocaliceal (fie prin UTV, fie prin NP sau PUD), urmând a prelucra zona lacunară dată de calcul.

În cazul litiazei reno-ureterale se prelucrează inițial calculul ureteral, pentru eliberarea căii urinare, iar în litiaza renală multiplă se începe cu calculul obstructiv. În litiaza bilaterală, abia după obținerea stării de "free-stone" la rinichiul/ureterul tratat, se trece la abordul celui alt rinichi/ureter.

În funcție de mărimea, numărul, duritatea calculilor, ESWL se poate repeta de mai multe ori, la 2-3 zile interval.

Numărul de impulsuri și energia acestora în cursul tratamentului sunt dictate de localizarea și duritatea calculului, precum și de starea morfofuncțională a rinichilor. Pentru a preveni eventualele complicații, în cazul unui rinichi operat anterior sau cu index parenchimos diminuat (prin hidronefroză importantă, sau rinichi mic pielonefritic) energia folosită trebuie să fie mică, la nevoie repetând tratamentul.

În cazul în care urina nu este infectată este suficient tratamentul cu antispastice și antiinflamatoare. În cazul în care urocultura este pozitivă, se instituie tratament cu antibiotice (în funcție de antibiogramă) cu 12-24 ore înainte de tratament, continuat și postoperator. Conform experienței noastre și a datelor din literatura medicală, în cazul unei ureterohidronefroze infectate, cu stare febrilă, este oportună efectuarea unui NP derivație, urmată de ESWL în timpul II.

Ca orice altă intervenție ESWL are și contraindicații. Una dintre ele o constituie tulburările de coagulare, care necesită un tratament adecvat

prealabil. De asemenea ESWL este contraindicată în cazul anevrismului de aortă, la femeile însărcinate, în cazul unor deformări ale scheletului care împiedică poziționarea bolnavului, precum și hiperponderabilitatea (peste 150 kg) (1).

O atenție specială trebuie acordată bolnavilor cu afecțiuni cardiace (HTA, tulburări de ritm). În acest caz bolnavul este monitorizat în timpul tratamentului, impulsurile fiind aplicate sincron cu EKG sau respirația. Monitorizarea EKG și un atent consult cardiologic prealabil este necesar și în cazul bolnavilor cu pace-maker (13).

Complicațiile apărute după ESWL sunt în general minore. Pot apărea colici legate de eliminarea fragmentelor de calculi, leziuni tegumentare la locul de plicare a capului de tratament, hematurie minimă care cedează după 24 ore, febră la bolnavii cu urină infectată (1).

În cazul calculilor mari poate să apară "steinstrasse" prin aglomerarea fragmentelor rezultate prin dezintegrare în ureterul pelvin. În general este asimptomatic, fragmentele eliminându-se spontan. În caz contrar, se poate efectua ESWL pe fragmentul "pilot" sau diferite manevre endoscopice: ureteroscopie, sondă ureterală, meatotomie, N.P.

În cazul rinichiului patologic sau a neadaptării energiei și a numărului de impulsuri la condițiile concrete existente poate să apară o complicație mai serioasă și anume hematomul renal sau perirenal.

Concluzii

Metoda de elecție în tratamentul modern al litiazei renoureterale este litotriția extracorporeală. Ea este cea mai neinvazivă metodă terapeutică, ocupând un loc tot mai important în tratamentul acestei afecțiuni.

Experiența noastră în acest domeniu impune o conduită de tratament diferențiată.

Litiaza voluminoasă, coraliformă și multiplă se rezolvă percutanat, eventual în asociere cu ESWL.

Manevrele asociate litotriției extracorporeale (sonda autostatică), sonda ureterală, sonda Zeiss, N.P.) se impun pentru prevenirea complicațiilor (steinstrasse, infecție urinară) și pentru asigurarea drenajului căilor urinare superioare.

Calculii renali unici (sub 2 cm), sau multipli mici, litiaza ureterală se pretează la ESWL ca monoterapie.

Această conduită este impusă de experiența în curs de acumulare precum și de condiții financiare.

ESWL este o metodă eficientă, repetabilă, cu durată redusă de spitalizare a bolnavilor. În anumite condiții (calculi mici, fără complicații) tratamentul se poate efectua în siguranță și ambulator.

ESWL nu impune efectuarea unei anestezii, o analgezie i.v. fiind suficientă. Anestezia este indicată la copii și în cazul manevrelor asociate.

În mod curent, complicațiile apărute sunt minime: leziuni tegumentare, colici, hematurie tranzitorie, febră. Complicațiile mai importante, însă puțin frecvente, sunt: steinstrasse simptomatic, urohematomul perirenal.

Cu toate avantajele pe care le prezintă, un inconvenient important pentru noi este prețul de cost ridicat (pentru întreținerea aparatului).

Bibliografie

1. *Tanagho E.A., McAninch J.W.*: Smith's General Urology. Appleton. Los Angeles, 1992, 299-308;
2. *Tiseline H.G. et al.*: Classification of Patients Subjects to Extracorporeal Shock wave Lithotripsy. J.Urol.Nephrol. 1988, 22, 65-70;
3. *Miller K. et al.*: ESWL Monotherapy for Large Stones and Staghorn Calculi. Urol.Int. 1990, 45, 95-98;
4. *Vandeursen H., Baert L.*: ESWL Monotherapy for Staghorn Stones with the Second Generation Lithotripsy. J. of Urol. 1990, 113, 252-256;
5. *Karlsen S., Gjolberg T.*: Branched Renal Calculi Trated by Percutaneous Nephrolithotomy and Extracorporeal Shock Waves-Urol. Nephrol. 1989, 23, 201-205;
6. *Schulze H. et al.*: Critical Evaluation of Treatment of Staghorn Calculi by Percutaneous Nephrolithotomy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. J. of Urol. 1989, 141, 822-825;
7. *Pryor J.L., Jenkins A.*: Use of Double-Pigtail Stents in Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. The J. of Urol. 1989, 143, 475-478;
8. *Gleeson M.J., Griffith D.P.*: Extracorporeal Shockwave Monotherapy for Large Renal Calculi. Br.J. of Urol. 1989, 64, 329-332;
9. *Fine H., Gordon R.L., Lebensart P.*: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Stents: Fluoroscopic Observations and a Hypothesis on the Mechanisms of Stent Function. Urol.Radiol. 1989, 11, 37-41;
10. *Rigatti P., Montorsi F., Guarzoni G.*: ESWL: First choice therapy for ureteral stones. Urol. Nephrol. 1989, 23, 67-69;
11. *Rodrigues M., Caserta Lemos G., Claro J.F.A.*: In situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. J. of Urol. 1990, 144, 253-254;
12. *Charlton M. et al.*: Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. Br.J. of Urol. 1989, 64, 329-332;
13. *Drach G.W., Weber C., Donovan J.M.*: Treatment of pace maker patients with extracorporeal shock wave lithotripsy: experience from 2 continents. J. of Urol. 1990, 23, 170-177.

EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY TREATMENT OF URINARY STONES: INDICATIONS AND THERAPEUTIC PRINCIPLES

D.Nicolescu, V.Oșan, Carmen Simion, R.Boja

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) has revolutionized the treatment of urinary stones. It is the less invasive therapeutic method. ESWL can be used alone (as monotherapy) or in association with other minimum aggressive operations (percutaneous or endoscopies).

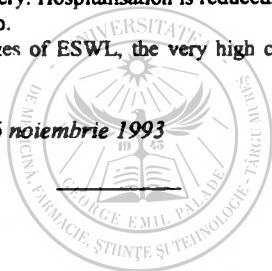
The technique, developed in Germany, is used all over the world since 1980. Our clinic has, since 1991, a lithotripter Lithostar-Siemens - a second generation lithotripter using X-ray imaging for stone localisation. The shock waves are produced by an electromagnetic generator.

We try to present, according to our experience (more than 600 treatments to 500 patients), the indications of this technique, the therapeutic principles depending on the number, location, size, clinical composition of the stones and on the upper tract anatomy. We also study the incidents and complications that can occur.

Because ESWL is a less invasive treatment, the risks are not so important as in open or percutaneous surgery. Hospitalisation is reduced, and the treatment can be performed to out-patients, too.

With all the advantages of ESWL, the very high cost price is an important inconvenience for us.

Sosit la redacție: 16 noiembrie 1993



PARTICULARITĂȚI ANATOMO-PATOLOGICE ȘI CHIRURGICALE ALE TUMORILOR RETROPERITONEALE OBSERVAȚII PE 25 CAZURI

T.Georgescu, G.Simu, A.Boțianu, C.Crăciun, A.Hintea, F.Gomotirceanu, Anca Roșca, C.G.Simu, A.Dobre, A.Mureșan, D.Cosma, C.C.Crăciun*

Clinica Chirurgică nr.2

**Disciplina de morfolopatologie*

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Spațiul retroperitoneal apare ca regiunea lomboiliacă limitată anterior de peritoneu, posterior de peretele posterior al abdomenului, superior de diafragm, interior de baza sacului și creasta iliacă, iar lateral de marginile laterale ale mușchilor pătrați lombari. El conține, într-o masă de țesut celular lax, o serie de organe cum sunt glandele suprarenale, rinichii și ureterele, aorta cu ramurile sale, vena cavă cu afluenții săi și numeroși noduli limfatici

(14). În acest spațiu pot să apară cele mai variate tumori, primare sau secundare, prezentând particularitatea că pot crește silențios înainte de a produce semne clinice vagi sau tardive. Prezența lor se manifestă în special prin deplasarea organelor învecinate, mai târziu prin producerea de fenomene de compresie și obstrucție (4, 5, 6, 7, 12).

Mult timp diagnosticul acestor tumori s-a bazat pe examenul radiologic ameliorat prin tranzit baritat digestiv, pielograme retrograde intravenoase, arteriografie selectivă sau cavografie inferioară. În ultimul timp, acest diagnostic a fost mult sensibilizat prin metode de ultrasonografie, tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară.

Pe lângă marea varietate a tumorilor întâlnite în acest spațiu, datele din literatura medicală insistă și asupra faptului că cele mai multe sunt tumori renale sau limfoame maligne, după cum sunt de acord că tumorile renale și cele de glandă suprarenală, prin particularitățile lor anatomo-clinice, ar trebui excluse dintre tumorile propriu-zise ale spațiului retroperitoneal (8, 9). Astfel delimitate, ele apar ca tumori rare, constituind după observațiile lui *Pack* și *Tabah* (13) doar 0,08% din 30000 tumori studiate de acești specialiști.

Material și metoda

În cazuistica Clinicii Chirurgicale nr.2 din Târgu-Mureș, în cursul a 22000 intervenții chirurgicale au fost întâlnite 20 astfel de tumori, la care se adaugă încă 5 tumori originare din afara spațiului retroperitoneal în cazul cărora, însă, extensia invaziei în spațiul respectiv a ridicat probleme identice sau foarte similare în ce privește diagnosticul și conduita chirurgicală, celor întâlnite în cazul tumorilor retroperitoneale primitive. Diagnosticul microscopic a fost stabilit pe preparate colorate cu hematoxilină-eozină și tricrom van Gieson, executate din piesele de exereză sau din fragmente recoltate în timpul intervenției. În unele cazuri s-au executat și colorații complementare, în special Brachet-Kurnick cu verde metil - pironină pentru acizi nucleici, Mac Manus PAS pentru mucopolizaharide neutre, albastru alcian Hale pentru mucine acide, impregnație argentică Gömöri pentru fibre reticulare. Într-un număr important de cazuri s-a stabilit un diagnostic exact sau de probabilitate intraoperator, pe preparate secționate prin congelare și colorate cu albastru de toluidină. Clasificarea leziunilor tumorale s-a efectuat în funcție de recomandările lui *Rosai* (14).

Rezultate

În funcție de aceste recomandări, cazurile studiate se repartizează în modul următor:

Limfoame maligne:	
Limfoame maligne nehodgkiniene	3
Limfoame Hodgkin	1
Tumori de țesuturi moi:	
Benigne:	
Lipoame	1
Maligne:	
Liposarcoame	3
Fibrosarcoame	2
Hemangiopericitom malign	1
Histiocitom malign	1
Tumori cu celule germinale:	
Seminom	1
Alte tumori sau leziuni cu aspect tumoral:	
Chisturi retroperitoneale	3
Feocromocite extrasuprarenale	3
Neuroblastom	1
Tumori cu origine extra-retroperitoneală dar cu invazie predilect retroperitoneală.	5

Discuții

Incidența diferitelor tipuri de leziuni tumorale retroperitoneale coincide în general cu datele din literatura de specialitate, existând însă unele diferențe.

În primul rând se confirmă *liposarcomul* ca cea mai frecventă tumoră malignă de spațiu retroperitoneal, în categoria tumorilor de țesut moale. El ridică, în momentul diagnosticului, datorită extensiunii sale, probleme deosebite în ce privește realizarea unei exereze radicale. Din această cauză, prognosticul tumorii este mai sumbru decât în cazul liposarcoamelor periferice: supraviețuire la 5 ani de numai 39% în comparație cu 71% după observațiile lui *Enzinger și Winslow* (3). Trebuie de asemenea atrasă atenția asupra importanței unui examen microscopic insistent pentru a nu confunda tumoră cu alte forme de sarcom polimorf. Față de corespondentul său malign, *lipomul* apare mai rar, un singur caz în observațiile noastre. Numeroase secțiuni trebuie executate și în această situație pentru a exclude diagnosticul de liposarcom diferențiat.

Situarea pe locul al doilea, ca frecvență, a *fibrosarcoamelor* mai rar întâlnite în spațiul retroperitoneal, în conformitate cu datele din literatura de specialitate, ar putea fi tocmai urmarea unui diagnostic stabilit pe un material redus, recoltat intraoperator, care n-a permis recunoașterea naturii adipoase a tumorii respective. S-au mai întâlnit de asemenea câte un

hemangiopericitom malign și un *histiocitom malign*, ambele cunoscute ca apariții comune în spațiul respectiv, histiocitoamele chiar situându-se pe locul al doilea ca frecvență printre tumorile retroperitoneale de țesuturi moi.

În ce privește *limfoamele maligne*, cele 4 cazuri confirmă părerea generală că ele sunt comune în spațiul retroperitoneal, în special formele ne Hodgkiniene (3 cazuri), mai rar limfomul Hodgkin (1). Față de tumorile de țesuturi moi sau de alte tumori retroperitoneale, limfoamele prezintă unele particularități anatomico-patologice care permit nu rar un diagnostic corect preoperator, care trebuie însă totdeauna confirmat prin recoltare de material biptic și examen microscopic consecutiv.

Între tumorile cu celule germinale, literatura de specialitate semnalează apariția de teratoame mature și imature, dar și de carcinoame embrionare, inclusiv de tip infantil (tumoare de sac vitelin) la copii, în timp ce la adulți pe primul loc este semnalat seminomul, înainte de carcinom embrionar, teratocarcinom, teratoame mature sau imature și carcinosarcom (2). Cazul studiat este al unui *seminom* apărut pe un testicul ectopic.

Ultima categorie de leziuni retroperitoneale primitive include alte tumori sau leziuni cu aspect tumoral. În această categorie, pe primul loc sunt menționate tumorile nervoase (neuroblastom, ganglioneuroblastom, neurinom); s-a întâlnit de fapt un *neuroblastom*, probabil de origine simpatică. Au fost îndepărtate de asemenea 3 *feocromocitoame* extrasuprarenaliene, confirmând posibilitatea apariției acestor tumori în afara glandei în cel puțin 10% din cazuri (10). S-a executat și exereza a 3 *structuri chistice*, al căror aspect microscopic demonstrează originea lor mezotelială sau mezonefroidă (11).

În sfârșit, în 5 cazuri, extensia cu predilecție retroperitoneală a unor tumori maligne a ridicat aceleași probleme de conduită chirurgicală ca în cazul tumorilor retroperitoneale primitive. Situația s-a întâlnit în special în cazul unor tumori renale (2 cazuri de carcinoame cu celule renale) dar și a unui carcinom intestinal și a unui ovarian; într-un caz tumoarea retroperitoneală prezenta structura microscopică a unui carcinom epidermoid.

Cazurile studiate confirmă existența unui număr mare de varietăți tumorale, în special maligne, plecând din spațiul retroperitoneal. Diagnosticul microscopic exact, când este posibil intraoperator, este o condiție esențială pentru o conduită chirurgicală corectă, ca și pentru tratamentul postoperator.

În baza diagnosticului histopatologic s-a efectuat în aproape toate cazurile un tratament complex, chirurgical, cobaltoterapie și citostatice. Tumorile menționate au fost în general de mari dimensiuni, invazive și cu o evidentă tendință la recidivă. Interesând adulți între 31 și 79 ani, au prezentat predilecție pentru sexul feminin (15 femei și 10 bărbați), ca și pentru etajul supravezical și partea stângă a abdomenului. Tumorile sarcomatoase invazive, uneori inextirpabile datorită expansiunii în

structurile vecine, au prezentat deosebite dificultăți în îndepărtarea lor. S-au efectuat 6 rezecții complexe (incluzând unul sau două organe invadate sau structuri vecine), 6 extirpări ale tumorii și a organului învecinat, 7 operații limitate sau paleative (hepatogastrotomie într-un caz de icter mecanic prin metastaze în hilul hepatic, extirpări de limfonoduli hipertrofiați sau alte intervenții paleative asociate cu recoltare de biopsie); în 6 cazuri inoperabile s-au efectuat laparotomii exploratoare cu recoltare de biopsie.

S-au înregistrat 4 decese postoperatorii imediate și 6 recidive tumorale; în cazul recidivei unui liposarcom s-a procedat și la extirparea recidivei.

Concluzii

1. Tumorile retroperitoneale primitive sunt rare dar variate ca structură histologică.

2. Cele mai frecvente sunt tumorile sarcomatoase al căror tratament chirurgical se reduce uneori la operații limitate pentru decomprimare.

3. Tratamentul acestor tumori este complex, chirurgical, cobaltoterapie, citostatice.

4. Potențialul de recidivă al acestor tumori recomandă o exereză cât mai largă a lor.

5. În cazuistica studiată, tumorile retroperitoneale au fost întâlnite mai frecvent la femei, între 31 și 79 ani, mai des între 50 și 75 ani, în general situate în etajul supravezical și mai des în partea stângă.

Bibliografie

1. Berceanu S.: Hematologie clinică. Editura Medicală, București, 1977, 654-667;

2. Buiskirk S.J. et al.: Primary retroperitoneal seminoma. Cancer, 1982, 49, 1934-1936;

3. Enzinger F.M., Winslow D.J.: Liposarcoma. A study of 103 cases. Virchow Arch. (Path. Anat.), 1962, 335, 367-388;

4. Burghel T.: Patologie chirurgicală, vol. VI, Editura Medicală, București, 1972, 889-901;

5. Danicico I. et al.: Contribuții anatomo-clinice asupra tumorilor retroperitoneale. Chirurgia, 1964, 13, 533-542;

6. Georgescu T., Simu G., Boțianu A.: Necesitatea unor operații complexe în tumorile retroperitoneale. Sesiunea Științifică a Cadrelor Didactice U.M.F. Târgu-Mureș, 12-13 decembrie 1991;

7. *Georgescu T. et al.*: Tumori retroperitoneale maligne în cazuistica Clinicii Chirurgicale nr.2 Târgu-Mureș (Rezumat). Al XVII-lea Congres Național de Chirurgie. Iași, 23-25 mai 1993, 178;

8. *Gill W., Carter D.C., Durie B.*: Retroperitoneal tumors. A review of 134 cases. J. R. Coll. Surg. Endinb. 1970, 15, 213-221;

9. *Jacobsen S., Juul-Jorgensen S.*: Primary retroperitoneal tumors. A review of 26 cases. Acta Chir. Scand. 1974, 140, 498-500;

10. *Kryger-Beggesen N., Kjaergaard J., Sehested M.*: Nonchromafin paraganglioma of the retroperitoneum. J. Urol. 1985, 134, 536-538;

11. *Kurtz R.J. et al.*: Mesenteric and retroperitoneal cysts. Arch. Surg. 1986, 203, 109-112;

12. *Moore S.V., Aldrete J.S.*: Primary retroperitoneal sarcomas: the role of surgical treatment. Am. J. Surg. 1981, 142, 358-361;

13. *Pack și Tabah* citați de Sedlacec D., Proca E., Popa C.: Tumorile retroperitoneale primitive. Editura Medicală, București, 1986;

14. *Rosai J.*: Ackerman's Surgical Pathology. Ed. VII, Mosby, St. Louis, 1988, 1635-1664.

PATHOLOGICAL AND SURGICAL PECULIARITIES OF THE RETROPERITONEAL TUMORS. OBSERVATIONS ON 25 CASES

T. Georgescu, G. Simu, A. Boțianu, C. Crăciun, A. Hîntea, F. Gomotirceanu, Anca Roșca, C.G. Simu, A. Dobre, A. Mureșan, D. Cosma, C.C. Crăciun

25 tumors with prevalent extension in the retroperitoneal space. 20 originating from this space, 5 with other origin but invading especially this space. have been studied. The patients' age has been between 31 and 79 years, with female predominance (15/10) and rather supramesocolic and left side. Most tumors have been malignant (7 sarcomas, 4 lymphomas, 1 seminoma, 1 neuroblastoma, 5 carcinomatous metastases).

