

1996

Vol. 42

Numărul. 1

PIN 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. Simion Cotoi prof.dr. Seres-Sturm Ludovic
Secretar de redacție:	Szilágyi Ludovic

ISSN: 1221 - 2229

U.M.F. Târgu-Mureș



★ 5 5 0 0 0 8 6 1 7 ★

Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 215551, fax 210407

1996, vol. 42

Nr. 1

IANUARIE-IUNIE

SUMAR

REFERATE GENERALE

- Adriana Martin, I. Pascu:* Bolile prionice umane 5
Carmen Carașca, G. Simu: Leziunile sistemului nervos central în infecția
cu virusul imunodeficienței umane 17
M. Păreanu, I. Pascu: Corelații între modificările morfopatologice și
aspectele electrofiziologice în polineuropatiile nonereditare 26
M. Păreanu, I. Pascu: Aspecte etiopatogenice în polineuropatia uremică 32

STUDII CLINICE

- Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos:* Fluvoxol in the
treatment of schizoaffective psychoses 40
Carmen Simion, V. Oșan, D. Nicolescu: Rezultatele ESWL în raport cu
compoziția chimică și localizarea calculilor 47
Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgaș, C. Duda:
Posibilitățile ecografiei vezicii biliare în stabilirea diagnosticului de
infestare cu *Giardia lamblia* 54
Ó. Nagy: [C. Ciugudean], L. Seres-Sturm, A. Bálint, T. Băgaș, A. Kovács:
Posibilități de reconstrucție osteoplastică și utilizarea
protezelor de umăr în tumorile osoase 57
E. Carașca, D. Dobresanu, Daniela Ciomș: Electrostimularea
transesofagiană în tratamentul tulburărilor de ritm supraventriculare ... 60
Piroska György, Z. Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche,
A. Puskás, C. Duda: Studiul dismetabolismului lipidic și glucidic în
arteropatiile cronice obliterante ale membrelor 66
Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejti, Piroska György, Ligia Bancu, C. Duda: Investigații viscozimetrice la bolnavii cu sindrom
Raynaud aflați sub tratament cu pentoxifilină 70

STUDII EXPERIMENTALE SI DE LABORATOR

<i>G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan:</i> Modificări ale imunității umorale în anemiile prin deficit de fier	74
<i>Ligia Bancu, Simona Bălagă, Ilona Csídey, Ana Bratu:</i> Studiu clinicomorfologic cu <i>Helicobacter pylori</i>	79
<i>Daniela Dobru, Miliana Pop:</i> Implicarea infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> , evidențiată endoscopic, în sindromul dispeptic neulceros	82
<i>Mihaela Mera, Marina Bârză:</i> Forma vaselor din melanomul malign uveal -indicator de orientare asupra tipului Callender al tumorii	86

PROBLEME ACTUALE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

<i>Evelyn Farkas, E.Cs. Joanovics:</i> Considerații privind factorii de risc în apariția narcomaniei în România	91
---	----

CAZUISTICĂ

<i>Bakos Paula, Gáspár I.:</i> Súlyos ideggvégvászati tünetekkel járó trichinosis ritka esete	97
---	----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>Mariana Păcurar, Șt. Bocskay:</i> Compozitele - alternativă a obturațiilor cu amalgam	100
--	-----

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foris, C. Csödö:</i> Studiul cromatografic pe strat subțire și spectrofotometric al extractelor de rădăcini și frunze ale speciilor de <i>Stachys</i>	104
<i>Kincses Ajtay Mária, Ferencz L., Balázs J., Ilie Adriana:</i> Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. I. Felszívódás modellezése háromfázisú folyadékhid rendszerben	112
<i>Ferencz L., Kincses Ajtay Mária, Dudutz Gyöngy, Ilie Adriana:</i> Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. II. Átviteli sebességi állandók meghatározása háromfázisú folyadékhid modellben	117

DIN ISTORIA MEDICINEI

<i>L. Rácz:</i> Contribuția lui Xavier Bichat în dezvoltarea anatomiei și patologiei moderne	122
--	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

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

Editor's Office: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Măneșcu nr.38, tel.:215551,fax:210407
Romania

1996, vol. 42

Nr. 1

JANUARY - JUNE

SUMMARY

GENERAL REPORTS

- Adriana Martin, I.Pascu*: Human prion diseases 5
Carmen Carașca, G.Simu: Central nervous system changes in human
immunodeficiency virus infection 17
M.Pereanu, I.Pascu: Correlations between the morphopathological
modifications and the electrophysiological aspects in non-hereditary
polyneuropathies 26
M.Pereanu, I.Pascu: Aetiopathogenic aspects in uraemic polyneuropathy... 32

CLINICAL STUDIES

- Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos*: Fluanxol in the
treatment of schizoaffective psychoses 40
Carmen Simion, V.Oșan D.Nicolescu: ESWL results regarding the
chemical composition and location of calculi 47
Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Bătașă, C.Dudea:
Diagnostical possibilities in ultrasonography of the gallbladder
concerning the infection with *Giardia lamblia* 54
Ó. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bálint, T. Bătașă, A. Kovacs:
Allograft reconstruction and shoulder endoprostheses in bone
tumors 57
E.Carașca, D.Dobreanu, Daniela Cismaș: Transoesophageal atrial
pacing in the treatment of supraventricular tachycardias 60
Piroska György, Z.Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche,
A.Puskás, C.Dudea: Study of lipid and sugar dysmetabolism in
chronic obliterant arterial diseases 66
Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejn, Piroska György, Ligia
Bancu, C. Dudea: Investigations on blood viscosity in patients with
Raynaud's syndrome 70

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>G. Oltean, Corina Mărginean, C. Duda, Ana Stan:</i> Disorders of humoral immunity in iron-deficiency anemias.....	74
<i>Ligia Bancu, Simona Bătagă, Ilona Csides, Ana Bratu:</i> Clinical and morphological study of <i>Helicobacter pylori</i> gastritis.....	79
<i>Daniela Dobru, Miliana Pop:</i> <i>Helicobacter pylori</i> infection, endoscopically demonstrated, and non-ulcer dyspepsia.....	82
<i>Mihaela Mera, Marina Bărz:</i> Vessel shape in malignant uveal melanoma - an indicator for the orientation of the Callender tumor type.....	86

CURRENT ISSUES OF PUBLIC HEALTH

<i>Evelyn Farkas, E. Cs. Joanovics:</i> Considerations upon the risk factors for the development of the drug dependence in Romania.....	91
---	----

CASUISTICS

<i>Paula Bakos, I. Gáspár:</i> Considerations about a severe case of trichinosis involving the central nervous system.....	97
--	----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>Mariana Păcurar, Șt. Bocskay:</i> Composites - an alternative for amalgam obturations.....	100
---	-----

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foriș, C. Csedő:</i> Thin-layer chromatography and spectrophotometric study of root and foliage extracts of <i>Stachys</i>	104
<i>Maria Kincses Ajtay, L. Ferencz, J. Balázs, Adriana Ilie:</i> In vitro study of transport processes. I. The study of absorption in three-phase "liquid-bridge" system.....	112
<i>I. Ferencz, Mária Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz, Adriana Ilie:</i> In vitro study of transport processes. II. Calculation of transfer coefficients in triphasic "liquid-bridge" model.....	117

HISTORY OF MEDICINE

<i>L. Rácz:</i> Contribution of Xavier Bichat to the development of modern anatomy and pathology.....	122
---	-----

REFERATE GENERALE

BOLILE PRIONICE UMANE

Adriana Martin*, I.Pascu**

*Disciplina de fiziopatologie

**Clinica de Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

1. Date generale

Bolile prionice constituie un grup heterogen de boli neurodegenerative transmisibile-BNT (encefalopatii spongiforme) întâlnite la om și animale cu următoarele caracteristici comune: a) afectarea sistemului nervos central; b) perioada de incubare lungă, de luni sau ani; c) evoluția lent progresivă, de săptămâni sau ani, cu deces invariabil; d) morfopatologia sistemului nervos central cuprinde vacuolizări și pierderi neuronale, astrocitoză reactivă și depozitări de plăci amiloide; e) agenții infecțioși (prionii) care determină aceste boli prezintă proprietăți distincte de cele ale virusurilor sau viroizilor. În prezent sunt cunoscute 10 boli prionice, din care 5 sunt umane: boala Kuru, boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnia familială fatală și boala Alpers. Dintre acestea numai primele trei sunt boli prionice sigure. Cea mai cunoscută boală prionică la animale este "scrapia", întâlnită la oi și capre (1-4).

2. Aspecte clinice

2.1 Boala Kuru

Boala Kuru (BK) a fost prima BNT umană studiată în detaliu. Termenul "Kuru" (tremurături, fiori) este originar din limbajul tribului Fere, locuitor al provinciilor muntoase din Papua-Noua Guinee, unde boala era endemică. Peste 2500 cazuri au fost bine documentate de la descrierea originală din 1957. Studiile antropologice au sugerat că primele cazuri au apărut în primii ani ai secolului XX, boala răspândindu-se ca o consecință a unor ritualuri canibalice, care implicau ingestia creierului celor decedați de

către rude, mai ales femei și copii. Încetarea canibalismului după anul 1960 a determinat o scădere semnificativă a cazurilor (5-11).

Boala debutează insidios și are o evoluție inexorabilă spre deces, în medie după 16 luni. Mulți bolnavi acuză dureri de cap, de membre sau de articulații, care durează câteva luni. Tipic, afecțiunea începe cu semne ataxice la membrele inferioare (mers greoi, ezitant și titubant), la care se asociază rapid un tremor generalizat absent în repaus, prezent în postură și accentuat în timpul mișcărilor. Cu timpul ataxia se accentuează și cuprinde trunchiul și membrele superioare, bolnavul fiind incapabil, la un moment dat, să stea în picioare sau să meargă. Pe fondul unui tremor generalizat apar mișcări corcoatetoze și mioclonii. Tonul muscular crește, îmbrăcând aspectul unui amestec de paratonie, rigiditate și spasticitate. O dată cu evoluția bolii se instalează demența, acompaniată de semne de eliberare frontală. Simptomatologia piramidală, senzitivă și de nervi cranieni este întâlnită numai la o pătrime din bolnavi (5-7; 11-14).

2.2. Boala Creutzfeldt-Jakob

Incidența și prevalența bolii Creutzfeldt-Jakob (BCJ) este de 0,5-2 cazuri/1 milion/an. Raportul bărbat/femei este 1. Vârsta medie de debut este 57-62 ani (între 17 și 83 ani). Pacienții cu o durată de supraviețuire mai mare de 2 ani au un debut al bolii la vârste mai mici (în medie 48 ani). BCJ iatrogenică (a se vedea mai departe) are un debut la o vârstă mult mai tânără (între 17-34 ani). Incidența familială a BCJ a fost remarcată la 5-15% din cazuri. BCJ nu este contagioasă, însă au fost descrise cazuri sporadice la care afecțiunea a fost transmisă prin transplant de cornee, de dura mater sau prin administrarea de hormon de creștere preparat de la cadavre. În plus, au fost demonstrate cazuri cu BCJ apărută după intervenții neurochirurgicale sau la tehnicienii histopatologi (15-25).

Spre deosebire de boala Kuru, care are un tablou clinic relativ uniform, BCJ se prezintă cu semne polimorfe. Boala debutează după o perioadă de incubatie fie de 1-3 ani, fie după 8-14 ani. Durata medie a bolii este de 7-9 luni. Un procentaj de 5-10% din bolnavi pot supraviețui peste 2 ani, în timp ce 20% au o evoluție fulminantă cu deces după 1-2 luni de la debut. Primul stadiu al bolii poate începe fie cu semne psihice (astenie, depresie, tulburări de comportament, deteriorare mintală, halucinații vizuale etc.), fie cu semne neurologice (cerebelare și/sau vestibulare). În perioada de stare constatăm grade diferite de demență, mioclonii sau alte tipuri de mișcări involuntare (tremurături, corcoatetoze, hemibalice etc.) și multiple sindroame: cerebelar (la 2/3 din cazuri), vestibular, parkinsonian, piramidal (la 40-80% din bolnavi), de căi optice (la 40-60% din bolnavi) și de neuron motor periferic (la aproximativ 10% din cazuri). În plus, au mai fost descrise: crize epileptice

(la 10-20% din bolnavi), sindroame senzitive (la mai puțin de 10% din pacienți) și sindroame de nervi cranieni, în special oculomotorii (la mai puțin de 10% din cazuri). La unele cazuri s-au descris polineuropatii asociate cu disfuncții ale sistemului nervos autonom. În stadiul final bolnavul este în general mut și rigid sau în diferite grade de comă, cu posturi de decorturare sau decerebrare, mioclonii multiple, crize epileptice, atrofie optică, disfuncții majore ale sistemului nervos autonom (incontinență de urină și scaun) și infecții secundare. De notat faptul că au fost descrise câteva subtipuri clinice: a) cu predominanța semnelor cortico-talamice (tipul Stern și tipul Garcin), b) cu predominanța semnelor cerebelare (tipul Brownell-Oppenheimer); c) cu predominanța semnelor vizuale (tipul Heidenhain). În ciuda simptomatologiei variate, BCI este considerată o entitate nosologică unică (26-34).

2.3. Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (BGSS) este o foarte rară afecțiune (1-10/10-100 mil./an). Cea mai mare parte a cazurilor este familială, cu transmitere dominant autosomală. Boala este descrisă ca o ataxie spinocerebelară cu demență. Vârsta medie de debut a afecțiunii este 43-48 ani (între 24 și 68 ani) și durează în medie 5 ani (între 1-11 ani). Asistăm la o heterogenitate clinică într-o familie și la o mare variabilitate între diferite familii. Tabloul clinic este dominat de diferite grade de disfuncție cerebelară la care, cu evoluția bolii, se adaugă elemente demențiale, semne parkinsoniene, disfagie, hipoacuzie, paralizii oculomotorii, cecitate, tulburări de sensibilitate profundă etc. (9, 35, 36).

2.4. Insomnia familială fatală

Insomnia familială fatală (IFF) este o afecțiune familială dominant autosomală și rapid progresivă. Boala debutează în jurul vârstei de 35 ani sau de 60 ani și evoluează spre deces în medie după 13 luni. Clinic se caracterizează printr-o insomnie progresivă netratabilă, tulburări ale sistemului nervos autonom cu hiperactivitate simpatică (hipertensiune, hipertermie, hiperhidroză, tahicardie), mișcări involuntare (tremurături, mioclonii), ataxie, spasticitate și dizartrie. Bolnavii pot avea halucinații, tulburări de memorie și/sau de atenție, dezorientare și confuzie, fără să atingă gradul unei demențe severe. S-au descris tulburări endocrine asociate: a) scăderea secreției de ACTH; b) creșterea secreției de cortisol; c) pierderea ritmului circadian în secreția hormonului de creștere, a prolactinei și a melatoninei (37, 38, 90).

Boala Alpers (BA), numită și polidistrofia infantilă progresivă, este o afecțiune neurologică fatală cu debut în prima copilărie. Au fost descrise cazuri sporadice și familiale, ultimele cu transmitere recesivă autosomală. BA se caracterizează prin demență progresivă cu convulsii recurente și mioclonii multiple. La acestea se adaugă spasticitate, ataxie cerebelară, atrofie optică și surditate. Unele cazuri au leziuni hepatice până la ciroză (1, 89, 90).

3. Morfopatologie

Toate bolile prionice umane descrise se caracterizează în general prin: a) modificări spongiforme (vacuole rotunde în neuropil); b) hipertrofia și proliferarea celulelor gliale; c) pierderi neuronale; d) absența inflamației; e) respectarea relativă a substanței albe. Evident sunt diferențe între cele cinci tipuri de afecțiuni. În BK cerebelul este afectat în primul rând, iar în BCJ cortexul cerebral este lezat cel mai sever. Urmează apoi, în ordinea severității, nucleul caudat, putamenul și talamusul. Modificări minime au fost remarcate în hipocamp și mezencefal. Puntea, bulbul și măduva spinării sunt de obicei respectate. Pe de altă parte, în IFF cele mai importante leziuni au fost remarcate în nucleii talamici mediodorsali, cortexul cerebelar și olivele bulbare. În BA s-au constatat leziuni mai ales în cortexul cerebral, talamus, nucleul lenticular și cerebel (8, 9, 12, 15, 18, 33, 36, 37, 39, 40).

În plus, s-a descris prezența, mai ales în cerebel a unor plăci "amiloid-like", argirofilice și PAS-pozitive remarcate mai ales după reacția cu anticorpi anti-prion. Aceste plăci au fost remarcate la 70% din cazurile cu BK, virtual la toate cazurile cu BGSS și la 5-10% din cazurile cu BCJ (41-43).

Studii electronomicroscopice au evidențiat structuri tubuloveziculare fie de tip filamentar, fie de tip beigaș (43-47).

Teste de laborator

Tablourile clinice caracteristice sunt combinate cu o sărăcie a rezultatelor testelor de laborator. Aspectul electroencefalografic este tipic, în sensul apariției pe un traseu de fond difuz lent, a unor complexe periodice de unde ascuțite bilaterale, sincrone, bifazice sau trifazice la intervale de 0,5-2,5 secunde și care durează 200-600 milisecunde. Aceste complexe sunt întâlnite la 75-95% din bolnavii cu BCJ, uneori putând să lipsească, fie în fazele timpurii, fie în cele tardive ale afecțiunii (48-51).

Lichidul cefalorahidian (LCR) este normal la majoritatea bolnavilor. Totuși, studii care au folosit focusarea isolectrică bidimensională a LCR au evidențiat prezența unor proteine speciale (52).

Tomografia computerizată este în general normală, putând demonstra uneori atrofia cerebrală. Rezonanța magnetică însă evidențiază la unii bolnavi creșterea intensității semnalului T_1 în putamen, nucleul caudat, globul palid și talamus, fără să poată fi accentuat prin administrare de gadolinum. Scăderea intensității semnalului T_2 a fost remarcată în putamen, nucleul caudat, globul palid, substanța neagră și nucleul roșu (53, 54).

Standardul principal pentru diagnosticul bolilor prionice umane rămâne studiul histologic al materialului cerebral obținut prin biopsie (25, 41-44).

5. Patogenie

"Prion"-ul (PrP) este cea mai mică particulă proteică infecțioasă, diferită de virusuri sau viroizi și cu următoarele caractere: a) conține o unică structură glicoproteică hidrofobică de 28 Kilo-Daltoni (KD); b) nu determină inflamație; c) nu produce anticorpi specifici; d) este rezistentă la modalitățile uzuale care inactivează virusurile (formalina, razele ultraviolete, căldura etc.). În creierul uman există proteina prionică (PrP^C), encodată de o genă de pe brațul scurt al cromozomului 20 (1-4, 56, 58).

Există o singură copie genetică a PrP^C formată din 253 aminoacizi, codificată pe un exon la animale de experiență. Nu este încă stabilit rolul PrP^C la om. Se admite că PrP^C ar fi implicată în procesele de adeziune celulară, ar fi un receptor, o enzimă sau un factor hormon-like. Neuronii conțin PrP^C în cantități mari, acesta fiind detectat și pe suprafața limfocitelor, cu rol în procesele de activare celulară (1, 2, 67).

Din creierul de hamster infectat cu scrapie s-a purificat o macromoleculă specifică cu greutate moleculară de 27-30 KD, notată PrP^{Sc}. Aceasta este o sialoglicoproteină ce apare printr-un proces limitat de proteoliză la capătul aminoterminal. PrP^{Sc} diferă de PrP^C prin câteva proprietăți, cea mai importantă fiind rezistența la proteinaza K. O proteină similară (PrP^{CJD}) s-a izolat din creierul uman cu BCI. Actualmente se consideră că isoforma normală (PrP^C) suferă un proces posttranslațional sau modificări de conformație, astfel încât se convertește în PrP^{Sc}. Molecula de proteină prionică infectantă, inoculată în organism, acționează ca o matrice asupra proteinei prionice normale, imprimându-i conformația unei proteine infectante, fenomenul având caracterul unei reacții în lanț (55, 59-66).

La bolnavii cu afecțiuni prionice s-au pus în evidență mutații la nivelul genei care codează proteina prionică, prin adăugirea sau deleția unei baze din ARN-ul mesager ceea ce confirmă natura genetică și infecțioasă în același timp a acestor boli. Astfel, în BCI cea mai frecventă mutație apare la nivelul codonului 200, având ca efect înlocuirea glutamatului cu lizină. Mutația este fenotipic dominant autosomală. S-au mai descris și alte mutații la nivelul codonului 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina (68-70).

În BGSS cea mai frecventă mutație apare la codonul 102 sau 105, prin substituția leucinei cu prolina, tradusă clinic prin fenomene cerebelare. Mutațiile la nivelul codonului 117 și 198 determină tablouri clinice dominate de fenomene extrapiramidale și demență (71-75).

În IFF mutația cea mai frecventă este cea de la codonul 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina, modificările neuropatologice majore fiind la nivelul talamusului. S-a putut demonstra că alelele răspunzătoare de mutația de la codonul 178 encodează metionina în poziția 129 în IFF sau valina în aceeași poziție în BCJ (38, 76-77).

O parte din cercetători susțin ideea că PrP nu poate fi considerat drept agent etiologic al BNT deoarece acesta nu poate explica adecvat nici existența mai multor tipuri de afecțiuni și nici prezența diferitelor perioade de incubație. De asemenea, se consideră că agentul BNT trebuie să conțină acizi nucleici în genom. S-a propus o teorie unificată privind bolile prionice, prin care PrP^{Sc} având rol de "apriion" este suficient pentru a produce boala în absența acizilor nucleici. PrP^{Sc} ar fixa un "acid nucleic copriion" pentru a forma "holopriion", copriionul determinând diferența tipurilor de BNT. După alți autori, gena timpului de incubație este fie identică, fie apropiată legată de gena care encodează PrP. Alterările moleculare din PrP ar putea determina PrP^{Sc} cu proprietăți biologice diferite (78-80).

Cel mai frecvent model pentru replicarea PrP^{Sc} este cel în care această proteină mediază transformarea formei normale a PrP celulare în forma sa patologică. Această conversie determină acumularea progresivă de PrP^{Sc} în neuronii sistemului nervos central, ceea ce induce, printr-un mecanism încă neidentificat, disfuncția, apoi astrocitoza, depunerea amiloidă, vacuolizarea și moartea neuronală. Mutațiile din genele care encodează PrP^C, ca cele observate în BGSS sau în cazurile de BCJ familială, determină transformarea rapidă în isoforma PrP^{Sc}. Cazurile iatrogene de BCJ pot apărea ca rezultat al inoculării de PrP^{Sc} a cărei prezență, în cantități suficiente, poate cataliza PrP^C gazdă în forma patologică PrP^{Sc}. Cazurile sporadice de boli prionice umane, cum ar fi BCJ, pot apărea ca rezultat al mutațiilor somatice din gena PrP^C în PrP^{Sc} în sistemul nervos central. Se presupune chiar posibilitatea conversiei PrP^C în PrP^{Sc} la nivel proteinic. Totodată, se crede că PrP^{Sc} sub forma inoculată sau produsă in situ formează un complex tranzitoriu cu PrP^C, favorizându-se în acest fel conversia. Trecerea prionilor între specii este un proces stocastic caracterizat prin prelungirea timpilor de incubație. Faptul că fiecare specie poate sintetiza prioni cu descendenți de origine comună, implică un transfer al informației specifice de la PrP^C la PrP^{Sc}. În general, fiecare mutație PrP este asociată cu o manifestare clinică, existând însă și excepții în cazul unei mutații particulare într-un pedigree, unde se pot întâlni pacienți cu BCJ sau cu BGSS (1-4; 81, 82).

Studii în curs încearcă să explice prin teoria prionică și alte boli degenerative ale sistemului nervos central cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, boala Parkinson și boala Alzheimer (43, 83, 84).

Tratament

Cu toate progresele înregistrate în ultimii ani privind etiopatogenia, nu există încă o terapie eficientă a bolilor prionice (85-88, 90).