Concerning the tumor extension, 6 complex resections (including 1-2 adjacent organs), 6 tumor and adjacent organ erradications, 7 limited or palliative operations have been performed; in 6 extensive inoperable cases, the laparoscopy has been limited to biopsy collection. 4 early postoperative deceases and 6 recurrences have been recorded.

Sosit la redacție: 22 noiembrie 1993

OBSERVAȚII CLINICE PE MARGINEA UNUI FOCAR DE TRICHINELOZĂ DIN MUNICIPIUL TÂRGU-MUREȘ

Carmen Chiriac, Rodica Pascu, Rodica Urcan, Brindușa Tilea,
Éva Kiss, Adriana Achim

Clinica de Boli Infecțioase nr.1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Trichineloză, boală parazitară cu răspândire universală, accidentală la om, a cunoscut în ultimii ani o recrudescență, semnalându-se în Europa numeroase epidemii care s-au derulat în principal în zonele urbane.

În România s-au descris focare de trichineloză cu caracter familial, remarcându-se chiar o incidență sezonieră, boala fiind mai frecventă în sezonul rece, când în tot mai multe gospodării se fac sacrificări de porci și carnea rezultată nu este controlată trichineloscopic.

Am studiat clinic și prin examene de laborator 19 cazuri provenind dintr-un focar epidemic de trichineloză, internate în perioada ianuarie-februarie 1993 la Clinica de Boli Infecțioase nr.1 din Târgu-Mureș.

Rezultate și discuții

1. Focarul epidemic studiat a cuprins 19 bolnavi, 7 bărbați și 12 femei, de vârste diferite cu extreme între 2,8 ani și 79 ani.

Preponderența sexului feminin am motivat-o prin aportul femeilor în procesul culinar și tendința acestora de a consuma (gusta) carne crudă.

2. Simptomatologia clinică a fost dominată de prezența mialgiilor, toți bolnavii acuzau mialgii de intensitate variabilă până la impotență funcțională, mai accentuate la nivelul musculaturii flexoare a membrilor.

La majoritatea bolnavilor mialgiile au fost acompaniate de febră: subfebrilități (când cantitatea de aliment infestat ingerată a fost mai mică), hiperpirexie când prânzul infestant a fost mai bogat și repetat.

Boala a debutat insidios la cele mai multe cazuri, debutul brusc fiind relatat numai de 6 bolnavi (membrii aceleiași familii) însoțit de tulburări de tranzit intestinal: diaree, colici abdominale, tulburări dispeptice.

Tabloul clinic a fost polimorf, pe lângă sindromul infecțios și acuze digestive s-au asociat și semne de afectare cardiacă, renală, pulmonară sau manifestări neuropsihice: somnolență, apatie

3. Am constatat că cea mai frecventă asociere a simptomelor clinice și de altfel evocatoare pentru diagnostic, a fost cea a febrei cu mialgiile și edemele faciale.

A doua asociere a simptomelor clinice, ca frecvență, s-a realizat între febră, edeme faciale și colici abdominale.

La o parte dintre bolnavi la triada simptomatologică de bază s-au asociat și semne de afectare cardiacă, pulmonară.

4. Supravegherea clinică a bolnavilor din focarul de trichineloză a fost completată și cu investigații de laborator.

S-a constatat prevalența leucocitozei și a hipereozinofiliei (valori peste 50%) a creșterii importante a lactat de hidrogenazei, modificări ale proteinogramei, hipoalbuminemie și hiper alfa₂ globulinemie.

Examenul trichineloscopic al cărnii de porc consumate, relevă infestația masivă cu *Trichinella spiralis*.

5. Formele clinice de boală au fost ușoare la 8 bolnavi, severe la 4 bolnavi și medii la 7 bolnavi.

6. Se constată preponderența formelor severe de boală la sexul feminin la vârste mai înaintate și cu tare organice preexistente.

Formele clinice severe au prezentat afectare miocardică, asociată cu afectare renală, pulmonară și hepatică.

7. Formele clinice ușoare s-au corelat cu un interval mai lung dintre prânzul infestant și debutul clinic (16-30 zile) spre deosebire de formele severe care au debutat clinic după un interval mai scurt de la momentul infestației - 6 zile.

8. De asemenea am remarcat că evoluția și formele clinice de boală se corelează cu valoarea eozinofiliei.

Cazurile severe au prezentat eozinofilii de peste 50% spre deosebire de formele clinice ușoare care au evoluat în majoritate cu eozinofilii de până la 20%.

9. Formele clinice și complicațiile bolii au influențat net durata de spitalizare, care a fost prelungită la peste 16 zile în formele severe, comparativ cu formele medii la care durata spitalizării a fost cuprinsă între 8-15 zile, sau 7 zile în formele ușoare.

10. În final toți bolnavii au evoluat favorabil. Cei care au dezvoltat o formă ușoară de boală s-au vindecat. Ceilalți au fost externati ameliorați urmând a fi dispensarizați.

Menționăm că 2 dintre bolnavii care au evoluat sever s-au reinternat acuzând mialgii, prezentând subfebrilități, edeme ale membrilor inferioare și eozinofilie.

Din același focar, primul caz, o bolnavă în vârstă de 21 de ani cu colici abdominale, mialgii, edeme faciale și scaune modificate, negricioase, internată într-un alt serviciu clinic, a decedat, fără ca în perioada bolii să se stabilească diagnosticul de trichineloză; diagnostic anatomo-patologic: enterocolită ulcero-necrozantă.

Considerăm că absența sindromului febril, omiterea unui frotiu sangvin periferic și lipsa datelor epidemiologice în situația primului caz din

focar, a eșuat diagnosticul pozitiv și fără un tratament etiologic evoluția a fost fatală.

Tratamentul a costat din Mebendazol (Vermox) la 5 bolnavi sau Tiabendazol (Mintezol) la 14 bolnavi, timp de 5 zile, pe lângă cortizon, preparate de calciu, vitamine, administrate diferențiat ca durată, în funcție de evoluția clinică și asociate cu antibiotice, cardiotonice la bolnavii cu complicații cardiace și pulmonare.

Concluzii

1. Studiul acestui focar subliniază că trichineloză cunoaște în ultima perioadă o recrudescență îngrijorătoare, prin creșterea numărului de sacrificări de porcine în gospodării.

2. Boala evoluează cu un tablou clinic proteiform cu o largă diversitate, punând în dificultate diagnosticul diferențial.

3. Evoluția clinică, nu rareori, este grevată de complicații severe, pluriorganice, cu prelungirea duratei de spitalizare și prognostic rezervat.

4. Trichineloză poate fi combătută cu eficacitate printr-o bună organizare a măsurilor de control al sacrificării animalelor receptiv.

Bibliografie

1. Alvarez-Chacon R. et al.: Trichinosis en el niño. Informe de 8 cases. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1992, 49, 286-90;

2. Behrens-Baumann W., Freisalar G.: Retinochoroidopathie bei einem Patienten mit seropositive trichinosis. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1991, 199, 114-7;

3. Cobo J. et al.: Triquinosis. Estudio de un amplio brote en la Peninsula Iberica. An. Med. Interna (Spain), Sept. 1991, 8, 441-4;

4. Dick J. et al.: Epidemiologic and serologic definition of primary and secondary trichinosis in the Arctic. The J. Infect. Dis 1992, 165, 908-912;

5. Dupony Camet et al.: Trichines et trichinellose. Encycl. Med. Chir. (Paris) Maladies infectieuses, 517, 17-20, 7;

6. James B. et al.: A trichinosis outbreak among southeast Asian refugees. Am. J. Epidemiol. 1992, 135, 1404-10;

7. Landry S.M. et al.: Trichinosis: common source outbreak related to commercial pork. South. Med. J. 1992, 85, 428-9;

8. Laurichesse H. et al.: Epidemie de trichinose en Anvergue: une detresse respiratoire aigue révélatrice. La Presse Médicale, 1993, 22, 34-35;

9. Mc Auley J.B. et al.: Trichinosis surveillance, United-States, 1987-1990, MMWR CDC Surveill. Summ. 1991, 40, 35-42;

10. *Mc Auley J.B. et al.*: Trichinella infection in travelers. J. Infect. Dis. 1991, 164, 1013-16;
11. *Nitzulescu V., Gherman I.*: Parazitologie clinică. Editura Medicală București 1986, 523;
12. *Piette E.*: Revue generale des parasitoses d'interet mascillo-facial. Acta Stomatol. Belg. 1989, 86, 175-210;
13. *Santos Duran-Ortiz J. et al.*: Trichinosis with severe myopathic involvement mimicking polymyositis. Report of a family outbreak. J. Rheumatol. 1992, 19, 310-2;
14. *Serrano R. et al.*: Triquinosis nuevo brote epidemico por ingesta de ambutido de jabali. Enferm Infecc. Microbiol. Clin. Oct. 1989, 7, 428-31;
15. *Sukhdeo M.V.*: The relationship between intestinal location and fecundity in adult Trichinella spiralis. Int. J. Parasitol. 1991, 21, 855-8;
16. *Voiculescu M.Gh.*: Boli infecțioase. Editura Medicală București, 1990, 533;
17. *Vujisic B. et al.*: Cardiac trichinosis-echocardiographic study. Glas. Srp. Akad. Nauka Med. 1991, 40, 113-6.

CLINICAL OBSERVATION CONCERNING AN EPIDEMIC OUTBREAK OF TRICHINOSIS IN TÂRGU-MUREȘ

Carmen Chiriac, Rodica Pascu, Rodica Urcan, Brîndușa Tilea,
Éva Kiss, Adriana Achim

We describe an outbreak of trichinosis in 19 patients hospitalised in January-February 1993 in the Infectious Diseases Clinic no.1. The source of infection was infested pork *Trichinella spiralis*. There have been described 8 patients with mild form, 7 patients with medium form and 4 patients with severe form of the illness. The severe forms further developed a lot of complications that caused serious differential diagnosis problems: these complications were: myocarditis, respiratory complications, (Löffler-syndrome and bronchopneumonia) and renal ones (glomerulonephritis).

The severe forms were further developed by old patients with chronic diseases (cardiac dysfunction, diabetes).

Sosit la redacție: 29 octombrie 1993

STUDII EXPERIMENTALE

INFLUENȚA MEDICAMENTULUI NOOTROP PIRACETAM ASUPRA NOCICEPȚIEI ȘI ASUPRA EFECTULUI UNOR ANALGEZICE

Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Cercetările care formează subiectul lucrării de față au avut ca punct de plecare faptul că o serie de medicamente central-excitante (de exemplu amfetamina, cafeina, antidepresivele) exercită un efect analgetic în anumite tipuri de durere, sau influențează sinergic acțiunea analgezicelor propriuzise (Costa și Toma, 1982; Wall și Melzack, 1989; Feszt și Lupșa, 1987; Sandu, 1991; Stroescu, 1988). Nootropele, având printre principalii reprezentanți piracetamul, constituie o grupare relativ nouă de medicamente activatoare ale S.N.C., care au dobândit deja o importanță practică în medicațiile psihotrope și terapia intensivă (Giurgea, 1986; Stegink, 1972; Petkov, 1985; Estler, 1990). Implicațiile nootropelor în nocicepție și analgezie sunt încă practic neelucidate. În acest context, în literatura de specialitate accesibilă am găsit doar două lucrări cu referiri la piracetam și interacțiunile sale cu opioide (Krylova și colab., 1988; Cicenkov și colab., 1990). Având în vedere interesul atât teoretic cât și practic al problemei, am cercetat pe animale, în experiment acut, influența substanței nootrope piracetam asupra nocicepției, precum și asupra efectului antinociceptiv a două medicamente analgezice: unul opioid - morfina, altul neopiod - noramidopirina (Algocalmin).

Material și metodă

Ca metodă analgezimetrică am folosit testul plăcii încălzite (Knoll, 1962; Jacob, 1966), efectuat pe șoareci albișori masculi, repartizați pe loturi de câte 20-40 animale. S-a determinat timpul de reacție de fond la stimulul algogen termic, precum și modificările acestui timp sub acțiunea medicațiilor studiate, la 30 și 60 de minute după administrare. Substanțele cercetate ca și tratamentul

placebo, au fost administrate parenteral într-un volum de 0,1 ml/10 g corp: piracetam (Nootropyl) 400 și 800 mg/kgc, noramidopirină (Algocalmin) 100 și 150 mg/kgc, morfină clorhidrică 7,5 mg/kgc. Efectul asocierilor de substanțe active a fost testat pe aceleași animale la care s-a determinat și efectul substanțelor respective în asociere cu placebo, intercalându-se un interval de câte o săptămână între determinările succesive. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul *t Student*. Efectul antinociceptiv procentual s-a calculat cu formula $EA\% = 100 (TRM - TRI) / (75 - TRI)$, prelungirea timpului de reacție la 75 sec. fiind deci considerată ca analgezie completă (100%).

Rezultate

Rezultatele sunt prezentate în tabelul nr.1, care redă modificările timpului de reacție respectiv efectul antinociceptiv procentual (EA).

Tabelul nr. 1

Efectul antinociceptiv al asocierii piracetamului cu noramidopirină (Algocalmin) și morfină

Lot	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv la 30 min.	Semnifi- cație, <i>p</i>
1.	Ser fiziologic	40	10,3%	
2.	Piracetam 400 mg/kgc	20	22,2%	=0,05 (a)
3.	Piracetam 800 mg/kgc	20	22,1%	N.S.
4.	Algocalmin 100 mg/kgc	40	28,6%	<0,01 (a)
5.	Algocalmin 150 mg/kgc	40	29,6%	<0,001 (a)
6.	Piracetam 400 mg/kgc	30	14,5%	<0,05 (b)
7.	Algocalmin 100 mg/kgc			
7.	Piracetam 400 mg/kgc	30	19,9%	N.S.
	Algocalmin 150 mg/kgc			
8.	Piracetam 800 mg/kgc	30	24,0%	N.S.
9.	Algocalmin 100 mg/kgc			
9.	Piracetam 800 mg/kgc	30	24,0%	N.S.
	Algocalmin 150 mg/kgc			
10.	Morfină 7,5 mg/kgc	40	36,6%	<0,001 (a)
11.	Piracetam 400 mg/kgc	40	22,6%	<0,05 (c)
	Morfină 7,5 mg/kgc			
12.	Piracetam 800 mg/kgc	40	31,5%	N.S.
	Morfină 7,5 mg/kgc			
Legendă: a = <i>p</i> față de lotul 1. b = <i>p</i> față de lotul 4. c = <i>p</i> față de lotul 10.				

Piracetamul în doză de 400 mg/kgc i.p. a prelungit timpul de reacție în măsură nesemnificativă sau la limita semnificației statistice, manifestând o activitate antinociceptivă incertă sau statistic nesemnificativă (10,4% la 30 min., respectiv 37,4% la 60 min.). La doza de 800 mg/kgc i.p. efectul nu s-a intensificat, dimpotrivă a prezentat oarecare scădere, mai ales la 60 min. după administrare.

Morfina (7,5 mg/kgc s.c.) a prelungit semnificativ timpul de reacție, realizând un efect antinociceptiv de 36,6% la 30 min. respectiv 23,9% la 60 min. Acest efect, în urma asocierii cu piracetam în doză de 400 mg/kgc a scăzut la valori de 22,6% respectiv 17,5%, scăderea fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Injectat în doză de 800 mg/kgc piracetamul nu a modificat în măsură semnificativă efectul morfinei, acesta cifrându-se la valori de 31,5% respectiv 22,1%.

Algocalminul în doză de 100 mg/kgc s.c. a avut un efect antinociceptiv semnificativ, de 28,6% la 30 min. și 22,4% la 60 min. Piracetamul în doză de 400 mg/kgc a antagonizat aproape complet efectul noramidopirinei ($p < 0,01$), modificarea timpului de reacție practic nedeosebindu-se de efectul placebo (14,5% respectiv 10,2%). Asociind la Algocalmin 800 mg/kgc de piracetam, am observat o scădere doar nesemnificativă a efectului antinociceptiv. Administrând Algocalmin în doză de 150mg/kgc s.c., efectul produs nu a fost modificat în măsură semnificativă de piracetam la nici una din dozele folosite.

Discuții

Piracetamul și celelalte ~~medicamente~~ nootrope au fost foarte puțin cercetate în relație cu durerea și analgezia. În literatura medicală accesibilă am găsit numai două lucrări referitoare la acest subiect. *Krylova* și colab. (1988), *Cicenkov* și colab. (1990) au constatat că piracetamul în doză de 250-1000 mg/kgc în testul D'Amour-Smith la șoareci și șobolani nu produce efect antinociceptiv. Tot acești autori relatează că piracetamul antagonizează acțiunea emetică a leu-enkefalinei și morfinei, de asemenea efectul cataleptogen al beta-endorfinei și morfinei, scade bradicardia și rărirea respirației cauzate de morfină, precum și diminuează efectul analgetic al morfinei, fentanylului și pentazocinei.

În experiențele de față, efectuate cu un test analgezimetric mai sensibil, piracetamul a prezentat o tendință de prelungire a timpului de reacție la stimulul nociceptiv, aceasta neatingând însă limita de semnificație decât la doza de 400 mg/kgc și la 30 min. după injectare. Această acțiune, chiar dacă depășește efectul placebo, este inferioară față de efectul analgezicelor propriu-zise și nu prezintă o creștere cu mărirea dozei, dimpotrivă devine cu totul nesemnificativă la doza de 800 mg/kgc.

Rezultatul cel mai izbitor al experiențelor noastre constă în faptul că spre deosebire de o serie de medicamente central-excitante, menționate în introducere, piracetamul nu a intensificat analgezia ci dimpotrivă a diminuat acțiunea antinociceptivă a analgezicelor studiate. În ce privește constatările noastre referitoare la morfină, ele concordă în linii mari cu observațiile autorilor ruși mai sus citați. Lucrarea de față aduce însă precizarea că efectul antagonist al piracetamului față de antinociceptia morfinică este dependent de doză, apărând la doza de 400 mg/kgc și fiind nesemnificativ la doza de 800 mg/kgc.

Referitor la o eventuală interacțiune între piracetam și noramidopirină nu am găsit date bibliografice. În acest context, experiențele de față au pus în evidență reducerea marcată a efectului noramidopirinei prin asocierea cu piracetam. Această interacțiune a fost de asemenea dependentă de doza de piracetam, manifestându-se numai în cazul combinării Algocalminului în doză de 100 mg/kgc cu piracetam 400 mg/kgc. Totodată, experiența a pus în evidență faptul că rezultatul interacțiunii depinde și de doza medicamentului analgetic. Astfel, mărinđ doza noramidopirinei la 150 mg/kgc, influența piracetamului a devenit nesemnificativă în cazul ambelor doze utilizate.

Sub aspect farmacologic, în legătură cu interacțiunile constatate se pune în primul rând problema mecanismului de producere a acestora. În principiu, interacțiunile medicamentoase pot fi de natură farmacodinamică și farmacocinetică (Dobrescu, 1971). Întrucât am constatat diminuarea efectului analgeticilor de ambele tipuri - opioid și neopoid - în condițiile unui experiment acut și numai în cazul dozei mai mici de piracetam, nu ni se pare verosimilă survenirea unui mecanism farmacocinetic care să ducă la creșterea eliminării sau inactivării analgezicelor, nici producerea unei interacțiuni farmacodinamice specifice la nivel receptorial.

Luând în considerare mecanismul de acțiune al agentului nootrop și al analgezicelor, ni se pare mult plauzibilă producerea unei interacțiuni la nivelul proceselor de neurotransmisie centrală, procese care sunt influențate atât de analgezice cât și de nootrope. La acest nivel piracetamul poate acționa prin creșterea eficienței transmisiei colinergice, dopaminergice și noradrenergice, precum și prin ameliorarea metabolismului energetic neuronal (Giurgea, 1986; Lefèvre, 1986; Schorderet, 1992; Estler, 1990). O astfel de intervenție poate constitui o modalitate de interferare cu acțiunea analgezicelor care la rândul lor inhibă transmisia impulsurilor nociceptive la diferite etaje ale sistemelor neuronale din nevrax (Akil și Lewis, 1987; Jaffe și Martin, 1990; Estler, 1990; Stroescu, 1988).

În schimb, o interacțiune farmacocinetică poate fi invocată la interpretarea faptului că antagonizarea acțiunii analgeticilor nu se mai observă la doze mari de piracetam. Acest fenomen s-ar putea explica prin aceea că în acest caz substanța nootropă, în concentrații mai mari în organism produce deplasarea substanțelor analgetice din situsurile de legare

nespecifice din țesuturi, care ajung astfel în concentrații sporite la locul lor de acțiune. Printr-un astfel de mecanism farmacocinetic poate fi interpretată diminuarea influenței antagonice a piracetamului la creșterea dozei.

Sub aspect practic, rezultatele experiențelor de față pot fi transpuse în medicina clinică numai cu multă circumspecție, având în vedere deosebirea între "durerea patologică" și durerile provocate experimental. Totuși, având în vedere importanța terapeutică majoră a analgezicelor și a nootropelor, ni se pare justificată efectuarea unor cercetări clinice cu privire la eventualele dezavantaje ale asocierii lor în cadrul medicației sindroamelor algice.

Bibliografie

1. *Akil H., Lewis J.W.* (eds.): Neurotransmitters and pain control. Karger, Basei, 1987, 1-64;
2. *Cicentov O.N., et al.*: Influence of piracetam on effects of narcotic analgesics. Farmakol. i. toksikol. 1990, 53, 22-24;
3. *Costa D., Toma T.*: Psihofarmacologia în practica medicală. Editura Militară, București, 1982;
4. *Dobrescu D.*: Asocierea medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice. Editura Medicală, București, 1971;
5. *Estler C.J.* (ed.): Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie. 2 Aufl. Schattauer, Stuttgart, 1990;
6. *Feszt Gh., Lupșa Romoșca*: Cercetări experimentale privind acțiunea antinociceptivă a unor substanțe și asocieri neuropsihofarmacologice. Bul. Acad. Șt. Med., 1987, 1-2, 44-45;
7. *Giurgea C.*: Le concept nootrope et l'originalité pharmacologique du Piracetam. Essentialia, 1986, 25, 1-16;
8. *Jacob J.*: Evaluation of narcotic analgesics. In: Methods in drug evaluation (P. Mantegazza, F. Piccinini, eds.), North-Holland, Amsterdam, 1966;
9. *Jaffe J.H., Martin W.R.*: Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, New York, 1990;
10. *Knoll J.*: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatainak módszerei. In: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei (Kovács A. szerk.), vol. VI, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962, 210-224;
11. *Krylova I.N., et al.*: Influence of Piracetam on effect of narcotic analgesics and opioid peptides. Farmakol. i. Toxikol. 1988, 51, 42-45;
12. *Kuhar M.J., Pasternak W.G.* (eds.): Analgesics; neurochemical, behavioral and clinical perspectives. Raven Press, New York, 1984;
13. *Lefèvre P.*: Le piracetam: mode d'action. Essentialia, 1986, 25, 17-25;
14. *Petkov V.*: On the mechanism of action of the nootropic drug meclophenoxate. In: Neuopharmacology '85 (K. Kelemen et al., eds.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1985, 183-189;

15. Sandu L.: Cum tratăm durerea. Editura Medicală București, 1991;
16. Schorderet M.(red.): Pharmacologie. 2-ème édition, Frison-Roche, Paris, 1992;
17. Simionovici M., Cârstea Al., Vlădescu C.: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Editura Medicală, București, 1983;
18. Stegink A.J.: The clinical use of piracetam, a new nootropic drug. *Arzneim.Forsch.* 1972, 22, 975-977;
19. Stroeescu V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura Medicală București, 1988;
20. Wall P.D., Melzack R. (eds.): Textbook of pain. 2-nd ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1989.

INFLUENCE OF A NOOTROPIC DRUG (PIRACETAM) ON NOCICEPTION AND ON THE EFFECT OF SOME ANALGESICS

Gh.Feszl, Romanta Lupsa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu

In experiments performed on white mice with the hot plate test 400 mg/kg Piracetam i.p. exerted a very weak (non-significant) antinociceptive action, while it markedly diminished the effect of morphine (7.5 mg/kg s.c.) and almost completely antagonized the effect of 100 mg/kg metamizole. At a 800 mg/kg dose level the antinociceptive action of Piracetam did not intensify, and the drug did not reduce the effect of morphine and only slightly reduced that of metamizole. Administering metamizole in higher dose (150 mg/kg s.c.), its antinociceptive action was not modified in a significant degree by Piracetam. The possible mechanisms of these interactions are discussed.

Sosit la redactie: 2 noiembrie 1993

NEURONAL MECHANISMS UNDERLYING THE MODULATION OF THE GRANULE CELLS IN THE DENTATE GYRUS

Z. Lőrinczi

Department of Anatomy and Embryology
University of Medicine and Pharmacy, Târgu-Mureș

The functional organisation of the anatomical elements whereby the hippocampal formation gains its main excitatory input, whose signals are processed in it and its output is being sent toward other brain areas is largely referred to as trisynaptic circuit (TC). The first element of this neurocircuit

is the perforant path (PP), originating in the layers II-III of the entorhinal cortex. These axons form the first excitatory synapse on the dendrites of the second element. This is the granule cell (GC), which relays the signal by means of the mossy fibres through the second excitatory synapse onto the CA3 pyramidal cells. Further, the information is processed in the CA (Cornu Ammonis) areas (the hippocampus proper). The GC-s are located in the dentate gyrus (DG). This consists of trilinear cortex (archicortex). The perykaria of the GC-s form the granule cell layer (GCL). Their spiny dendrites form the molecular layer (ML), whereas the axons are confined within the hilus of the DG. As a member of a group of researchers I studied the internal circuitry of the DG. Here I review our data in a context of the literature.

In the ML of the DG there is a very strict further lamination of the PP fibres. These are located only in the outer 2/3-s of the ML, and they target the distal dendrites of the GC-s. They form symmetric synapses mainly on dendritic spines. The inner third of the ML receives axons emerging from the contralateral hippocampus, the commissural path (CP) and axons originating in different septotemporal levels of the ipsilateral hilus (associational fibres). These axons form both symmetric and asymmetric synapses on the proximal dendrites of the GC-s. The anatomy of the hilus is much more complicated. Classical Golgi studies of *Cajal* and *Lorente de Nó* followed by later ones of *Blackstad* and *Amaral* (for review see *Amaral*, '78) revealed that, in addition to the already listed elements, the hilus contains non-pyramidal - non-granule neurones as well. Due to technical limitations of the Golgi method, the axonal arbours usually remained largely unidentified. Thus, attempts for classifying these cells based on the morphological properties of their dendrites remained inconclusive. However, two distinct cell types were described. First, the basket cell, with its soma in the polymorphic layer (PL) of the hilus, is subjacent to the GCL. Its smooth dendrites extend vertically in the ML, others ramify in the hilus. The axon was largely confined to the GCL. Second, the chandelier cell, whose soma can be located in the PL, GCL or ML. The recovered dendrites were smooth, ascending in the ML. Its axon has been shown to be very characteristic, forming vertically oriented rows between the bundles of the initial segments of the GC-s. (*Kosaka*, '83, *Soriano* and *Frotscher*, '89). Recent intracellular recording and labelling techniques allowed us to correlate electrophysiological and morphological data on hippocampal interneurons. (The reader is referred to the article by *Han* et al., '93, where the methods are described in details. Subsequently, the same material underwent EM processing, in order to study the fine structure, synaptic connections and the nature of the neurotransmission by *Halasy* and *Somogyi*, '92).

Three newly discovered interneuron types were described. First, the interneuron with soma located in the ML associated with the PP input

(MOPP cell) Its smooth dendrites were located in the outer 2/3 of the ML, suggesting the same PP input as to the distal dendrites of the GC. The MOPP cell's axonal arbor was strictly confined to the outer 2/3 of the ML, to the very same zone providing its input. Subsequent postembedding immunocytochemistry on EM sections revealed that its GABA containing axons made symmetrical synapses onto dendritic shafts. These findings strongly suggest that the MOPP cell is involved in the inhibition of GC-s in feedforward manner. It probably modulates the PP input onto GC dendrites. This will be more effective if the activation threshold of the MOPP cell is lower than the GC's one. Further, it seems to be ineffective in the neurocomputation that is going on the more proximal dendrites, in the zone of the CP and associational fibres. The dendrites of the MOPP cell received both symmetrical and asymmetrical synapses.

Another type of interneuron had its soma in the PL, and its sparsely spiny dendrites were confined to the hilus, where they may be contacted by recurrent collaterals of the mossy fibres. An extensive axonal arborization was located in the outer 2/3 of the ML, also in relation with the innervation zone of the PP. (Hence its name derives: HIPP cell). Its axon terminals formed symmetric synapses both on dendritic shafts and spines (most probably of GC's). Although technical limitations made difficult to unambiguously establish whether its boutons contained GABA, there is little doubt regarding its inhibitory postsynaptic effect. This cell is presumably involved in a feedback inhibitory local circuit as its dendrites may be contacted by the hilar mossy fibre collaterals.

The third type of hilar interneuron is characterized by sparsely spiny dendrites which extend from the hilus to the outer ML. Interestingly, a dendritic shaft upon entering the ML became densely covered with spines. The axonal arbor was confined to the inner third of the ML, the termination zone of the CP and associational fibres. These features are summarised in the acronym HICAP cell. Although the axon terminals formed mainly symmetric synapses, a few asymmetric synapses were also observed. The synapses on both dendritic shafts and spines were strongly immunopositive for GABA. The dendrites of this cell also received symmetrical and asymmetrical synapses. These findings suggest that the HICAP cell is involved in both feedback and feedforward inhibition.

As shown in the introduction, previous Golgi studies have dealt with a category called the basket cells. As this group increased, its members finally shared only one feature, namely that they all were non-principal neurons. It is important to notice, that the group of basket cells became quite heterogeneous as it comprised very different types of interneurons regarding their location, dendritic and axonic patterns. (Amaral '78, Ribak and Seress, '83). There came the need to divide the vast category of basket cells in

distinct classes, to define what a "basket cell" is. In our opinion, a basket cell proper is a cell making synapses onto perikarya and proximal dendrites. All other interneurons, terminating on different parts of the target cells should be classified using names which express their morphology properly.

We made an attempt to establish morphological criteria for the newly discovered neurons and create a specific nomina. As a support to these principles, a hilar basket cell (proper) was described as well, but only its axonal arbor was recovered for morphological analysis.

Further, one hilar chandelier cell was recorded and filled. Its dendrites were only partially labelled, and only those were visualised which travelled to the extreme border of the ML. Unexpectedly, there was a copious amount of chandelier terminals in the hilus as well, in addition to the curtain-like plexus in the lower GCL.

In a recent study *Soriano and Frotscher ('93)* reported another new type of DG interneuron. The cell body was located in the inner part of the ML, the dendrites ramified in the hilus, although one dendrite descended to the ML. The authors suggest that the axonal arbor fills the entire ML, although in their figure 1-B, C, D, it is apparent that a narrow band in the inner ML, remains almost free of axon collaterals. As the authors didn't trace the hippocampal fissure, it remains to appreciate the ratio, but it appears that the axonal arbor is much denser in the outer 2/3 - 3/4. The axon terminals established symmetrical synapses on both dendritic shafts and spines, which presumably belong to GC-s, and subsequently they were shown to contain GABA. Thus, this cells is an inhibitory neuron involved in both feedback and feedforward inhibition.

As seen above, in the DG the afferent fibre systems terminate in a laminated fashion. Our data, viewed in conjunction with the results in the literature show that intrinsic modulatory circuits within the DG exhibit a striking selectivity regarding the types of interneurons involved in different forms of inhibition in addition to a high target specificity of their terminals (for review see *Frotscher, '91*). The fact that a neuron, as in the case of the HIPP cell, can form both symmetrical and asymmetrical contacts suggests that on the postsynaptic membrane may be different types of receptors facing the same presynaptic cell and neurotransmitter. Consequently, the postsynaptic effects of a neuron seem to depend to a large extent on the receptors and receptor mechanisms of the postsynaptic membrane.

References

1. *Amaral D.G.*: A Golgi Study of Cell Types in the Hilar Region of the Hippocampus in the Rat. *J. Comp. Neurol.* 1978, 182, 851-914;
2. *Buzsáki Gy.*: Feed-Forward Inhibition in the Hippocampal Formation. *Progr. Neurobiol.*, 1984, 22, 131-153;

3. *Frotscher M.*: Target Cell Specificity of Synaptic Connections in the Hippocampus. *Hippoc.*, April 1991, 1, 123-130;

4. *Goodman J.H., Sloviter R.S.*: Evidence for Commissurally Projecting Parvalbumin-immunoreactive Basket Cells in the Dentate Gyrus of the Rat. *Hippoc.*, January 1992, 2, 13-22;

5. *Halasy K., Somogyi P.*: Subdivisions in the Multiple GABA-ergic Innervation in the Dentate Gyrus of the Rat Hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 1993, 5, 411-429.

6. *Han Z.S., Buhl E.H., Lőrinczi Z., Somogyi P.*: A High Degree of Spatial Selectivity in the Axonal and Dendritic Domains of Physiologically Identified Local-circuit Neurons in the Dentate Gyrus of the Rat Hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 1993, 5, 395-410.

7. *Scharfman H.E.*: Dentate Hilar Cells with Dendrites in the Molecular Layer Have Lower Threshold for Synaptic Activation by Perforant Path than Granule Cells. *The Journal of Neuroscience*, June, 1991, 11, 1660-1673;

8. *Soriano E., Frotscher M.*: A GABA-ergic axo-axonic cell in the fascia dentata controls the main excitatory hippocampal pathway. *Brain Research*, 1989, 503, 170-174;

9. *Soriano E., Frotscher M.*: GABA-ergic Innervation of the Rat Fascia Dentata: A Novel Type of Interneuron in the Granule Cell Layer with extensive Axonal Arborization in the Molecular Layer. *J. Comp. Neurol.* 1993, 334, 385-396;

10. *Ribak C.E., Seress L.*: Five types of basket cell in the hippocampal dentate gyrus - a combined Golgi and electron microscopic study. *J. Neurocytol.*, 1983, 12, 577-597.

NEURONAL MECHANISMS UNDERLYING THE MODULATION OF THE GRANULE CELLS IN THE DENTATE GYRUS

Z. Lőrinczi

The dentate gyrus, part of the hippocampal formation, receives its input in a strictly laminated fashion. In addition to the basket and chandelier cells (known to send their output selectively to different input sites of the granule cells) a group of researchers with the participation of the author described three new types of interneurons. These are the MOPP, the HICAP and the HIPP cells, showing a high target selectivity for the granule cell's input sites according to the lamination of main excitatory inputs. Electrophysiological and anatomopharmacological data show that these are GABA-ergic inhibitory interneurons.

The activity of the granule cells can be regulated very selectively by means of intrinsic inhibitory neurocircuits formed by these neurons.

Sosit la redacție: 3 noiembrie 1993

INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI B ÎN AREALUL REGHIN

Cristina Golea, Monica Sabău, Monica Dănilă, R. Czédula*

Disciplina de epidemiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
*Spitalul Reghin

Hepatitele virale constituie în continuare un important risc de îmbolnăvire pentru populația țării noastre, având consecințe imediate și la distanță asupra economiei și sănătății populației.

Cu toate că hepatita virală B este universal răspândită, incidența ei are largi variații teritoriale (10, 16, 17), fiind direct condiționată de circulația virusului hepatitei B (VHB) într-un anumit areal și întreținută endemic de numărul purtătorilor cronici de AgHBs.

Infecția cu VHB are două modalități evolutive: în majoritatea cazurilor, atât infecția, cât și boala sunt autolimitate, această modalitate evolutivă corespunzând hepatitei acute B șoldate cu vindecare (imunitate); într-o proporție mai mică, infecția devine autoperpetuată, cu evoluție spre hepatită cronică sau spre portaj cronic asimptomatic de AgHBs. Astăzi aceste două variante de evoluție nu mai sunt considerate două forme distincte, ci faze succesive ale infecției cronice (6, 9). Istoria naturală a infecției cu VHB este concepută ca succesiunea următoarelor faze: faza replicativă intensă, faza de replicare lentă și faza nereplicativă, fiecare din ele caracterizată prin prezența în ser a unor markeri de replicare virală, respectiv prin anumite semne clinice și biochimice (5, 8).

În aprecierea ponderii reale a infecției cu VHB trebuie avute în vedere atât infecția autolimitată, cât și cea autoperpetuată.

Material și metodă

În scopul evaluării ratei de infecție produsă de VHB am testat prin tehnica EIA 187 seruri provenite de la pacienți cu suferință hepatică acută din arealul Reghin, cât și 457 seruri de la subiecți sănătoși neselectați.

Dinamica morbidității prin hepatită acută AgHBs pozitivă, precum și portajul cronic de AgHBs au fost analizate în corelație cu vârsta subiecților, sexul și mediul lor de proveniență.

Prelucrarea datelor s-a făcut conform programului Epi Info, Atlanta, 1991.

Rezultate și discuții

Pe baza evidențelor serice de AgHBs, testat la pacienți cu semne de suferință hepatică acută am stabilit că ponderea hepatitei acute AgHBs pozitivă este de 31,5% din totalul hepatitelor acute (fig.nr.1).

Se constată o curbă relativ constantă a hepatitelor acute cu AgHBs la toate grupele de vârstă (fig.nr.2).

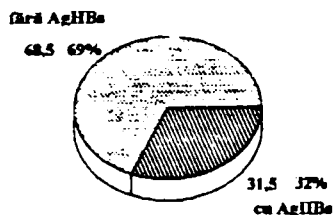


Fig.nr.1: Proportia hepatitelor AgHBs⁺ din totalul hepatitelor acute

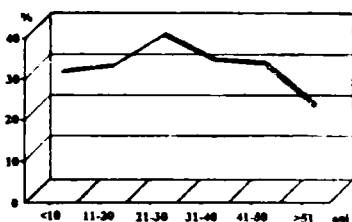


Fig.nr.2: Hepatita acută AgHBs⁺ în funcție de vârstă

O altă constatare este faptul că infecția cu virusul hepatitei B se produce la vârste tinere, în primele decade ale vieții, pentru aceasta pledând rata hepatitelor acute AgHBs pozitive de 29% la persoane până la vârsta de 10 ani.

Analizând ponderea hepatitelor acute cu AgHBs pe sexe, nu am constatat o diferență semnificativă ($\chi^2=0,54$ și $p=0,462$) între rata acesteia la femei (34%) și bărbați (29%) (tabelul nr.1).

Tabelul nr.1

Ponderea hepatitelor acute AgHBs⁺ în funcție de sex

Sexul	Număr hepatite examinate	Hepatite acute AgHBs ⁺
Bărbați	93	27 (29%)
Femei	94	32 (34%)
Total	187	59 (31,5%)

$$\chi^2=0,54 \quad p=0,462$$

O proporție de 33,3% din pacienții cu hepatită acută AgHBs pozitivă au provenit din mediul urban, restul de 30,1% din mediul rural. Neexistând o diferență statistic semnificativă între ponderea bolii în funcție de proveniența bolnavilor ($\chi^2=0,21$ și $p=0,647$) considerăm că circulația VHB este asemănătoare ca intensitate în mediul urban și rural (tabelul nr.2).

Tabelul nr.2

Relația dintre hepatita acută AgHBs⁺ și mediul de proveniență al bolnavilor

Mediul de prov.	Număr hepatite examinate	Hepatite acute AgHBs ⁺
Rural	106	32 (30,1%)
Urban	81	27 (33,3%)
Total	187	59 (31,5%)

$$\chi^2=0,21 \quad p=0,647$$

Testarea însă numai a AgHBs pentru stabilirea diagnosticului serologic al hepatitei B este insuficientă, deoarece mai ales în zone cu circulație intensă a VHB așa cum este arealul nostru (12, 13), numai o parte din pacienții cu fenomene hepatice acute și cu evidențe serice de AgHBs au hepatită B. Restul pot fi hepatite non-B suprapuse portajului cronic de VHB sau episodul acut este consecința unei exacerbări a infecției B cronice (2, 15). Discriminarea dintre o hepatită B veritabilă și o hepatită de altă etiologie suprapusă portajului de AgHBs este posibilă prin determinarea indicatorului cert de diagnostic al hepatitei B acute și anume anti-HBc IgM (7). Pentru restul hepatitelor suprapuse portajului cronic al VHB se va aprecia gradul de participare a virusului hepatitei D, a virusului hepatitei C și a virusului hepatitei A.

Prevalența AgHBs la persoanele sănătoase investigate a fost de 9,6%, curba de prevalență a portajului de AgHBs având un traseu descendent, diminuând paralel cu vârsta.

Un aspect invers, de creștere paralel cu vârsta l-a înregistrat rata anticorpilor anti-HBs (8,1%), ritmul imunizărilor fiind destul de rapid, peste vârsta de 31 de ani 21,4% din persoanele investigate deținând anti-HBs.

Rata cumulativă a infecției, deci gradul de afectare a populației cu VHB crește și ea paralel cu vârsta, de la 13,6% în prima decadă de viață, până la 28,5% peste vârsta de 31 de ani (fig.nr.3).