Bibliografie

1. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Human prion diseases. *Ann.Neurol.* 1994, 35, 385-395;
2. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Prions Causing Transmissible Neurodegenerative Disease. In: Schlossberg D. (ed.). *Infections of the nervous system.* New York: Springer Verlag, 1990, 153-168;
3. *Collinge J., Palmer M.S.*: Human prion diseases. *Baillier Clin. Neurol.* 1994, 3, 241-257;
4. *Rawilochan K., Tyler K.L.*: Human Transmissible Neurodegenerative Disease (Prion Diseases). *Semin. Neurol.* 1992, 12, 178-192;
5. *Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Alpers M.*: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*, 1966, 209, 794-796;
6. *Gibbs C.J. Jr. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161, 388-389;
7. *Zigas V., Gajdusek D.C.*: Kuru: Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med.J.Aust.* 1957, 2, 745-754;
8. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea - The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N.Engl.J.Med.* 1957, 257, 974-978;
9. *Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr.*: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain*. 1981, 104, 559-588;
10. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. *Am.J. Med.* 1959, 26, 442-469;
11. *Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V.*: Pathology of Kuru. *Lab Invest* 1959, 8, 799-847;

12. *Hornabrook R.W.*: Kuru - a subacute cerebellar degeneration: the natural history and clinical features. *Brain*, 1968, *91*, 53-74,
13. *Prusiner S.B., Gajdusek D.C., Alpers M.P.*: Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann. Neurol.* 1982, *12*, 1-9;
14. *Gabizon R. et al.*: Immunoaffinity purification and neutralization of kuru agent. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, *85*, 6617-6621;
15. *Marzewski D.J. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease following pituitary-derived human growth hormone therapy. A new American case. *Neurology*, 1988, *38*, 1131-1133,
16. *Masters C.L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann. Neurol.* 1979, *5*, 177-188;
17. *Brown P. et al.*: The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology*, 1987, *37*, 895-904;
18. *Weller R.O., Steart P.V., Powell-Jackson J.D.*: Pathology of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary-derived human growth hormone administration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986, *12*, 117-129;
19. *Brown P. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease of long duration. Clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann. Neurol.* 1984, *16*, 295-304;
20. *Bernoulli C. et al.*: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, 1977, *1*, 478-479;
21. *Brown P.*: The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. *Neurology*, 1988, *38*, 1135-1137,
22. *Sitwell L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 854,
23. *Duffy P. et al.*: Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974, *290*, 692-693,
24. *Koch T.K. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 731-733;
25. *Gibbs C.J.Jr. et al.*: Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 734-738,
26. *Miller D.C.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 853-854;
27. *Davanipour Z. et al.*: Possible modes of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1984, *311*, 1582-1583;
28. *Siedler H., Malamud N.*: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinico-pathologic report of 15 cases and review of the literature (with special

reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 381-402;

29. *May W.W.*: Creutzfeldt-Jakob disease - Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* 1968, 44, 1-32;

30. *Brown P.* et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in France - Clinical characteristics of 124 verified cases during the decade 1968-1977. *Ann. Neurol.* 1979, 6, 430-437;

31. *Roos R., Gajdusek D.C., Gibbs C.J.Jr.*: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 1973, 96, 1-20;

32. *Brownell B., Oppenheimer D.R.*: An ataxic form of subacute presenile poliioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1965, 28, 350-361;

33. *Meyer A., Leigh D & Bagg C.E.*: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat.* 1954, 17, 129-133;

34. *Salazar A.M.* et al.: Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia. relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1983, 14, 17-26;

35. *Ghetti B.* et al.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease - Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Neurology*, 1989, 39, 1453-1461;

36. *Kitamoto T.* et al.: A prion protein missense variant is integrated in kuru plaque cores in patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, 41, 306-310;

37. *Roberts G.W.* et al.: CNS amyloid proteins in neurodegenerative diseases. *Neurology*, 1988, 38, 1534-1540;

38. *Medori R.* et al.: Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 444-449;

39. *Rohwer R.G.*: Scrapie infectious agent is virus-like in size and susceptibility to inactivation. *Nature*, 1984, 308, 658-662;

40. *Masters C.L., Richardson E.P Jr.*: Subacute spongiform encephalopathy Creutzfeldt-Jakob disease - The nature and progression of spongiform change. *Brain*, 1978, 101, 333-344;

41. *Bendheim P.E.* et al.: Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature*, 1984, 310, 418-421;

42. *Nochlin D.* et al.: Familial dementia with PrP-positive amyloid plaques: a variant of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Neurology*, 1989, 39, 910-918;

43. *Prusiner S.B.*: Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 1571-1581;

44. Bockman J.M. et al.: Creutzfeldt-Jakob disease proteins in human brains. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 73-78;
45. Brown P. et al.: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification of marker protein in human brain tissue. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 547-551;
46. Merz P.A. et al.: Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature.* 1983, 306, 474-478;
47. Prusiner S.B. et al.: Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell.* 1983, 35, 349-358;
48. Burger L.J., Rowan A.J., Goldensohn E.S.: Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1972, 26, 428-433
49. Chiafalo N., Fuentes A., Galvez S.: Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 143-145;
50. Lee R.G., Blair R.D.: Evolution of EEG and visual evoked response changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1973, 35, 133-142;
51. Kuroiwa Y., Celestia G.G.: Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 15-20;
52. Piccardo P. et al.: Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology*, 1990, 40, 518-522;
53. Kovanen J., Erkinjuntti T., Lavanainen M.: Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1985, 9, 125-128;
54. Friedland R.P. et al.: Bitemporal hypometabolism in Creutzfeldt-Jakob disease measured by positron emission tomography with ^{18}F -2-fluorodeoxyglucose. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1984, 8, 978-981;
55. Bolton D.C. et al.: Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein. *J. Virol.* 1985, 53, 596-606;
56. Prusiner S.B.: Molecular biology of prion diseases. *Science.* 1991, 252, 1515-1522;
57. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982, 216, 136-144;
58. Prusiner S.B., Stahl N., DeArmond S.J.: Novel mechanisms of degeneration of the central nervous system-prion structure and biology. *Ciba Found Symp.* 1988, 135, 238-260;
59. Adams D.H.: The nature of the scrapie agent. *Med. Hypotheses* 1986, 20, 37-50;
60. Kretzschmar H.A. et al.: Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am. J. Pathol.* 1986, 122, 1-5;
61. Prusiner S.B. et al.: Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell.* 1984, 38, 127-134;

62. *Gabizon R. et al.*: Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prions. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1989, *317*, 583-600;
63. *Caughey B. et al.*: Normal and scrapie-associated forms of prion protein differ in their sensitivities to phospholipase and proteases in intact neuroblastoma cells. *J. Virol.* 1990, *64*, 1093-1101;
64. *McKinley M.P., Bolton D.C., Prusiner S.B.*: A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 1983, *35*, 57-62;
65. *Bendiheim P.E. et al.*: Scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins share physical properties and antigenic determinants. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985, *82*, 997-1001;
66. *Prusiner S.B. et al.*: Immunologic and molecular biologic studies of prion proteins in bovine spongiform encephalopathy. *J. Infect. Dis.* 1993, *167*, 602-613;
67. *Cashman N.R. et al.*: Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell.* 1990, *61*, 185-192;
68. *Goldfarb L.G. et al.*: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet*, 1990, *336*, 514-515;
69. *Hsiao K. et al.*: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, *324*, 1091-1097;
70. *Collinge J. et al.*: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion - Clinical and pathological features. *Brain*, 1992, *115*, 687-710;
71. *Brown P. et al.*: Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, *41*, 375-379;
72. *Doh-ura K. et al.*: Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, *163*, 974-979.
73. *Tateishi J. et al.*: Immunochemical, molecular genetic, and transmission studies on a case of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1990, *40*, 1578-1581;
74. *Tranchesi C. et al.*: Gerstmann-Straussler-Scheinker disease in an Alsatian family: clinical and genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1992, *55*, 185-187;
75. *Tranchesi C. et al.*: Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Rev. Neurol.* 1991, *147*, 274-278;
76. *Medori R. et al.*: Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology*, 1992, *42*, 669-670;
77. *Goldfarb L.G. et al.*: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 1992, *258*, 806-808;

78. *Weissmann C.*: Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature*, 1991, *349*, 569-571;
79. *Carlson G.A.* et al.: Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* 1986, *46*, 503-511;
80. *Westaway D.* et al.: Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. *Cell* 1987, *51*, 651-662;
81. *Prusiner S.B.* et al.: Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990, *63*, 673-686;
82. *Hsiao K.* et al.: Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990, *250*, 1587-1590;
83. *De Armond S.J.*: Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. overlap of pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 1993, *6*, 872-881;
84. *Edlin G.J.*: The senile dementias: a new model. *Med. Hypotheses* 1988, *27*, 29-31;
85. *Terzano M.G.* et al.: The effect of amantadine on arousal and EEG patterns in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1983, *40*, 555-559;
86. *Braham J.*: Creutzfeldt-Jakob disease: Treatment by amantadine. *Br. Med. J.* 1971, *4*, 212-213;
87. *Herishanu Y.*: Antiviral drugs in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1973, *21*, 229-231;
88. *Kimberlin R.H., Walker C.A.*: The antiviral compound HPA-23 can prevent scrapie when administered at the time of infection. *Arch. Virol.* 1983, *78*, 9-18;
89. *Israil A.*: Prionii. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol. București* 1988, *2*, 117-132;
90. *Israil A.*: Actualități în problema prionilor și bolilor prionice. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol. București* 1990, *1*, 17-40.

HUMAN PRION DISEASES

Adriana Martu, I. Pascu

We are presenting a synthesis of the findings from the literature on human prion diseases. Kuru, Creutzfeldt - Jakob disease (CJD) and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome are transmissible degenerative diseases of the central nervous system caused by less known pathogenic agents called prions. Prion, the smallest infectious particle of proteic nature known (PrP), does not produce inflammation or specific antibodies, and it is resistant to the usual techniques that inactivate viruses. PrP^C which is encoded by the gene from the short branch of the twentieth chromosome can be found in normal brains. The abnormal PrP are PrP^{SC} and PrP^{CJD} and they determine either the spongiform degeneration of the grey matter (CJD) or the amyloid plaques (GSS). All the prion diseases currently recognized

have a slow progressive evolution and they are invariably fatal. There is not any efficient treatment yet that could alter the clinical course.

Sosit la redacție: 27.03.1995

LEZIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Carmen Carașca, G.Simu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Sistemul nervos central (SNC) este frecvent interesat la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (VIH) sau la cei prezentând sindromul de imunodeficiență câștigată (SIDA). Fenomenul este urmarea afinității virusului atât pentru limfocitele T_4 cât și pentru macrofage, inclusiv pentru celulele microgliale. Prezența virusului în aceste celule a fost demonstrată prin tehnici de imunohistochimie, virusologie și biologie moleculară (hibridare in situ). Histiocitele sau macrofagele, ca și celulele microgliale din SNC constituie un rezervor important de virus, contribuind la răspândirea infecției în organism (20).

Prezența VIH în SNC duce la apariția de modificări caracteristice de natură inflamatoare sau tumorală, uneori și de altă natură, care nu se întâlnesc la cei care nu sunt infectați cu virusul respectiv. Când se utilizează metode microscopice speciale, 80 până la 100% din cei infectați cu VIH prezintă astfel de modificări, în comparație cu 35-47% care prezintă și manifestări clinice neurologice; la 10% din bolnavii cu SIDA manifestările neurologice constituie primele semne de boală (20, 24).

Un aspect microscopic cu totul caracteristic este apariția în creier de celule gigante multinucleate (CGM) considerate amprenta neuropatologică a infecției cu VIH. Aceste celule de natură histiomonocitară sau macrofagică conțin în citoplasma lor virusul și provin din fuziunea histiocitelor sau celulelor microgliale cerebrale activate de prezența acestuia. Aspectul lor exprimă atât proprietatea virusului de a genera inflamație de tip productiv, cât și efectul citopatogen al acestuia (14, 17, 20).

Alte leziuni ale SNC mai puțin caracteristice sunt considerate ca fiind asociate infecției cu VIH, prezența virusului nefiind demonstrată în aceste cazuri decât în mod inconstant. Toate aceste modificări survin în stadiile tardive ale bolii. Cu toate că există observații care sugerează că VIH

invadează SNC într-o fază timpurie a infecției, studiile neurohistologice în această fază sunt rare, întrucât cea mai mare parte a bolnavilor nu prezintă tulburări neurologice în perioada de incubatie. Rarele forme simptomatice de infecție timpurie a SNC sunt de obicei regresive: s-au observat rare cazuri de meningită limfocitară, vascularită cerebrală sau leucoencefalopatie înainte de apariția semnelor de imunodepresie.

În sfârșit, în creierul persoanelor infectate cu VIH s-au observat în mod frecvent și alte modificări, a căror semnificație în ce privește relația cu acest virus nu este clară. Ele pot fi urmarea infecției infraclinice sau incipiente cu VIH dar și cu un agent oportunist care n-a putut fi pus în evidență; altele pot fi urmarea meningitei sau vasculitei regresive menționată în stadiile timpurii ale bolii.

Pe baza acestor considerații, se pot distinge, atât la copii cât și la adulți, 4 categorii de leziuni ale SNC în urma infecției cu VIH:

I. *Leziuni legate direct de infecția cu VIH* și caracterizate prin prezența de CGM: encefalita sau encefalomielita cu VIH, leucoencefalopatia cu VIH, meningita cu VIH.

II. *Leziuni probabil legate de infecția cu VIH*: leucoencefalopatia și mielopatia vacuolară, polidistrofia difuză, encefalopatia spongiformă, vasculita cerebrală, uneori granulomatoasă, mineralizări ale nucleilor cenușii, ale substanței albe și ale pereților vasculari, granulați ependimare.

III. *Leziuni secundare imunodepresiei* (infecții și tumori oportuniste).

IV. *Diferite leziuni cu etiologie și patogeneză imprecis cunoscute* (infarcte, encefalopatie Wernicke, depozite minerale, mielomoliză) (20, 21, 33).

1. Leziuni legate direct de infecția cu VIH

Observate pentru prima dată în creierul persoanelor infectate cu VIH, de către Sharer în 1985 (37), CGM au fost curând considerate ca amprenta caracteristică a infecției cu acest virus (9). Studiile imunohistochimice au demonstrat natura histiomonocitară, macrofagică sau microglială a acestor celule, ca și prezența constantă în interiorul lor a genomului sau a diferitelor structuri componente ale VIH. Leziunile cerebrale conținând CGM se prezintă sub trei forme principale:

1. *Encefalita cu VIH* se caracterizează prin prezența de multiple focare diseminate constituite din celule microgliale, macrofage și CGM. Există și focare de glioză reactivă și necroză, ca și infiltrate limfocitare. În jurul acestor focare, țesutul cerebral poate prezenta un aspect lax, cu zone de demielinizare. Neuronii și axonii sunt excepțional lezați. Leziunile prezintă predilecție pentru substanța albă, pentru nucleii cenușii bazali sau din trunchiul cerebral. Nu este rară nici interesarea scoarței. Uneori există leziuni în măduvă (*encefalomielita cu VIH*) sau este interesată exclusiv măduva (*mielita cu VIH*).

2. *Leucoencefalopatia cu VIH*. Se evidențiază prin prezența de leziuni difuze în substanța albă, constând din demielinizări, glioza astrocitară cu caracter reactiv, macrofage și CGM, dar infiltrate inflamatoare rare sau absente. Dispoziția leziunilor este de obicei simetrică, interesând substanța albă a emisferelor cerebrale dar și cerebeloase. Demielinizarea se traduce nu numai prin paloarea zonelor respective în colorații pentru mielină, ci și prin aspecte de reală distrugere a mielinei, care apare sub formă de detritusuri fagocitate de macrofage și CGM. Aceste celule conțin și structuri virale. Pereții vasculari din substanța albă apar îngroșați, cu celule endoteliale polimorfe, aceste vase găsindu-se în centrul zonelor de demielinizare. Aceste aspecte sugerează că creșterea permeabilității barierei hematoencefalice este responsabilă de leziunile mielinice (39).

3. *Meningita cu VIH*. În unele cazuri de encefalită cu VIH, infecția se extinde la leptomeninge determinând apariția unei inflamații cu macrofage și CGM conținând structuri virale, pe lângă infiltratul limfocitar. Procesul este diferit de meningita limfocitară care poate surveni în stadiile timpurii ale infecției sau, mai rar, la cei cu simptome manifeste de SIDA; se caracterizează prin prezența de infiltrate limfocitare în spațiile leptomeningeale și perivascularare, în lipsa unei infecții oportuniste.

II. Leziuni asociate infecției cu VIH

Sunt modificări cu caracter predominant distrofic în SNC al celor infectați cu VIH, dar în care structurile virale nu pot fi puse în evidență. Nu se cunoaște exact mecanismul lor de producere.

1. *Leucoencefalopatia și mielopatia vacuolară* este o leziune rară cu caracter difuz sau multifocal, sub formă de vacuole în substanța albă a encefalului, uneori și a măduvei; se întâlnește și interesarea exclusiv modulară. Este caracteristică prezența în unele vacuole de macrofage hipertrofiate conținând resturi de mielină (astfel de vacuole se întâlnesc uneori și în cadrul leucoencefalopatiei cu VIH). În măduvă sunt interesate cu predilecție cordoanele dorsolaterale, amintind leziunile bolnavilor cu anemie pernicioasă, ca și cele întâlnite la unii imunodeficienți fără legătură cu VIH. Aceste observații sugerează că anumiți factori prezenți și în cursul infecției cu VIH, sunt responsabili de producerea acestor leziuni (20, 35, 40).

2. *Poliiodistrofia difuză* se traduce microscopic printr-o hiperplazie de astrocite și celule microgliale în substanța cenușie cerebrală. Modificările pot fi discrete, greu vizibile pe colorații de rutină, în ciuda frecvenței lor. Sunt însă foarte evidente pe colorații speciale, atât în scoarță cât și în nucleii bazali sau cei din trunchiul cerebral. Se însoțesc de o scădere a numărului neuronilor care reprezintă probabil substratul anatomic al atrofiei cerebrale frecvente la cei cu SIDA. Se presupune intervenția unor factori toxici sau a unor tulburări metabolice (1, 2, 20).

3. *Encefalopatia spongioformă*. În câteva cazuri, substratul morfologic al demenței apărute la bolnavii de SIDA au fost leziunile de encefalopatie spongioformă în substanța cenușie. Când interesează totalitatea scoarței și nucleii bazali, cu hiperplazie de astrocite, se realizează tabloul morfologic al bolii Creutzfeld-Jakob. Întrucât nu se izolează structuri virale, nu este clar raportul acestor modificări cu infecția cu VIH (20, 35).

4. *Vascularitele cerebrale* constau din infiltrații limfocitare, uneori cu caracter *granulos* în pereții vaselor cerebrale, asociate cu necroză. Ele trebuie diferențiate de infiltratele limfocitare perivascularare din cursul meningitelor limfocitare. Nici raportul acestor modificări cu infecția cu VIH nu este clară (12, 20).

5. *Nodulii microgliali* diseminați realizează aspectul unei encefalite micronodulare, diferită de encefalita cu VIH. Se presupune intervenția unui virus citomegalic, deși acesta nu poate fi pus în evidență (20, 24).

6. *Mineralizări ale pereților vasculari*. La bolnavii cu SIDA se întâlnesc frecvent depozite siderocalcare în pereții vaselor din nucleii cenușii bazali și dinți, ca și din substanța albă. Modificarea, prezentă la persoane în vârstă și în alte situații, este semnificativă la copiii și tinerii cu SIDA. Fenomenul ar fi urmarea unei vascularite din stadiile timpurii ale bolii. În unele cazuri, mai ales coexistând cu tulburări ale metabolismului fosfocalcic, mai ales la adulți, depozitele calcare pot fi vizibile radiologic (20).

7. *Ependimita granulară*. Până la 65% din bolnavii adulți prezintă granulații ependimare, aparent urmări ale infecției cu VIH sau cu germeni oportuniști (infecția lichidului cefalorahidian cu mixovirusuri sau paramixovirusuri) (20).

III. Leziuni secundare imunodepresiei

A. Infecții oportuniste

Cele mai frecvente complicații neurologice la bolnavii cu SIDA sunt consecințele infecțiilor oportuniste favorizate de starea de imunodepresie (11). Ele apar în fazele avansate ale bolii. Din cauza particularităților de virulență ale agentului patogen dar și ale reacției bolnavului, aceste infecții prezintă aspecte clinice și anatomo-patologice neobișnuite și nu rar sunt produse de mai mulți agenți. Frecvența și aspectul acestor infecții sunt condiționate și de regiunea geografică, condițiile social-economice sau tratamentul aplicat. Ele sunt produse de virusuri, bacterii, ciuperci sau paraziți (1, 2, 20).

1. *Infecțiile virale*. Infecția cu virus citomegalic este cea mai frecventă infecție oportunistă a SNC la acești bolnavi. Cu excepția meningomieloradiculitei, leziunile produse de acest virus nu sunt caracteristice clinic și de cele mai multe ori sunt recunoscute la necropsie. Ele îmbracă 5 forme microscopice: a) encefalita nodulară ai cărei noduli microgliali conțin uneori

incluzii; b) celule izolate conținând incluzii (astrocite, neuroni, celule ependimare, celule endoteliale, macrofage, CGM); c) focare necrotice intraparenchimatoase; d) ventriculită necrozantă; e) mieloradiculită necrozantă asociată uneori cu sindrom de coadă de cal (5, 20, 21, 31).

Dintre cele două tipuri de *virusuri Papova* care produc leucoencefalopatia multifocală progresivă, la bolnavii de SIDA se întâlnește în exclusivitate virusul JC. Acesta infectează cu predilecție oligodendrocitele, distrugându-le și determinând procese de demielinizare. Modificările pot fi similare celor întâlnite la alți imunodeficienți: focare bilaterale simetrice de demielinizare în substanța albă subcorticală, interesând predilect zonele parieto-occipitale. Microscopic se observă focare de demielinizare, macrofage încărcate cu resturi de mielină, infiltrate inflamatoare, glioză reactivă cu prezența de astrocite monstruoase și oligodendrocite transformate, conținând incluzii virale intranucleare. Nu rar apar abateri de la acest aspect în sensul unor localizări atipice și asimetrice, interesarea altor celule decât oligodendrocitele și un contrast între discreția reacției inflamatoare și abundența incluziunilor virale (7, 8, 19, 20, 34, 39, 44, 45).

Infecția cu *virusul zoster* determină la bolnavii cu SIDA encefalomielită cu leziuni oculare, leucoencefalită și vasculopatie obliterantă cerebrală de tip neinflamator. În stabilirea diagnosticului este importantă existența erupției caracteristice (18). Encefalita cu *herpes simplex* este rară, fiind asemănătoare celei întâlnite la alți imunodeficienți.

2. *Infecții bacteriene*. Interesarea SNC de către *Mycobacterium avium* intracelulare se observă de obicei în cadrul unei infecții generalizate și este numai excepțional simptomatică. Aglomerări de macrofage cu citoplasmă spumoasă, cu dispoziție perivasculară conțin numeroși bacili acido-alcooli rezistenți. *Tuberculoza* este rară la bolnavii din Europa și America de Nord, dar frecventă la africani și haitieni sub formă de meningite sau leziuni cerebrale nodulare, tuberculoame, uneori abcedate. Au fost observate și câteva cazuri de *sifilis*, forme secundare sau terțiare, meningoencefalită sau mielită, dar și gome cerebrale.

3. *Infecții micotice*. Micoza caracteristică SNC în SIDA este *criptococoză*. Ea determină o meningită cronică cu predilecție bazilară, complicată uneori cu ventriculită. Se observă și modificări în substanța cerebrală sub formă de chisturi paravascularare fără reacție inflamatoare sau glială. Interesarea SNC este constantă în diseminările septicemice ale ciupercii (16, 20, 21, 23).