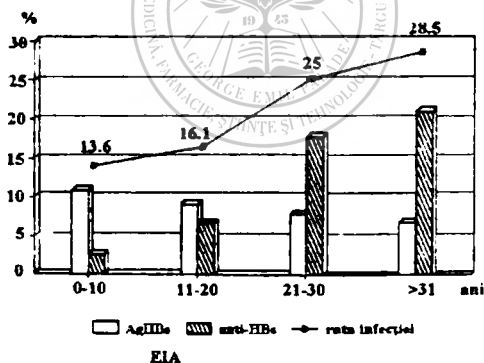


Fig.nr.3: Infecția cu VHB la sănătoși

Analizând variația AgHBs și a anti-HBs în conexiune cu sexul am remarcat că ambele sexe sunt afectate în proporții asemănătoare ($\chi^2=0.74$ și $p=0.388$ pentru AgHBs; $\chi^2=0.01$ și $p=0.970$ pentru anti-HBs).

Ponderea ridicată a hepatitelor acute cu evidențe serice de AgHBs la persoane tinere dublată de constatarea că rata totală de infecție este semnificativ mai ridicată sub vârsta de 20 de ani (OR=0,46, RR=0,54;

$\chi^2=8,77$; $p=0,003$) demonstrează că infecția primară cu VHB a avut loc la o vârstă mică (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Rata cumulativă a infecției cu VHB la sănătoși în funcție de sex și vârstă

Vârsta	Sexul		Total
	Bărbați	Femei	
Sub 20 ani	26/173 (15%)	26/178 (14,6%)	52/351 (14,8%) *
Peste 20 ani	16/48 (33,3%)	13/58 (22,4%)	29/106 (27,3%) *

* $\chi^2=8,77$; $p=0,003$; Riscul relativ=0,54; Odds ratio=0,46

Vârsta fragedă la care are loc infecția, intensitatea infecției primare, manifestările acesteia ca și deficiențele imune ale gazdei sunt câteva dintre cauzele ce intervin în procesul de cronicizare a infecției cu VHB (3, 14).

Posibilitatea de expunere la VHB a vârstelor mici este în strânsă dependență de riscul de contaminare din familie, de condițiile de sanitație, standardul de viață, densitatea purtătorilor de AgHBs, transmiterea virusului B fiind posibilă atât percutan-orizontal cât și perinatal. fenomen observat și în zona noastră (12). Pe lângă mediul familial, concentrarea copiilor în colectivități, mai ales cele închise (1, 4, 11), permit o difuzibilitate mare a virusului și grefarea lui cu multă ușurință pe organisme receptive. Endemicitatea din aceste unități de copii este întreținută de aglomerație, condiții de igienă precare, nerespectarea de către copii a normelor de igienă individuală, existența unor imunodeficiențe (14).

Prevalența ridicată a portajului de AgHBs, rata cumulativă de infecție mare ca și proporția substanțială a hepatitelor acute cu evidențe serice de AgHBs remarcate de noi dovedesc că infecția produsă de acest virus este endemică în arealul studiat.

Bibliografie

1. Babeș V.T., Pătrașcu I.V., Soană R.: HBsAg and anti-HIV seroprevalence in children (Focșani-Romania). HSM 1990, 3, Memo H-2444, 21-22;

2. Chu C.M., Liaw Y.F., Pao C.C.: The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognised asymptomatic HBsAg carriers. Hepatology, 1989, 9, 452-460;

3. Coursaget P., Ivonnet B., Chotard J.: Age and sex-related study of HBV chronic carrier state from an endemic area. J.Med.Virol. 1987, 22, 1-5;

4. Haukenes G., Brinchmann-Hansen K., Macovei O.: Prevalence of hepatitis B and C and HIV antibodies in children in a Romanian orphanage APMIS 1992, 100, 757-761;

5. *Hoofnagle J.H., Seff L.B.*: Natural history of chronic type B hepatitis. Progress in Liver Disease. ed. by Popper H., Schaffner F., Grune and Stratton Inc., New York, 1982;
6. *Hoofnagle J.H., Schaffritz D.A., Popper H.*: Chronic type B hepatitis and the healthy HBsAg carrier state. Hepatology 1987, 7, 758-763;
7. *Hoofnagle J.H., Di Bisceglia A.M.*: Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin. Liver Dis. 1991, 11, 73-83;
8. *Liaw Y.F.*: Natural history of chronic hepatitis B virus infection. Chronic Hepatitis, ed. by Liaw Y.F., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986;
9. *Perrillo R.P.*: Hepatitis B: transmission and natural history. Gut 34 (Suppl.2) 1993, S48-S49;
10. *Polakoff S.*: Acute viral hepatitis B reported to the Public Health Laboratory Service. J. Infect. 1990, 20, 163-168;
11. *Rudin Ch., Berger R., Tobler R.*: HIV-1, hepatitis (A,B,C) and measles in Roumanian children. Lancet. 1990, 336, 1592-1593;
12. *Sabău M., Bîlcă D., Kiss E.*: Date epidemiologice privind circulația virusurilor hepatice în zona Tg.-Mureș. Rev. med. chir. Iași, 1986, 90, 319-322;
13. *Sabău M. et al.*: Etiologia hepatitelor virale acute în județul Mureș. Rev. med. chir. Iași, 1992, 96, 201-206;
14. *Trassopoulos N.C., Papaevangelou G.J., Sjogren M.H.*: Natural history of acute HBsAg hepatitis in Greek adults. Gastroenterol. 1987, 92, 1844-1850;
15. *Trepo C. et al.*: Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. Gut 34, (Suppl.2) 1993, S20-S25;
16. *Vutuc C., Kunze M.*: Hepatitis A, hepatitis B - incidence of hospitalised cases. Gesundheitswesen 1992, 54, 649-651;
17. *Weise M., Klein C., Dirkop J.*: Epidemiology of viral hepatitis in East Germany-Investigations in the Greater Leipzig area. Verdaungskrankheiten 1992, 10, 197-201.

HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN THE AREA OF REGHIN

Cristina Golea, Monica Sabău, Monica Dănilă, R. Czédula

In order to evaluate the rate of hepatitis B virus infection we tested by EIA technique 187 sera from patients with acute hepatitis and 457 sera from unselected healthy subjects.

The high prevalence of HBsAg carrier state (9.6%), the high cumulative rate of infection (21%) and the important proportion of HBsAg positive acute hepatitis (31.5%) prove that hepatitis B virus infection is endemic in the area of Reghin.

Sosit la redacție: 29 octombrie 1993

CONTRIBUȚII LA STUDIUL SENSIBILITĂȚII LA CITOSTATICE IN VITRO A TUMORILOR OVARIENE MALIGNE

Lilla Lőrinczi

Disciplina de microbiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Datele statistice din ultimii ani pun în evidență o creștere a numărului de îmbolnăviri prin cancer de ovar. Alegerea unui tratament adecvat pare posibilă, datele bibliografice evidențiind o corelare a sensibilității in vivo - in vitro față de agenții citostatici în 40-80% a cazurilor, iar a rezistenței în 90-100%.

Date bibliografice legate de aplicarea oncobiogramei:

Folosirea celulelor tumorale primare pentru testarea substanțelor antineoplazice a fost raportată prima dată de *Hirschberg* (8), apoi de *Biesele* (citat de *Tanneberger*).

Cercetările complexe în acest domeniu sunt legate de numele lui *Eagle* și *Foley* (5).

Aprecierea efectului citostatic al unei substanțe poate fi studiat prin:

- urmărirea modificărilor morfologice ale celulelor;
- determinarea numărului de celule vii înainte și după tratare cu citostatice;
- determinarea zonei de inhibiție a creșterii culturilor de organe în prezența citostaticului;
- urmărirea modificărilor biochimice (modificări de pH, determinarea activității fosfatazei acide etc.);
- inhibarea incorporării timidinei și uridinei tritiate;
- test de formare a coloniilor - Soft Agar Colonia Assay;
- test de heterotransplantare - Subrenal Capsel Assay.

După *Sanfilippo* (12) pentru studierea efectului substanțelor chimioterapice ar fi trei metode:

- studierea metabolismului celular;
- urmărirea viabilității celulelor;
- capacitatea celulelor de a forma colonii pe geloză.

Autorul este de părere că predicția rezistenței este în general corectă, însă precizarea sensibilității celulelor tumorale nu totdeauna corespunde observațiilor clinice.

Baker și colab. (3) au introdus o metodă nouă de cultivare a celulelor tumorale - Adhesive Tumour Cell Culture System (ATCCS). Metoda ATCCS facilitează cultivarea celulelor tumorale. Acestea in vitro pot adera foarte greu la suprafața recipientului, fenomen care frânează multiplicarea

celulelor. După observațiile autorilor tumorile solide au putut fi cultivate în 70% a cazurilor prin metoda lor.

Hernádi și colab. (7) raportează folosirea metodei lui *Salmon* și *Hamburger* (11) pentru testarea sensibilității celulelor tumorale față de ciclofosamidă, adică melfalan, platidiam, adriblastin. Celulele din ascită au fost trecute printr-un filtru sintetic, iar fragmentele tumorale au fost sectionate și apoi filtrate obținându-se celule izolate. Determinarea viabilității celulelor s-a făcut cu colorantul albastru tripan. Incubarea cu citostatice s-a efectuat timp de o oră la 37°C, iar apoi spălarea se face cu soluția Hanks. Din fiecare lot 1 ml a fost așezat pe suprafața mediului McCoy cu 5% geloză ($3-5 \cdot 10^5$ celule/ml). Incubarea s-a efectuat în prezența de CO₂ 5% la 37°C. Examinarea culturilor s-a făcut în ziua a 8-a și a 16-a urmărind apariția microcoloniiilor. În cazul în care față de martor scăderea formării coloniilor a fost sub 33% celulele au fost rezistente, iar dacă această scădere a fost peste 33% respectiv 66% celulele au fost considerate ca fiind sensibile față de citostaticul testat.

Metodă similară este folosită de *Aapro* și colab. (1) pentru studierea tumorilor ovariene.

Pe baza unor observații de peste două decenii *Nissen* (10) și *Tanneberger* trec în revistă metodele aplicate pentru testarea sensibilității tumorilor față de citostatice.

Material și metodă

Am studiat sensibilitatea in vitro în 15 cazuri de tumori ovariene (histopatologic adenocarcinoame), prin efectuarea oncobiogramei pe culturi de celule tumorale, obținute prin tripsinizarea fragmentelor tumorale sau din lichidul ascitic. Până la prelucrare fragmentele tumorale au fost ținute în soluția Hanks. După tripsinizare a fost controlată viabilitatea celulelor cu albastru de tripan 1%. Pentru cultivarea celulelor am folosit mediul M199 (Institutul Cantacuzino) cu ser de vițel 10% și antibiotice (penicilină 10U/ml, streptomycină 50μg/ml). În experiențe au fost folosite următoarele citostatice: florafur, platidiam, adriblastin, vincristin, vinblastin, farmorubicin, bleomycin, în concentrații apropiate de cele realizate in vivo. După incubare timp de 24 de ore la 37°C s-a controlat multiplicarea celulelor cu ajutorul microscopului invers. Celulele rezistente la un anumit citostatic își păstrează viabilitatea, formând frecvent microcolonii, cele sensibile nu se multiplică. După 48 de ore se verifică viabilitatea celulelor cu albastru de tripan. Se numără celulele care absorb colorantul dintr-o populație de 100 de celule și se stabilește raportul dintre celulele vii (incolore) și moarte (colorate albastru). Se fac frotiuri colorate Giemsa în vederea studierii modificărilor morfologice, comparativ cu celulele din

recipientul martor, fără citostatice. Modificările apar la nivelul membranei citoplasmatică, care devine fragmentată și apare o colorație inegală la nivelul citoplasmei și al nucleului. Dimensiunea celulelor este mai redusă față de celulele martor. În interiorul celulei apar frecvent granulații compacte și vacuolizare pronunțată. Când modificările morfologice nu au fost apreciable, și nici colorația vitală nu ne-a furnizat date apreciable, din sedimentul celulelor spălate cu SST am efectuat studierea activității dehidrazice prin adăugarea de albastru de metilen 1% la celulele tumorale (0,05 ml la 10 ml SST + celulele de testat). După agitarea suspensiei se toarnă parafină topită deasupra, sistemul se menține la 37°C timp de o oră. Celulele vii martor și cele rezistente la citostatice reduc albastrul de metilen.

Rezultate și concluzii

Sensibilitatea celulelor față de citostaticele folosite a fost variată. Nu am constatat nici un caz de rezistență la adriblastin și farmorubicin.

Testele de determinare a viabilității celulelor supuse acțiunii citostaticelor, înainte și după tratament, nu pot înlocui dar pot completa determinările morfologice.

Urmărirea activității dehidrazice a celulelor tumorale tratate cu citostatice este recomandată în cazul în care celulele tripsinizate nu aderă la suprafața recipientului și din acest motiv nu poate fi determinată multiplicarea lor.

Numărul mic de cazuri nu permite tragerea unor concluzii apreciable, dar evidențiază oportunitatea efectuării oncobiogramei în fiecare caz, în scopul aplicării unei terapii individualizate.

Bibliografie

1. *Aapro M.S. et al.*: 14-th International Cancer Congress, Budapest, August 21-27, 1986. Abstracts of Lectures, Symposia and Free Communications. vol. 1, Karger, Akadémiai Kiadó, Budapest, 406;

2. *Apostolescu Elena*: Date preliminare privind metode in vitro în testarea compușilor cu potențial citostatic. *Oncologia*, 1990, 29, 151-156;

3. *Baker et al.*: Assay of primary human tumor cells for drug sensitivity using the adhesive-tumor-cell-culture-system (ATCCS), Anderson Hospital and tumor Institute, Houston, Texas 77030 USA, Life Trac, Irvine, California 92715 USA.

4. *Boga K. et al.*: Puncte de vedere în problema tratamentului cancerului de ovar, formulate pe baza experienței câștigate în 434 de cazuri. *Rev.med.*, 1990, 36, 69-72;

5. *Eagle H., Foley G.E.* cit. de 13;

6. *Farkas I.J. et al.*: Câteva date statistice corelative privind decesele prin cancer în țările dezvoltate și în România. *Rev.med.*, 1990, 36, 25-35;

7. *Hernádi Z. et al.*: Petefészekrákos betegek kemoterapeutikumokkal szembeni érzékenységének előrejelzése biopsziákból származó szövetminták in vitro vizsgálatával. *Magyar Onkológia*, 1985, 29, 175-183;

8. *Hirschberg E.* cit de 13;

9. *László J. et al.*: Studiul sensibilității in vitro a celulelor tumorale față de citostatice. *Rev.med*, 1990, 36, 35-36;

10. *Nissen E. et al.*: Drug prediction assay in vitro, a basis Symposium, 1984. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1985, 583-590;

11. *Salmon S.E.*: Clinical correlations of in vitro drug testing of standard agents. Vor trag Symp. Methods for testing sensitivity of human tumors to anticancer drugs. 12th International Congress of Chemotherapy. 1981, Florenz;

12. *Sanfilippo O.*: In vitro assays for evaluation of drug resistance in human tumors. 14th International Cancer Congress, Budapest, August 21-27, 1986. Abstracts of Lectures and Free Communications. vol I, Karger, Akadémiai Kiadó, Budapest, 406;

13. *Tanneberger S.*: Gewebekulturen und Zytostatica. Aktuelle Probleme der Zellzüchtung. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1971, 417-437.

STUDIES ON THE SENSITIVITY OF THE OVARIAN TUMOURS TO CYTOSTATIC DRUGS IN VITRO

Lilla Lőrinczi

The sensitivity of 15 ovarian tumours (histopatologically confirmed as adenocarcinomas) was scrutinized in vitro by making oncobiograms on tumour cell cultures as obtained by trypsin dissociation of fragments of tumoral tissue or from ascites liquid.

The tissues exhibited different sensitivity to various cytostatic drugs.

The tests employed for monitoring the viability of the tumour cells can be used to accomplish morphological analyses, but not to replace them.

Sosit la redacție: 26 octombrie 1993

MEGADUODEN TRATAT PRIN CALIBRARE ȘI UN MONTAJ GASTROJEJUNAL ORIGINAL

E.V. Bancu, T. Bara, S. Bancu

Clinica de Chirurgie nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Bolnava M.C. de 17 ani, se internează în clinică la data de 22 XI 1989. Din antecedente reiese că bolnava suferă în ultima vreme de cefalee, amețeli, grețuri, vărsături. A fost internată în Clinica de Neurologie de unde ne parvine.

Examinările de laborator și examenul fizic nu dau date deosebite. *Bariu pasaj*: pasaj esofagian liber, stomac în cârlig cu canal antral mai scurt. Pilonul și bulbul de poziție retroantrală. Curbura mare este amprețată de intestinul gros. Curburi libere. Plicile mucoasei gastrice fără modificări. Pilon central cu poziție retroantrală ca și bulbul și segmentul D₁. Segmentul D₁ este scurt și spastic, angulat. Segmentul D₂ este mai lung cu calibrul inegal, segmentele D₃, D₄ și flexura duodeno-jejunală de formă și calibrul anormal sunt situate paravertebral dr. Relieful inomogen, pătat cu defecte de umplere multiple (aspect pseudopolipos). În continuarea jejunului (ansă de aproximativ 15 cm) apare ca o cavitate unică - ca un stomac cu nivel cranian șters în formă de "farfurie". După o oră - rest de două laturi de deger în stomac. Duodenul este numai schițat, restul de bariu în cavitatea menționată. După 6 ore, stomacul s-a evacuat complet. Substanța de contrast este cumulată în cavitatea menționată, *care în ortostatism se localizează în fosa iliacă dreaptă*, iar în decubit aluneacă cranian, delimitând și polul superior al cavității. *Diametrul vertical aprox. 21 cm, cel transversal 8 cm.* După 24 de ore: substanța de contrast este cumulată în cavitatea menționată, în ansele ileale în micul bazin și în intestinul gros. După 48 ore, substanța de contrast s-a evacuat parțial. Concluzie (Piros): *Anomalii multiple de fixare și torsionare a duodenumului și a intestinului, mezenter comun. Cavitate paravertebrală dr.*

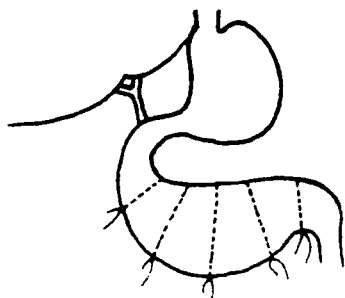


Fig. nr. 1: Megaduoden - recalibrare prin burse (desen realizat după imaginea radiologică obținută prin examen baritat).

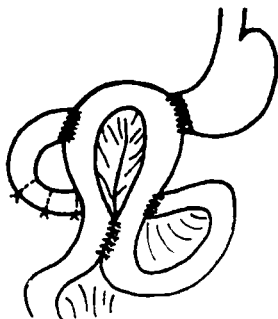


Fig. nr. 2: Montajul de reintegrare anatomică și funcțională a duodenului, cu patru anastomoze.

Intervenția Nr. 1693 din 29 XI 1989. Echipa operatorie: Prof.dr. V.Bancu, dr. T.Bara, dr. M.Coroș. Laparotomie xifosubombilicală. La explorare supramezocolică constatăm un duoden mult mărit care umple spațiul subhepatic fiind extins de la polul renal superior la creasta iliacă. Aderențe extinse cu stomacul și vezicula biliară. Preparăm duodenul și constatăm că dilatarea se extinde până la ligamentul lui Treitz. Ansele intestinului subțire sunt normale. Rezectăm 2/3 din stomac. Introducem degetul în duoden și plicaturăm duodenul cu fire seroase înseilate pe cca 2-3 cm distanță între ele pe D_2 și D_3 . Ajutorul înnoadă firele calibrat pe deget. Efectuăm apoi quadruplă anastomoză pe o ansă preparată în omega de o fistulă Braun la piciorul primei anse jejunale. Facem gastroenteroanastomoză T-L, duodenoenteroanastomoză T-L și duodenojejunoanastomoză L-L folosind D_3 . Refacem planurile cu drenaj subhepatic. Evoluție postoperatorie simplă. După două săptămâni bolnava părăsește clinica cu plaga vindecată.

Revăzută în mai multe rânduri, pe parcursul celor 3 ani și jumătate de la intervenție, bolnava se găsește în stare de sănătate deplină.

Bibliografie

I.E.V. Bancu et al.: Rezecție gastrică cu triplă anastomoză gastro- și duodenojejunală și jejunojejunală pe ansă omega. Chirurgia. 1981, 30, 441.

MEGADUODENUM - SURGICAL ADJUSTMENT AND FUNCTIONAL RESTORATION BY AN ORIGINAL METHOD

E.V. Bancu, T. Bara, S. Bancu

Surgery;

Megaduodenum is a rare congenital disease that leads early, in the childhood or in the youth, to severe malnutrition and death. A 17-year-old girl, with an

advanced dysfunctional megaduodenum was operated in our clinic on 22 November 1989. Despite a good radiography, the diagnosis was precised after laparotomy. A gastric resection of 2/3 was performed. Introducing the finger in the lumen, the megaduodenum was redimensioned by several purse-strings. The first jejunal loop was interposed between the resected stomach and the proximal end of the duodenum, with a Braun anastomosis. The distal end of the duodenum was also anastomosed to this loop. By this original operation we obtained a very good functional result, confirmed after a 3-years' follow-up.