4. *Leziuni produse de paraziti și alge*. *Toxoplasmoza* SNC reprezintă una din cele mai frecvente complicații neurologice la bolnavii cu SIDA și principala cauză de leziuni cerebrale în focar. Multiple focare interesează cu predilecție emisferile cerebrale, în special nucleii bazali și joncțiunea cortico-subcorticală, dar există și leziuni cerebeloase, în trunchiul cerebral și în

măduvă. În funcție de stadiul bolii se pot întâlni trei tipuri de leziuni, uneori asociate: a) leziuni necrotice cu aspect de encefalită nesupurată acută, b) abcese organizate cu tendință de cronicizare și c) leziuni cicatrizate în urma tratamentului. Față de aceste leziuni caracteristice în focare, mai rar se observă și leziuni difuze, lipsite de reacție parenchimatooasă și constituind singura manifestare a toxoplasmozei cerebrale. forma encefalitică difuză, fără necroze, cu noduli microgliali, conținând uneori parazitul în formă liberă sau închisată (20, 21, 23, 27, 32, 46).

Au fost descrise și câteva cazuri de infestație a SNC cu parazitul *Acanthamoeba*, care produce meningoencefalită acută cu necroză extinsă, ca și un caz de encefalită acută cu *Trypanosoma cruzi*. Este interesant și cazul de leptomeningită cu alga *Prototheca wickerhamii* la un bolnav de SIDA, singurul caz din literatura de specialitate când o algă capabilă să producă rareori leziuni cutanate, determină leziuni cerebrale (20).

B. Tumori oportuniste

Starea de imunodepresie caracteristică bolnavilor de SIDA determină o incidență semnificativ crescută a tumorilor maligne, în special a limfoamelor maligne nchodgkiniene (LMN) și a sarcomului Kaposi (SK), justificând denumirea de tumori oportuniste, tumori favorizate de starea de imunodeficiență. Fenomenul subliniază importanța reacției imune în geneza și evoluția acestor boli (10, 38). La bolnavii cu SIDA, LMN prezintă o evidentă predilecție pentru SNC.

1. *Limfoamele maligne*. LMN primare în SNC au fost recunoscute din 1985 ca o complicație caracteristică în SIDA subliniind trecerea de la stadiul de seropozitivitate asimptomatică la cel de infecție aparentă. Au fost întâlnite în până la 45% din biopsiile cerebrale executate la acești bolnavi și incidența lor pare în plină creștere, la adulți ca și la copii. Prezența lor este de multe ori semnalată de metodele imagistice, în special de rezonanța magnetică. De obicei sunt limfoame cu celule B cu malignitate ridicată, asemănătoare celor produse de virusul Epstein-Barr la pacienți cu transplant de organe (3, 4, 13, 15, 20, 25, 26, 28, 32, 35, 42, 43). Se observă și interesări secundare ale SNC de către limfoame plecate din alte organe, în special din țesuturile limfoide. Acestea interesează spațiile leptomeningeale, extinzându-se de-a lungul nervilor cranieni și rahidieni.

Rar a fost observat la bolnavii cu SIDA și limfomul Hodgkin (22), de obicei tipuri histologice cu malignitate ridicată, fără ca legătura dintre cele două boli să fie atât de evidentă ca în cazul LMN. De asemenea, s-au observat interesări ale SNC în cazul unor *granulomatoze limfomatoide* transformate malign.

2. *Sarcomul Kaposi*. Interesarea SNC de către SK este rară în comparație cu incidența extracerebrală a tumorii. Se întâlnește în cazul unor forme multiviscerale cu interesare predilectă pulmonară sau cardiacă. Leziunile sunt parțial anaplastice dar se observă totdeauna și proliferare vasculară.

3. *Alte tumori.* Nu se întâlnesc interesări cerebrale predilecte în cazul altor tumori observate mai frecvent la cei cu SIDA (hepatom, carcinom orofaringian sau anorectal, tumori testiculare). Există însă observații asupra unei incidențe mai mari a tumorilor nervoase propriu-zise la acești bolnavi (40).

IV. Leziuni neinfecțioase și netumorale

În afară de leziunile consecutive infecției SNC cu VIH și a infecțiilor și tumorilor oportuniste, în SNC al bolnavilor cu SIDA se observă și alte modificări cu patogeneză incomplet elucidată: *leziuni vasculare* (ischemii, hemoragii) sau *metabolice* (encefalopatie Wernicke, encefalopatie hepatică, depozite minerale, mielinoliză cu dispoziție pontică). Nu excepțional se întâlnește o *hipetrofie a olivelor bulbare* corespunzând unei degenerescențe transsinaptice retrograde a neuronilor acestei structuri.

În sfârșit, se observă frecvent asocierea la același bolnav a unor leziuni produse de agenți patogeni diferiți acționând succesiv sau simultan: apariția unui limfom cerebral la un bolnav cu toxoplasmoză cerebrală, ridicând deosebite dificultăți de diagnostic în cazul unei biopsii cerebrale. Această tendință de *asociere a leziunilor* întărește ipoteza după care anumite infecții oportuniste acționează ca factori ajutători susceptibili să transforme o infecție latentă cu VIH într-o infecție productivă, simptomatică, prin activarea acestui virus (1, 2, 5, 16, 20).

Bibliografie

1. *Anders K.H., Guera W.H., Vinters H.V.*: The neuropathology of AIDS: UCLA experiments and review. *Am.J.Pathol.* 1986, 124, 537-558;
2. *Anders K.H., Steinsapir K.D., Inerson D.J.*: Neuropathologic findings in AIDS. *Clin. Neuropath.* 1986, 5, 1-20;
3. *Bashir R.M., Harris N.L., Singer R.M.*: Detection of EBV in CNS-lymphomas by hybridisation. *Neuropath.* 1989, 39, 813-817;
4. *Bashir R.M., Hochemberg F.H., Harris N.L.*: Variable expression of EBV genome as demonstrated by in situ hybridisation in CNS lymphomas in AIDS. *Modern Pathol.* 1990, 3, 429-434;
5. *Belec L., Mhiri C., Balghiti D.*: Co-infection par CMV et VIH des cellules géantes multinuclées dans l'encephalopathie du SIDA. *Arch.Anat. Cytol. Pathol.* 1990, 38, 189-197;
6. *Belec L. et al.*: Lésions précoces du SNC au cours de l'infection par VIH. *Médecine & Science*, 1992, 8, 1057-1065;
7. *Berger J.R., Kaszovitz B., Dickinson G.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV. *Arch Neurol.* 1984, 41, 780-782;
8. *Bernick C., Gregotrios J.B.*: LEMP in a patient with AIDS. *Arch. Neurol.* 1984, 41, 784-786;

9. *Budka H.*: Multinucleated giant cells, a hallmark of the AIDS. *Acta Neuropathol.* 1986, 69, 253-258;
10. *Burnet F.M.*: Immunological factors in the process of carcinogenesis, *Brit. Med. Bull.* 1964, 20, 154-158;
11. *Carașca C. et al.*: Dublă infecție oportunistă la bolnav cu imunodeficiență câștigată. *Rev. med.* 1991, 37, 33-37;
12. *Cohen P. et al.*: Vascularites au cours de l'infection par le VIH. *Ann. Méd. Int.* 1991, 142, 53-62;
13. *Cornford M.E., Said J.W., Vinters H.V.*: Lymphoproliferative lesions of the brain in AIDS. *Am. J. Pathol.* 1986, 124, 559-570;
14. *Dal Canto M.C.*: AIDS and the nervous system. current status and future perspectives. *Hum. Pathol.* 1989, 20, 410-418;
15. *Geddes J.F., Bhattacharjee M.B., Scaravilli F.*: Primary cerebral lymphoma: a study of 47 cases probed for EBV genome. *J. Clin. Pathol.* 1992, 45, 587-590;
16. *Gray F., Gherardi R., Baudrimont M.*: Leucoencephalopathy with multinucleated giant cells containing HIV. *Brain*, 1988, 111, 245-246;
17. *Gray F. et al.*: Etude neuropathologique de 135 cas adultes de SIDA. *Ann. Pathol.* 1991, 11, 236-247;
18. *Gray F., Mohr M., Rosenberg F.*: Varicella-Zoster virus encephalitis in AIDS; report of four cases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1992, 18, 502-514;
19. *Gray F. et al.*: Leucoencephalopathie multifocale progressive limitée aux fibres en U au cours de SIDA. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* 1992, 40, 132-137;
20. *Gray F. et al.*: Atlas of neuropathology of HIV infection. Oxford Sc. Publ. Oxford, 1993;
21. *Hall W.W., Farmer P.M., Tanaka S.*: Pathological features of infections of viruses of the CNS in AIDS. *Acta Pathol. Jpn.* 1991, 41, 172-181;
22. *Ioachim H., Cooper M.C., Hallman G.C.*: Lymphomas in men at high risk for AIDS. *Cancer*, 1985, 56, 2831-2842;
23. *Kanzer M.D.*: Neuropathology of AIDS. Critical review. *Neurobiol.* 1990, 5, 313-362;
24. *Katlama C.*: Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH. SIDA, infections à VIH, aspects en zone tropicale. Ellipses, Paris, 1989, 129-140;
25. *Kahn G., Coates P.J., Kangro H.*: EBV encoded RNA, targets for detection by in situ hybridization with oligonucleotide probe. *J. Clin. Pathol.* 1992, 45, 616-620;
26. *Lang W., Miklossy J., Denuaz J.P.*: Neuropathology of AIDS: a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol.* 1989, 77, 379-390;

27. *Luft B.J., Remington J.S.*: Toxoplasmic encephalitis. *Inf. Dis.* 1988, 157, 1-6;
28. *Mac Mahon E.M., Glass J.D.*: EBV in AIDS - related primary CNS lymphoma. *Lancet.* 1993, 341, 242;
29. *Martinez F., Marcos A.*: Brain biopsy for intracranial mass lesions in AIDS. *Lancet.* 1993, 341, 968-973;
30. *Mirra S.S., Del Rio C.*: The fine structure of AIDS encephalopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989, 113, 858-865;
31. *Montgomery H., Choes A., Nilsen S.*: Cytomegalic virus encephalitis in patients with AIDS: an autopsy study of 30 cases and review of the literature. *Hum. Pathol.* 1987, 18, 289-297;
32. *Montgomery H.*: Cerebral mass lesions in patients with AIDS; role and timing of cerebral biopsy. *Brit. Med. J.* 1990, 301, 226-228;
33. *Rhodes R.H.*: Histopathology of the CNS in the AIDS. *Hum. Pathol.* 1987, 18, 636-643;
34. *Rhodes R.H., Ward J.M.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy and retroviral encephalitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, 112, 1207-1213;
35. *Rouah E., Rogers B.B., Wilson D.R.*: Demonstration of EBV in primary central nervous system lymphomas by the polymerase chain reaction and in situ hybridisation. *Hum. Pathol.* 1990, 21, 545-550;
36. *Shapshak P., Yoshioka M.*: The use of combined in situ hybridization and immunohistochemistry to identify HIV-infected cells in brain tissue. *Modern Pathol.* 1992, 5, 649-654;
37. *Sharer L.R.*: Pathology of HIV infection of the CNS. *Acta Neuropathol.* 1987, 73, 99-104;
38. *Simu G.*: Imunitate și cancer. Editura Medicală, București, 1978;
39. *Smith T.V., Girolami U.*: HIV leukoencephalopathy and the microcirculation. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 1990, 49, 357-370;
40. *Spittle M.F.*: Lymphomas and other tumours. A. Mindel ed.: AIDS; a pocket book of diagnosis and management. E. Arnold, London, 1990, 131-141;
41. *Vazeux R., Cumont M., Girard P.M.*: Severe encephalitis resulting from coinfections with AIDS related complex. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1989, 112, 245;
42. *Vital A., Vital C., Martin N.L.*: Twelve autopsied cases of cerebral lymphoma in AIDS patients; infiltration of the cerebellar dentate nuclei. *Path. Res. Pract.* 1993, 198, 838-839;
43. *Vital C., Merilo J.B., Rivel J.*: Three cases of cerebral lymphomas in AIDS patients: detection of EBV virus by in situ hybridization and Southern blot technique. *Acta Neuropathol.* 1992, 849, 331-334;

44. Von Einsiedel R.W., Fife T.D., Aksamit A.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: a clinicopathologic study and review of the literature. J. Neurol. 1993, 240, 391-406;

45. Wiley C.A., Grafe M., Kennedy C.: Human immunodeficiency virus and JC virus in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol. 1988, 76, 338-346;

46. Zimmer C., Daeschlein G.: Strategy for diagnosis of Toxoplasma gondii in stereotactic biopsies. Stereotact. Funct. Neurol. 1991, 2, 179-190;

CENTRAL NERVOUS SYSTEM CHANGES IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Carmen Carașca, G.Simu

The central nervous system (CNS) is frequently involved in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). The phenomenon is the consequence of the virus affinity for both T₄ lymphocytes as well as for cerebral macrophages and microglial cells.

The CNS lesions in this condition may be classified in four categories:

(1) CNS lesions specific to HIV infection distinguished by the presence of multinucleated giant cells: HIV-encephalitis or encephalomyelitis, HIV-leukoencephalopathy, HIV-meningitis.

(2) CNS lesions associated with HIV infection: vacuolar encephalopathy and myelopathy, diffuse polydystrophy, spongiform encephalopathy, cerebral vasculitis, foci of mineralization, microglial nodules, granular ependymitis.

(3) Immunodepression subsequent lesions: CNS opportunistic infections and tumors.

(4) Different circulatory and metabolic changes with uncleared pathogenesis.

Sosit la redacție: 15.12.1994

CORELAȚII ÎNTRE MODIFICĂRILE MORFOPATOLOGICE ȘI ASPECTELE ELECTROFIZIOLOGICE ÎN POLINEUROPATIILE NONEREDITARE

M.Pereanu*, I.Pascu**

* Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

** Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Accumulările cantitative raportate de către numeroși autori în ultimul timp permit efectuarea unor corelații între modificările structurale și cele electrofiziologice ce au ca și consecință logică clasificarea polineuropatiilor

generalizate în două mari categorii: polineuropatii ereditare (PE) și polineuropatii nonereditare (PNE).

Există câteva argumente esențiale care vin să susțină această nouă modalitate de abordare a problemei, și anume:

-PE debutează de obicei în copilărie sau la adultul tânăr, în timp ce PNE apar cel mai frecvent la vârsta adultă (15, 24, 26);

-PE se caracterizează morfopatologic îndeosebi prin demielinizarea cu/fără degenerare axonală secundară și scăderea consecutivă a vitezelor de conducere nervoasă (VCN). În PNE se descriu mai frecvent leziuni de degenerare axonală cu/fără demielinizare secundară, valorile VCN fiind ușor scăzute sau normale (6, 7, 12);

-PE au o evoluție progresivă, inexorabilă, invalidantă în timp, spre deosebire de PNE ce au ca și caracteristică esențială regenerarea (mai întâi mielinică, apoi axonală) o dată ce acțiunea agentului cauzal este înlăturată (1, 15, 24).

Modificări ale sistemului nervos autonom au fost descrise în ambele categorii de afecțiuni (3, 14, 23, 25).

Leziunile morfopatologice ale sistemului nervos periferic (SNP) socotite până în prezent fundamentale: interstițiale, parenchimotoase (de tip neuronal, axonal și/sau demielinizant) sau mixte (degenerarea walleriană) (14, 20) sunt comune până la un punct, atât în PE cât și în PNE. Studiile electrofiziologice nuanțează această clasificare, permițând în plus decelarea leziunilor metabolice, produse cel mai probabil prin afectări enzimatice reversibile, dar în care nu au fost decelate până în prezent modificări structurale (1).

Determinările electroneurografice (ENG) și parțial cele electromiografice (EMG) au condus la apariția unui nou termen în patologia nervoasă periferică: acela de neuropatie subclinică (6, 9, 21). Această entitate pur electrofiziologică, fără corespondent clinic, are o importanță deosebită în diagnosticarea precoce a polineuropatiilor, deoarece o atitudine terapeutică etiologică adecvată, promptă, corectă și eficientă poate preveni apariția semnelor clinice, adesea mult prea tardive, ale PNE.

Analize electrofiziologice de mare finețe au produs reverberații asupra clasificării morfopatologice "clasice" a polineuropatiilor generalizate. Albers (1) susține chiar faptul că *degenerările axonale* reprezintă în fond stadii diferite ale degenerării walleriene, gradul afecțiunii fiind reprezentat de durata și intensitatea acțiunii agentului cauzal. Studiile electrofiziologice, prin elementele lor comune, par să susțină această afirmație, și anume:

-determinările ENG relevă valori ale VCN în limite normale, rarori ușor scăzute. Studiul latențelor și al caracteristicilor potențialelor evocate păstrează aceiași parametru, atât în PE cât și în PNE. Trebuie menționat că determinările ENG evidențiază înregistrări ale VCN la nivelul fibrelor cu

diametrul cel mai mare, comportamentul fibrelor cu diametrul mai mic nefiind îndeajuns studiat (4);

-înregistrările EMG constată apariția de potențiale de fibrilație la 1-4 săptămâni după regenerarea axonală, fapt datorat hipersensibilității fibrei musculare izolate la acetilcolină. Amplitudinea și frecvența acestor activități anormale diminuează în timp, proporțional cu atrofia fibrei musculare (1, 16).

Păreră noastră este însă aceea că în ceea ce privește consecințele prognostice, a căror finalitate ne interesează din punct de vedere clinic în ultima instanță, deosebirea dintre cele două tipuri de afecțiuni este netă. degenerarea walleriană odată apărută după secționarea prelungirii nervoase este ireversibilă, cel puțin în porțiunea distală leziunii, în timp ce degenerarea axonală este reversibilă, deși durată în timp a acesteia este uneori considerabilă, de luni și chiar ani (7, 17). Recuperarea morfofuncțională a neuronului și a prelungirilor sale în stadiul al doilea, tardiv, după efectuarea cu succes a transplantului renal reprezintă în opinia noastră tocmai intervalul de timp necesar regenerării fibrei nervoase după degenerarea axonală (2, 7).

Demielinizarea constituie unul dintre procesele morfopatologice de bază, care apar atât în cursul PE, cât și al PNE. *Albers* (1) susține că patofiziologia leziunilor demielinizate este similară cu cea datorată unei compresiuni nervoase localizate, care nu produce degenerare axonală. Încetarea sau stoparea conducerii nervoase s-ar datora unei blocări a fluxului de curent ionic secundar telescoperii segmentului de mielină dedesubtul următorului nod Ranvier. Păreră noastră este că pe lângă acest proces pur fizic există și alte mecanisme, mai frecvente chiar, care să producă demielinizarea (tulburări metabolice, toxice, imunologice ș.a) (13, 14, 16, 21).

La întrebarea de ce leziunile de demielinizare segmentală apar în anumite zone, răspândite aleator la nivelul întregului SNP, răspunsul este că fenomenele sunt întrucâtva asemănătoare cu afectările diseminate descrise la nivelul substanței albe la nivelul întregului sistem nervos central (SNC) în cadrul sclerozei multiple.

Pattern-urile electrofiziologice în leziunile demielinizate segmentare ale SNP sunt considerate următoarele (1, 27):

-ENG - scăderea masivă, până la dispariție a VCN, în funcție de intensitatea leziunilor cu creșterea duratei latențelor (18) și modificări ale potențialelor evocate în special la stimularea proximală (amplitudine, durată, formă) (1, 27). Apare, de asemenea, frecvent blocul de conducere în propagarea influxului nervos și dispersia temporală focală (4, 8, 13);

-EMG - aspectele par a fi necaracteristice atât pentru PE, cât și pentru PNE.

Trebuie menționat că remielinizarea se produce mai rapid (zile, săptămâni) decât regenerarea axonală, fapt ce explică în parte revenirea rapidă a parametrilor electrofiziologici în prima fază a neuropatiei uremice după transplantul renal reușit (3, 5, 7, 17, 18).

O remarcă aparte trebuie făcută polineuropatiei distale cu involuție proximală progresivă: "dying-back polyneuropathy", datorată cel mai probabil unei afectări a sistemului de transport axonal (1, 8, 10, 12). Această entitate este caracterizată morfopatologic atât prin apariția de leziuni demielinizante, cât și degenerative axonale. Predominanța uneia sau alteia sunt reflectate biologic de timpul necesar regenerării după încetarea acțiunii agentului cauzal: degenerarea axonală cu demielinizare secundară se recuperează mai lent, în timp ce demielinizarea primară cu degenerare axonală secundară are o durată mai scurtă de regenerare (6). Este de subliniat însă faptul că în lumina datelor actuale, axonii odată afectați se regenerează cu internoduri mai scurte, frecvența lor crescută ducând la scăderea vitezei de propagare a influxului nervos astfel ca, cel puțin teoretic, revenirea VCN la parametrii anteriori afecțiunii este discutabilă.

În leziunile acute ale SNP afectările fibrelor nervoase dau un aspect morfopatologic degenerativ oarecum uniform (20). Leziunile nervoase cronice însă, prin apariția proceselor regenerative prezintă un aspect morfopatologic extrem de mozaicat, astfel că raportul fibre regenerate/fibre degenerăte, cuantificat în timp, poate să evalueze prognostic destul de fidel sensul evoluției afecțiunii. Microscopic, dispariția disjunției axogliale poate fi considerată ca un proces final al recuperării (8, 20).

O mențiune aparte trebuie făcută influenței asupra proceselor electrofiziologice neuronale ale anomaliilor metabolice care se manifestă într-un stadiu precoce, anterior apariției leziunilor structurale (ex. diabet zaharat, uremie, etilism cronic ș.a.). Reversibilitatea într-o durată scurtă de timp a VCN după normalizarea constantelor biologice conduce la ipoteza unei inhibări rapid reversibile a unor sisteme enzimactice și în primul rând al Na^+/K^+ -ATP-azei, care reglează permeabilitatea selectivă a canalelor pentru ioni respectivi (1, 8).

Normalizarea precoce a VCN după revenirea la parametri fiziologici ai datelor de laborator (după 6 ore de euglicemie la hiperglicemici) (1) precum și modificările raportate în funcționalitatea fibrei nervoase după o singură ședință de dializă (11) sugerează faptul că recuperarea nervoasă se poate produce cu atât mai precoce cu cât diagnosticul afecțiunii cauzale este pus mai timpuriu. Modificările structurale, odată apărute, încetinesc, invers proporțional în timp, regenerarea morfopatologică și deci procesul de recuperare clinică (19).

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical Neurophysiology of Generalized Polynuropathy. *J.Clin.Neurophysiol.* 1993, 10, 149-166;
2. *Bolton C.F.*: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology*, 1976, 26, 112-161.