Sosit la redacție: 4 noiembrie 1993

GNATHO-PALATOSCHIZIS ASOCIAT CU ANOMALII DENTARE LA UN ADULT *

L.Răcz, Magdalena Seres-Szarm, Iulia Husar, Daniela Vasilescu

Disciplina de anatomie și embriologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Malformațiile congenitale sunt modificări de formă, de localizare, de mărime și de structură survenite în cursul dezvoltării. Ele se datorează unor modificări locale survenite într-un anumit stadiu al embriogenezei. Se remarcă acel stadiu, când diferențierea celulelor este completat cu leziuni celulare, dar nu produce moartea embrionului, ci se va manifesta la sfârșitul organogenezei o malformație congenitală.

Fiecare țesut, organ sau sistem are perioade critice de dezvoltare cu sensibilitate maximă la agenți teratogeni, care acționând în aceste momente, produc leziuni caracteristice fazei de dezvoltare respective. Din acest punct de vedere viciile de dezvoltare a extremității cefalice pot fi numeroase și variate, manifestate prin malformația pieselor scheletice sau ale organelor protejate de ele.

Material și metodă

Studiul de față se referă la un craniu de adult malformat al colecției Catedrei de Anatomie, studiind în prealabil diferitele malformații cranio-faciale, în special dento-alveolare, pe un material constituit din 5 fețe de 4-6 luni. Am utilizat metoda de discreție și de cercetare sub lupă stereometrică, iar

*Prezentată la Sesiunea Științifică Anuală a Cadrelor Didactice și a Studenților, a Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 20-21 mai 1993.

unele fragmente obținute din zona malformată au fost prelucrate histologic. De asemenea, am determinat diametrele craniene și faciale, la craniul de adult, pentru calcularea indicilor cranieni și faciali. Am măsurat unghiul facial al lui *Camper*, *Cuvier*, *Cloquet* și a lui *Jaquart*.

Rezultatele au fost înregistrate grafic și fotografiate, reprezentând documentația lucrării de față.

Rezultate

Datele craniometrice din care s-au calculat indicii cranieni la craniul de adult malformat au fost următoarele:

- a. Diametrul antero-posterior maxim = 170 mm;
- b. Diametrul transversal maxim = 140 mm;
- c. Diametrul frontal minim = 120 mm;
- d. Înălțimea auriculo-bregmatică = 145 mm;
- e. Înălțimea totală a feței = 110 mm;
- f. Diametrul bizigomatic = 120 mm;
- A. Indicele cranian longitudinal = 82,35 (brachicefal).
- B. Indicele vertical = 85,29 (hipsicefal).
- C. Indicele transverso-vertical = 103,57 (acrocefal).
- E. Indicele facial = 91,66 (leptoprosop).

Unghiul facial al lui *Camper* = 82° , al lui *Cuvier* = 56° , al lui *Cloquet* = 64° și a lui *Jaquart* = 78° , ce indică un prognatism mijlociu sau mesognat.

Din norma frontală, craniul prezintă la etajul său superior, orificii accesorii suplimentare, pe lângă gaura sau incizura supraorbitală și frontală, iar la etajul mijlociu, alte numeroase orificii suplimentare, dintre care amintim următoarele: 2 orificii infraorbitale drepte și 3 la stânga; 2-2 orificii zigomatico-faciale și câte 3-3 orificii pe partea anterioară a corpului maxilarelor, lucru neobișnuit la alte numeroase cranii analizate comparativ.

Se observă o dezvoltare accentuată a arcadei alveolare superioare, mai ales în porțiunea anterioară, unde se vede o asimetrie între cele două hemiarcade despicate (fig.nr.1). Această despicare deviată la dreapta cu 1 cm față de linia mediană, se continuă cu dehiscența palatului dur pe linia mediană, realizând aspect de "crosa de hochei".

De asemenea, versantul drept al aperturii piriforme se continuă inferior spre dreapta cu direcție oblică, ce unește incizura nazală dreaptă cu fanta arcadei alveolare superioare malformată. De la spina nazală anterioară, oblic în jos și spre dreapta, paralel cu fanta alveolară, se orientează sutura intermaxilară, ce se continuă și pe apofiza alveolară, delimitând cu fanta alveolară o porțiune osoasă ce aparține osului incisiv.

Apofizele palatine insuficient dezvoltate, delimitează o fantă sagitală, lată de 8-12 mm și care anterior comunică cu despicătura alveolară. Mijlocul fantei palatine este despărțit inegal de către marginea inferioară, liberă a vomerului. Aceasta din urmă se leagă prin sutură pe versantul său drept cu un fragment al osului incisiv deformat și fragmentat, pentru incisivul medial, lateral și pentru caninul superior drept (fig.nr.2).

Pe marginea dreaptă a osului incisiv rudimentar se schițează un șanț oblic spre fosa nazală stângă, șanț ce se poate considera ca fiind "șanțul incisiv", de-a lungul căruia coboară mănunchiul vasculo-nervos nazopalatin.

Marginile posterioare, neregulate ale apofizelor palatine se suturează cu lama orizontală, rudimentară a osului palatin, având o întindere de 10-8 mm, completând insuficient palatul dur osos la acest nivel. Pe fața sa bucală, lateral, se evidențiază doar gaura palatină mare, având dimensiuni mai mari și imită o formă de pâlnie. Lipsesc orificiile palatine mici, însă considerăm că acestea sunt prezente la nivelul joncțiunii dintre procesul piramidal al palatinului cu incizura pterigoidă. Remarcăm numeroase orificii punctiforme pe toată întinderea apofizelor palatine, inclusiv pe osul incisiv rudimentar, care comunică cu canaliculele mici osoase săpate în substanța osoasă a acestora.

Cele mai complexe malformații se întâlnesc la arcada dentară superioară, unde se observă dinții supranumerari, heterotopie, transpoziții dentare, meziodens, distomolar, incluzia dentară din partea incisivilor superiori drept, ectopia incisivului central drept, alinierea defectuoasă a dinților frontali, macro- și microdonție (fig.nr. 2, 3 și 4).

Luând la bază fanta alveolo-palatină, formula dentară pe partea dreaptă este următoarea:

I:4; PM_I:1; C:1; PM_{II}:1; M:4. Total: 11 dinți.

Incisivul central este meziodent și ectopic vestibular, iar al 4-lea incisiv sau lateral este ectopic alveolo-vestibular, în poziția "à cheval" și microdent. Primul și al doilea premolar prezintă o transpoziție dentară în sensul că primul premolar ocupă locul caninului, iar al doilea, locul primului premolar. Caninul este ectopic, alveolo-vestibular și lateralizat de linia arcadei, fiind în poziție angulo-vestibulară, fiind în poziția de asemenea "à cheval", cu coroana situată vestibular, iar rădăcina călare pe arcada alveolară. Primul molar prezintă de asemenea o transpoziție dentară, ocupând locul celui de-al doilea premolar, până când al patrulea molar este distomolar, având sediul la baza lamei orizontale a osului palatin.

Formula dentară pe partea stângă diferă de cea de pe partea dreaptă prin următoarele:

M:3; PM:2; C:1; I:1(+2) Total: 9 dinți

Incisivul medial este ectopic din bolta palatină și este angulat distal. Erupția sa interesează și marginea îngroșată a apofizei alveolare. Radiologic se observă doi incisivi ectopici în retenție: lateral și supranumerar lateral.



Fig.nr. 1: Craniul visceral observat din norma frontală. Se observă orificii supranumerare, despicarea asimetrică a arcadei alveolare superioare între craniul drept și incisivul central stâng, aflat meziodistal. Disarmonia dento-alveolară marcată.

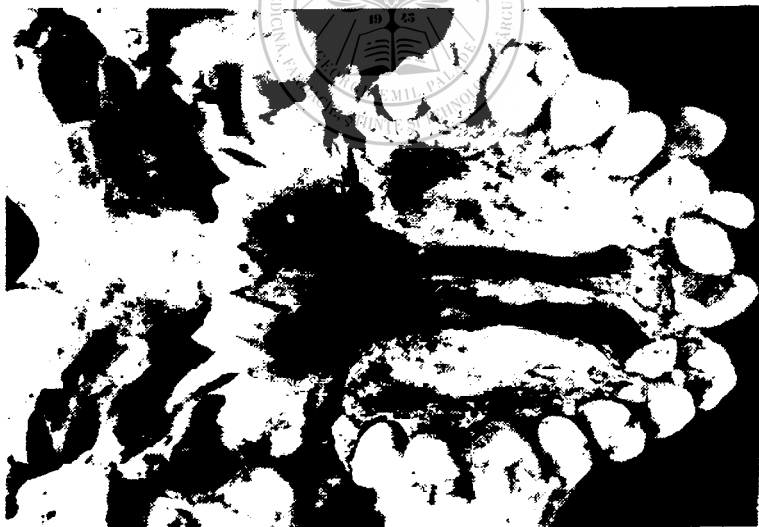


Fig nr 2: Fața bucală a palatului dur osos malformat prin dezvoltarea insuficientă a apofizelor palatine a maxilarelor, a osului incisiv și a lamelor orizontale ale palatinelor. Palatoschizisul incomplet septat de vomer, se continuă cu gnathoschizis spre incizura nazală stângă. Se remarcă hiper- și heterodonție a arcadei dentare superioare.

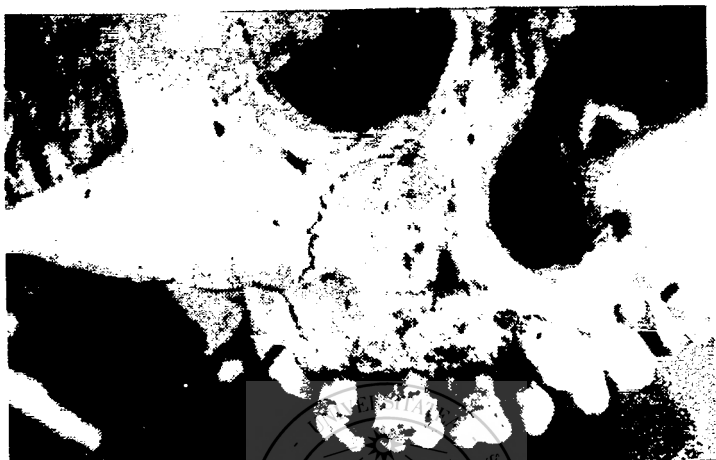


Fig nr. 3: Hemiarcada alveolo-dentară dreaptă. Se evidențiază dinții supranumerari și anomaliile dentare de poziție.



Fig nr. 4: Hemiarcada alveolo-dentară stângă. Se remarcă anodonția incisivului lateral (cel medial fiind ectopic și angulat distal) și semne de incluzie a celui de-al treilea molar.



Fig.nr 5: Arcada alveolo-dentară inferioară. Se observă anodonția molarului al treilea din partea stângă și retenția molarului omolog din partea dreaptă.

incluși în apofiza palatină, la granița cu apofiza alveolară, aproape de rădăcina incisivului medial și canin.

Al treilea molar este de asemenea distomolar, fiind așezat la același nivel cu al patrulea molar din partea opusă, având sediul de asemenea la baza lamei orizontale a palatinului stâng (fig.nr.2).-

Alinierea premolarilor și molarilor sunt normale, dar ultimul molar prezintă semn de incluzie dentară.

Menționăm că la nivelul arcadei alveolo-dentare inferioare integritatea și aspectul dinților este normal în general, cu excepția anodonției molarului al treilea stâng și retenției molarului omolog din partea dreaptă (fig.nr.5). -

La cei cinci feți de 4-6 luni analizați, am urmărit macheta primordială a masivului facial, dezvoltarea acestuia fiind corespunzătoare cu vârsta fătului, remarcându-se pe lângă malformații vizibile și întârzieri în dezvoltare. Astfel 2 feți au prezentat cheilognathopalatoschizis, iar ceilalți 3, cheilognathoschizis, dintre care un făt masculin, fanta labio-palatină bilaterală asociată cu hipertelorism (lărgirea spațiului interocular).

Discuții

Observațiile noastre corelate cu datele din literatura medicală relevă următoarele: 1. palatul și arcada alveolo-dentară superioară, datorită provenienței diferitelor structuri, prezintă o dezvoltare mai complexă decât arcada alveolo-dentară inferioară;

2. dezvoltarea lor este generată, dar și influențată de dezvoltarea altor părți ale extremității cefalice, cum este dezvoltarea feței, a cavității buconazale, a derivatelor arcurilor și șanțurilor branhiale și

3. nu în ultimul rând, dezvoltarea sistemului nervos central.

Urmărind caracteristicile și aspectele morfologice ale craniului malformat de adult, subliniem aspectul morfofuncțional al piesei incisive, derivată din mezenchimul mugurilor nazali mediali și care va forma osul incisiv. Această formațiune anatomică este considerată ca fiind palatul primar, care se sudează cu palatul secundar, reprezentat de procesul palatin stâng și drept în plină dezvoltare până la linia mediană. În funcție de ritmul de dezvoltare a osului incisiv se realizează fuziunea tuturor componentelor din jur, constituind astfel bolta palatină unitară și segmentul incisiv al arcadei alveolo-dentare.

Orice modificare în dezvoltarea osului incisiv sau a țesutului mezenchimatous intercalat între acestea și mugurii osoși din jur, determină grave malformații în regiunea incisivo-palatină.

Din cele cinci puncte de osificare descrise de Kölliker și Sappey (cit.6), în formarea maxilarelor, joacă un rol important punctul nazal pentru regiunea

canină și apofiza frontală, punctul incisiv și cel palatin. Fanta dintre premaxilar și postmaxilar, umplută de un țesut mezenchimatos, este situată între mugurii dentari incisiv lateral și canin, care întrerupe și lama dentară. Această dispoziție tisulară oferă posibilitatea apariției unor anomalii dentare în zona incisivo-canină, nivel unde predomină malformațiile dento-maxilare și la cazul observat de noi.

La baza hipoplaziei masivului median sau central, care generează porțiunea mijlocie a buzei superioare, porțiunea incisivă a arcadei dentare superioare ("Bloc incisiv") și porțiunii antero-mediane a bolții palatine, stau tulburările de vascularizație și de inervație apărute în perioada embriogenezei sub acțiunea diversilor factori teratogeni (17).

La descifrarea mecanismelor morfogenetice o contribuție esențială o aduc datele de teratologie experimentală. În acest sens se remarcă paralelismul în evoluția normală sau patologică a morfogenezei tubului neural, respectiv a crestei neurale cefalice cu anumite părți din craniul facial în special. Astfel, s-a demonstrat că fiecărei părți ale creștelor neurale cefalice îi corespunde în mod riguros o anumită porțiune din craniu. O dezvoltare anormală în paralel a acestora duce la malformații complexe craniene și encefalice (7, 8).

Importanța studierii acestor malformații constă în faptul că ele pot ascunde malformații nervoase cu implicații deosebite în dezvoltarea armonioasă psihică și intelectuală a individului, precum și faptul că pot predispute la histodisplazii.

Bibliografie

1. *Albu I., et al.*: Contributions à l'étude de certains aspects concernant la perturbation du développement normal somato-viscéral macromicroscopique chez les prématurés. Rev. roum. Embryol. Cytol. Série Embryol. 1971, 8, 7-14;

2. *Andronescu A.*: Anatomia dezvoltării omului. Embriologie medicală, Editura Medicală, București, 1987;

3. *Anghelescu V.*: Elemente de embriologie. Editura Medicală, București, 1963;

4. *Benoit P., Darque J.*: Le syndrome de Robin du nouveau-né. Orthodont. franç. 1965, 36, 345-361;

5. *Boboc Gh.*: Anomaliile dentomaxilare. Editura Medicală, București, 1971;

6. *Boboc Gh.*: Aparatul dentomaxilar. Formare și dezvoltare. Editura Medicală, București, 1979;

7. *Chancholle A.R.*: La forme et les malformations de la face. IX. th. International Symposium on Morphological Sciences. Nancy. France. September 9-13, 1990;

8. Couly G., Jacquier A.: La crête neurale et les malformations crânio-faciales. Neurocristopathies. Rev. Stomatol. Chir. Maxillo-Faciale, 1980, 81, 332-448;

9. Czeizel E., Tusnádi G.: Az ajakhasadék és szájhasadék gyakorisága és ismétlődése. Gyermekgyógyászat, 1971, 22, 549-555;

10. Czeizel E., Dénes J., Szabó L.: Veleszületett rendellenességek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1973;

11. Duhamel B., Haegel P., Pages R.: Morphogénèse pathologique. Edit. Masson et Cie, Paris, 1966;

12. Firu P., Milicescu V., Diaconescu M.: Dezvoltarea aparatului dento-maxilar. Stomatologia, București, 1971, 28, 1-18;

13. Kronfeld R.: Histopatology of the Tooth. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1933;

14. Neagu Natalia, Munteanu Elena: Anodontie dans le bourgeon nasal médian, chez un cas de fente labio-maxillo-palatine totale et double. Rev. roum. Embryol. Cytol. Série Embryol. 1971, 8, 91-96;

15. Poirier J., Cohen Isabelle, Baudet J.: Embryologie Humaine. Edit. Maloine S.A., Paris, 1973;

16. Papilian V., Preda V.: Embriologie. Editura Welther, Sibiu, 1946;

17. Rácz L.: Organic modifications occurring within hypoxic media in mammalian embryos. Rev. roum. Embryol. Cytol. Série Embryol. 1971, 8, 19-28;

18. Ranga V.: Tratat de anatomia omului. Editura Medicală, București, 1993;

19. Remnick H.: Embryology of the face and Oral Cavity. (sub red. Rutherford N.J., Fairleigh Dickinson), University Press, New York, 1970;

20. Slipka J.: The early Development of the Branchial Region. Verl. G. Fischer, Jena, 1991;

21. Törő I., Csaba Gy.: Az ember normális és patológiás fejlődése. Akad. Kiadó, Budapest, 1968;

22. Tuchmann-Duplessis H., Haegel P.: Embryologie. Fasc. 2. Edit. Masson, Paris, 1970.

GNATHO-PALATOSCHISIS ASSOCIATED WITH DENTAL ANOMALIES IN AN ADULT

dentistry;

L. Rácz, Magdalena Seres-Szurm, Iulia Husar, Daniela Vasilescu

The first three months of intrauterine life, the period in which the embryos are extremely sensitive, are evident in embryo and organogenesis of the cranio-dento-facial system in the human being.

Any intervention in this period, irrespective of its quality, may lead to anomalies in development.

From the five points of ossification, the nasal, incisive and palatine ones play an important part in forming hemimaxillas.

The slit between premaxilla and postmaxilla filled with mesenchyme, tends to affect the osseous lamellas which border it.

The tissular disposition favours the appearance of dental anomalies in the incisive - canine area, a level at which the dento-maxillary malformations, noticed by us, are predominant.

Sosit la redacție: 5 octombrie 1993



CERCETĂRI PRELIMINARE GERONTO- GNATOPROTETICE REFERITOARE LA CONSECINȚELE MALNUTRIȚIEI

L.Jeremia, I.Maftiei, S.Popșor, Sorina Horga, Daniela Borda, Dorela Gabor

Disciplina de protetică dentară
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Senescența este considerată ca un proces normal al vieții și nu ca o boală. Debutul ei nu este clar, iar vârsta cronologică de cele mai multe ori nu corespunde cu cea biologică.

Conform opiniei noastre, fiecare subiect uman în confruntarea pe care o are permanent cu numeroasele solicitări ale mediului ambiant, la care se mai adaugă cele interne de natură dismetabolică, acționează într-o manieră individualizată, pe fondul capitalului genetic pe care îl deține, a vârstei și specificului propriului teren.

Ca urmare a evoluției gnatologiei contemporane și a gerontologiei ce s-au impus și în stomatologie, inclusiv în protetica dentară, s-a produs un important impuls în cercetările interdisciplinare medicale cu caracter epidemiologic, clinic și paraclinic în scopul alegerii strategiei de tratament a unor afecțiuni manifestate la nivelul componentelor sistemului orofacial (S.O.F.) ce survin pe fondul senescenței (Prichard, 1973, Bagramian și colab., 1977; Donatsky și colab., 1980; Smith și colab., 1981; Banting și colab., 1980; Österberg și colab., 1982, 1985; Gordon și colab., 1983; Wayler și colab., 1984; Miller și colab., 1987, 1988; Carlos și colab., 1989; Hatton și colab., 1989; Petersen și colab., 1989; Stuck și colab., 1989; Hamilton și colab., 1990; Fiske și colab., 1990).