- 3 Bolton C.F., Young G.B.: Disorders of the Peripheral Nervous System in Renal Failure. *Seminars in Dialysis*, 1994, 17, 199-204;
- 4 Caruso G., Santoro L.: Nerve conduction and electromyography. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1992, 5, 689-696;
- 5 Chaumont P. et al.: Signes electriques et electromyographiques des uremies chroniques graves apres transplantation renale. *Rev.Neurol* 1966, 115, 150-153;
- 6 Dayan A.D. et al.: Peripheral neuropathy in uremia. Pathological studies on peripheral nerves from 6 patients. *Neurology*, 1970, 20, 649-658;
- 7 Dohblestein V.H. et al.: Periphere Neuropathie bei Chronischer Niereninsuffizienz, bei Dauerdialysebehandlung und nach Nierentransplantation. *Med.Klin* 1968, 63, 616-622;
- 8 Greene D.A. et al.: Complications: Neuropathy, Pathogenetic Considerations. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1902-1925;
- 9 Hendriksen P.H. et al.: Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56, 509-514;
- 10 Jakobsen J., Sidenius P.: Diabetic Neuropathy. *Curr.Opin.Neurol* 1994, 7, 388-397;
- 11 Jennekens F.G.I., Jennekens-Schinkel A.: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher JF ed. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic Publishers. 1989, 978-985;
- 12 Kiley J.E.: Neurological aspects of dialysis. In: Nissenson A.R. Fine A.R., Gentile G.E. eds. *Clinical Dialysis*. Prentice Hall International Inc 1990, 544-586;
- 13 Magistris M.R., Kohler A., Estade M.: Conduction Block in Vasculitic Neuropathy. *Eur.Neurol*, 1994, 34, 283-285;
- 14 Melgaard B.: Chronic encephalopathy and peripheral neuropathy associated with alcoholism. Kobenhavn: Laegeforeningens Forlag. 1992, 9-10.
- 15 Mumenthaler M.: *Neurologie*. 9 Auflage. Stuttgart New York Georg Thieme Verlag. 1990, 314-320;
- 16 Neundörfer B. et al.: Neuropsychiatric Symptomatology with Chronic Renal Insufficiency in the Stage of Compensated and Decompensated Retention. II. Peripheral Nerve Disturbances. *J. Neurol*. 1976, 211, 263-274.
- 17 Nielsen V.K.: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure. A Survey. Christren & C.C.Petersens Eftf. 1976, 7-26;
- 18 Nissenson A.R. et al.: Neurological sequelae of end stage renal disease (E.S.R.D.). *J Chronic.Dis*. 1977, 30, 705-733;
- 19 Pereanu M. et al.: Studies about nerve conduction velocities of the peroneal nerve on chronic dislysed patients. *Sibiul medical* 1992, 4, 37-43.
- 20 Schröder J.M.: Pathomorphologie peripheren Neuropatien. *Nevenheilk* 1993, 12, 388-394;

21. *Seppäläinen A.M.*: Electrophysiological Evaluation of Central and Peripheral Neural Effects of Lead Exposure. *Neurotoxicology*, 1984, 5, 43-52;

22. *Sima A.A.F.* et al.: Overt Diabetic Neuropathy Repair of Axo-glial Dysfunction and Axonal Atrophy by Aldolase Reductase Inhibition and its Correlation to Improvement in Nerve Conduction Velocity. *Diabetic Medicine* 1993, 10, 115-121;

23. *Solders G.* et al.: Improvement of Nerve Conduction in Diabetic Neuropathy: A Follow-up Study 4 Yr. After Combined Pancreatic and Renal Transplantation. *Diabetes*, 1992, 41, 946-950;

24. *Tyler H.R.*: Neurological complications of dialysis, transplantation, and other forms of treatment in chronic uremia. *Neurology*, 1965, 15, 1081-1088;

25. *Vita G.* et al.: The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 1022-1025;

26. *Walton J.*: Brain's Diseases of the Nervous System. Oxford University Press. 1985, 523-547;

27. XXX Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Muscle & Nerve*, 1992, 11:43-1170.

CORRELATIONS BETWEEN THE MORPHOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS AND THE ELECTROPHYSIOLOGICAL ASPECTS IN NON-HEREDITARY POLYNEUROPATHIES

M. Păreanu, I. Pascu

Between hereditary polyneuropathies (HP) and non-hereditary polyneuropathies (NHP) there are differences which can be systematized as follows: a) HP usually starts in childhood or in the young adult; b) HP is characterized by demyelination with or without secondary axonal degeneration, while NHP shows lesions of axonal degeneration with or without secondary demyelination; c) HP has low speeds of nervous conduction, whereas in NHP the speeds of nervous conduction are slightly reduced or normal; d) HPs have a progressive, inexorable, disabling evolution in time, unlike NHP which is characterized by nervous regeneration - at the beginning myelinic, later on axonal - as soon as the causative agent has been eliminated.

Sosit la redacție: 23.01.1995

ASPECTE ETIOPATOGENICE ÎN POLINEUROPATIA UREMICĂ

M. Păreanu*, I. Pascu**

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

**Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Sindromul uremic este caracterizat printr-o afectare cantitativă și calitativă a performanțelor biologice ale întregului organism. În paralel cu progresiunea insuficienței renale se constată o deteriorare a funcțiilor fiziologice și biochimice, ce are ca rezultat retenția de compuși metabolici care sunt în mod normal epurați de rinichii sănătoși. Acest concept este relevant de succesele înregistrate prin dializă în insuficiența renală terminală.

Cunoștințele noastre cu privire la factorii specifici care determină sindromul uremic rămân totuși incomplete. Caracteristicile clinice sunt nespecifice, ele mimând tabloul unei intoxicații endogene. Cele mai pronunțate modificări sunt descrise la nivelul sistemelor cardiovascular, neurologic, hematologic, osteoarticular și imunologic, asociate cu dereglări ale câtorva sisteme hormonale, hemostatice și metabolice (4, 35).

În contrast cu anomalii histologice bine definite ale mielinei și axonilor în neuropatia uremică periferică, bazele metabolice și clinice pentru aceste modificări nu au fost încă definitiv identificate (13).

Etiopatogenia polineuropatiei uremice este extrem de complexă. După *Jennekens* (16) trebuie distinse cel puțin trei mecanisme patogenice:

1. *Deficiența de vitamina B₁ (tiamina)* este cel mai adesea implicată datorită similitudinii neuropatiei uremice cu cea produsă prin carența de tiamină (boala beri-beri). Totuși, cercetările experimentale nu au evidențiat o scădere a nivelului plasmatic al vitaminei B₁ la bolnavii uremici cu insuficiență renală cronică (IRC) și nu s-a putut dovedi o pierdere substanțială de tiamină în cursul hemodializei, probabil din cauza legăturii acesteia de proteinele plasmatic.

Pe de altă parte, administrarea parenterală de vitamina B₁ suplimentară nici nu previne, nici nu ameliorează polineuropatia uremică.

2. *Nivelele crescute de hormon paratiroidian (PTH)* pot provoca experimental o neuropatie, mecanism posibil prin creșterea concentrației de calciu în nervii periferici (16, 22).

Această teorie este susținută de următoarele observații:

- Concentrații crescute de PTH în nervii periferici și încetinirea vitezei de conducere nervoasă observate experimental la câinii uremici. Paratiroidectomia efectuată înainte de inducerea uremiei previne aceste modificări.

- În comparație cu pacienții hemodializați care au nivele de PTH normale, la bolnavii uremici cu nivele de PTH crescute în sânge s-a constatat o scădere a vitezei de conducere nervoasă.

PTH are o greutate moleculară (GM) de 9.424 daltoni (d) și este produs ca un efort nereușit al organismului de a corecta hipocalcemia, hiperfosfatemia și hipovitaminoza D (35).

Ivic și colab. (20) și Schoot și colab. (31) au relevat scăderi ale vitezei de conducere nervoasă (VCN) la bolnavii cu valori crescute ale PTH.

Există însă și argumente care diminuează rolul PTH în producerea polineuropatiei uremice și anume: a) faptul că nu s-a stabilit nici o corelație la pacienții hemodializați între cele patru forme ale PTH definite imunochimic și VCN; b) la bolnavii hemodializați VCN nu s-a îmbunătățit după paratiroidectomie; c) polineuropatia clinică sau scăderea VCN nu constituie o caracteristică a hiperparatiroidismului ca boală (22).

3. *Inhibiția activității enzimice prin toxine uremice cu masa moleculară medie* (7).

Substanțele uremice sunt împărțite arbitrar în 3 grupe în funcție de greutatea lor moleculară: a) cu GM joasă (<300 d) de ex. ureea, creatinina; b) cu GM medie (între 300 și 1200 d) de ex. PTH, β_2 microglobulina; c) cu GM înaltă (>12000 d) de ex. macroglobulinele (35).

Caracterizarea toxinelor specifice care pot fi responsabile de simptomele uremice a fluctuat, de-a lungul anilor, paralel cu aplicarea acestor igrăii în practica terapeutică generală. După ce inițial s-a pus accent pe substanțele cu GM joasă, în perioada 1965-1975 cercetătorii au identificat rolul fiziopatologic al substanțelor cu GM medie. Datorită faptului că au fost dificil de identificat compușii responsabili, s-a revenit asupra moleculelor mici, iar din 1975 ureea (GM=60 d) a fost acceptată ca un marker al uremiei la pacienții dializați și s-a acordat o mai mică atenție moleculelor medii ca toxine uremice potențiale (35).

Ipoteza inhibiției activității enzimice prin toxine uremice se datorează observației că această polineuropatie a fost mult mai rar observată clinic la pacienții cu dializă peritoneală de lungă durată, probabil din cauză că membrana peritoneală este mai permeabilă pentru substanțele cu GM medie. În sprijinul acestei supoziții vine faptul că dimensiunea neuropatiei depinde de creșterea orelor de dializă/săptămână și că dializa peritoneală pare să fie asociată cu o mai scăzută incidență a afecțiunii nervoase periferice (28).

După Roza Sanz și Martin Mateo (30) una dintre multiplele manifestări ale IRC îl constituie acumularea în plasmă a unor substanțe toxice. Faptul că prevenirea neuropatiei uremice se poate face prin prelungirea timpului de hemodializă permite să se tragă concluzia că afectarea SNP poate fi datorată retenției în organism a unor molecule cu GM superioară celei a ureei și creatininei.

Tratarea bolnavilor prin diverse "strategii" de hemodializă a permis punerea în discuție a rolului retenției în organism a unor substanțe cu GM medie (teoria "middle molecule toxins"). S-a ajuns astfel treptat la reducerea cu jumătate a timpului de dializă fără ca semnele de neuropatie să apară, utilizându-se o membrană de poliacrilonitril, a cărei permeabilitate este mult mai mare pentru moleculele cu greutate moleculară medie decât acelea de cuprofan (10, 11, 29, 37).

Cel mai puternic argument împotriva rolului iatrogen al substanțelor cu moleculă medie îl constituie lipsa de corelare dintre nivelele lor plasmatice și severitatea polineuropatiei (1, 11, 16).

O serie de investigații experimentale au demonstrat totuși efecte neurotoxice la câteva substanțe acumulate în serul uremic: mioinozitolul, β_2 microglobulina, metilguanidina etc. (5).

Mioinozitolul este un hexitol traciclic, hidrosolubil cu o GM de 180 d. El constituie precursorul fosmiozotidelor, o clasă de fosfolipide al căror turn over rapid în țesutul nervos ar putea afecta activitatea sistemului nervos periferic. În IRC se produc tulburări ale sistemului de menținere normală a concentrației mioinozitolului în plasmă, probabil prin scăderea catabolismului acestei substanțe la nivel renal. Pornind de la această ipoteză, *Raskin* și *Fishmann* (28) au putut demonstra o scădere a VCN la șobolanii cu uremie experimentală cărora li s-a administrat un regim alimentar conținând 35% mioinozitol. VCN a revenit la normal după instituirea unei diete obișnuite.

După alți autori, posibilitatea ca nivelele de mioinozitol plasmatic crescute să fie implicat în patogeniza neuropatiei uremice trebuie încă experimentată (23).

Pe de altă parte, scăderea mioinozitolului în celula nervoasă conduce la o diminuare a activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei și are ca rezultat o creștere a Na^+ intracelular. Această ușoară diminuare a potențialului de membrană scade VCN independent de alterările structurale (1).

În ultima perioadă se pune accent deosebit pe activitatea serică a β_2 microglobulinei (B_2M) constituent principal al depozitelor de amiloid (17, 18). Aceste depozite, cumulate în timp, sunt susceptibile să producă leziuni ale nervilor periferici în special la pacienții care beneficiază de o hemodializă pe termen mai îndelungat (2). *Murase* și *Kawai* (25) dau ca exemplu tenosinovita indusă de amiloid în sindromul de tunel carpian, care se manifestă mai pregnant pe o polineuropatie uremică preexistentă.

O serie de autori (8, 9, 19, 21) consideră că B_2M nu este îndepărtată prin hemodializa convențională în special când se utilizează membrane de cuprofan. Riscul de producere a amiloidozei este mărit în hemodializa pe termen lung, unde concentrațiile serice de B_2M s-au dovedit a fi semnificativ mai crescute (17, 18).

Alți autori consideră că această proteină cu o GM de 11.818 d (19), care în mod normal este catabolizată în rinichi, se acumulează în plasma pacienților cu IRC avansată și la hemodializați cronici. Amiloidoza rezultată se datorează clearance-ului mic sau chiar absent al acestei proteine chiar și prin membranele de celuloză sau de pliacrilonitril (3, 5, 14, 18).

După Druke (12) pentru tratamentul profilactic al amiloidozei singura modalitate terapeutică eficientă o constituie transplantul renal sau în cazul în care acesta nu este posibil, utilizarea de membrane dializate înalt compatibile. Acest fapt este cu atât mai necesar cu cât posibilitatea depunerii de amiloid în spațiile peri- și endoneurale pare să fie mai mare cu timpul la dializați cronici favorizând chiar, după o perioadă mai îndelungată de timp, modificări morfologice care să ducă la agravarea polineuropatiei uremice (15, 27).

Van der Vliet (36) susține că din punct de vedere etiopatogenic polineuropatia uremică pare să difere de cea diabetică, deși ambele sunt de origine dismetabolică.

Căutarea pe cale experimentală a enzimelor inhibitate reversibil în uremie a adus contribuții importante în încercările de elucidare a mecanismelor de implicare a sistemului nervos periferic în uremie.

Procesul prin care o toxină dializabilă ar putea produce o neuropatie a condus la ipoteza că *transketolaza* prezintă în eritrocite, țesutul nervos etc. ar fi inhibată de toxine uremice. Acest fapt este deosebit de important pentru similitudinile clinice și patogenice dintre neuropatia uremică și cea produsă prin deficiența de tiamină (24). Sterzel (34) a raportat o creștere a activității *transketolazei* în eritrocitele predializate comparativ cu cele postdializate și postulează că acest fapt se datorează îndepărtării unei substanțe inhibitoare necunoscute. Alți autori neagă importanța inhibării *transketolazei* în producerea neuropatiei uremice (16, 22).

Dobbelstein și colab. (11) au urmărit metabolismul vitaminei B₆ la pacienții uremici prin măsurarea activității *transaminazei glutamicoxalacetice* eritrocitare, cu și fără adăugarea de piridoxal-5-fosfat ca și coenzimă. Autorii studiului subliniază că toxinele uremice inhibă și activitatea *piridoxalkinazei*, astfel că unele din consecințele clinice ale coexistenței deficitului de vitamina B₆ și a uremiei includ existența neuropatiei periferice.

O serie de autori au dovedit că substanțele dializabile inhibă reversibilitatea *ATP-ază dependentă de potasiu*, iar inhibarea "in vivo" a acestei enzime a fost evidentă la șobolani uremici. Inhibarea transportului de Na⁺ de-a lungul membranei neuronale duce la încetinirea conducerii influxului nervos. O observație interesantă este aceea cu privire la scăderea permeabilității pentru Na⁺ a membranei neuronale în insuficiența renală. S-a sugerat că această descreștere poate fi corelată cu creșterea Ca⁺⁺ intracelular sau cu acumularea intraaxonală de metaboliți toxici (16).

Shibahara și colab. (32) au studiat mecanismul de producere a neuropatiei uremice utilizând modele experimentale de IRC la șobolani. După inducerea insuficienței renale au fost determinate VCN, conținutul electrolitic axoplasmatic și suprafața ariei de secțiune a fibrelor mielinizante ale nervului sciatic. Valorile axoplasmice ale conținutului de Na^+ , K^+ , Cl^- și Ca^{++} au fost determinate prin microanaliza cu raze X. Rezultatele obținute relevă faptul că față de grupul de control, VCN pe nervul sciatic era semnificativ scăzut. A fost observată o scădere semnificativă a conținutului de Na^+ axoplasmatic a nervului sciatic și o reducere în suprafața de secțiune a fibrelor mielinizate. Aceste fapte sugerează că afectarea permeabilității membranei axonale pentru Na^+ și reducerea diametrului fibrelor mielinizate pot juca un rol deosebit de important în scăderea VCN din polineuropatia uremică (32).

Diminuarea activității Na^+ - K^+ ATP-azei la bolnavii uremici a fost dovedită de Boero și colab. (6) care pun în evidență faptul că în scăderea transportului de Na^+ prin intermediul pompei de Na^+ - K^+ joacă un rol foarte important în patogeniza hipertensiunii arteriale și a neuropatiei la bolnavii cu IRC terminală.

Shobh și colab. (33) consideră că responsabile pentru apariția polineuropatiei uremice sunt atât modificările funcționale neuronale cât și modificările morfologice ce apar tardiv în evoluția afecțiunii. Principalele argumente pe care le aduc autorii articolului sunt acelea că o creștere rapidă a VCN la câteva zile după un transplant efectuat cu succes nu poate fi explicată prin remielinizare sau regenerare, deoarece aceste procese sunt lente în timp; pe de altă parte, modificările în funcția nervoasă, raportate după o singură dializă, indică existența unui element funcțional în mecanismul de producere a polineuropatiei uremice.

Nielsen (26) a menționat faptul că există o dublă explicație a afectării sistemului nervos periferic în cursul IRC și anume *disfuncția membranei axonale* prin diverse mecanisme pe de o parte, iar pe de altă parte *existența de leziuni nervoase degenerative*. Creșterea rapidă a VCN după efectuarea cu succes a transplantului renal este compatibilă cu ambele ipoteze. Astfel, o restaurare a potențialului de membrană axonală se observă imediat după restabilirea funcției renale. Aceasta, per se, duce la o creștere a VCN indiferent de persistența leziunilor morfologice.

În studiile experimentale, primul semn de regenerare după demielinizarea segmentală o reprezintă reconstrucția nodulilor Ranvier, proces care are loc la câteva săptămâni după transplant. Evidențierea creșterii VCN încă din prima săptămână postoperatorie consuetă însă un argument important în favoarea restaurării potențialului de membrană ca un mecanism de bază în reluarea funcției de conducere neuronale la parametrii normali. Pe

funcției membranei axonale asupra încetării conducerii nervoase o constituie creșterea VCN în cursul fazei lente de recuperare după transplant. Este puțin probabil ca restaurarea funcției membranei axonale să întârzie câteva luni după normalizarea funcției renale. Din contră, recuperarea lentă a VCN pare să corespundă cu regenerarea axonului. Dacă acest fapt este adecvat, el aduce probe indubitabile privind degenerarea axonală de tip "dying back"

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical neurophysiology of generalised polyneuropathy. *J.Clin. Neurophysiol.* 1993, 10, 149-166;
2. *Assounga A.G., Bascoul S., Canaud B.*: A Study of β_2 Microglobulin Skin Deposits in Dialysed Patients and Healthy Controls. *Am.J. Kidney Dis.* 1990, 15, 556-561;
3. *Ballardie F.W., Kerr D.N.S., Pepys M.B.*: Haemodialysis versus C.A.P.D. Equal Predisposition to Amyloidosis? *Lancet.* 1986, 8484: 796-798;
4. *Barany P., Fehrman-Ekholm I.*: Immunological Aspects of Haemodialysis. *Clin. Immunother.* 1994, 1, 469-480;
5. *Bergström J.*: Toxicity of Uremia: Physiopathology and Clinical Signs. In: Present Day Concepts in the Treatment of Chronic Renal Failure. *Contrib. Nephrol.* 1989, 71, 1-9;
6. *Boero R. et al.*: Pathogenesis of arterial hypertension in chronic uremia: the role of reduced Na, K-ATP-ase activity. *J.Hypertens.* 1988, 6, 363-365;
7. *Bolton C.F., Young G.B.*: Disorders of the Nervous System in Renal Failure. *Seminars in Dialysis*, 1994, 7, 199-204;
8. *Campistol J.M., Skinner M.*: β_2 Microglobulin Amyloidosis: An Overview. *Seminars in Dialysis*, 1993, 6, 117-126;
9. *Chanard J. et al.*: β_2 Microglobulin associate amyloidosis in chronic haemodialysis patients. *Lancet*, 1986, 8491 1212-1217.
10. *Djukanovic J., Mimic-Oka J.I., Potic J.B.*: The effects of hemodialysis with different membranes on middle molecules and uremic neuropathy. *Int.J. Artif. Organs.* 1989, 12, 11-19.
11. *Dobbelstein H.*: Die Urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und Dialysegerät. *Klin Wschrt.* 1972, 50, 533-539.
12. *Drueke L.M.* Berliner Dialyse Seminar. Aktuelle Nephrologie. Heft 2 Berlin: Fresenius Stiftung. 1992, 417.
13. *Dyck P.J.*: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1971, 50, 400-431;
14. *Floege J., Burchert W., Brandis A.*: Imaging of dialysis-related amyloidosis deposits with 131 microglobulin. *Nephrologie.* 1991, 6, 76.

15. *Floege J., Koch K.M.*: $\beta 2$ microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin. Nephrol.* 1994, 42(suppl 1):s52-s56;
16. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher J. (ed.). Replacement of renal function by dialysed patients. Dordrecht, Boston, Lancaster: Kluwer Academic Publishers 1989, 979-985;
17. *Geyo F., Arakawa M.*: $\beta 2$ microglobulin-associated amyloidosis. *J. Int. Med.* 1992, 232, 531-532;
18. *Geyo F., Arakawa M.*: New Type of Amyloidosis: $\beta 2$ Microglobulin and Hemodialysis. *Int. Med.* 1993, 12, 925-26;
19. *Geyo F. et al.*: A New Therapeutic Approach to Dialysis Amyloidosis: Intensive Removal of $\beta 2$ Microglobulin with Adsorbant Column. *Artif. Organs.* 1993, 17, 240-243;
20. *Ivic N.A. et al.*: The effect of parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med. Jugosl.* 1989, 43, 349-354;
21. *Jahn B. et al.*: Cuprophane dialysemembranen stimulieren humane lymphozyten zur $\beta 2$ Mikroglobulinen synthese in vitro und in vivo. *Info Dienst Nephrologie.* 1992, 7, 91;
22. *Kiley J.E.*: Neurological Aspects of Dialysis. In: Nissenson A.R., Fine A.R., Gentile G.E. (eds.) *Clinical Dialysis*. New Jersey: Prentice Hall International Inc. 1990, 544-546;
23. *Kuzuhara K. et al.*: Relationship between serum myomositol and peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1986, 28, 739-747;
24. *Lonergan E.T., Semar M., Lange R.*: Transketolase activity in uremia. *Arch. Intern. Med.* 1970, 126, 851;
25. *Murase T., Kawai H.*: Carpal-tunnel syndrome in hemodialysis. *Acta Orthop. Scand.* 1993, 64, 475-478;
26. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure. Copenhagen: Christtreu & C.C. Petersen. 1973, 20-25;
27. *Ono S. et al.*: Peripheral neuropathy associated with dialysis amyloidosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1994, 57, 1137-1138;
28. *Raskin N.H., Fishmann R.A.*: Neurologic Disorders in Renal Failure. *New. Engl. J. Med.* 1976, 294, 143-148;
29. *Robles N.R.*: Hemodialysis with Cuprophane or Polysulphone: Effect on Uremic Polyneuropathy. *Amer. J. Kidney Dis.* 1993, 21, 282-287;
30. *Rosa Sanz J.A., Martin Mateo M.C.*: Isolation and Characterisation of Middle Molecules in Plasma of Uremic Patients. *Nephrologia*, 1992, 12, 314-320;

31. *Schoots A.D. et al.*: Biochemical and neurophysiological parameters in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Acta. Clin. Chim.* 1989, 185, 91-107;

32. *Shibahara N. et al.*: Axoplasmatic electrolyte contents measured by X-ray microanalysis in experimental uremic neuropathy. *Nippon Jinzo Gokki Shi.* 1990, 32, 885-892;

33. *Shobh M.A. et al.*: Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on long term haemodialysis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1992, 26, 65-69;

34. *Sterzel R.B.*: Relationship of nervous transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J. Clin. Invest.* 1971, 50, 2295-2304;

35. *Van Holder R. et al.*: Uremic Toxicity: The Middle Molecule Hypothesis Revisited. *Seminars in Nephrology*, 1994, 14, 205-218,

36. *Van der Vliet J.A. et al.*: Long-term follow up of polyneuropathy in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes*, 1988, 37, 1247-1252;

37. *Violante F.*: Clinical and neurophysiological investigation of dialysis patients using different chemical membranes. *Eur. Neurol.* 1985, 24, 398-404.