Primul autor menționat mai sus (Prichard, 1973) consideră malnutriția, stresul și dezechilibrul endocrin factori ce influențează rezistența de apărare a țesuturilor. Alți specialiști susțin existența unei relații strânse între nutriție, capacitatea de masticație și starea de sănătate generală la vârstnici. Numeroase modificări fiziologice și biochimice care apar în mod obișnuit cu înaintarea în vârstă, la care se adaugă pierderea parțială a dinților (mai ales cei posteriori) sau integrală a lor, sunt evenimente importante ce intervin în schimbarea dietei. Este vorba de o alimentație moale, cu un conținut crescut de glucide, dar sărac în fibre, având

repercusiuni nefaste nu numai asupra tonusului muscular ci și în structura oaselor maxilare (care devin mai puțin dense) influențând însăși factorii biologici metabolici. Astfel după *Dorier* (1968) și *Pellat* (1985) la protezații totali iatrogeni în sensul instabilității pieselor mobile generatoare de leziuni de decubit dureroase, concentrația glucozei sangvine este mai ridicată, deținând și o hipoproteinemie. Tot la edentații totali, dar neprotezați, se produce o hipercheratoză a mucoasei creștelor alveolare, care este evidentă mai ales în lipsa vitaminei C. Alteleori în absența vitaminei D se va produce o atrofie alveolară accentuată condiționată și de către procesul de senescență, la care se mai adaugă o nutriție de consistență moale care va avea repercusiuni asupra nematurăției celulelor acinoase diminuând fluxul salivar și sinteza proteinelor de secreție. Asemenea pacienți cu xerostomie sau chiar sindromul Sjögren ridică probleme deosebite în protezarea mobilă, îndeosebi datorită absenței salivei ca urmare a atrofiei glandelor salivare (*Ben-Arych* și colab., 1985; *Ieremia* și colab., 1981, 1987).

Tabloul clinic polimorf al tuturor modificărilor morfologice, fiziopatologice, biologice și psihice ce survin pe fondul procesului de senescență ne-a determinat să începem o cercetare complexă gerontognatoprotetică care va fi continuată cu alte studii viitoare.

Material și metodă

Investigația a fost efectuată pe 23 de subiecți de la Căminul Spital din Târgu-Mureș, în scopul depistării unor suferințe bucocefalice de tipul disfuncției mandibulare, a bruxismului și cefaleei prin contracție musculară sau cu caracter migrenos, utilizându-se indexe anamnestice codificate și chestionare, toate de concepție proprie.

În mod obiectiv, prioritar s-a ținut cont de situațiile clinice edentate parțial sau total neprotezate ori protezate iatrogen, care pot condiționa stări de malnutriție prin reducerea eficacității masticatorii, pe terenul individualizat al senescenței.

Rezultate

Pe baza unor analize statistice complexe exprimate într-o manieră de sinteză s-a ajuns la posibilitatea formulării următoarelor rezultate:

1. Din totalul de 23 subiecți investigați, au fost depistați 11 cu patologie bucocefalică deținând o frecvență de 47,82%.
2. În cadrul acestei morbidități, pe prim plan se situează cefaleea prin contracție musculară (26,08%), urmată de disfuncția mandibulară (21,73%), bruxism (13,09%) și cefalee migrenoasă (13,04%).
3. Toți cei depistați cu edentație totală uni- sau bimaxilară neprotezați sau protezați iatrogen cu instabilitate funcțională au avut cefalee.

4. Din cele 9 cazuri cu instabilitate funcțională, 6 au deținut forma de cefalee prin contracție musculară și 3 cu caracter migrenos.

5. La unul dintre subiecții cu migrenă în stadiul sever₂ s-a depistat și bruxism avansat (stadiul II), totalizând 12 puncte, corespunzând și unui index mediu de disfuncție mandibulară de 16 puncte.

6. La bruxomanii decelați, ținând cont de profesiile avute înainte de pensionare, s-a validat rolul pe care îl dețin stresurile nervoase cumulate.

7. La toți investigații s-a ținut cont și de starea generală a sănătății neconstatându-se pe lotul cercetat cu afecțiuni bucocefalice o corelație semnificativă între acești parametri.

8. Sub raport gerontognatoprotetic, în cadrul studiului nostru am ținut seama de faptul că starea bucodentară poate fi corelată de o malnutriție incipientă, pe fondul senescentei.

În viitor, dorim să extindem pe un lot și mai mare aceste cercetări, la care vom mai adăuga și alți parametri, printre care se situează: raportul dintre înălțime și greutate, precum și anumite analize biochimice pentru aprecierea unor constante biologice.

Bibliografie

1. *Bagramian R.O., Heller R.P.*: Dental Health Assessment of a Population of Nursing Home Residents. *J. of Gerodontology*, 1977, 12, 168-174;

2. *Banting D.W., Ellen Richard, Fillary E.D.*: Prevalence of root surface caries among institutionalized older person. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1980, 8, 84-88;

3. *Ben-Arych H. et al.*: Xerostomia in the elderly: Prevalence, diagnosis, complications and treatment. *Gerodontology*, 1985, 4, 77-82;

4. *Bjorksten J.*: Gerontologia (Basel), 1963, 8, 179;

5. *Carlos J.P., Wolfe M.D.*: Methodological and nutritional issues in assessing the oral health of aged subjects. *J. Clin Nutr.* 1989, 50 Suppl. 1210-1218;

6. *Donatsky O., Ahlgren P., Hansen P.F.*: Oral health status and treatment needs in long-term medicine patients in a Copenhagen hospital department. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980, 8, 103-109;

7. *Dorier M.*: Gerontologie et prothèse dentaire totales. *Médecine et Hygiène*, 1968, 28, 1123-1124;

8. *Fiske J., Gelbier S., Watson R.M.*: The benefit of dental care to an elderly population assessed using a sociodental measure of oral handicap. *Br.Dent. J.* 1990, 168, 153-156;

9. *Gordons R., Jahnuigen D.W.*: Oral assessment of the edentulous elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983, 31, 797-801;

10. Hamilton F.A. et al.: Dental care for elderly people by general dental practitioners. Br.Dent. J. 1990, 168, 108-111;
11. Hatton E.R., Gogan C.M., Hatton M.N.: Common oral conditions in the elderly. Am. Fam. Phys. 1989, 40, 149-162;
12. Jeremia L., Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.: Tehnici dentare speciale de protezare totală. Editura Medicală, București, 1981;
13. Jeremia L., Dociu I.: Funcția și disfuncția ocluzală. Editura Medicală, București, 1987;
14. Miller W.A., Karuza J., Illih R.J.: Contextual and psychosocial issues in choice of dental service delivery modes. Gerodontology. 1987, 3, 272-274;
15. Miller W.A., Karuza J.: Recent Clinical Research in Geriatric Dentistry. Gerodontology. 1988, 7, 37-43;
16. Österberg T., Steen B.: Relationship between dental status and dietary intake in 70-year-old males and females in Göteborg, Sweden. J.Oral. Rehab. 1982, 9, 509-521;
17. Österberg T. et al.: The condition of the oral mucosa of age 70: A population study. Gerodontology, 1985, 4, 71-75;
18. Petersen P.E., Nortov B.: General and dental health in relation to life-style and social network activity among 67-year-old Danes. Scand. J. Prim. Health Care, 1989, 7, 225-230;
19. Pellat B.: Nutrition et parodonte. Act. Odonto-Stomat. 149, 197-203;
20. Prichard J.F.: Le pronostic dans les maladies parodontales. Les conséquences des facteurs locaux et généraux. Act. Odonto-Stomat. 1973, 102, 277-286;
21. Smith J.M., Sheiham A.: Dental treatment needs and demands of an elderly population in England. Community Dent. Oral. Epidemiol. 1980, 8, 360-364;
22. Stuck A.E. et al.: Allgemeinmedizinische Kriterien zur Erfassung des zahnärztlichen Behandlungsbedarfs geriatrischer Patienten. Schweiz. Med. Wschr. 1989, 119, 1589-1603;
23. Waylor A.H. et al.: Masticatory Performance and Food Acceptability in Persons Removable Partial Dentures, Full Dentures and Intact Natural Dentition. J. of Gerodontology, 1984, 30, 284-289.

GERONTO-GNATHOPROSTHESIS RESEARCH ON THE CONSEQUENCES OF MALNUTRITION

geriatric;

L. Jeremia, I. Maftei, S. Popșor, Sorina Horga, Daniela Borda, Dorela Gabor

The staff of our department as well as that of the Clinic of Dental Prosthesis of the University of Medicine and Pharmacy of Tg.-Mureș performed a complex study on a group of old patients, from the Sanatorium of Tg.-Mureș regarding the consequences of malnutrition on the components of the orofacial system.

We had in view the morphologic, physiopathologic, biologic, psychic and social parameters.

A special attention was paid to the multiple forms of partial edentation and to the state of the edentate prosthetic field without any prosthesis or with iatrogen or correct prosthesis.

The correlation between everything mentioned above was achieved by the peculiarities of their general affections, including medical treatments. By means of codified indices and personal questionnaires, buccocephalic disease of the mandibular disfunction type such as: bruxism, cephalgia due to muscular contraction or that with a migrainous character were revealed.

Sosit la redacție: 14 octombrie 1993

UTILITATEA ȘI LIMITELE EXAMINĂRII ELECTROMIOGRAFICE ÎN GNATOPROTETICĂ

S. Popșor, L. Jeremia

Disciplina de protetică dentară
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Dezvoltarea impetuoasă a electronicii în scopul aplicațiilor biomedicale a determinat producerea unei game variate de aparatură capabilă să înregistreze diverse semnale biologice, furnizând un adjuvant util și adesea indispensabil diagnosticării diferitelor disfuncții ale organismului.

În domeniul stomatologiei, au cunoscut o dezvoltare importantă mai ales electromiografia (EMG), electrokinesiografia (EKG) și mai recent, analiza zgomotelor articulare temporomandibulare (Hannam și colab., 1977; Vitti și Basmajian, 1977; Jankelson și Pulley, 1984; Huta și colab., 1987; Michler și colab., 1987; Ferrario și colab., 1992; Wabeke și colab., 1992). Destinate inițial exclusiv cercetării, aparatele de examinare complementară sunt acum utilizate în practica clinică, mai ales în marile centre de reabilitare orală, permițând adăugarea datelor cantitative aspectelor calitative ale diagnosticului (Cornelli și Lasagna, 1986; Combadas, 1988; Fraccari și Bogini, 1990).

În ceea ce privește examinarea EMG, de la introducerea ei în cercetarea stomatologică de către Moyers în 1949, ea a captat tot mai mult interesul specialiștilor, mai întâi a ortodontiştilor (Sacco și colab., 1962; Ahlgren, 1969; Loget și Raimbault, 1969; Mortier, 1977; Melsen și Athanasiou, 1990), iar în ultimele două decenii și a proteticienilor, o dată cu dezvoltarea impetuoasă a gnatoproteticii.

La ora actuală se tinde, atât de către diversele foruri științifice de specialitate (Institutul Național American de Cercetări dentare -NIH, 3-aprilie 1989; Academia Europeană a Disfuncțiilor Craniomandibulare-Zürich, 8-10 octombrie 1987; AADC -Washington, 13-15 aprilie 1989, citate de *Mc Neill*, 1990), cât și de o serie de publicații ale unor autori de prestigiu în domeniu (*Greene*, 1984; *Mc Neill*, 1990; *Mohl* și *Orbach*, 1992) spre inventarierea diverselor rezultate ale examinării electromiografice a mușchilor orofaciali și mobilizatori ai mandibulei, sub raportul contribuției efective pe care ea o poate aduce stabilirii diagnosticului diferitelor entități morbide.

Scopul prezentei comunicări este acela de a sintetiza principalele direcții de utilitate ale examinării EMG în stomatologie, ca și limitele acesteia.

1. Considerăm că prima direcție importantă este cea a *ortodontiei*, în care electromiografia este chemată să contribuie la studierea tulburărilor funcționale, care pot determina în timp anomalii mai mult sau mai puțin severe; în acest scop, metoda se sprijină pe cele două tehnici clasice: detecția și stimulo-detecția.

2. A doua direcție, în care examinarea EMG a cunoscut cea mai importantă extindere, dar și rezultatele cele mai contradictorii, este cea a *gnatoprotectiei*. În acest domeniu, se disting două aspecte. În primul rând, EMG și-a dovedit fără îndoială utilitatea deosebită în diagnosticul și evaluarea rezultatelor tratamentelor protetice propriu-zise, prin posibilitatea determinării relației centrice (*Jankelson*, 1980; *Burlui* și colab., 1977; *Burlui* și colab., 1978), a controlului restabilirii unui plan de ocluzie funcțional prin restaurări protetice (*Burlui* și colab., 1978; *Combadasou*, 1988), dar mai ales în determinarea dimensiunii verticale (*Garnick* și *Ramford*, 1962; *Rugh* și *Drago*, 1981; *Majewski* și *Gale*, 1984; *Cornelli* și *Lasagna*, 1986). Cel de-al doilea aspect al utilizării EMG în gnatoprotetică se referă la aportul acesteia în investigarea disfuncțiilor craniomandibulare. Acesta este practic domeniul în care electromiografia mușchilor mobilizatori ai mandibulei a cunoscut cea mai importantă dezvoltare, dar și rezultatele cele mai controversate. "Deschizător de părție" în acest capitol de cercetare a fost *Jarbak* (1956), care a realizat primul studiu experimental pentru determinarea influenței interferențelor ocluzale asupra activității electromiografice la nivelul mușchilor temporali. De la această dată, literatura medicală de specialitate a abundat de date referitoare la diferitele aspecte electromiografice în cadrul disfuncțiilor craniomandibulare: studiul activității neuromusculare reflexe la nivelul mușchilor masticatori, studierea activității neuromusculare masticatorii în relație cu forța ocluzală, studii EMG asupra stărilor parafuncționale de tipul bruxismului diurn și nocturn, efectele diferitelor modalități de tratament asupra activității EMG a mușchilor mobilizatori ai mandibulei etc. (*Dahlström*, 1989).

Într-o lucrare recentă, *Mohl și Orbach* (1992), făcând o sinteză a problemelor de diagnostic și tratament a disfuncției articulației temporomandibulare (ATM) prin prisma dovezilor științifice, remarcă că utilizarea majorității dispozitivelor electronice, inclusiv a EMG, în stabilirea diagnosticului și aprecierea disfuncției ATM este însoțită de riscuri, folosirea instrumentarului electronic mărinde numărul diagnosticelor fals pozitive care conduc deseori la tratamente inutile și adesea cu consecințe nedorite, ireversibile. Considerăm că această viziune pesimistă nu este însă pe deplin justificată, electromiografia constituind totuși o modalitate, poate singura, de obiectivizare a activității neuromusculare masticatorii care, chiar dacă nu prezintă siguranță diagnostică, oferă informații utile privind fenomenele implicate în funcționalitatea și disfuncționalitatea sistemului neuromuscular amintit. Reticența unor autori față de examinarea EMG se explică prin rezultatele contradictorii privind parametrii de sensibilitate și specificitate ai acesteia. În altă ordine de idei, aparatura necesară nu este la îndemână oricărui serviciu, iar examinarea în sine ridică probleme legate pe de o parte de condițiile anatomo-fiziologice specifice musculaturii de la nivelul extremității cefalice, iar pe de altă parte probleme tehnice, cum ar fi tipul electrozilor și plasarea lor, variații în nivelul forței ocluzale de referință în contracții izometrice etc. (*Dahlström și colab., 1989*). Literatura medicală recentă evidențiază faptul că aceste limite impuse examinării EMG pot fi depășite printr-o standardizare cât mai riguroasă a metodologiei de examinare (*Türker, 1988; Glaros și colab., 1989; Dahlström și colab., 1989; Ferrario și colab., 1991*), utilizarea unui număr de subiecți suficient de mare în studiile EMG pe diverse loturi, folosirea martorilor și nu în ultimul rând, recurgerea la analize statistice adecvate (*Seligman și Pullinger, 1991*). Deși ideală din punct de vedere tehnic, EMG elementară se pretează mai puțin investigației mușchilor masticatori, folosindu-se doar în cazul celor situați profund. Musculatura superficială, în special maseterii, se abordează de obicei prin intermediul electrozilor de suprafață. Electromiograma astfel obținută poate fi interpretată la ora actuală cu destulă acuratețe, în principal datorită importanței pe care a căpătat-o în acest domeniu tehnologia electronică și matematica (*Aşgian, 1984*). Metodele automate de analiză cantitativă EMG sunt utile, tehnicile computer și microprocesoarele realizând analiza unui număr mare de informații rapid, precis și fără dificultate.

În sfârșit, la ora actuală este unanim recunoscut că factorii psihologici joacă un rol primordial în debutul și evoluția sindromului disfuncțional craniomandibular (*Jeremia și Grecu, 1989; Jeremia și colab., 1991*). Pe acest fapt se bazează utilizarea biofeedback-ului electromiografic ca metodă conservativă de tratament de certă valoare, verificată practic. *Pelletier* (1977) scria că "biofeedback-ul este una din multiplele metode de revoluționare a psihologiei și medicinei, care plasează responsabilitatea

bolii, a sănătății și în special a dezvoltării personalității, pe seama individului". Locul biofeedback-ului în contextul terapiei disfuncțiilor A.T.M. poate fi observat cel mai bine în relație cu teoria etiologică a hiperactivității musculare; această hiperactivitate este cel mai frecvent datorată cauzelor psihofiziologice legate în primul rând de răspunsul individului la suprasolicitățile psihice și fizice de zi cu zi (*Ieremia și colab., 1991*). Există la ora actuală patru excelente lucrări, dintre care două multidisciplinare, care au dedicat capitole întregi aplicării biofeedback-ului electromiografic în tratamentul bruxismului și a disfuncției A.T.M. (*Gelb, 1977; Morgan și colab., 1982; Gervais, 1984, 1991*), alături de alte zeci de publicații pe aceeași temă. Toate aceste studii converg spre o concluzie identică și anume aceea că biofeedback-ul EMG, atât cel diurn cât și cel nocturn, nu pare a fi eficient în reducerea numărului de episoade de bruxism, dar poate reduce durata unui episod odată declanșat.

Conform celor prezentate, considerăm în încheiere că, deși examinarea EMG a musculaturii de la nivelul extremității cefalice este oarecum limitată de condiții anatomo-fiziologice specifice și de unele probleme tehnice, cu toate rezultatele mult controversate în literatura de specialitate, posibilitățile diagnostice și terapeutice ale electromiografiei sunt suficient de promițătoare pentru a justifica cercetări viitoare în această direcție.