AETIOPATHOGENIC ASPECTS IN URAEMIC POLYNEUROPATHY

M. Pereanu, I. Pascu

In the aetiopathogenesis of uraemic polyneuropathy at least three mechanisms may be distinguished: a) vitamin B₁₂ deficiency, insufficiently proved, b) increase of the amount of parathyroid hormone, which accounts only partly for the electrophysiological modifications, c) accumulation of certain neurotoxic substances (myoinositol, β_2 microglobulin, methylguanidine etc.) in the serum represents the most proved mechanism. The involvement of the peripheral nervous system during chronic renal failure is the final result of both the dysfunction of the axonal membrane and of the degenerative processes.

Sosit la redactie: 21.03.1995

FLUANXOL IN THE TREATMENT OF SCHIZOAFFECTIVE PSYCHOSES

Gh. Grecu, I. Grecu-Gabos, Marieta Grecu-Gabos

Psychiatry Clinic of Târgu-Mureş

The schizoaffective psychoses consist of a group of psychic disturbances situated at half way between schizophrenias and major disorders of the state of mind. During the last decades many studies have been dedicated to them and the dominant idea is that they are of a heterogenous nature, as well as that their therapy should be founded upon a sure diagnosis based on a longitudinal estimation of the patient, of the psychopathological phenomenology, and the autolytic risk as well (Grecu, 1975; Angst, Felder, Lohmeyer, 1979; Brockington, Mendell, Wainwright, 1980; Goodnick, Meltzer, 1984; Predescu, Ciurezu, 1985; Marneros, Tsuang, 1986; Kielholz, 1988; Tuulio, Achte, 1989).

Regarding the therapy with standard neuroleptics given daily in fractionated doses, we noted the presence of certain difficulties both for the patients and their families. On the contrary, the retard neuroleptic given intramuscularly for approximately 30 days has supplied large perspectives for therapeutical rehabilitating actions by the increase of compliance and accept of the prescribed treatment.

Fluanxol is an esterified substance with fatty acids and a carbon atom in its molecule, a fact that grants its liposolubility and its injectability as well. The liposolubility of the Fluanxol-fatty acid complex facilitates to carry out certain constant levels of plasmatic concentrations of active substance which are higher than when given orally. This phenomenon is determined by the fact that the hepatic transit and hepatic inactivation are avoided when Fluanxol is injected. Among the clinical-therapeutical advantages we mention: the anup psychotic action is approximately equal to that of the standard product given in adequate doses; reduction of the toxicity risk and of the severe secondary phenomena; therapy is more easily and simply carried out; the improvement of the patient-doctor relationships and with the family as well; reduction of relapses, time and posological savings, etc.

Material and Method

The present paper is based on the clinical-therapeutical observations performed on 130 patients hospitalized during 1970-1993 in the Psychiatric Clinic of Târgu-Mureş for psychic disorders of the mixtural type (schizo-affective, with or without interpretative elements) and who benefited of a treatment with Fluanxol retard.

The selection of the patients of the both sexes was made on diagnosis criteria, but also considering certain demographic parameters, too. The patients that were admitted received Fluanxol under hospitalization conditions, after a period of 14 days in which they received orally the standard neuroleptic, and which was a "tolerance test", too.

When Fluanxol retard began to be given in doses of 20-40 mg., at intervals of approximately 30 days, the standard neuroleptics were retired. Fluanxol was administered for a period of 6-12 months and during the first days of treatment the patients also received reduced doses of anti-parkinsonics.

According to the somato-psychopathological phenomenology, Fluanxol was associated with other drugs such as: antidepressors, antiparkinsonics, cardiovascular analeptics, vitamins, barbiturics, and the like, while for the suicidal risks a few sessions of electroconvulsiotherapy were administered.

Results and Discussion

The studied group consisted of 130 patients between: 19 and 49 years old, out of which 57% were females and 43% males (Fig. 1). As regards their marital status the predominance of "married" is noted with 61%, followed in decreasing order by "unmarried" with 15%, the "divorced" with 13%, and those with nonofficial marital relationships (the "concubines") with 7%, and the widows with 4%. As regards the age decades in which the schizoaffective psychoses occurred we got the following data:

- in the second decade (10-19 years) = 10%
- in the third decade (20-29 years) = 41%
- in the fourth decade (30-39 years) = 36%
- in the fifth decade (40-49 years) = 13%

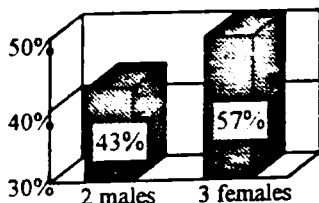


Fig. 1.: The distribution on sexes

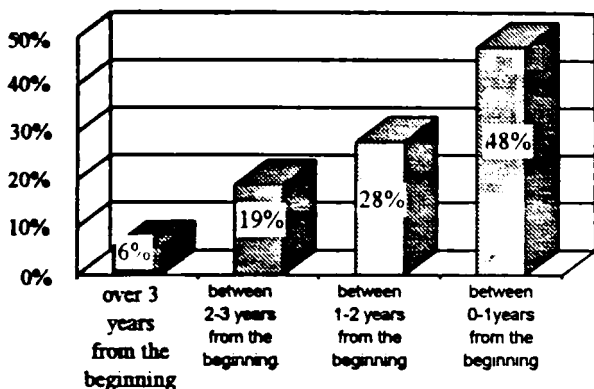


Fig. 2.: The distribution of the patients according to the oldness of the disorder and beginning of the therapy

As for the patients' distribution according to their seniority in disease and diagnosis we established that in 47% of the cases therapy was started between 0-1 year from the onset, in 28% between 1-2 years, in 19% between 2-3 years and in 6% after more than 3 years from the onset of the psychosis (Fig. 2).

The tabulated data showed a significant prevalence of the females as compared to males, as well as a concentration of the both onset and start of therapy with Fluanxol in the III-rd and IV-th decades of age (77%), and a high percentage (75%) of the patients having a seniority between 0 and 2 years from the onset to the start of the therapy.

The analysis of the data regarding the socio-professional status of the patients reveals that 30% of them were workers and farmers, 20% were pensioners, 18% without jobs, 13% housewives and 10% pupils and students. The longitudinal study and the analysis of personal antecedents showed that 62% of the patients had manifested previously to illness certain schizo-affective and interpretative features. Concomitantly with the onset 53% of them lived anxiously, depressively or, from an interpretative point of view, they manifested depersonalization, derealization, blurring or dimming of reality in the form of an "existential deadlock" or a "personal desintegratory catastrophe". In 41% of the patients paranoid ideas were present and in 28% there were suicidal concerns. Sexual desires were manifested by wish and repulsion, frigidity, shyness, fear and tendencies for perversion, but more rarely for zoophily, all these existing in 1% of them.

The peredocolateral antecedents evidenced the presence of schizophrenoid and state of mind disorders in 42% of the close relatives and alcohol and drug excesses in 16%, while in 42% of the patients there was no evidence of the presence of family vulnerability. As regards their familial situation when the patient was taken into study, we pointed out the fact that many of them came from disorganized families (54%), showing affective-educational deficiencies and having difficulties in communicating with partners and children.

The schizoaffective psychoses are constituted of a dissociating-interpretative and depressive-maniacal mixtural symptomatology. The intensity or predominance of these symptoms may change from one moment to the other, and for this reason their estimation and clinical diagnosis, as well as the establishment of a therapeutic plan require much attention and professional competence. In 56% of our patients, the disorders of the state of mind that had settled during the onset period of the dissociating phenomenology were more or less evident or screened from the affective ones, in 25% they started during the schizophrenic state, and 19% during the post-psychotic period after the therapy with standard neuroleptics for a few weeks or months, and, very seldom, even with Fluanxol.

In 26% of the patients, the depressive symptoms were prevalent and screening the discordant syndrome, while the rest of 74% of them presented a psychopathologic picture that consisted of mixtural-schizo-affective and interpretative symptomatology the predominance of which could change from one day to the other.

In the patients who had the schizoaffective onset by the means of depressive phenomenology, the administering of antidepressives contributed to a more significant evidence of the dissociating phenomena which had been previously screened by the depressive syndrome, thus even the antidepressors could help to establish a precise diagnosis. In the patients in whom the depressions settled against a schizophrenia with known antecedents or at the closing of the attack or after a certain time from it, the diagnosis establishment did not present any difficulty.

Taking into account the above said, we could evidence the important role played by a correct anamnestic investigation for both a precise and correct diagnosis and the setting up of an adequate treatment. As a first remark we should like to point out the fact that only 29% of the patients treated with Fluanxol retard presented an unfavourable evolution, being necessary to change therapeutical conduct by renouncing to administer the drug. In 41% of the patients the remission was characterized by a gradual dissipation of the schizo-affective and interpretative phenomenology and presenting further pseudo-neurotic accuses, while the rest of 30% showed a good enough improvement, but with the persistence of isolated phenomena of

the hyperpublic type internal and relational discomfort with a diminished spontaneity and initiative.

The therapeutic efficiency (superior to that of the standard preparations or even of other retard neuroleptics) is expressed by the socio-professional reinsertion of the treated patients and especially when it is given during more months associated with some other adequate medicine (antidepressives, antiparkinsonics, vitamins, etc.).

The best results were obtained with the patients that had a diagnosis and a treatment during the first months after the onset or relapses (Fig.3.).

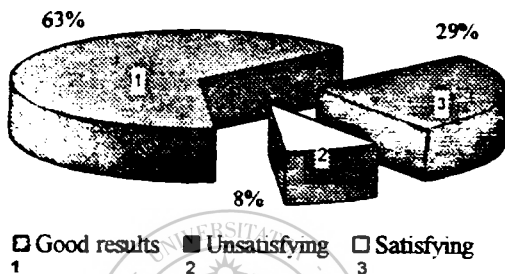


Fig. 3.: Therapeutic efficiency

Good results were obtained in 63% of the patients, satisfactory in 8% and unsatisfactory in 29%, all these demonstrate that Fluanxol retard when given associated with other adequate preparations, has a good therapeutic value in schizo-affective psychoses.

Our observations show the fact that Fluanxol retard has also certain depressive and anxiolytic potencies, without excluding the possibility of its intervention in the depressogenous mechanism, especially after a long duration treatment, these depressions being dimmed in a short time after its association with antidepressors.

Generally, we have succeeded in reducing the dimension of both acute episodes and their recurrences, improving them alongside with the consolidation of their connection with reality. In this respect, the patients were offered various strengthening programs in accordance with the occurrence of the improvements, helping thus their easier reinsertion in the daily circumstances of the socio-professional existence, as well as to help them to enstrange themselves from the social vacuum they lived in during the psychotic episode. The therapeutic efficiency of Fluanxol retard is manifested by the reduction of the psychotic phenomenology of the schizo-depressive type alongside the improvement of their relationship with the surrounding environment. It is to be noted that in high doses (80 mg and more), Fluanxol may have in some cases depressogenous effects while in low doses (20-40 mg)

it has depressolytic effects. An individualization of the doses was made to reduce or remove both the psychotic and undesirable (secondary) phenomena. As it is known that the undesirable phenomena are more frequent and more intense in the patients with organic and cerebral lesions, we avoided to give this drug in such cases and in first months of pregnancy as well. Local tolerance was excellent, no phenomena of induration was noted and neither of the other type during the treatment that extended between six months and two years.

The secondary effects of Fluanxol, although they are approximately identical with those induced by standard neuroleptics, are much reduced and can be eliminated easily by associating this drug with antiparkinsonics or other adequate preparations. These phenomena, which are more frequently of the asthenic type, occur between the second and the seventh day of giving Fluanxol. Some of the patients presented the following secondary disorders:

16% - slight tremblings of the extremities, reversible in antiparkinsonics;

9% - arterial hypotension with dizziness and balance disorders;

6% - moderate phenomena of hypertonus-hypokinetics that are dimmed by antiparkinsonics;

3% - tasikinesis and akatisis.

Usually, these phenomena are frequently encountered in aged patients, in those with cerebral lesions, and in the case of giving high doses of neuroleptics.

The absence of certain severe undesirable phenomena demonstrate that Fluanxol retard is easily handled and its secondary effects are of a lower intensity and more rarely encountered than in the case of standard neuroleptics.

Conclusion

In a part of the patients the dissipation of the psychopathological phenomena is not concluded by the stay in hospital, on the contrary, these phenomena persisted for some months by a residual symptomatology that required both hospitalization and carrying on the treatment as out-patients, as well as the prolongation of the periods of work incapacity. Almost 38% of the studied patients for 6-7 months present subclinical-psychotic and psychopathological residual phenomena.

The combination of the retard neuroleptic with lithium preparations is efficient in many cases, especially in atypical manic psychoses or in those with adiploral dissociating nuance.

In the cases of schizophrenias, combining the retard neuroleptics with anticholinergic antidepressors contributed to both the improvement of the patients' state and the diminishing of the adverse phenomena (extrapyramidalis).

It is very important to inform both the patients and their families about the good prognosis for the development of the schizoaffective disorder even if during the episode the psychopathological phenomenology is frightening.

Retard Fluanxol's efficiency in the therapy of the schizoaffective disorders is much more evident in the patients to whom besides the drug's administration there were involved other therapeutic activities (occupational and sociotherapeutic), too.

Narcoleptic therapy of the schizophrenics has changed the prognostic of the disease, evidencing that its development course does not implicitly advance towards deterioration and chronicization.

Fluanxol retard has demonstrated its therapeutical efficiency in the schizo-affective psychoses, 63% of the treated patients succeeded to resume their socio-familial and professional relationships.

Good and very good results were obtained in the patients to whom both the diagnosis and the treatment were applied during the first months after the onset of the disease.

Our observations indicate that Fluanxol has also good effects upon the depressive-anxious states with psychotic-dissociating elements acting on them by dissipating the dysthymic and anxious psychotic phenomena contributing to normothymization, but in spite of all these it cannot be classified among the anticholinergic antidepressors.

When Fluanxol retard is injected intramuscularly once at 3-4 weeks, its absorption is made straight into the systematic circulation (maintaining a medium concentration for 2-4 weeks).

In this way, the interposition of the liver is avoided where a part of the standard neuroleptic is metabolised (when it is given orally) and this determines the fact that the doses are too high without an increase in the efficiency of the therapy, on the contrary it stresses the occurrence and intensity of the undesirable phenomena.

The undesired effects induced by Fluanxol retard are much more diminished and milder as compared to those induced by standard neuroleptics or even by other retard neuroleptics.

Fluanxol retard given in lower doses (as compared with standard preparations) induces in the patient a state of relief in carrying out interpersonal contacts and communications, stimulating initiative which open the possibility to involve various psychotherapeutical methods.

References

1. *Angst J., Felder W., Lohmeyer B.*: Are schizoaffective psychoses heterogeneous? *J. Affect. Dis.*, 1979, 1, 155-156;
2. *Brockington I.F., Mendell R.E., Wainwright S.*: Depressed patients with schizophrenic or paranoid symptoms. *Psychol. Med.*, 1980, 10, 665-675.
3. *Goodnick P., Meltzer H.*: Treatment of schizoaffective disorders. *Schizophrenia Bull.*, 1984, 10, 30-48;

4. *Greco Gh.*: Date clinico-statistice asupra unor particularități ale schizodepresiilor, Clujul Med., 1975, 48, 147-152;

5. *Kielholz P.*: Depressionen: tendances actuelles en matière d'épidémiologie, de diagnostic et de traitement. Triangle, 19882, 305-313;

6. *Marneros A., Tsuang M.*: Schizoaffective disorder. Springer, New York, 1986;

7. *Predescu V., Ciurezu T.*: 17 ani de experiență clinică cu Fluamxol în tratamentul psihozelor. Simpozionul româno-danez, București, octombrie, 1985;

8. *Tuulio-Henriksson A., Achte K.*: The problems of schizoaffective psychosis, Psychiat. Pennica, 1989, 20, 83-89.

Sosit la redacție: 10.01.1995

REZULTATELE ESWL ÎN RAPORT CU COMPOZIȚIA CHIMICĂ ȘI LOCALIZAREA CALCULILOR

Carmen Simion, V. Oșan, D. Nicolescu

Clinica de Urologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Litotriția extracorporeală (ESWL) a modificat radical terapia litiazei renoureterale. Fiind de departe cea mai puțin invazivă metodă de tratament, este larg folosită în întreaga lume.

Clinica noastră este dotată cu un aparat Siemens-Lithostar din luna iulie 1991. Acesta este un litotritor de generația a II-a, a cărui principiu de funcționare este efectul electromagnetice, iar localizarea calculilor se face radiologic. Scopul lucrării este de a releva corelația dintre eficiența litotriției extracorporeale și compoziția, respectiv localizarea calculilor.

Material și metodă

În perioada 15.12.1992-15.09.1994 au fost supuși litotriției extracorporeale un număr de 994 bolnavi cu litiază renoureterală (unică sau multiplă) pentru care am efectuat un număr de 1284 ședințe de litotriție extracorporeală. Dintre aceștia, 158 bolnavi (16,88%) au prezentat litiază renoureterală multiplă sau calculi renali cu diametrul mai mare de 2 cm.

Pentru a aprecia mai corect eficacitatea dezintegrării am selecționat pentru studiul nostru numai bolnavii cu litiază renală sau ureterală unică, cu calculi având diametrul până la 2 cm. Pe aceste criterii am tratat prin ESWL un număr de 836 bolnavi (84,12%) la care s-au practicat 1024 ședințe de litotriție extracorporeală. Numărul mediu de tratamente/bolnav este de 1,22 (pentru calculii renali=1,15 iar pentru calculii ureterali=1,33).

Localizarea calculilor la pacienții tratați este redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Localizarea calculilor	Nr.	%
Rinichi	539	64,47
Ureter	297	35,53
Total	836	100,00

Pe baza analizei fragmentelor eliminate în urma tratamentelor. structura calculilor supuși litotriției este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Compoziție mineralogică	Rinichi		Ureter		Total	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1	Oxalat de calciu dihidrat	303	36,23	101	12,07	404	48,30
2	Oxalat de calciu monohidrat	118	14,10	140	16,74	258	30,85
3	Oxalat de calciu dihidrat+ monohidrat	74	8,85	29	3,45	103	12,35
4	Acid uric	11	1,35	12	1,43	23	2,74
5	Oxalat de calciu dihidrat+ acid uric	7	0,84	2	0,24	9	1,08
6	Oxalat de calciu monohidrat+acid uric	7	0,84	4	0,48	11	1,32
7	Oxalat de calciu dihidrat+ oxalat de calciu monohidrat +acid uric	2	0,24	-	-	2	0,24
8	Carbonat-apatit	3	0,36	-	-	3	0,36
9	Oxalat de calciu monohidrat +carbonat-apatit	5	0,60	2	0,24	7	0,84
10	Oxalat de calciu dihidrat+ carbonat -apatit	2	0,24	1	0,12	3	0,36
11	Oxalat de calciu monohidrat+oxalat de calciu dihidrat+carbonat-apatit	2	0,24	2	0,24	4	0,48
12	Fosfat de calciu	1	0,12	1	0,12	2	0,24
13	Oxalat de calciu dihidrat+fosfat de calciu	1	0,12	-	-	1	0,12
14	Oxalat de calciu monohidrat+fosfat de calciu	-	-	2	0,24	2	0,24
15	Carbonat fosfat de calciu	1	0,12	1	0,12	2	0,24
16	Carbonat+fosfat de calciu +acid uric	1	0,12	-	-	1	0,12
17	Oxalat de calciu monohidrat+cistină	1	0,12	-	-	1	0,12
	Total	539	64,47	297	35,53	839	100,00

Dezintegrarea obținută după ESWL a fost diferită la calculii localizați în rinichi față de cei cu localizare ureterală. Astfel, litotriția extracorporeală este mai eficientă la calculii renali: numărul de impulsuri și energia acestora fiind semnificativ mai scăzute față de cele folosite pentru dezintegrarea calculilor ureterali. Ca urmare și durata unei ședințe de ESWL este mai scăzută la calculii renali (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Localizare	Număr mediu impulsuri/bolnav	Valoare medie nivele energie/bolnav	Time mediu trat. (min.)/bolnav
Rinichi	2986	4,1	30
Ureter	4654	6,5	47

Dezintegrarea calculilor cu localizare renală s-a obținut, în marea majoritate a cazurilor (87,02%) după o singură ședință de litotriție extracorporeală. La 12,98% din bolnavi au fost necesare 2 sau mai multe tratamente, datorită dimensiunilor și durității calculilor. Pentru fragmentarea calculilor ureterali a fost necesar un număr mai mare de tratamente (27,61% din bolnavi au necesitat 2 sau mai multe tratamente) (tabelul nr.4).

Tabelul nr.4

Nr.tratamente ESWL	Localizare calculi			
	Rinichi		Ureter	
	Nr.	%	Nr.	%
I	469	87,02	215	72,39
II	60	11,13	64	21,54
III	7	1,30	17	5,74
IV	3	0,55	1	0,33
Total	539	100,00	297	100,00

Evaluarea dezintegrării s-a efectuat pe baza unui protocol de investigații (ecografie, radiografie renovezicală pe gol etc.) aplicând criteriile lui Weibuch:

- Grupa A - dezintegrare 100%;
- Grupa B - dezintegrare peste 50%;
- Grupa C - dezintegrare sub 50%;
- Grupa D - lipsa dezintegrării;
- Grupa E - dezintegrarea nu poate fi apreciată.

Obs.: În grupele A, B, C - diametrul fragmentelor este sub 3 mm, în D, E uneori survine eliminare de fragmente până la externare.

Pe baza acestor criterii de evaluare a eficienței litotriției extracorporeale, se constată că gradul de dezintegrare este mai bun la bolnavii cu litiază renală (71,62% dezintegrare tip A față de 38,40% dezintegrare tip A la calculii ureterali) (tabelul nr.5).

Tabelul nr.5

Gradul de dezintegrare	Localizare calculi					
	Rinichi		Ureter		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
A(100%)	386	71,62	114	38,40	500	59,81
B(50%)	132	24,48	105	35,35	237	28,35
C(50%)	18	3,35	54	18,18	72	8,61
D(0)	1	0,18	14	4,71	15	1,79
E(?)	2	0,37	10	3,36	12	1,44
Total	539	100,00	297	100,00		

Fragmentarea calculilor este influențată nu numai de sediul lor ci și, în mare măsură, de compoziția acestora. Astfel, calculii de oxalat de calciu monohidrat, acid uric, cu duritate crescută, sunt mai dificil de dezintegrat decât cei de oxalat de calciu dihidrat sau fosfatici, care sunt mai friabili. Ca urmare, calculii duri au necesitat un număr crescut de impulsuri și un nivel de energie mai mare (tabelul nr.6).

Tabelul nr.6

Compoziție chimică	Nr.mediu impulsuri/bolnav	Val. medie nivele energie/bolnav	Timp mediu tratament (min.)/bolnav
1. Oxalat de calciu dihidrat (D)	2985	4,5	30
2. Oxalat de calciu monohidrat (M)	4554	5,7	45
3. Mixt-dihidrat-mono-hidrat (M+D)	3715	4,6	40
4. Acid uric (Ac.U)	4031	5,6	40
5. Oxalat dihidrat+acid uric (D+Ac.U.)	3000	4,0	30
6. Ox.monohidrat+Ac.U. (M+Ac.U.)	4545	6,3	45
7. Alte compoziții	4069	5,3	44

De asemenea, și numărul de ședințe de ESWL necesare pentru a obține dezintegrarea calculilor mai duri este crescut (tabelul nr.7).

Tabelul nr.7

Compoziție chimică	Nr. ședințe pentru dezintegrare							
	I		II		III		IV	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1. D.	359	88,86	39	9,65	5	1,24	1	0,25
2. M.	183	70,93	63	24,42	10	3,88	2	0,77
3. M.D.	90	87,38	8	7,77	4	3,88	1	0,97
4. Ac. U.	19	82,61	3	13,04	1	4,35	-	-
5. D.Ac.U.	9	100,00	-	-	-	-	-	-
6. M.Ac.U.	6	54,55	5	45,45	-	-	-	-
7. Alte compoziții	22	78,57	5	17,86	1	3,57	-	-

În corelație cu cele menționate mai sus și folosind aceleași criterii de apreciere a eficienței litotriției extracorporeale, am observat că gradul de dezintegrare este mai mare la calculii mai friabili decât la cei care au o duritate crescută (tabelul nr.8).