Bibliografie

1. *Ahlgren J.*: EMG pattern of temporalis in normal occlusion. *European Journal of Orthodontics*, 1986, 8, 185-191;
2. *Aşgian B.*: Matematica și tehnologia electronică în practica electromiografică. In: *Arseni C., Popoviciu L.*: Metode de neurofiziologie clinică, Editura Medicală, București, 1984, 537-550;
3. *Burlui V., Mihalache C., Chiru Maria*: Studiu tomografic și electromiografic al relației centrice. *Stomatologia*, 1977, 24, 283-288;
4. *Burlui V. et al.*: Analiza electromiografică a obținerii relației miocentrate prin stimulare electrică bilaterală. *Stomatologia*, 1978, 25, 31-37;
5. *Burlui V., Mihalache C., Chiru Maria*: Controlul EMG al refacerii morfofuncționale a planului de ocluzie. *Stomatologia*, 1978, 25, 105-112;
6. *Combadaçou J.C.*: L'apport de la kinesiographie et de l'electromyographie dans le syndrome algo-dysfonctionnel de l'articulation temporomandibulaire. *A.O.S.*, 1988, 7, 627-653;
7. *Cornelli E., Lasagna M.*: L'elettromiografia nella pratica odontoiatrica. Suo ruolo nella diagnosi e nella terapia. *Odontostomatologia e Implantoprotesi*, 1986, 2;
8. *Dahlström L.*: Electromyographic studies of craniomandibular disorders: a review of the literature. *J. Oral Rehabil.* 1989, 16, 1-20;

9. *Dahlström L., Carlsson S.G., Swahn S.Ö.*: Variability in electromyographic surface recordings of the human masseter muscle. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1991, 29, 105-108;

10. *Ferrario V.F. et al.*: Reproducibility of electromyographic measures: a statistical analysis. *J. Oral Rehabil.* 1991, 18, 513-522;

11. *Ferrario V.F. et al.*: Kinesiographic three dimensional evaluation of mandibular border movements: a statistical study in anormal young nonpatient group. *J. Prosthet Dent.* 1992, 68, 672-675;

12. *Fraccari F., Bogini A.*: Rehabilitation prothetique dans les dys-fonctionnements des articulations temporo-mandibulaires selon les données électromyographiques et radiologiques. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 1990, 91, 170-176;

13. *Garnick J., Ramfjord S.P.*: Rest position: an electromyographic and clinical investigation. *J. Prosthet Dent.* 1962, 12, 895-911;

14. *Gelb H.*: Clinical management of head, neck and TMJ pain and dysfunction. WB Saunders, Philadelphia, 1977;

15. *Gervais R.O.*: Biofeedback and the TMJ syndrome: An Electromyographic Study, Thesis for the degree of Master of Education. Department of Educational Psychology. Edmonton, Alberta, 1984;

16. *Gervais R.O.*: Biofeedback Treatment of Temporomandibular Joint Dysfunction, PhD Thesis, Department of Educational Psychology. Edmonton, Alberta, 1991;

17. *Glaros A.G., McGlynn D.T., Kapel L.*: Sensitivity, Specificity and the Predictive Value of Facial Electromyographic Data in Diagnosing Myofascial Pain-Dysfunction. *J. Craniomandib. Practice*, 1989, 7, 190-191;

18. *Greene C.S.*: Temporomandibular Joint Disorders. In: *Clarck J.W.*: Clinical Dentistry. Harper and Row Publisher, Philadelphia, 1984, 7, cap.37;

19. *Hannam A.G. et al.*: The relationship between dental occlusion, muscle activity and associated jaw movement in man. *Archives of Oral Biology*, 1977, 22, 25-29;

20. *Hutta J.L. et al.*: Separation of internal derangements of the temporomandibular joint using sound analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1987, 63, 151-156;

21. *Jeremia L., Grecu Gh.*: Interpretări actuale referitoare la rolul factorilor psihici în etiopatogenia sindromului disfuncțional dureros al articulației temporomandibulare (SDD al ATM) asociat sau nu cu bruxismul nocturn. Comunicare USSM Târgu-Mureș din 30 noiembrie, 1989;

22. *Jeremia L. și colab.*: Evaluarea unor opinii etiopatogenice privind sindromul disfuncțional dureros craniomandibular cu implicații menisco-condiliene la nivelul articulației temporomandibulare (ATM). *Rev. de med. și farm.*, 1991, 37, 81-86;

23. *Jankelson B.*: Neuro-muscular aspects of occlusion. Effects of occlusal position on the physiology and dysfunction of the mandibular musculature. *Dent Clinics of North America*, 1980, 157-168;
24. *Jankelson R., Pulley M.L.*: Electromyography in Clinical Dentistry. Myotronics Research Inc, Seattle W A, 1984;
25. *Jarbak J.*: An electromyographic analysis of muscular and temporomandibular joint disturbances due to imbalances in occlusion. *Angle Orthodontist*, 1956, 26, 170-175;
26. *Laget P., Raimbault J.*: L'électromyographie chez l'enfant. *Le pédiatre*, 1969, 5, 9-47;
27. *Majewski R.F., Gale E.N.*: Electromyographic activity of anterior temporal area. Pain patients and Non-pain subjects. *Journal of Dental Research*, 1984, 63, 1228-1231;
28. *Mc Neill Ch.*: Craniomandibular disorders. Guidelines for Evaluation. Diagnosis and Management, Quintessence Publishing Co, Chicago, 1990;
29. *Melsen B., Athanasiou E.A.*: Soft Tissue Influence in the Development of Malocclusion. The Royal Dental College, Aarhus Denmark, 1990;
30. *Michler L., Bakke L., Møller E.*: Graphic assesment of natural mandibular movements. *J. Craniomandib. Disorders*, 1987, 1, 97;
31. *Mohl N.D., Orbach R.*: The dilemma of scientific Knowledge versus clinical management of temporomandibular disorders. *J. Prosthet. Dentistry*, 1992, 67, 113-120;
32. *Morgan D.H. et al.*: Diseases of the temporomandibular apparatus: a multidisciplinary approach. CV Mosby, Toronto, 1982;
33. *Mortier W.*: Besondere Probleme bei der electrodiagnostische Untersuchung von Kindern. *Eeg-Emg*, 1977, 8, 36-42;
34. *Moyers R.E.*: Temporomandibular muscle contraction patterns in Angle class II Division 1 malocclusion: An electromyographic analysis. *American Journal of Orthodontics*, 1949, 5, 837-842;
35. *Pelletier K.R.*: Mind as healer, mind as slayer, New York. Dell Publ. Co., 1977;
36. *Rugh J.D., Drago C.J.*: Vertical Dimension: A Study of clinical rest position and Jaw Muscle Activity. *J. Prosthet. Dentistry*, 1981, 45, 670-675;
37. *Sacco G., Buchtal F., Rosenfalk P.*: Motor unit potentials at different ages. *Arch. Neurol.* 1962, 6, 366-373;
38. *Seligman D.A., Pullinger A.C.*: The role of Functional Occlusal Relationships in Temporomandibular Disorders: A review. *J. Craniomandibular Disorders. Facial Oral Pain*, 1991, 5, 265-279;
39. *Turker K.S.*: A method for standardisation of silent period measurements in human masseter muscle. *J. Oral Rehabil.* 1988, 15, 91-101;

40. *Vitti M., Basmajian J.V.*: Integrated actions of masticatory muscles: simultaneous EMG from eight intramuscular electrodes. *Anatomical Record*, 1977, 191, 173-177;

41. *Wabeke K.B. et al.*: Evaluation of a technique for recording temporomandibular joint sounds. *J. Prosthet. Dent*, 1992, 68, 676-682.

THE BENEFIT AND LIMITS OF THE ELECTROMYOGRAPHIC EXAMINATION IN GNATHOPROSTHETICS

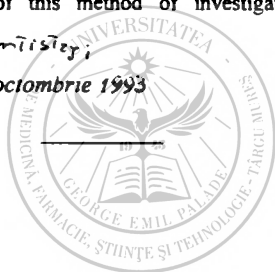
S. Popșor, L. Ieremia

Analizing the existent data in the literature concerning the application of the electromyographic examination as a method of investigation for the orofacial neuromuscular system, the authors point to the contradictory results that were reported in the last almost 30 years, since it was introduced in the dental practice and research.

The authors present those directions, where electromyography has proven its usefulness, and the limits of this method of investigation of the orofacial neuromuscular system.

și dentișter;

Sosit la redacție: 26 octombrie 1993



EREDMÉNYEINK A KARBONILVEGYÜLETEK POLAROGRÁFIÁS KUTATÁSÁBAN*

Tőkés B., Suciu Gabriela

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Fizikai Kémiai Tanszék

A karbonil-csoport elektrokémiai redukciója - a polarográfiás mérések körülményei között - általában nem, vagy csak nehezen megy végbe. Ezért ezeket a vegyületeket főleg közvetett úton határozzák meg: a karbonil-csoport előzetes, célszerű átalakítása, vagy pedig egy más, polarográfiás szempontból aktív funkcionális csoport közvetítésével (1).

Dolgozatunkban az ezen a területen sokoldalú, legtöbb esetben interdiszciplináris kutatómunka során elért, gyógyszerészeti szempontból is értékesíthető eredményeink egy részét foglaljuk össze.

Módszer

A tanulmányozott vegyületek nagyrésze ismert, gyári p.a. készítmény volt. Egyeseket (pl. a nitronokat, illetve más karbonil-származékokat) a Gyógyszerészeti Kar különböző laboratóriumában állítottunk elő.

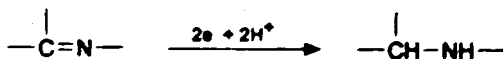
A méréseket LP-55, illetve LP-7e (Praga) típusú polarográfokkal, termosztatálható mérőedényekben végeztük el. Az elektródpotenciálokat telített kalomel (TKE), vagy 1 N Hg_2SO_4 -tal készített (NSE) elektródokkal szemben mértük. Az oldott oxigént tisztított metán átbuborékoltatásával űztük ki az oldatokból.

Eredmények és értékelésük

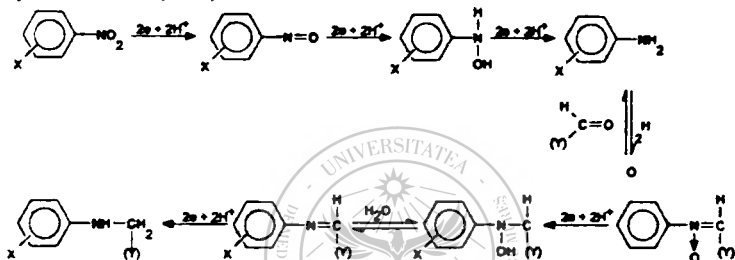
A közvetett eljárások jelentős része a karbonil-csoportnak egyszerű vagy szubsztituált ammóniával, hidrazinnal, illetve hidroxilaminnal végrehajtott kondenzációja eredményeként, az eredeti $\text{C}=\text{O}$ kötésnél

*Elhangzott a marosvásárhelyi O.Gy.E. oktatóinak és hallgatóinak 1993. május 20-21.-i Tudományos Ülésszakán.

polarográfias szempontból aktívabb C=N szerkezeti elem (iminek, hidrazonok, oximok) megjelenésén alapul (2):



A módszer hatékonyságát fokozza, hogy az említett kondenzációs reakciók magában a polarográfias cellában is végrehajthatók. Különös helyet foglalnak el ezek között a reakciók között azok, amelyek katódos redukciós termékeit (N-szubsztituált oximok) ugyanabban a reakcióterben aldehidekkel, illetve ketonokkal kondenzáltuk. Az így keletkezett nitronok - a komplex elektrokémiai-kémiai-elektrokémiai folyamat következő szakaszában - mennyiségileg is jól értékelhető katódos polarográfias lépcsőket adtak (3-10):

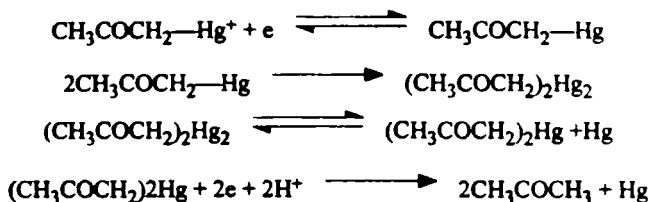


17 aromás nitrovegyület és 20 szubsztituált alifás, illetve aromás aldehid kondenzációjából származó többszáz nitron polarográfias viselkedését vizsgáltuk meg. Tanulmányoztuk a kémiai szerkezet és a reakciómechanizmusok számos, eddig még ismeretlen vonásának a felderítésére nyitott távlatokat.

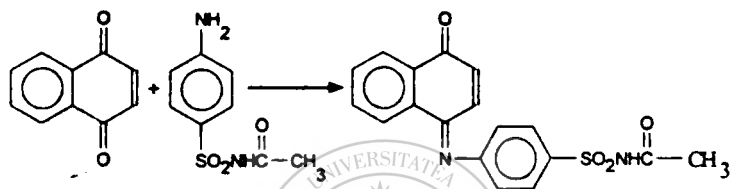
A bemutatott folyamatoktól eltérő kölcsönhatáson alapszik az urotropin polarográfias meghatározása. Ez a vegyület, amely maga is egy aldehid (a formaldehid) és az ammónia kondenzációs terméke, protont köt meg, s így a H^+ -ion polarográfias lépcsőjének katalitikus jelleget ad; a lépcső adatainak a mérése útján a hexametilentetramin közvetett polarográfias meghatározása vált lehetővé (11):



Interdiszciplinári kutatási téma keretében több szerves vegyület molekulájának a higanyozása folytán kialakuló C—Hg kötés elektrokémiai viselkedését is tanulmányoztuk. Ez a terület különösen gyümölcsözőnek bizonyult. Lehetővé tette számos, polarográfias szempontból inaktív vegyület - közöttük a ketonok - közvetett tanulmányozását, illetve meghatározását (12, 13):

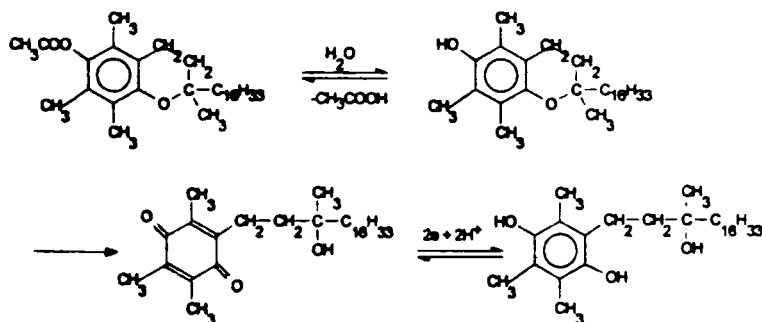


Ugyancsak tanszékek közötti együttműködés keretében (14), sikerült kimutatnunk és mennyiségileg mérnünk az 1,4-naftokinon és egy szulfamid kemoterápiás szempontból is jelentős, kondenzációs terméket:



Mivel mind a naftokinon, mind pedig a kondenzációs termék polarográfiásan aktív, követni lehetett a reakció időbeli lefolyását, valamint ki lehetett számítani a vegyülési arányt.

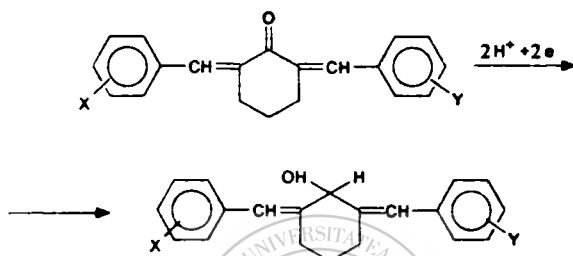
Egyes esetekben az adott vegyület polarográfiás tanulmányozása éppen a karbonil-csoport előzetes kialakulása folytán válik lehetővé. Jó eredményeket értünk el, így módon, az E-vitamin — tisztán és készítményből történő — polarográfiás meghatározásában. A tokoferol-acetátot előbb hidrolizáltuk, majd $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -tal tokoferil-kinonná oxidáltuk. A termék polarográfiásan aktív (15,16):



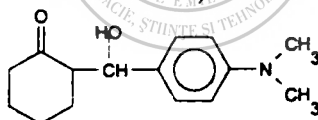
A módszerrel sikerült azonosítani az α , β és δ izomereket is.

Mint az előbbiekből következik, a karbonil-vegyületek polarográfiásan közvetlenül is meghatározhatók, ha a molekula szerkezeti sajátosságai kedvezőek, azaz az elektronfelvételt megkönnyítő szubsztituenseket tartalmaz. Pl. a 2,6-dibenzidilén-ciklohexanon és származékainak polarográfiás tanulmányozását az alapmolekulában jelenlevő C=O és C=C csoportok konjugációs kölcsönhatása tette lehetővé (17). Ezeknek a vegyületeknek a polarográfiás redukcióját két egyelektronos lépcső tükrözi.

Az elektródreakció valószínű mechanizmusa a következő:



A szubsztituens-hatások nem additívek, ami a jelentékeny orto-effektus fellépésével magyarázható, az induktív és konjugációs hatások mellett. Az alapvegyület ciklohexanon a mérés körülményei között (alapoldat: 1N NH_4Cl 75% etanol - 25% víz keverékoldószerben) nem ad polarográfiás lépcsőt a szokásos potenciáltartományban. Említésre méltó, hogy a 2-(α -hidroxí-4-dimetilaminobenzil)-ciklohexanon esetében egyetlen



kételektronos lépcső jelentkezik. Ez azt sugalmazza, hogy az elektródreakció mechanizmusa eltér az előbbiektől: a konjugációs effektus lehetősége kizárt, ellenben fennáll egy H-hidas kelát-gyűrű képződésének a valószínűsége a karbonil - és hidroxil - csoport között, ami megkönnyíti az elektrokémiai redukciót.

Következtetések

1. Kedvező molekulaszervezeti viszonyok mellett, illetve a célszerű kémiai átalakítások (kondenzációs, hidrolitikus, oxidációs reakciók, higanyozás stb.) elvégzése után megvalósítható számos, gyógyszerészeti szempontból is jelentős karbonilvegyület közvetlen, illetve közvetett polarográfiás vizsgálata.

2. A polarográfiás mérések adatai mind analitikai, mind pedig a kémiai szerkezet és tulajdonságok közötti szabadenergia-összefüggések, valamint a megfelelő kémiai reakciók kinetikája és mechanizmusa felderítése szempontjából értékesíthetők.

Irodalom

1. *Prosz J., Györbíró K., Cielezsky V.*: Polarográfia, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964;

2. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Date referitoare la identificarea și dozarea polarografică a cetoneilor. Revista medicală (Tg.-Mureș), 1970, 16, 398-402.

3. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Polarografia nitronelor. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg.-Mureș, 1978, 8-9, 398-402.

4. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Corelații între parametrii structurali și polarografici ai nitronelor. Congresul Național de Chimie, București, 1978, 8-9, 398-402.

5. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Efectul orto-polarografic la nitrone. Sesiunea de comunicări științifice cu tema: Cercetări noi în domeniul medicamentului, Tg.-Mureș, 1978, 8-9, 398-402.

6. *Suciu Gabriela, Tőkés B., Kékedy L.*: Contribuții la polarografia nitronelor. Sesiunea științifică a cadrelor didactice, cercetătorilor și studenților. Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj, 1978.

7. *Suciu Gabriela*: Studiul polarografic al reacției unor nitro-derivați aromatici cu aldehide prin formare de nitrone. Doktor értekezés. Babeș-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, 1979;

8. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Consecințele analitice ale efectelor structurale asupra comportării polarografice în seria nitronelor. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg.-Mureș, 1979, 8-9, 398-402.

9. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Separarea influenței substituenților asupra reducerii electrochimice a grupării oxiazometinice în seria nitronelor aromatice. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg.-Mureș, 1980, 8-9, 398-402.

10. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Studii polarografice privind cinetica și mecanismul reacției de hidroliză a nitronelor. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg.-Mureș, 1981, 8-9, 398-402.

11. *Suciu Gabriela, Tőkés B.*: Determinarea indirectă a hexameten-tetraminei prin metoda polarografică. Chimie analitică, 1972, 2, 193-195;

12. *Tőkés B., Fülöp L.*: Studiul cineticii și mecanismului reacției dintre ionii Hg^{2+} și cetone, și aplicațiile ei în scopuri analitice. Az Orvostudományi Társaság marosvásárhelyi fiókinézetének Gyógyszerészeti Szakosztálya 1977 május 11.-i ülésén elhangzott dolgozat.

13. *Tőkés B., Fülöp L.*: Cercetarea tipurilor de legături mercur-organice prin metoda polarografică. Sesiunea de comunicări științifice cu tema: Cercetări noi în domeniul medicamentului. Tg.-Mureș, 1978, *Összefoglaló kötet* 9. old.;

14. *Gyéresi Á., Szantus-Balázs Erzsébet, Albert L., Tőkés B., Domokos L.*: Studiu privind produsul de condensare a 1,4-naftochinonei cu sulfacetamida. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tg.-Mureș, 1982, *Összefoglaló kötet* 117. old.;

15. *Spierer Ibolya*: Studiul polarografic al unor vitamine din preparate farmaceutice. *Államvizsga dolgozat*. Marosvásárhelyi O.Gy.I. 1981.;

16. *Tőkés B., Spierer Ibolya*: Observații privind determinarea polarografică a vitaminet E. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tg.-Mureș, 1980, *Összefoglaló kötet* 179. old.;

17. *Sárosi Emese*: Polarografia compuşilor cu grupare carbonil și a derivaților acestora. Derivați ai benzilidenciclohexanonei. *Államvizsga dolgozat*. Marosvásárhelyi O.Gy.I. 1989.

CONTRIBUTIONS TO THE POLAROGRAPHY OF CARBONYL COMPOUNDS

B. Tőkés, Gabriela Suciu

Generally, the polarographic reduction of a carbonyl group is difficult, but in favourable conditions of molecular structure, and after certain chemical changes (reactions of condensation, of hydrolysis, oxidation, mercurialization etc.) it is possible to carry out direct polarographic research (2,6-dibenzylidene acetone and its derivatives), and indirect polarographic research (nitrones, mercurialized derivatives of ketones) of a great number of carbonyl compounds, some of which are of pharmaceutical importance.

The results have an analytical value, but structurally they are especially significant in elucidating the linear energy relations between chemical structure and properties, or in establishing the kinetics and the mechanism of the connected chemical reactions.

A szerkesztőségbe érkezett: 1993. november 12.-én.

ADATOK A MENTHA PULEGIUM L. FARMAKOGNÓZIAI ISMERETÉHEZ

Kisgyörgy Z., Lemberkovics Éva*, Petri Gizella*

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem. Gyógyszerészbotanikai Tanszék

* Budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetem

Gyógynövény és Drogismereti Intézet

A növény földfeletti része illóolajat tartalmaz. szél és epehajtó tulajdonságú. A népgyógyászatban tüdőbetegségben használják, de mint rovarölő hatású növényt is gyűjtik (11).

A *Mentha pulegium* L. (Fam. Labiatae), csombormenta, (busuiocul cerbilor, flökhkraut, Poleiminze) élő növény, 10-60 cm magas, egyenes vagy felegyenesedő szárú, gyakran a szártengely alsó harmadában igen elágazó és lecsepülődő. Levelei átellenes állásúak, 2-3 cm hosszúak, 2-3 cm szélesek, elliptikusak vagy széles tojásdadok, épszélűek. Az ibolya, néha pirosas-ibolya színű virágok levélhóonalji füzéreként alkotnak. A virágzat a szár tekintélyes részét, mintegy 1/2 - 1/3 részét is elfoglalhatja.

A növény Közép- és Dél-Európában, Észak-Afrikában és Dél-Ázsiában fordul elő. Álló és folyóvizek mentén, mocsaras-vizenyős helyeken terem. Nálunk az országban gyakori.