Tabelul nr.8

Compoziție chimică	Gradul dezintegrării									
	A		B		C		D		E	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1. D.	302	74,75	84	20,79	15	3,71	2	0,50	1	0,25
2. M.	106	41,09	96	37,21	39	15,12	12	4,65	5	1,93
3. M.D.	65	63,11	25	24,27	11	10,68	-	-	2	1,94
4. Ac. U.	8	34,83	11	47,83	4	17,39	-	-	-	-
5.D.+Ac.U.	6	66,67	1	11,11	1	11,11	-	-	1	11,11
6.M.+Ac.U.	3	27,28	5	45,45	2	18,18	-	-	1	9,09
7. Alte compoziții	17	60,71	11	39,29	-	-	-	-	-	-

Discuții

Studiul nostru se referă la un număr de 836 de bolnavi cu litiază renouretală unică la care s-au practicat 1024 ședințe ESWL. cu aparatul Siemens-Lithostar (1, 2, 3).

Evaluând rezultatele obținute, am constatat că dezintegrarea calculilor diferă în principal în funcție de sediul precum și de structura lor (4, 5).

La bolnavii cu litiază renală, numărul mediu de impulsuri aplicate (2986 impulsuri/bolnav) este mai mic decât la cei cu litiază ureterală (4654 impulsuri/bolnav). Valoarea medie de energie a undelor de șoc este semnificativ mai scăzută la bolnavii cu litiază renală (4,1 NE) față de cei cu litiază ureterală (6,5 NE). De aceea, durata tratamentului este mai redusă în cazul calculilor renali (30 minute) și mai prelungită la calculii ureterali (47 minute). Eficiența mai mare a ESWL pentru calculii renali față de cei

ureterali, este explicată prin existența unui spațiu de expansiune care favorizează fragmentarea și pulverizarea mai rapidă a calculilor (6, 7).

Procentul calculilor renali ce au fost dezintegrați într-o singură ședință de litotritie extracorporeală este semnificativ mai mare decât în cazul litiazei ureterale (87,02% față de 72,39%). 12,98% din calculii renali au necesitat 2 sau mai multe tratamente pentru a fi dezintegrați complet, în timp ce repetarea litotritiei extracorporeale (2 sau mai multe) a fost necesară la 27,61% din calculii ureterali. La bolnavii cu calculi ureterali, numărul crescut de ședințe de ESWL necesare dezintegrării se explică prin lipsa spațiului de expansiune, prin modificările parietale ureterale și periureterale cauzate de staționarea îndelungată a calculilor, și de lipsa funcției renale (8, 9).

Calculii renali s-au dezintegrat complet (tip A după clasificarea Weibuch) în proporție de 71,62% față de 38,40% pentru calculii ureterali. De asemenea, lipsa dezintegrării (tip D) am constatat-o la 0,18% din bolnavii cu litiază renală, față de 4,71% la cei cu calculi ureterali. De menționat că în toate cele 14 cazuri a fost vorba de calculi ureterali pelvini, care ulterior au fost rezolvați prin alte metode de tratament (endoscopice - sonda Zeiss, ureteroscopie - sau ureterolitomie).

Un alt factor important ce influențează dezintegrarea este compoziția chimică și stratigrafică a calculilor (10). Numărul mediu de impulsuri folosit la bolnavii cu calculi friabili de oxalat de calciu dihidrat (2985) este mai mic decât al celor cu densitate crescută, de oxalat de calciu monohidrat (4554) sau acid uric (4031). De asemenea, valoarea medie a nivelelor de energie folosite este mai mică la calculii mai friabili (oxalat de calciu dihidrat, 4,5 nivele de energie) decât la cei cu duritate crescută (oxalat de calciu monohidrat: 5,7 NE). De remarcat valorile crescute folosite în cazul calculilor micști de oxalat monohidrat cu acid uric: 4545 impulsuri cu 6,3 NE.

La 88,86% din bolnavii cu calculi de oxalat de calciu dihidrat am obținut dezintegrarea după o singură ședință de litotritie extracorporeală, rezultat obținut la numai 70,93% din bolnavii cu calculi de oxalat de calciu monohidrat.

Concluzii

Litotritia extracorporeală (ESWL) reprezintă principala modalitate terapeutică a litiazei renoureterale (ca monoterapie sau ca metodă adjuvantă a abordului endoscopic și a operațiilor deschise).

2. În experiența noastră, la bolnavii selecționați pentru acest studiu, litotritia extracorporeală și-a dovedit eficacitatea, obținând dezintegrarea calculilor la 93% din bolnavi.

3. Dezintegrarea calculilor cu localizare renală (99,44%) este evident superioară față de aceea cu localizare ureterală (91,92%). Existența unui spațiu de expansiune necesar dezintegrării este una dintre condițiile favorizante ale rezultatelor amintite.

4. Compoziția calculilor (chimică, stratigrafică) este importantă a fi cunoscută în stabilirea strategiei terapeutice. Energia și numărul de impulsuri necesare tratamentului sunt direct proporționale cu duritatea calculilor.

5. Cunoașterea și corelarea litotritiei extracorporeale cu localizarea, respectiv compoziția calculilor este importantă pentru a stabili o indicație terapeutică corectă. Eventualele tratamente auxiliare necesare vor decurge din corelația aceasta. Se vor avea în vedere desigur și alți factori importanți ca: mărimea și numărul calculilor, infecțiile supraadăugate, starea și funcția parenchimului renal.

Bibliografie

1. *Tanagho E.A., Mc Aninch J.W.*: Smith's General Urology, Appleton. Los Angeles, 1992, 299-308;

2. *Chaussy C.G. et al.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis. *Urology*, 1984, 23, 59-63;

3. *Wilbert D.M. et al.*: Second generation shock wave lithotripsy: experience with the Lithostar-World. *J.Urol.* 1987, 5, 225-228;

4. *Chaussy C.G., Fuchs G.J.*: Current state and future developments of noninvasive treatment of human urinary stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J.Urol.* part 2, 1989, 141, 782-784;

5. *Politis G., Griffith D.P.*: ESWL: Stone free efficacy based upon stone size and location. *World J.Urol.* 1987, 5, 255-258;

6. *Bush W., Brannen G.E.*: Extracorporeal Shock-Wave lithotripsy (ESWL) of pelvic kidney calculus. *Urology*, 1987, 29, 357-362;

7. *Chaussy C., Schmiedt E.*: Shock-wave treatment for stones in the upper urinary tract. *Urol. Clin. North Am.* 1983, 10, 473-477;

8. *Rigatti P. et al.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy: first choice therapy for ureteral stones. *J.Scand. Urol. Nephrol.* 1989, 23, 67-69;

9. *Nuzzarelo J., Rubenstein M.A., Norris D.M.*: Extracorporeal shock wave lithotripsy and the ureteral stone brush: initial results. *J.Urol.* 1990, 143, 261-263;

10. *Dore B.*: Influence of urinary stone composition on indications and results of ESWL. VI World Congress on Endourol. and ESWL, Paris, 1988, 22-28.

ESWL RESULTS REGARDING THE CHEMICAL COMPOSITION AND LOCATION OF CALCULI

Carmen Simion, V.Ozan D.Niculescu

Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL), a new field in the therapy of urinary lithiasis, is a method of treatment considered the least aggressive. The Clinic of Urology at Tg.-Mureș has had a Siemens-Lithostar lithotripter since 1991.

The aim of this paper is to demonstrate the correlation between the efficiency of ESWL and the composition and location of the calculi, respectively. The study includes 1024 sittings of ESWL, made in 836 patients between 15th Dec 1992 - 15th Sept 1994.

Based on our experience, we have pointed out that in renal lithiasis the destruction is more efficient than in ureteral lithiasis, and in addition the energy used and the number of impulses are significantly more reduced.

The results depend to the same extent upon both the chemical and stratigraphical composition of the calculi, those of monohydrate calcium oxalate and uric acid being more difficult to destroy than those of dihydrate oxalate or phosphate. Thus, hard calculi need very high energy and an increased number of impulses, sometimes even more sittings of ESWL.

In conclusion, being aware of these correlations is very important in establishing the correct therapeutical indication, which determines even the possible necessary auxiliary procedures.

Sosit la redactie: 14.11.1994

POSSIBILITĂȚILE ECOGRAFIEI VEZICII BILIARE ÎN STABILIREA DIAGNOSTICULUI DE INFESTARE CU GIARDIA LAMBLIA

Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgață, C.Dudea

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

Infestația cu *Giardia lamblia* prezintă o simptomatologică polimorfă. Bolnavii la care predomină acuzele digestive ajung frecvent să fie examinați ecografic.

Scopul lucrării noastre constă în a stabili corespondența între aspectul ecografic al vezicii biliare și prezența *Giardiei lamblia* în bila veziculară recoltată prin sondaj duodenal și examinată microscopic.

Material și metodă

În anul 1993 în Clinica Medicală nr.1 Târgu-Mureș, s-au examinat ecografic 105 bolnavi la care diagnosticul prezumptiv a fost de infestație cu *Giardia lamblia*. Fiecare examinare ecografică a fost precedată de anamneză și examen clinic.

Anamneza a fost sugestivă pentru infestația cu *Giardia lamblia* (durere vagă, persistentă în hipocondrul drept, cefalee, irascibilitate, erupții pruriginoase, grețuri, episoade diareice) (3, 4).

Ecografic s-a observat existența unei modificări particulare a vezicii biliare și a conținutului ei, respectiv colecistul prezintă pereți reflectogeni, cu contur neregulat, conținând o colecție fină de ecouri de intensitate mai mică decât cele produse de litiază și fără con de umbră. Posibilitatea artefactelor, date în particular de reverberații, trebuie desigur exclusă cu atenție.

S-a cercetat prezența Giardiei lamblia la acești bolnavi prin examenul microscopic al bilei veziculare obținută prin sondaj duodenal.

Bolnavilor cu rezultat pozitiv li s-a administrat Metronidazol 3x250 mg/zi, Furazolidon 3x1 tbl./zi 7 zile și Fasigyn 2 tbl./zi. După 3 săptămâni de la terminarea tratamentului, 30 bolnavi au fost reexaminați ecografic. Vezica biliară prezenta pereți îngroșați, cu contur neregulat ca la prima examinare dar imaginea ecogenă difuză din interiorul vezicii a dispărut.

Rezultate

Din cei 105 bolnavi cu acuze clinice și tablou ecografic sugestiv pentru infestare cu Giardia lamblia, parazitul a fost evidențiat microscopic la 80 de bolnavi (76,20%). Restul de 20 bolnavi (23,80%) au avut în bila veziculară cristale de colesterol, leucocite, mucus.

În tabelul nr.1 găsim corespondența între aspectul ecografic al vezicii biliare și examinarea microscopică a bilei veziculare.

Tabelul nr.1

Ecografic aspect sugestiv pentru colecistită lambliazică	Sondaj duodenal	Giardia lamblia	Cristale de colesterol, leucocite, mucus
105	105	80 (76,20%)	20 (23,80%)

Concluzii

Infestarea cu Giardia lamblia determină un aspect ecografic particular al vezicii biliare. Examinarea ecografică permite doar un diagnostic de probabilitate întrucât aceeași imagine apare și în situația concentrării de cristale de colesterol, leucocite, mucus și săruri biliare în bila veziculară.

Diagnosticul de certitudine se poate stabili doar prin examinarea microscopică a bilei veziculare.

Discuții

Asemănarea ecografică observată în colecistita lambliazică și în cazul prezenței microcristalelor produce dificultăți diagnostice eliminate prin examinarea microscopică a bilei veziculare.

Controlul ecografic efectuat după tratamentul giardiozei arată dispariția substanței reflectogene care umplea vezica biliară și confirmă astfel

că există modificări inflamatorii ale vezicii bilare în giardiază. Observația noastră credem că este importantă deoarece ne permite elucidarea în scurt timp a cauzei simptomatologiei bolnavului. Astăzi, când concepția asupra caracterului presupus inofensiv al giardiei intestinale este abandonată și se admite în mod aproape unanim că acest protozoar poate fi făcut responsabil în determinismul unei serii întregi de tablouri morbide, se duc însă discuții cu privire la mecanismul patogenetic al acestora.

Majoritatea autorilor admit că inflamația căilor biliare se produce prin acțiunea directă a lamblilor, dând naștere la colecistite lambliazice în adevăratul înțeles al cuvântului. Alți autori susțin că lamblile în ascensiunea lor accidentală în căile biliare, ar putea vehicula diverși microbi și în special bacili Coli, care produc ulterior inflamația, aceasta fiind facilitată de staza consecutivă unui spasm persistent la nivelul sfincterului Oddi, produs prin acțiunea iritativă directă a lamblilor (1, 2).

McGowan citat de Gondard descoperă chisturi, prin raclarea mucoasei vezicii biliare, după colecistectomie. La necropsii sau după colecistectomie s-a demonstrat existența de forme vegetative ale Giardiei lamblia în vezica biliară (1, 4).

Bibliografie

1. Gherman I.: Giardioza - mit sau realitate, Viața med. 1984, 31, 569;
2. Lucian Otilia: Lambliaza. Ed. Acad. R.S.R. București, 1971;
3. Soto I.M., Dreiling D.A.: Giardia Lamblia a case presentation of chronic colecystitis and duodenitis. Am. J. Gastroenterol. 1977, 67, 256-259;
4. Zhang Yue-Guing: A familiar infection of Giardiasis. Chin. Med. J. 1986, 99, 417-419.

DIAGNOSTICAL POSSIBILITIES IN ULTRASONOGRAPHY OF THE GALLBLADDER CONCERNING THE INFECTION WITH GIARDIA LAMBLIA

Ana Bratu, Imola Török, Ligia Bancu, Simona Băgaș, C. Dudea

The aim of our study is to make a relationship between the ultrasonographic aspect of the gallbladder and the presence of Giardia Lamblia in gallbladder bile, obtained with duodenal probe and examined with microscope. The diagnosis is based on clinical manifestation, ultrasonographic aspect of the gallbladder, duodenal probe and microscopic examination of the gallbladder bile.

Of 105 patients examined by ultrasonography, in 80 cases there was infection with Giardia Lamblia confirmed after the examination of the bile, and 25 patients presented crystals of cholesterol, leucocytes and mucus in the gallbladder bile.

In conclusion, the ultrasonographic aspect of the gallbladder, nearly a suggestive clinical manifestation, revealed in a proportion of 76.20% ($p < 0.04$) the infection with *Giardia Lamblia*.

Sosit la redacție: 30.05.1994

POSSIBILITĂȚI DE RECONSTRUCȚIE OSTEOPLASTICĂ ȘI UTILIZAREA PROTEZELOR DE UMĂR ÎN TUMORILE OSEOASE

Ö. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bálint, T. Bătaș, A. Kovács

Clinica de Ortopedie-Traumatologie nr.2
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Amputația a reprezentat până nu demult tratamentul unic și ireversibil al oricărei tumori maligne primitive osoase. În pofida operației precoce supraviețuirea era în general sub 20%, la 5 ani.

Cercetări recente (Delepine, Dubouset, Enneking, 8, 9), au stabilit limitele tratamentului complex oncochirurgical. Tratamentul chirurgical-oncologic-conservator trebuie să aibă indicații riguroase. Acesta se realizează printr-o stadializare corectă a tumorilor osoase (Enneking, 9) și o codificare a amplitudinii intervenției chirurgicale.

Concluziile studiilor de specialitate au arătat că amputațiile și dezarticulațiile nu se mai utilizează decât în cazul în care tehnicile chirurgicale reconstructive nu mai pot fi aplicate: tumori de volum considerabil, fracturi pe fond patologic deplasate, invadarea cutanată importantă, cointeresarea axului vasculonervos, recidivele locale repetate sau infecțiile după biopsie (3, 8, 9, 14, 16). Chirurgia conservatoare pentru membre și radicală pentru tumori este justificată numai dacă realizează cel puțin trei deziderate (6, 9, 10, 14):

1. Nu crește riscul recidivelor locale și asigură aceeași speranță de supraviețuire.
2. Nu este grevată de un risc de complicație imediată și tardivă.
3. Aduce un beneficiu funcțional și psihologic pacientului.

Material și metodă

Colectivul Clinicii de Ortopedie-Traumatologie Tg -Mureș este adeptul chirurgiei plastice de reconstrucție osteoarticulară în tratamentul tumorilor.

Cazuistica noastră este relativ numeroasă privind tratamentul chirurgical și combinat al diferitelor tipuri și localizări de tumori osoase (4, 16).

În perioada 1982-1994 au fost tratate chirurgical 34 de tumori osoase maligne și cu potențial de malignizare, din care 9 au fost localizate la nivelul centurii scapulo-humerale. Histologic au fost: 3 condrosarcoame, 3 cu celule gigante stadiul III Lichtenstein, 1 fibrosarcom și 2 osteosarcoame, toate în stadiul intracompartimental Enneking. Vârsta bolnavilor variază între 32-53 de ani, iar 5 erau de sex masculin, 4 de sex feminin. Privind tehnica abordată am procedat la rezecții segmentare largi și reconstrucție osteoarticulară cu endoproteze de tip tumoral special concepute, combinate cu homogrefe osoase proteolizate și refrigerate. Într-un caz de condrosarcom de omoplat și 1/3 superioară s-a ajuns la înlocuirea totală a centurii scapulo-humerale cu o endoproteză combinată și articulată. În funcție și de rezultatul histopatologic s-a procedat și la un tratament chimioterapeutic sau radio-chimioterapeutic. Urmărirea postoperatorie din punct de vedere al funcționalității optime a membrului s-a evaluat după sistemul funcțional Gary J. Miller (1990), studiind: mobilitatea articulară, durerea, stabilitatea și deformitatea, acceptarea funcțională și psihologică a protezei, frecvența complicațiilor imediate și tardive.

Rezultate și discuții

Rezultatele noastre au fost următoarele: în 5 cazuri bune (55,5%) 3 cazuri satisfăcătoare, și 1 caz slab. Un pacient a decedat în urma metastazei pulmonare la 2 ani postoperator, iar un caz, cu recidive locale multiple, s-a rezolvat prin dezarticulare. Avem în evidență 6 cazuri cu supraviețuire între 3-10 ani cu o funcționalitate bună a articulației umărului (66,6%), fără recidive locale, rezultatele fiind deci multumitoare.

Frecvența leziunilor tumorale la nivelul aparatului locomotor este în creștere semnificativă. Terapia tumorilor osoase nu poate fi acceptată astăzi decât sub forma unui tratament complex, printr-o colaborare permanentă între ortoped, oncolog și anatomo-patolog. Indicația chirurgicală tinde din ce în ce mai mult spre o exereză oncologică cu conservarea membrului. Oncochirurgia plastică de reconstrucție osteoarticulară se impune spectaculos în tratamentul tumorilor. Așa cum afirma Campanacci (3) programul terapeutic trebuie inventat de la caz la caz în sensul individualizării și adaptării mijloacelor terapeutice. Din punct de vedere oncologic chirurgia conservatoare are rezultate similare sau chiar superioare, celei radicale de amputație și dezarticulație. Din punct de vedere funcțional pentru membrul toracic rezultatele postoperatorii ale chirurgiei conservatoare sunt net superioare, chiar și în cazurile în care soluția oncologică a tumorii a impus sacrificarea unor trunchiuri nervoase (1, 6, 8, 9, 11, 14, 16).



Fig.nr. 1: Condrosarcom al centurii scapulo-humerale

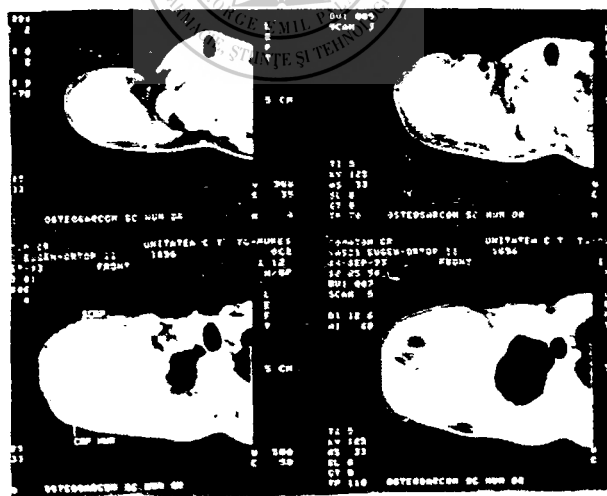


Fig.nr. 2: Tomografie computerizată (același caz)



Fig.nr. 3: Rezeecție segmentară.
Reconstrucție articulară,
osteopalstică combinată



Fig.nr. 4.: Bolnava postoperator la 1 an

Concluzii

Chirurgia conservatoare este încă relativ recentă, iar statisticile limitate. Posibilitatea apariției unor complicații postoperatorii, recidive locale și generale, metastaze, decimentări, infecții imediate și tardive umbresc prognosticul mai ales la tineri, care doresc încă o viață socială activă. Considerăm că această oncochirurgie conservatoare a aparatului locomotor este plină de speranță, iar rezultatele vor fi mult mai bune o dată cu apariția de noi generații de proteze de performanțe superioare și nu în ultimul rând grație unor metode de diagnostic precoce.

Bibliografie

1. Annt A., Karaharju E.O., Korkala O.: Allogeneic Grafts for Bone Tumors 21 cases of osteoarticulares and segmental grafts. Acta Orthop. Scandinavica, 1989, 12, 143-153;
2. Burchardt H., Enneking W.F.: Transplantation of bone. Surg. Clin. North Am. 1978, 58, 403-427;
3. Campanacci M.: Tumori della ossa e della parti molli. Auls Gagi Editor, Bologna, 1981;
4. Ciugudean C. et al.: Tehnici de reconstrucție osteoplastică cu homogrefe proteolizate după rezecție segmentară scheletică, Vol. de rezumate - Sesiunea valorificării cercetării științifice, 1989, I.M.F. Tg.-Mureș;
5. Chao E.Y.S., Ivins J.C.: Tumor Protheses for Bone and Joint Reconstruction: The Design and Application, Thieme Stratton, New York, 1983, 335-339;
6. Clayton M.L., Ferlic D.C.: Prosthetic Arthroplasties of the Shoulder. Clin. Orthop. 1982, 34, 184-191;
7. Craig E.V., Thompson R.C.: Management of the shoulder girdle. Clin. Orthop. 1987, 15, 94-112;
8. Delepine, D.Goutallier: La resection dans le traitement des osteosarcom des membres. Rev. Chir. Orthop. 1985, 6, 451-462;
9. Enneking W.F.: A system for the functional evaluation of the surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking N.F. Ed. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology. Churchill Livingstone, New York 1987, 5-16;
10. Gáspár L., Mándi A., Papp L.: Humerus Prothesis Implantation after resection of malignant Tumors. Beitrege Orthop. Traumatologie, 1988, 11, 35-38;
11. Gáspár L., Szepesi K., Mándi A.: Végmegtartó rezekciós műtetek váltási csonttumorok kezelésében. Magyar Traumatológia, Ortopedia, 1989, 23, 17-19;
12. Kobayasi Y., Okada K., Mikasa M.: Study for humeral Head Replacement after the Resection of Bone Tumor of the proximal Humerus. J. Joint and Joint Surg. 1983, 12-B, 15-81;

13. Koga J., Iwabuchi A., Shinohara N.: Prosthetic Replacement by Artificial Humeral head for Giant Cell tumor. J. Bone and Joint Surg. 1968, 5-A, 21-25;

14. Medrea O., Antonescu D., Ionescu Th.: Chirurgie Mutilantă, versus chirurgie conservatoare în tratamentul complex al tumorilor maligne primitive osoase. Rev. Ortop. Traum. 1991, 1, 11-12;

15. Nakajima T., Fukuda H.: Use of a Soft Tissue Gap of the Humerus after Excision of a Neoplasm. J. Bone and Joint Surg. 1990, 7-A, 9-10;

16. Nagy Ö.: Reconstrucții osteoplastice combinate cu endoprotetizare în rezecțiile segmentare dictate de tumori multiple. Teză de doctorat. U.M.F. Tg.-Mureș.

ALLOGRAFT RECONSTRUCTION AND SHOULDER ENDOPROTHESES IN BONE TUMORS

Ö. Nagy, C. Ciugudean, L. Seres-Sturm, A. Bălint, T. Băga, A. Kovács

The authors have studied a group of 9 patients in the Second Orthopaedic Clinic at Târgu-Mureș between 1982-1994, who have shoulder tumours. The diagnosis was based on natural history, clinical examination, X-ray examination, bone biopsy and immunoenzymatic test. In every case they used segment resection and endoprosthetic replacement of the shoulder. Pain, deformity, motion and acceptance categories all averaged a good score. Functional evaluation revealed good results in five (55.5%), satisfactory in three (33.3%), poor in one (11.1%). Our experience with this therapy was good, but it is necessary to determine the best indications and long-term problems for this means of reconstruction following tumour resection.

Acceptat la redacție: 20.11.1995

ELECTROSTIMULAREA TRANSESOFAGIANĂ ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE RITM SUPRAVENTRICULARE

E. Carașca*, D. Dobreanu**, Daniela Ciomoș*

*Clinica Medicală nr.3

**Disciplina de fiziologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Derivațiile electrocardiografice au fost descrise de mult în electrocardiografie fără însă să fie folosite de la început în practică pe scară

largă. La om, derivația esofagiană a fost folosită pentru prima dată de către Cramer în 1906. Metodologia a fost oarecum stabilită în 1936 de Bauer și Bohme, prima electrostimulare, efectuându-se la om în 1967 de către Burack și Furman. Abia în ultimii 20 ani metoda a devenit tot mai des folosită, dovedindu-se un procedeu cu reale avantaje diagnostice și terapeutice.

Datorită raporturilor de vecinătate cu atrul stâng, derivațiile electrocardiografice esofagiene permit evaluarea și amplificarea, în primul rând, a evenimentelor bioelectrice de la acest nivel, calea esofagiană putând fi o alternativă a abordării intracavitare inclusiv pentru electrostimularea în scop terapeutic în tulburările de ritm supraventriculare.

Material și metodă

Sonda electrod esofagiană folosită pentru efectuarea electrostimulării transesofagiene este de construcție proprie (Certificat de inovator), fiind confecționată dintr-un tub de polietilenă cu diametrul de 5 mm și lungime de 100 mm, fiind prevăzută cu 5 electrozi metalici argințați de formă inelară cu lățime de 10 mm, și așezați la o distanță de 20 mm între ei (fig.nr 1). Ea este ușor rigidă pentru a realiza o mai bună stabilitate în lumenul esofagului și un contact mai ferm cu peretele lui(6).



Fig.nr.1: Sonda cu 5 electrozi, de construcție proprie, folosită pentru stimulare și înregistrarea electrocardiogramei transesofagiene

Folosirea sondei pentapolare oferă pe de o parte avantajul recoltării și electrostimulării simultane, iar pe de altă parte posibilitatea de a stabili poziția ideală pentru stimulare, pe doi electrozi, fără a manevra prea mult sonda.

Electrostimulatoarele folosite sunt de asemenea de construcție originală (Brevet de invenție), fiind de tip asincron, cu frecvența de stimulare până la 300/min. și amplitudinea până la 24V(4).

Pentru pregătirea pacientului, nu am apelat în general la medicație sedativă, iar dacă a fost cazul s-au administrat doar doze mici de Diazepam sau antiemetice. Pacientul înghite sonda pe stomacul gol, după tehnica tubajului gastric: se fac înregistrări sincrone a 1-2 derivații esofagiene și a unei derivații precordiale. Alegerea poziției de stimulare se face în general după amplitudinea și configurația atriogramei (fig.nr.2), în majoritatea cazurilor coincidând cu amplitudinea maximă și morfologie difazică (atriu mediu), deși există și excepții care se stabilesc prin tatonare. Stabilirea poziției ideale de stimulare coincide cu termenul de găsire a "ferestrei de stimulare" ce se stabilește mai bine osciloscopic decât prin poziționare radiologică (1,2,7).

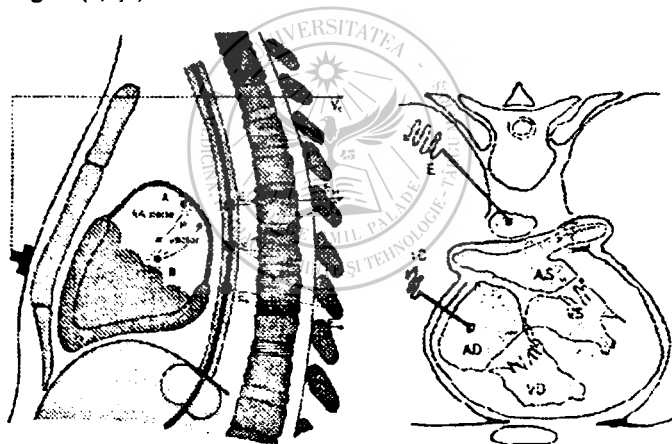


Fig.nr.2: Poziționarea sondei pentru stimulare și înregistrarea electrocardiogramei transesofagiene

Explorările au fost efectuate într-un spațiu amenajat adecvat cu mijloace de resuscitare cardiorespiratorie.

În cauzistica noastră figurează 32 pacienți cu flutter atrial, 28 cu forma comună și 4 cu forma rară, la care s-a încercat conversia la ritm sinusal prin electrostimulare transesofagiană cu frecvență joasă, ridicată și 8 pacienți cu tahicardii atriale la care s-a încercat conversia prin electrostimulare transesofagiană, de tip overdrive sau "brust"(3).

Rezultate

Din cei 32 pacienți, în 26 cazuri (81%) s-a convertit flutterul la ritm sinuzal sau la fibrilație atrială (FA), din cei 28 cu forma comună de flutter în 25 de cazuri (89%) s-a reușit conversia, prin etapă intermediară de FA la 19 (76%) și direct în RS în 6 (24%) de cazuri. La tipul rar de flutter atrial, prezent la 4 din cazuri, s-a reușit conversia la FA într-un singur caz (25%), 3 (75%) rămânând în flutter; aplicarea șocului electric extern a fost eficace într-un singur caz, 2 rămânând în flutter susținut (fig.nr.3).

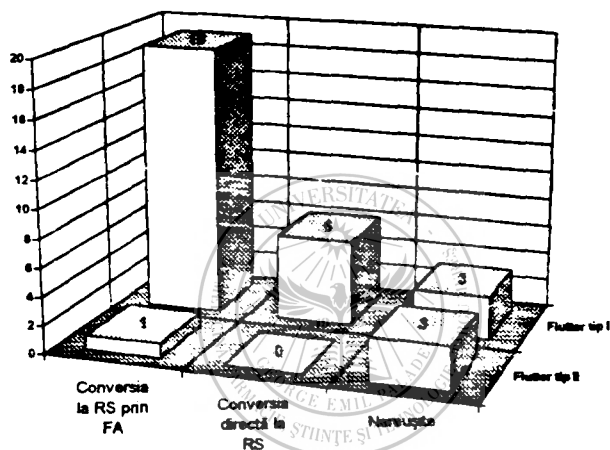


Fig.nr.3: Rezultatele tratamentului prin electrostimulare transesofagiană la pacienți cu flutter atrial (Tip I și II după criteriile lui Wells)

La cei 8 pacienți cu tahicardii atriale la care s-a încercat conversia prin electrostimulare transesofagiană, aceasta a reușit în 6 cazuri (75%), unul direct la ritm sinuzal (27%), iar ceilalți 5 prin FA ca etapă intermediară (83%). În două cazuri s-a aplicat șoc electric extern, unul convertindu-se la ritm sinuzal, celălalt rămânând în tahicardie atrială susținută (fig.nr.4).

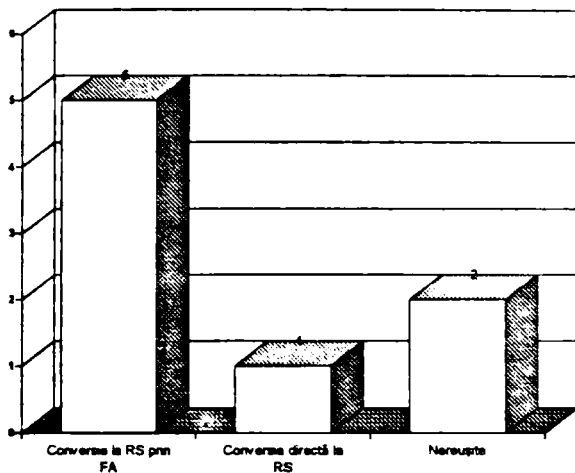


Fig.nr.4: Rezultatele tratamentului prin electrostimulare transesofagiană la pacienții cu tahicardii atriale

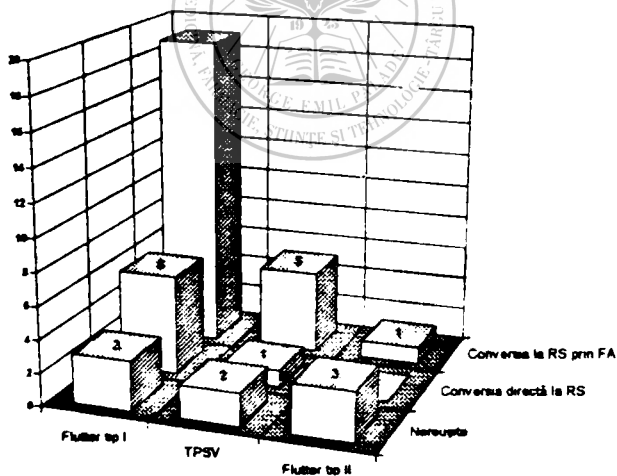


Fig.nr.5: Reprezentarea globală a rezultatelor electrostimulării în cazul tahicardiilor cu origine supraventriculară

Discuții, concluzii

Flutterului atrial i se recunoaște unanim ca mecanism de inițiere și de întreținere reintrarea (5,8,9,11). Tipului comun (sau tipul I după Wells) îi corespund circuite mai mari față de tipul rar (cu microreintrări), ceea ce explică eficiența mai mare în cuparea lor. Eficiența inconstantă a electrostimulării în cuparea tahicardiei atriale se explică prin faptul că acestea recunosc ca mecanism de inițiere și întreținere pe lângă reintrare și pe cel de automatism crescut. Insuccesele terapeutice apar la cazurile care au ca mecanism cel de microreintrare și de creștere a automatismului (10,12).

Electrostimularea transesofagiană devine un procedeu terapeutic de elecție în cuparea unor tulburări de ritm supraventriculare prin mecanism de reintrare la bolnavii cu pacemaker implantat recent la care șocul electric extern constituie o contraindicație relativă iar electrostimularea intracavitară contraindicație absolută. În cauzistica noastră figurează un astfel de caz (3).

Concluzionăm că electrostimularea atrială transesofagiană este o metodă eficientă de tratament a flutterului atrial în special și a tahicardiilor supraventriculare în general.

Bibliografie

1. Andesen H.R., Pleses G.C.: Transesophageal pacing. PACE, 1983, 6, 674;

2. Benson D.W. et al.: Transesophageal atrial pacing threshold: role of interelectrode spacing, pulse width and catheter insertion depth. Am.J. Cardiol. 1984, 53, 63;

3. Carașca E.: Contribuții privind calea esofagiană în diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace. Teză de doctorat, U.M.F. Târgu-Mureș. 1993;

4. Cotoi S. et al.: Electrostimulator cardiac. Brevet de invenție. nr 83132, 14 05. 1983;

5. Cohen S.I. et al.: P loops during common and uncommon atrial flutter in man. Br. Heart J. 1977, 39, 173;

6. Cotoi S. et al.: Sondă electrod esofagiană pentapolară pentru înregistrarea electrogramelor. Min. Ed. Inv., 1984, nr 91, Inovație;

7. Cotoi S. et al.: Transesophageal cardiac atrial pacing. Timișoara med., 1982, 37, 26;

8. Disertori M. et al.: Evidence of a reentry circuit in the common type of atrial flutter in man. Circulation, 1983, 67, 434;

9. Inoue H. et al.: Clinical and experimental studies of the effects of atrial extrastimulation and rapid pacing on atrial flutter cycle. Am.J. Cardiol. 1981, 48, 623;

10. Kameda S. et al.: Clinical utility of transesophageal pacing. Cardiac Pacing, 1986, 2, 289;

11. Waldo A.L. et al.: Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing. Circulation, 1977, 56, 737;

12. Wellenes H.J.J., Fare J., Bar F.W.H.M.: The WPW syndrome. In: Cardiac arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis and management (W.J. Mandel, ed.) J.B. Lippincott, Philadelphia, London, Mexico City, New York, St. Louis, Sao Paulo, Sydney, 1987.

TRANSESOPHAGEAL ATRIAL PACING IN THE TREATMENT OF SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS

E. Carașca, D. Dobreașu, Daniela Cismăș

In this report, the effects of transesophageal atrial pacing in the conversion of atrial flutter and supraventricular tachycardias to sinus rhythm were examined.

Thirty-two patients with atrial flutter (28 common atrial flutter and 4 uncommon atrial flutter and 8 patients with supraventricular tachycardia were treated with transesophageal atrial pacing.

Conversion to sinus rhythm was successfully achieved in 26 patients with supraventricular tachycardia. Seven patients were converted to sinus rhythm directly after pacing, and transient atrial fibrillation was induced before conversion to sinus rhythm in 24 patients. Transesophageal atrial pacing failed to terminate the arrhythmia in 8 patients (3 common atrial flutters, 3 uncommon atrial flutters and 2 supraventricular tachycardias).

In all patients, no antiarrhythmic agent was used during this study.

In conclusion, transesophageal atrial pacing is a noninvasive method and has the same high efficacy in converting atrial flutter and supraventricular tachycardia to sinus rhythm as DC cardioversion or transvenous atrial pacing.

Sosit la redacție: 08.01.1994

STUDIUL DISMETABOLISMULUI LIPIDIC ȘI GLUCIDIC ÎN ARTERIOPATIILE CRONICE OBLITERANTE ALE MEMBRELOR

Piroska György, Z. Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche, A. Puskás, C. Duda

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

Grație cercetărilor experimentale și clinice ale ultimilor ani, s-a dovedit rolul decisiv al dismetabolismului lipidic și glucidic în etiopatogenia complexă a arteriopatiilor obliterante ale membrelor.

Subiectul lucrării noastre l-a constituit analiza incidenței hiperlipoproteinemiilor de diferite fenotipuri, respectiv a diabetului zaharat latent și manifest pe o cazuistică vastă de arteriopatii obliterante periferice.

În cadrul studiului s-au urmărit două probleme:

1. Care este incidența și prevalența hiperlipoproteinemiei în diferite tipuri de arteriopatii și care sunt tipurile cele mai frecvente de hiperlipoproteinemii în afecțiunile studiate.

2. Care este incidența diabetului zaharat latent și manifest în arteriopatiile obliterante periferice și cum se modifică lipidograma la diabetici.

Material și metodă

Examinările au fost efectuate pe un lot de 1000 de bolnavi arteriopati spitalizați, la care diagnosticul clinic a fost confirmat în toate cazurile și prin investigație serioangiografică. La toți bolnavii s-a efectuat determinarea lipidogramei, controlul fundului de ochi, a tensiunii arteriale și ECG, respectiv testul de hiperglicemie provocată cu glucoză și/sau cortizon (la diabetici profilul glicemic). Determinarea fracțiunilor de lipide serice s-a efectuat după 12 ore de foame, dimineața în condiții bazale, prin metodă chimică (lipide totale, colesterol, trigliceride), migrare electroforetică a lipoproteinelor serice în gel de agaroză (alfa-, beta-, prebeta-lipoproteine și chilomicroni), respectiv pe baza densității HDL, VLDL, LDL, iar tipizarea pe baza clasificării lui Fredrickson modificat de OMS.

Rezultate

Rezultatele examinărilor au evidențiat următoarele:

Din totalitatea celor 1000 de bolnavi (as.o. 593, tr.o. 208, ap.o. mixtă 78, ap. diabetică 98, arteriospasm de diferite origini 23 cazuri) lipidograma a fost patologică în 595 de cazuri (59,5%) și s-a dovedit normală la 405 de cazuri (40,5%). Tipurile cele mai frecvente s-au dovedit IIa (230 cazuri - 23%), IIb (194 - 19,4%) și IV (165 - 16,5%). Tipurile III și V de dislipidemie au fost reprezentate prin câte 3 cazuri (0,3%).

Defalcăt pe grupe de afecțiuni în ateroscleroza obliterantă lipidograma a fost patologică la 372 de bolnavi (62,7%), tipurile dominante fiind IIa (24,6%), IIb (21%) și IV (16,5%).

În trombangita obliterantă incidența hiperlipoproteinemiei a fost de 44,2% (92 bolnavi) cu predominanța tipului IIa (24,5%), urmată de tipul IV (12,5%) și IIb (6,7%).

În arteriopatiile obliterante mixte lipidograma s-a dovedit patologică la 48 de bolnavi (61,6%), tipurile cele mai frecvente fiind IIa (23%), IIb (20,6%) și IV (18%).

În arteriopatia obliterantă diabetică lipidograma a evidențiat o hiperlipoproteinemie la 74 de bolnavi (75,5%), cu preponderența tipurilor caracterizate prin creșterea prebetalipoproteinelor (VLDL), ca IIb și IV (36,7%, respectiv 26,8%).

La bolnavii cu arteriopatie funcțională numai în 39% din cazuri s-a evidențiat o hiperlipoproteinemie, tipurile dominante fiind IIa (17,4%) și IIb (17,4%).

Din totalitatea cazurilor la 100 bolnavi (10%) s-a constatat diabet zaharat manifest, iar la 233 de bolnavi (23,3%) forma latentă-biochimică a diabetului. Este de menționat că diabetul zaharat latent apare preponderent în ateroscleroza obliterantă (27%) și în arteriopatia obliterantă mixtă (31%).

Discuții

Deși în practica cotidiană se consideră că testele biologice la un bolnav cu ischemie periferică cronică nu constituie teste de diagnostic, noi opinăm pentru efectuarea de explorări de laborator mai aprofundate în funcție de tipul arteriopatiei. Studiul nostru pare să demonstreze incidența crescută a hiperlipoproteinemiei în arteriopatiile obliterante periferice ale membrilor, precum și preponderența dislipidemiilor caracterizate prin creșterea betalipoproteinemiei în arteriopatiile de etiologie aterosclerotică, respectiv a prebetalipoproteinemiei atunci când cadrul nosologic este reprezentat de diabetul zaharat.

Studiul nostru oglindește fidel creșterea incidenței diabetului zaharat clinic manifest dar și latent, afecțiune care singură sau în asocieră cu ASC constituie background-ul multor cazuri de ischemie periferică cronică.

Cercetarea dismetabolismului lipidic și glucidic în arteriopatiile obliterante periferice ale membrilor inferioare ne permite și trasarea unor principii generale de urmat în conduita terapeutică aplicată acestor bolnavi.

Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute am ajuns la următoarele concluzii:

1. În arteriopatiile obliterante periferice hiperlipoproteinemie este prezentă în aproximativ 60% a cazurilor, fiind mai frecventă în arteriopatia obliterantă diabetică și aterosclerotică.

2. Fenotipurile cele mai frecvente sunt IIa, IIb și IV. În ateroscleroza obliterantă fenotipul dominant este IIa și IIb, iar în arteriopatia diabetică IIb și IV.

3. Din punct de vedere practic considerăm util controlul lipidogramei la toți bolnavii cu sindrom de ischemie periferică cronică. Accentuăm că în concepția actuală la bolnavii cu normolipemie nu sunt necesare restricții dietetice și nici medicamente hipolipemizante, iar în cazurile în care lipidograma este patologică felul regimului dietetic, precum și medicația hipolipemizantă se aplică în raport cu fenotipul hiperlipoproteinemiei evidențiate.

4. Considerăm utilă depistarea (practic nu doar utilă, ci necesară) diabetului zaharat latent la toți arteriopatii.

Bibliografie

1. *Abott R.D. et al.*: Diabetes and the risk of stroke. J. Amer. Med. Ass 1987, 257, 949-952;
2. *Albrecht M.*: Therapeutische Hämorheologie. Springer Verlag. Berlin-New York-London-Paris-Tokyo, 1989, 163-185;
3. *Beykirch H. et al.*: Lipidstoffwechsel und periphere hämodynamik bei arteriosclerosis obliterans unter Nifedipin - ein Vergleich gegen Pentoxifyllinen. Z. ges. im Med. 1989, 44, 77-79;
4. *Brassai Z., Kovalszki P.*: Perifériás verőérszűkületben szenvedő betegek zsír-és szénhidrátanyagcseréjének vizsgálata. Rev. med. 1977, 23, 57-58;
5. *Brassai Z. et al.*: Hypervolemic treatment of the chronic obliterative arteriopathies of extremities. Rev. Roum. Med. - Med. Int. Buc., 1986, 24, 37;
6. *Grandy S.M.*: Modern Management of Hyperlipidemia. Comprhens Therap. 1984, 10, 46-53;
7. *Janka H.U.*: Epidemiology and risk factor of macrovascular disease in diabetes mellitus. Horm. Metab. Res. 1990/suppl. 22/8-11;
8. *Kostner G.*: Neuere patophysiologische Aspekte der Atherogenese. Wiener Med. Wschr. 1990, 140, 101-109;
9. *Kunze Z., Forsch L.*: Trombozytenadhezivität und Epidemiologie der Atherosclerose und der Fettstoffwechselstörungen. Wiener Med. Wschr. 1990, 140, 94-100.
10. *Mörl H.*: Klinische Diagnosis und Medikamentöse Therapie der arterielle Verschlusskrankheit. Med. Welt. 1984, 35, 948;
11. *Schönbarting M.*: The haemorheological and antithrombotic potential of Pentoxifylline ("Trental"). Pharmacoterapeutica 1988, 5, 159;
12. *Steinberg D. et al.*: Lipoproteines and atherogenesis. JAMA. 1990, 264, 3047-3052;
13. *Zimmermann B.R. et al.*: A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Mayo Clin. Proc. 1989, 56, 217-222.

STUDY OF LIPID AND SUGAR DYSMETABOLISM IN CHRONIC OBLITERANT ARTERIAL DISEASES

Piroska György, Z.Brassai, Emese Györi, Gina Suciu, Corina Ureche, A.Pushás, C.Dudacu

Two problems have been followed up.

1. What is the incidence and prevalence of hyperlipoproteinemia in different types of arterial diseases and which are the most frequent types of hyperlipoproteinemias in the studied diseases?

2. What is the incidence of diabetes in chronic obliterant arterial diseases. how does the lipidogram change in diabetics?

Conclusions:

1. In chronic obliterant arterial disease, hyperlipoproteinemia is found in 60% of cases, being the most frequent in diabetes.

2. The most frequent phenotypes are IIa, IIb and IV, in obliterant atherosclerosis the dominant phenotype is IIa and IIb, and in diabetes IIb and IV.

3. We consider useful the control of the lipidogram in all the patients with chronic peripheral disease.

4. It is very important to discover the latent diabetes in all patients with arteriopathies

Sosit la redactie: 18.01.1994

INVESTIGAȚII VISCOZIMETRICE LA BOLNAVII CU SINDROM RAYNAUD AFLAȚI SUB TRATAMENT CU PENTOXIFILINĂ

*Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriella Velejti, Piroska György, Ligia Bancu,
C. Dudea*

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

Este bine cunoscut că în patogenia sindromului Raynaud modificările viscozității sangvine precum și modificările hemoreologice au rol determinant. Având în vedere că prin diminuarea viscozității sangvine (conform legii Hagen-Poiseuille) se poate obține ameliorarea debitului circulator, ne-am propus urmărirea efectului pentoxifilinei asupra viscozității sangvine în sindromul Raynaud.

Material și metodă

Am urmărit modificările viscozității sangvine la 13 bolnavi suferind de sindrom Raynaud. Din cei 13 pacienți explorați 9 au fost bărbați și 4 femei. În cadrul studiului am administrat fiecărui pacient zilnic, timp de 10 zile, 200 mg pentoxifilină în perfuzie i.v. și 400 mg pentoxifilină (Trental) p.o.