Kísérletes rész

Kísérleteinkben a földfeletti részt (herba) vizsgáltuk az alábbi szempontok szerint:

- a). A herba-alkatrészek arányösszetételének vizsgálata a növények téralkatától függően.
- b). A herba illóolaj tartalmának mennyiségi vizsgálata.
- c). A herba illóolajának minőségi vizsgálata.

A kísérlethez a növény földfeletti részét az Aranyos folyó (Arieşul) völgyéből a kolozsmegyei Sinfalva falu (Comeşti-Turda, jud. Cluj) közelében gyűjtöttük be.

a). A herba alkatrészeinek arányösszetétele a növények téralkatától függően

A herbában szereplő alkatrészeknek, a szárnak, levélnek és virágnak a sulyarány összetételét vizsgáltuk a növények téralkatától függően. Ezek részaránya ugyanis a gyógynövények herbájában változik, egyrészt az anyanövények szárának elágazódási fokától (el nem ágazó: kistéralkatú egyedek, átlagosan elágazó: átlagos téralkatú egyedek, igen elágazó: nagytéralkatú egyedek), másrészt a szárrendszer fásodási mértékétől függően.

Az 1. táblázat a csombormenta herbájának súlyszázalékos összetételéről szemlélteti az anyanövények téralkatától függően.

1. Táblázat

A csombormenta (*Mentha pulegium* L.) herbájának alkatrész összetétele az anyanövények téralkatától függően

A herba alkatrészei	A herba súlyszázalékos összetétele		
	Kistéralkatú egyedek	Átlagos téralkatú egyedek	Nagyteralkatú egyedek
Virágok	38,1	38,6	38,4
Levelek	16,7	17,3	18,2
Harmadrendű száraz	-	-	2,2
Másodrendű száraz	-	14,4	22,7
Elsőrendű száraz (főtengely)	45,2	29,7	21,5

Az 1. táblázat adataiból az alábbi következtetések vonhatók le:

-Az egyedek téralkatának növekedése (kistéralkat, átlagos téralkat, nagy téralkat) nem csökkenti a drogban a levelek és virágok részarányát a száralkatrészekkel szemben. Ezek értékei az egyes téralkatoknál nem változik, sőt a levelek a terebélyes téralkatuaknál kissé nő. Ez arra utal, hogy a csombormenta tengelyrendszere nem fásodó, beszáradási arányszáma a parenchimas állományú lágyszár típusokéhoz áll közel.

- A drogban a virágok részaránya a többi alkatrészhez viszonyítva nagy, ami a hosszútengelyű virágzattal hozható összefüggésbe. Ilyen szempontból a csombormenta herbája felülmúlja a többi hasznos rokon menta fajok herbáját.

b). A herba illóolaj tartalmának mennyiségi vizsgálata

A növény földfeletti szerveinek illóolaj tartalmát Clevenger készülékkel nyertük ki és a térfogatszázalékot súlyszázalékként értékeltük. A 2. táblázat a szervek illóolaj tartalmát szemlélteti.

2. Táblázat

A csombormenta (*Mentha pulegium* L.) földfeletti szerveinek illóolaj tartalma

Szervek	Illóolaj tartalom/nyers súly
Virágok	0,455
Levelek	0,246
Másod - és harmadrendű száraz	0,012
Elsőrendű szár (főtengely)	nyomokban
Herba (átlagos összetétel)	0,125

A 2. táblázat adataiból az alábbi következtetések vonhatók le

A virágok kb. 2-szer annyi illóolajat tartalmaznak mint a levelek száraz gyakorlatilag illóolaj mentesek, tehát nincs gyakorlati jelentőségük. Az átlagos összetételű herba igen alacsony illóolaj tartalmat a száraz jelenléte nagyban meghatározza. Következésképpen a tengelykepleteknek a herbából való eltávolításával az illóolaj tartalom kifejezetten emelhető

c). A herba illóolajának minőségi vizsgálata

Kísérleteinkben vizsgáltuk az illóolaj alkotórészeinek mennyiségi összetételét. *Coiciu és Rácz* (2) adatai szerint a csombormenta kb. 1%-ban tartalmaz illóolajat és ebben legnagyobb mennyiségben mintegy 80-90%-ban fordul elő a pulegon. Van még benne 8% mentol, továbbá menton és izomenton, metilciklohexanol, trimetilciklopentanol és oktanol. A pulegonnak és a mentonnak a mennyiségi jelenléte az illóolajban lényeges, mivel ezek toxikus hatásuk a májra nézve.

Handa, Smith, Nigam és Levi (3) szerint az illóolaj pulegon tartalma 40-90% közt ingadozik, mellyel más szerzők véleménye is megegyezik (*Gurvich* 1960, *Chapra, Vashist, Handa* 1964, *Aiquel, Bravo, Retamar* 1977, *Fujita Y., Fujita S.H.* 1967). Néhány adat arra utal, hogy a pulegon tartalom a növények egyedfejlődése során is változik (*Fujita S.H., Fujita Y.* 1970).

Proenca da Cuanha, Roque és Cardoso (1) Angola területén Nova Sintra tartományból gyűjtött növények illóolajában 42%-os pulegont és 10%-os izopulegont talált.

Naves (7, 8, 9, 10) munkáiban az illóolaj pulegon tartalmát fő kritériumnak tekinti és ennek alapján csoportosítja a növényeket.

Kísérleteinkben gázkromatográfiás módszerrel vizsgáltuk az illóolaj komponenseinek mennyiségi összetételét. A komponensek közt nem találtunk pulegont. Az eredményekről az alábbiakban számolunk be.

Kísérletes adatok: a levelekből és a virágokból nyert illóolaj mintákat a meghatározásokig leforrasztott üvegfülekben tároltuk. A gázkromatográfiás körülmények az alábbiak voltak: Jeol JGC gázkromatográf, lángionizációs detektor, vivőgáz: nitrogén, $VN_2 = 35 \text{ cm}^3/\text{perc}$, injektált oldat koncentrációja: 20-40 mg/ml CHCl_3 , injektált oldat mennyisége: 0,2-0,5 μl , érzékenység: 8×10^{-10} , kolonna: üvegspirál 3 m x 2,3 mm, 3% OV-17 Gaschrom Q 100/120 mesh és 3 m x 3,4 mm, 1,5 % Sp-2250 + 0,95 % Sp-2401 Supelcoport 60/80 mesh. Kolonna hőmérséklet: lineárisan programozott 50^o-180^o C 8/perc. detektor hőmérséklet: 220^oC, papirhaladási sebesség: 10 mm/perc, rekorder Jeol IR 251 A, integrátor: Digint 21 (Chinoin).

A komponensek azonosítása standard addícióval és relatív retenciósfaktorok alapján, a százalékos értékelés területnormalizációval történt. Az eredményeket a 3. táblázat foglalja össze.

3. Táblázat

A csombormenta (*Mentha pulegium* L.) levél és virág illóolajának alkotórészei

Alkatrészek		Illóolaj	
		Levél	Virág
1.	Alfa-pinén	4,2	Ki nem mutatható
2.	Kámfén	1,8	
3.	Béta-pinén	15,6	
3 ¹ .	Mircén		
4.		15,4	
4 ¹ .	Limonén		
5.	P-cimol + Cineol	14,0	
6.	γ Terpinén	3,5	
7.		3,6	
8.		2,1	6,6
9.	Alfa-terpinol	5,0	8,4
10.		3,1	14,9
11.	Karvon	13,1	30,5
12.		12,0	25,6
12 ¹ .	Béta-kariofillén		
13.		2,8	nyomokban
14.		nyomokban	9,50

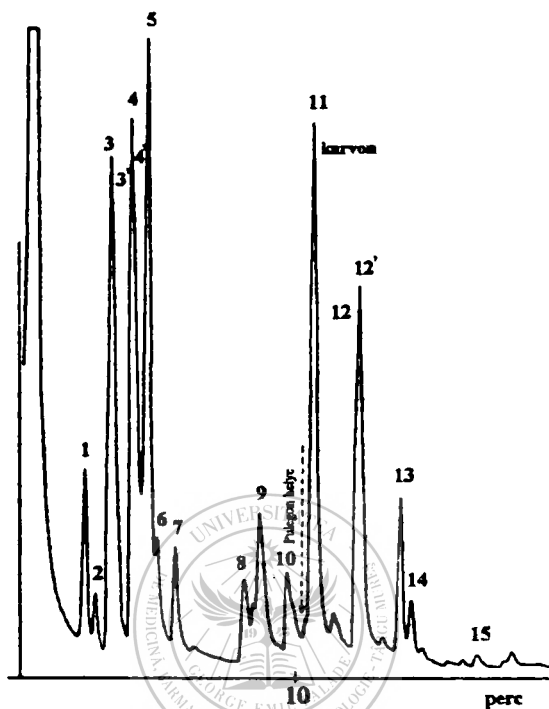
A 3. táblázat és az 1.-3. ábrák adataiból az alábbi következtetések állapíthatók meg:

-Az általunk vizsgált csombormenta levél és virág illóolaja nem tartalmaz pulegont, de ennek rokonvegyületei sem fordulnak elő bennük. (Lásd az 1. ábrát: levél illóolaj., 2. ábrát: virág illóolaj). A pulegon helye a gaskromatogramokon a 10 és 11-es alkatrész közt kellene legyen. A 3. ábrán látható, hogy a pulegon addíciójával jelenléte a fenti helyen kimutatható.

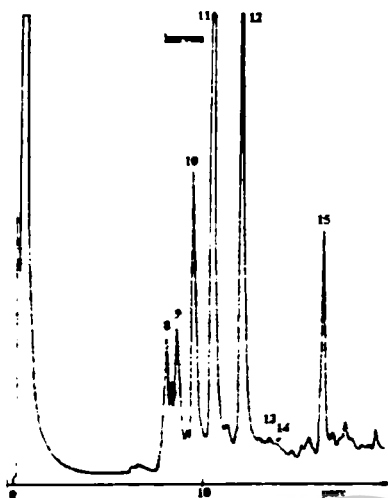
-A levelek illóolajában sok olyan alkatrész fordul elő, melyek nem mutathatók ki a virágokéban. (Alfa-pinén, kámfén, béta-pinén (mircén), limonén, p-cimol + cineol, gamma-terpinén). Ezek közül aránylag magas értékekkel szerepelnek a béta-pinén (mircén), limonén, p-cimol + cineol, karvon és béta kariofillén.

-A közösen előforduló alkatrészek kb. 2-3-szor nagyobb mennyiségben vannak jelen a virágok illóolajában mint a levelekében.

- A levelek és virágok illóolaja közt tapasztalható minőségi különbség azzal hozható összefüggésbe, hogy a levélnek mint vegetatív szervnek más a biológiai szerepe mint a virágnak, mely a növény reproduktív szerve. Megelőző munkában (4,5) utaltunk arra, hogy a fajon belüli mikroszisztematikai taxonok chemotaxonomiai vizsgálatánál a levelek és virágok illóolaja közt levő minőségi különbséget figyelembe kell venni.

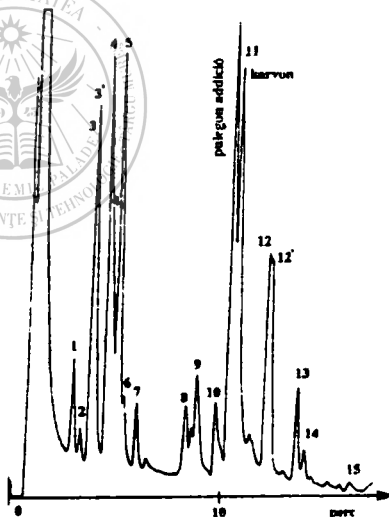


1. ábra: A *Mentha pulegium* L. levél illóolajának gázkromatogramja (3 m x 2,3 mm: 3% OV-17; 50^o-200^oC; 8^oC/perc; N₂; FID). 1. α -pinén, 2. kamfén, 3. β -pinén, 3'. mircén, 4'. limonén, 5. p-cimol + cineol, 6. γ -terpinén, 9. α -terpineol, 11. karvon, 12'. β -kariofillén.



2. ábra: A *Mentha pulegium* L. virág illóolájának gázkromatogramja (3 m x 2,3 mm; 3% OV - 17; 50° - 200°C, 8°C/perc; N₂; FID). 9. α-terpineol, 11 karvon

3. ábra: A *Mentha pulegium* L. level illóolájának gázkromatogramjában addícióval kimutatott pulegon (3 m x 2,3 mm; 3% CV - 17; 50° - 200°C; 8°C/perc; N₂; FID) 1. α-pinén, 2. kampfén, 3. β-pinén, 3'. mircén, 4'. limonén, 5. p-cinól + cineol, 6. γ-terpinén, 9. α-terpineol, 11. karvon, 12'. β-kariofillén



Irodalom

1. Proença da Cuanha A., Roque R. Odete, Cardoso do Vale J.; Estudo cromatográfico e químico do óleo essencial de *Mentha pulegium* L. de Angola. Buletin da Faculdade de Farmacie de Coimbra, 1976, 1/4, 23-36;

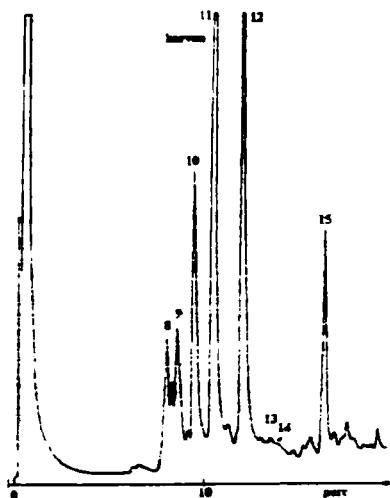
2. *Coticiu E., Răcz G.*: Plante medicinale și aromatice. Editura Academiei R.P.R., București, 1962;
3. *Handa K.L., Smith D.M., Nigham I.C., Levi L.*: Essential Oils and their Constituents XXIII. Chemotaxonomy of the Genus *Mentha*. J. Pharm. Sci., 1964, 53, 1407-1409;
4. *Kisgyörgy Z., Csedő K., Hörster H., Gergely J., Rácz G.*: Adatok a Serpylli herba összetételében szereplő fontosabb hazai kakukkfű fajok (*Thymus* sp.) illóolajának ismeretéhez. Revista Medicală, 1983, 29, 124-129;
5. *Kisgyörgy Z., Lemberkovics É., Petri G.*: Contribuții la cunoașterea compoziției uleiului eteric de *Mentha pulegium* L.. Lucrare prezentată la Sesiunea științifică a cadrelor didactice a U.M.F. Tg.-Mureș din 15 dec. 1991.
6. *Lemberkovics É.*: Gas chromatographic characterization of frequently occurring monoterpenes in essential oils. Journal of Chromatography, 1984, 286, 293-300;
7. *Naves Y.R.*: Etudes sur les matières végétales volatiles. XVI. Sur la présence de la p-menthadiène - 1,4(8) - one - (3) piperiténone et de la p-menthaidiène - 1,8(9) - one- (3) isopiperiténone dans l'essence de la menthe pouliot marocaine. Helv. Chim. Acta, 1942, 25, 732-745;
8. *Naves Y.R.*: Études sur les matières végétales volatiles XXI. Sur la composition et l'analyse de l'essence de menthe pouliot (*Mentha pulegium* L.). Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 162-173;
9. *Naves Y.R.*: Études sur les matières végétales volatiles XXIII. Présence du n-octanol-(3) et de son ester acétique dans l'essence de menthe pouliot (*Mentha pulegium* L.). Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 1034-1036;
10. *Naves Y.R.*: Études sur les matières végétales volatiles XXV. Sur la présence de l'alcool de Matsutake (n-ctène-1-ol-(3) et du méthyl-1-cyclohexanol-(3) dans l'essence de menthe pouliot (*Mentha pulegium* L.). Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 1992-2001;
11. x x x: Flora Republicii Populare Române. Vol.VIII. Ed. Acad. R.P.R., București, 1961.

DATA ON THE PHARMACOGNOSICAL KNOWLEDGE OF *MENTHA PULEGIUM* L.

Z.Kisgyörgy, Éva Lemberkovics, Gizella Petri

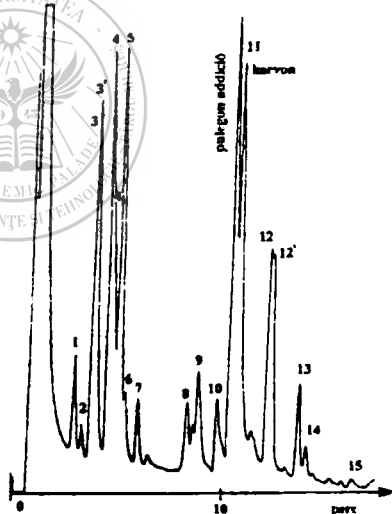
We carried out a gaschromatographical study on the volatile oil of the leaves and flowers of *Mentha pulegium* L. Neither in the leaves, nor in the flowers was any volatile oil found. There was a quantitative difference between the leaf and flower. In comparison with the leaf, the volatile oil of the flower did not contain any alpha-pinene, camphene, beta-pinene (myrcene), limonene, p-cymol+cuneol, gamma-terpinene.

A szerkesztőséghe érkezett: 1993. december 7.-én.



2. ábra: A *Mentha pulegium* L. virág illóolajának gáz-kromatogramja (3 m x 2,3 mm; 3% OV - 17; 50° - 200°C, 8°C/perc; N₂; FID). 9. α-terpineol, 11 karvon

3. ábra: A *Mentha pulegium* L. levél illóolajának gáz-kromatogramjában addícióval kimutatott pulegon (3m x 2,3 mm; 3% CV - 17; 50° - 200°C; 8°C/perc; N₂; FID) 1. α-pinén, 2. karnfén, 3. β-pinén, 3'. mircén, 4'. limonén, 5. p-cinól + cineol, 6. γ-terpinén, 9. α-terpineol, 11. karvon, 12'. β-kariofillén



Irodalom

1. Proença da Cuanha A., Roque R. Odete, Cardoso de Vas J.: Estudo cromatografico e quimico do óleo essencial de *Mentha pulegium* L. de Angola. Buletin da Faculdade de Farmacie de Coimbra, 1976, 1/4, 23-36;

2. Coicatu E., Rácz G.: *Plante medicinale și aromatice*. Editura Academiei R.P.R., București, 1962;

3. Handa K.L., Smith D.M., Nigham I.C., Levi L.: *Essential Oils and their Constituents XXIII. Chemotaxonomy of the Genus Mentha*, J. Pharm. Sci., 1964, 53, 1407-1409;

4. Kisgyörgy Z., Csedő K., Hörster H., Gergely J., Rácz G.: *Adatok a Serpylli herba összetételében szereplő fontosabb hazai kakukfű fajok (Thymus sp.) illóolajának ismeretéhez*. Revista Medicală, 1983, 29, 124-129;

5. Kisgyörgy Z., Lemberkovics É., Petri G.: *Contribuții la cunoașterea compoziției uleiului eteric de Mentha pulegium L.. Lucrare prezentată la Sesiunea științifică a cadrelor didactice a U.M.F. Tg.-Mureș din 15 dec. 1991.*

6. Lemberkovics É.: *Gas chromatographic characterization of frequently occurring monoterpenes in essential oils*. Journal of Chromatography, 1984, 286, 293-300;

7. Naves Y.R.: *Etudes sur les matières végétales volatiles. XVI. Sur la présence de la p-menthadiène - 1,4(8) - one - (3) piperiténone et de la p-menthaidiène - 1,8(9) - one- (3) isopiperiténone dans l'essence de la menthe pouliot marocaine*. Helv. Chim. Acta, 1942, 25, 732-745;

8. Naves Y.R.: *Études sur les matières végétales volatiles XXI. Sur la composition et l'analyse de l'essence de menthe pouliot (Mentha pulegium L.)*. Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 162-173;

9. Naves Y.R.: *Études sur les matières végétales volatiles XXIII. Présence du n-octanol-(3) et de son ester acétique dans l'essence de menthe pouliot (Mentha pulegium L.)*. Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 1034-1036;

10. Naves Y.R.: *Études sur les matières végétales volatiles XXV. Sur la présence de l'alcool de Matsutake (n-ctène-1-ol-(3) et du méthyl-1-cyclohexanol-(3) dans l'essence de menthe pouliot (Mentha pulegium L.)*. Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 1992-2001;

11. x x x: *Flora Republicii Populare Române. Vol.VIII. Ed. Acad. R.P.R., București, 1961.*

DATA ON THE PHARMACOGNOSICAL KNOWLEDGE OF MENTHA PULEGIUM L.

Z.Kisgyörgy, Éva Lemberkovics, Gizella Petri

We carried out a gaschromatographical study on the volatile oil of the leaves and flowers of Mentha pulegium L. Neither in the leaves, nor in the flowers was any volatile oil found. There was a quantitative difference between the leaf and flower. In comparison with the leaf, the volatile oil of the flower did not contain any alpha-pinene, camphene, beta-pinene (myrcene), limonene, p-cymol+cineol, gamma-terpinene.

A szerkesztőségbe érkezett: 1993. december 7.-én.