Am determinat viscozitatea sangvină înainte de tratament și după terminarea curei cu metoda Hess Martinet, cu viscosimetrul PRECISS No. 340 (Paris, Franța).

În cursul studiului am suspendat tratamentul cu alte medicamente hemoreologice.

Rezultate

Sinteza datelor obținute este prezentată în tabelul nr.1. Din analiza acestora reiese că în urma tratamentului aplicat viscozitatea sangvină a scăzut în mod semnificativ, în medie cu 8,25 c.p. Rezultatele determinărilor statistice efectuate în cursul studiului sunt cuprinse în tabelul nr.2.

Tabelul nr.1

Nr.crt.	Nume	Sex	Vârsta	Diagnostic	Viscozitatea înainte, după tratament	
1.	DS	F	47	HHS.RS.	41	34
2.	SC	F	31	HHS.RS.	45	35
3.	FG	M	40	HHS.RS.	38	32
4.	SA	M	63	Scl.RS.	36	28
5.	MZ	M	65	Scl.RS.	40	32
6.	MA	F	49	Scl.RS.	43	37
7.	OC	M	44	Tr.o.RS.	51	38
8.	KI	F	46	Scl.RS.	49	38
9.	AV	M	47	Tr.o.RS.	46	36
10.	TS	M	35	Tr.o.RS.	40	37
11.	BE	M	25	Tr.o.RS.	39	30
12.	PA	M	38	HHS.RS.	39	31
13.	GI	M	35	Tr.o.RS.	42	34

Legenda: HHS. = Hypothenar hammer syndrome
 R.S. = Raynaud syndrome
 Scl. = Scleroderma
 Tr.o. = Trombangeitis obliterans

Tabelul nr.2

	Înainte	după
	tratament cu pentoxifilină	
Media aritmetică	42,2562	34,0000
Deviația standard	6,24	4,25
Coeficient de variabilitate	12,82	11,08
Valoare minimă	36	28
Valoare maximă	51	38
Testul "T" Student		p<0,001

Viscozitatea sangvină, care înainte de tratamentul cu pentoxifilină a fost de $42,24 \pm 6,2$ centipoise (cp), a devenit după cura terapeutică de 10 zile. $34,00 \pm 4,25$ cp, ceea ce este statistic foarte semnificativ: $p<0,001$.

Pentoxifilina are cea mai cercetată acțiune terapeutică hemoreologică. Diverse studii au arătat clar că îmbunătățește filtrabilitatea entrocitară și chiar agregabilitatea acestora, de asemenea scade agregabilitatea trombocitelor, posibil să scadă și viscozitatea plasmatică iar în tratament prelungit scade colesterolul și trigliceridele când acestea sunt crescute. Luând în considerare aceste efecte, ca un corolar al acestora - scăderea viscozității sanguine, pentoxifilina pare a fi utilă în tratamentul sindromului Raynaud.

Concluzii

1. În cadrul experimentului am căutat să dovedim eficacitatea pentoxifilinei (Trental) în tratamentul sindromului Raynaud. Farmaconul acționează prin creșterea elasticității și deformabilității eritrocitare și prin reglarea tonusului vascular.

2. Viscozitatea sanguină la cei treisprezece pacienți cu sindrom Raynaud tratați cu pentoxifilină a diminuat fără excepție.

3. Propunem introducerea acestui medicament pe scară cât mai largă în tratamentul complex al sindromului Raynaud.

Bibliografie

1. Brassai Z. et al.: Tratamentul hemoreologic al arteriopatiilor obliterante periferice. Sesiunea științifică, U.M.F. Tg.-Mureș 1991;

2. Ehry A.M.: Therapeutische Haemorheologie. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokio, 1989;

3. Engelhardt M. et al. The effect of local temperature versus symphatetic tone on digital perfusion in Raynaud's phenomenon, *Angiology*, 1990, 41, 715-723;

4. Gasser P.: Die bedeutung funktioneller vasospasmen. *Dtsch. med. Wschr.* 1989, 114, 107-114 ;

5. Harsing L.: Élettan-kórélettan gyógyszerészhanglatóknak. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989;

6. Streken W.: Werigkeit der pra-und postoperativen angiologischen ultra schalldiagnostic. *Internist. Prax.* 1990, 30, 623-636;

7. Zamora M.R. et al: Serum endothel in 1 concentration and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1990, 336, 8724, 1144-1146.

INVESTIGATIONS ON BLOOD VISCOSITY IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S SYNDROME

Corina Ureche, Z. Brassai, Gabriela Velejti, Piroksa György, Liga Bancu, C. Duda

In Raynaud's syndrome pathogenesis the value of blood viscosity is important. The pentoxifylline therapy has been introduced in Raynaud's syndrome

treatment in the last few years. The authors tried the pentoxifylline effect on blood viscosity in 13 patients with Raynaud's syndrome. During the experiment blood viscosity has been controlled before and after 10 days of pentoxifylline therapy (200 mg i.v. + 400 mg p.o./day). The results showed a decreasing blood viscosity, on an average about 8.25 c.p. after therapy, from 42.25 to 34.00 c.p., which is statistically significant ($p < 0.001$). Based on these findings the authors consider that besides the well-known effects of pentoxifylline (Trental) on increasing erythrocyte deformability and regulating vascular tonus, it also decreases blood viscosity.

Sosit la redacție: 29.11.1993



STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

MODIFICĂRI ALE IMUNITĂȚII UMORALE ÎN ANEMIILE PRIN DEFICIT DE FIER

G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan*

Clinica Medicală nr. 1

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

* Laboratorul central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

În prezent, în literatura de specialitate, relația dintre disponibilitatea de fier și susceptibilitatea la infecții este controversată. Unele studii constată o creștere a acestei susceptibilități, în timp ce altele relatează, dimpotrivă, despre o scădere a ei în cadrul anemiilor feriprive (2, 5, 6). Este cunoscut, de asemenea, faptul că în cursul infecțiilor cronice macrofagele din măduva osoasă captează transferina serică, fierul rămânând astfel blocat la acest nivel. Fierul este esențial pentru dezvoltarea microorganismelor, iar deficitul de fier este relatat a fi asociat cu modificări imunologice ale organismului, precum și cu scăderea proliferării bacteriene (1, 3).

Scopul prezentei lucrări constă în studierea modificărilor imunității umorale în anemiile prin deficit de fier și influențarea acestora cu ajutorul terapiei marțiale; ea se înscrie pe linia cercetărilor efectuate de autori în această direcție, în ultimii ani (4).

Material și metodă

Studiul a fost efectuat pe parcursul a doi ani de zile în Clinica Medicală nr. 1 Târgu-Mureș și a luat în cercetare un număr de 136 de pacienți (76 bărbați și 60 femei, cu vârsta cuprinsă între 19-60 de ani) diagnosticați cu anemie prin deficit de fier. În acest grup erau cuprinse 52 de cazuri cu anemie secundară menometroragiilor, 48 de cazuri cu stomac operat și anemie secundară, iar în 36 de cazuri anemia feriprivă era cauzată de sângerări gastrointestinale (îndeosebi boala ulceroasă). În nici unul dintre cazuri nu era

vorba despre afecțiuni neoplazice, infecțioase sau carentiale. A fost studiat, de asemenea, un lot martor cuprinzând 104 cazuri, cu o repartitie similară după sex și vârstă.

Au fost determinate: valorile hemoglobinei (sub 11 g/100 ml), aspectul morfologic eritocitar pe frotiul periferic (microcitoza și hipocromia), nivelul fierului seric (sub 10 micromoli/L), saturația transferinei (sub 16%), capacitatea totală de legare a fierului (CTLF peste 350 mg%), pentru dovedirea anemiei prin deficit de fier. Pentru aspectele imunitare au fost studiate valorile gamaglobulinelor serice și ale fracțiunilor imunoglobulinelor (Ig), precum și procentul limfocitelor din formula leucocitară.

Au fost studiați următorii parametri:

- incidența infecțiilor intercurrente;
 - modificările gamaglobulinelor și ale claselor de Ig în corelație cu severitatea deficitului de fier;
 - influența terapiei marțiale asupra modificărilor imunitare existente.
- Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. Tabelul nr. 1 prezintă *incidența infecțiilor intercurrente* (stări gripale, infecții acute ale căilor respiratorii și pulmonare, infecții genito-urinare) constatate la ambele loturi în ultimele 6 luni înaintea luării în studiu și până la începerea tratamentului cu fier.

Tabelul nr. 1
Incidența infecțiilor intercurrente

Infecția	Lot martor (N.104)	Anemie feriprivă (N.136)
1. Stări gripale	24 (23,07%)	32 (23,52%)
2. Infecții bronho-pulmonare	4 (3,84%)	20 (14,70%)
3. Infecții genito-urinare	12 (11,53%)	24 (17,64%)
Total	40 (38,46%)	76 (55,88%)

După cum se observă, incidența acestor infecții este mai mare (55,88%) la bolnavii cu anemie feriprivă față de lotul martor, deși gradul de semnificație statistică este relativ redus. Diferența este evidentă mai ales în cazul infecțiilor bronho-pulmonare (îndeosebi bacteriene), pe când incidența stărilor gripale este aceeași la ambele loturi studiate. Acest lucru ar putea fi explicat prin importanța fierului în dezvoltarea îndeosebi a bacteriilor.

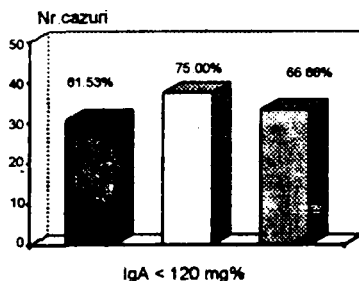
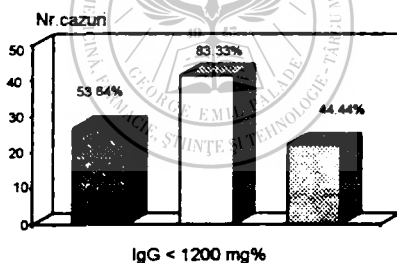
2. *Modificările imunoglobulinelor serice* sunt redată în tabelul nr.2. Am constatat o scădere semnificativă a numărului total limfocitar ($p < 0,001$) la bolnavii cu deficit de fier. Pe de altă parte se constată o scădere atât a

fracțiunii gamaglobulinelor cât și a subclaselor de imunoglobuline în cazurile cu anemie feriprivă. Scăderea Ig este mai pronunțată (statistic semnificativă) cu referire la IgA, fapt care poate explica incidența mai crescută a infecțiilor bronho-pulmonare (deficit și de IgA secretorie).

Tabelul nr. 2.
Modificările Ig și ale numărului limfocitar

	Lot martor (N.104) (media)	Deficit de fier (N.136) (media)
1. Nr. limfocite ($\times 10^9$ /L)	2,1	1,2 ($p<0,001$)
2. Gamaglobuline (%)	22	16
3. IgG (mg%)	1480	1235
4. IgA (mg%)	246	112 ($p<0,001$)
5. IgM (mg%)	138	85

Fig.nr. 1 prezintă aceste modificări raportate la cele 3 grupuri incluse în cadrul anemiilor prin deficit de fier: pierderi genitale, stomac operat, sângerări gastrointestinale. Se observă că scăderile Ig sunt mai pronunțate în grupul de bolnavi la care anemia feriprivă apare pe fondul stomacului operat, foarte verosimil prin intervenția și a unui factor carențial.



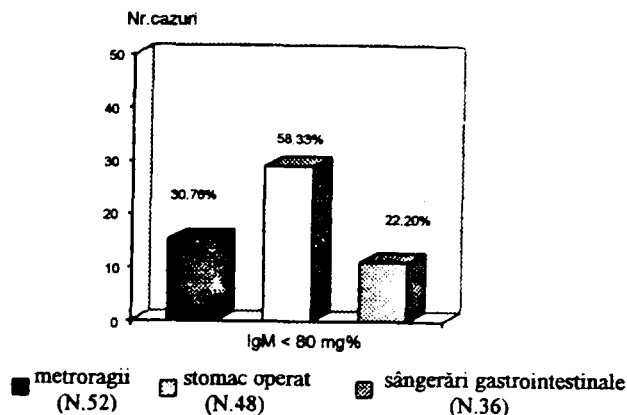


Fig.nr.1: Modificările Ig serice în anemiile prin deficit de fier

3. *Influența terapiei marțiale asupra imunității umorale* este redată în tabelul nr.3. Estimările au fost făcute în momentul în care valorile hemoglobinei, sideremiei și saturația transferinei au indicat corectarea deficitului de fier și au luat în considerare 88 de cazuri. Se constată o corectare a tuturor parametrilor inițial modificați, îndeosebi a numărului limfocitar și a valorilor IgA.

Tabelul nr.3
Efectul tratamentului cu fier asupra modificărilor imunologice (valori medii)

	Înainte de tratament (N 136)	După tratament (N.88)
1. Nr. limfocite ($\times 10^9 / L$)	1,2	1,9 ($p < 0,001$)
2. Gamaglobuline (%)	16	20
3. IgG (mg%)	1235	1364
4. IgA (mg%)	112	225 ($p < 0,001$)
5. IgM (mg%)	85	126

Concluzii

1. Fierul este un factor esențial în protecția organismului împotriva infecțiilor intercurrente, incidența acestora fiind mai crescută în cazul anemiilor feriprive.

2. Modificările imunității umorale în cazurile cu deficit de fier se reflectă prin scăderea semnificativă a numărului total al limfocitelor și a

claselor de imunoglobuline, îndeosebi a IgA. Aceste aspecte sunt mai pronunțate atunci când deficitul de fier apare pe fondul unui stomac operat.

3. Tratatamentul deficitului de fier duce, în majoritatea cazurilor (64,70%), la corectarea perturbărilor imunologice constatate anterior.

4. Modificările funcției de apărare a organismului sunt mai complexe în cazul deficitului de fier, ele incluzând pe lângă afectarea imunității umorale și imunitatea celulară (legată îndeosebi de subseturile limfocitare T și de activitatea celulelor K="killer"), ceea ce impune lărgirea cercetărilor în acest sens).

Bibliografie

1. *Bacchi K., Mohanran M., Reddy V.*: Humoral immune response in children with iron-deficiency anaemia. *Br. Med. J.* 1980, *280*, 1249-1251;
2. *Fraley E., Foland J.*: Iron deficiency anaemia. *Postgrad. Med.* 1990, *87*, 89-102;
3. *Joosten E. et al.*: Diagnosis of Iron Deficiency Anaemia in a hospitalized geriatric population. *Am. J. Med.* 1991, *90*, 653-654;
4. *Oltean G., Dudea C.*: Studiul imunității umorale în anemiile prin deficit de fier (date preliminare). Sesiunea de comunicări științifice a U.M.F. Tg.-Mureș, mai 1993 ;
5. *Santos P.C., Falcao R.P.*: Decreased Lymphocyte Subset and K-Cell Activity in Iron Deficiency Anaemia. *Acta Haematol.* 1990, *84*, 118-121;
6. *Srikantha S.G. et al.*: Anaemia and immune response. *Lancet*, 1976. *I*, 1307-1309.

DISORDERS OF HUMORAL IMMUNITY IN IRON-DEFICIENCY ANEMIAS

G. Oltean, Corina Mărginean, C. Dudea, Ana Stan

The disorders of humoral immunity were studied in 136 cases with iron-deficiency anaemia occurring in gastrectomized patients, gastrointestinal bleeding and genital bleeding in comparison with 104 normal cases. The incidence of recurrent infections is higher in patients with iron-deficiency anemia (55,88%) than in normal cases (38,46%), the iron being an important protective factor against the various infections. The perturbations of humoral immunity (significant decrease of the total lymphocyte count and of the immunoglobulins - especially of IgA with concomitant perturbation of its secretory component) are most evident in gastrectomized patients with iron-deficiency anaemia. The treatment of iron deficiency corrects these immunological disorders in 64.70% of cases. Body-defence function changes are complex in iron-deficiency, including disorders of humoral immunity, of cellular immunity, and of killer-cell activity.

Sosit la redacție: 01.11.1993

STUDIU CLINICO-MORFOLOGIC CU HELICOBACTER PYLORI

Ligia Bancu, Simona Băjagă, Ilona Csidey, Ana Bratu

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

Sistemul Sydney, oferă o nouă clasificare a gastritelor și este prima schemă care recunoaște importanța germenului *Helicobacter pylori* (Hp) în producerea gastritei. Reconsiderarea rolului de pivot al Hp în etiopatogenia inflamației cronice a mucoasei gastrice, oferă o simplificare bine venită. Sistemul Sydney este divizat în două părți: partea histologică, în care se descriu și se clasifică aspectele histologice ale fragmentelor de mucoasă obținute prin endobiopsii din stomac și partea endoscopică, în care sunt descrise și clasificate aspectele macroscopice ale mucoasei gastrice, așa cum sunt observate de endoscopist (6).

Leziunile de gastrită sunt provocate de Hp (4) prin liza stratului de mucus, scăderea potențialului de apărare a mucoasei și favorizarea retrodifuziunii ionilor de H⁺ pe de o parte, iar pe de altă parte, toxinele bacteriene sunt citotoxice, duc la necroză celulară, vacuolizare celulară, fiind leucotactice toxinele induc migrarea de PMN și macrofage către antru, declanșarea procesului inflamator și leziuni de gastrită antrală.

Material și metodă

Am introdus în studiu bolnavi care s-au prezentat la Laboratorul de endoscopie digestivă, pentru unul sau mai multe dintre următoarele simptome: dureri epigastrice, pirozis, arsuri retrosternale, inapetență, scădere ponderală, grețuri, vărsături, meteorism. Am evaluat modificările mucoasei gastrice, reținând în studiu doar bolnavii la care am exclus boala ulceroasă sau neoplazică și la care mucoasa gastrică prezinta modificări caracteristice de gastrită hiperemie, edem, eroziuni sau nodularitate.

La toți acești pacienți am efectuat testul rapid cu uree pentru diagnosticul calitativ al infecției cu Hp și, de asemenea am prelevat 4-6 endobiopsii antrale pentru diagnosticul histopatologic al gastritei și al infecției cu Hp prin colorația Giemenes.

Rezultate

Din totalul de 52 de bolnavi care prezentau endoscopie modificări de gastrită antrală, am reținut în studiu 34, care aveau și infecția cu Hp asociată, deci 65,74%.

Media de vârstă a acestor pacienți a fost 48,2 ani, iar repartuția pe sexe următoarea:

Femei: 19 Bărbați: 15

Simptomatologia pacienților cu gastrită cu Hp:

Simptome	Nr. pacienți
Dureri epigastrice	33
Arsuri retrosternale	14
Meteorism	11
Pirozis	11
Inapetență	7
Grefuri	7
Vărsături	7
Scădere ponderală	4

Aspecte endoscopice asociate Nr. pacienți

Gastrită eritematoasă exudativă	20
Gastrită erozivă plată	11
Gastrită papuloerozivă	3
Leziuni de esofagită asociate	19

Histopatologic, la 33 din 34 de cazuri s-au descris modificări de gastrită cronică, cu moderată inflamație, fără atipii, iar la un caz modificări de gastrită atrofică.

Discuții

Rezultatele noastre se situează la procente asemănătoare cu cele publicate în literatura medicală referitor la gastritele antrale cu Hp. Procentul găsit de noi de 65,74% se situează între limitele celor comunicate de *Marshall*, 75% pe 40 de cazuri (5), *Rokkas* 83% pe 29 de cazuri (8), *Hirschl* 63% pe 89 de cazuri (2), mult sub procentul de 91,7% comunicat de *Madsen* și colab. (3).

Paicu din cei 34 de pacienți intrați în studiu au urmat tratamentul infecției cu Hp cu De-Nol, Metronidazol și Amoxicilină în doze uzuale, timp de 14 zile. La toți acești pacienți simptomele au dispărut, doi dintre ei care au acceptat controlul endoscopic, au prezentat o ameliorare endoscopică evidentă și negativarea testelor diagnostice pentru Hp, la controlul efectuat după două luni.

Importanța practică a studiului nostru se amplifică în contextul a tot mai multe comunicări efectuate de centre renumite de gastroenterologie, care implică infecția cu Hp în carcinogeneza gastrică (1, 9). Acestea se explică ipotetic

prin caracterul evolutiv al leziunilor de gastrită induse de Hp în secvența: gastrita de tip superficial, gastrita atrofică, metaplazia intestinală, cancer gastric.

Concluzii

1. În opțiunea noastră, sistemul Sydney de clasificare a gastritelor este deosebit de eficient atât practic cât și teoretic.
2. Prevalența gastritelor cu Hp se situează în aria noastră geografică în limite comparabile cu țări din vestul Europei.
3. Simptomatologia gastritei cu Hp este uneori extrem de supărătoare, putând mima boala ulceroasă, suferințe ale căilor biliare sau chiar putând lua aspecte sugestive pentru eventuale neoplazii digestive.
4. Tratatamentul prompt și în tripla asociere medicamentoasă a Hp, are efect simptomatic benefic.
5. Necesitatea tratamentului se impune în ideea evitării evoluției inflamatoare ale mucoasei gastrice spre modificări morfologice precursore cancerului gastric.

Bibliografie

1. Endo S. et al.: Detection of *Helicobacter pylori* in early gastric cancer. Dig. Dis. Week, 1990, abs. 698;
2. Hirschl A.M. et al.: *Campylobacter pylori*, Gastritis and Ulcerum Pepticum. Wien Klin. Wschr. 1987, 99, 4937;
3. Madsen J.E., Vervik K., Aase S.: *Helicobacter pylori* and chronic active inflammation of the duodenum and stomach in duodenal patients treated with ranitidine, misoprostol or an acid neutralizing agent. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 465-470;
4. Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984, 81, 1311-1315;
5. Marshall B.J. et al.: Rapid urease test in the management of *Campylobacter pylori* associated gastritis. Amer. J. Gastroenter. 1987, 82, 200-210;
6. Pascu O.: Clasificarea gastritelor - Sistemul Sydney. Buletin Informativ al Societății Române de Gastroenterologie, 1991, 1, 22-27;
7. Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J.: *Campylobacter pylori*. 1989, WC den Ouden BV, Amsterdam, 15-25, 120-78,
8. Rokkas T. et al.: *Campylobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. Amer. J. Gastroenter. 1987, 11, 1149-1152;
9. Nomura A. et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. New Engl. J. of Med. 1991, 352, 1132-1136

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY OF HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS

Ligia Băncu, Simona Bărgăd, Ilona Crădey, Ana Bratu

Aim of study: The prevalence of *Helicobacter pylori* associated gastritis, correlated with the symptoms and morphological (endoscopical and histopathological) findings.

Methods: We included in our study 52 patients who referred to the Digestive Endoscopy Laboratory for upper gastro-intestinal complaints. All of them had endoscopically proved gastritis. For each of them, 6-8 antral biopsies were performed, for rapid urease test, histology with Giemnes and Haematoxylin Eosine staining.

Results: From the initial 52 patients, we proved Hp infection in 34 representing 65.74%. Mean age: 48.2 years, sex ratio: F 19 (55.88%), M 15 (44.12%). The most frequent symptoms were epigastric pain, heartburn, pyrosis. 58.2% had erythematous-erosive gastritis. 97.05% had antral chronic gastritis with moderate inflammation.

Conclusion: We found the Sydney classification of gastritis very useful. The prevalence of Hp gastritis in our geographic area is comparable with other European studies. Hp gastritis can cause severe symptoms.

Sosit la redacție: 05.11.1993



IMPLICAREA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI, EVIDENȚIATĂ ENDOSCOPIC, ÎN SINDROMUL DISPEPTIC NEULCEROS

Daniela Dobru, Miliana Pop

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

Din momentul descoperirii sale în 1983 de către *Warren și Marshall*, *Helicobacter pylori* (HP) a fost subiectul unor cercetări intense în gastroenterologia ultimului deceniu.

La ora actuală se știe că este categoric incriminat în etiopatogenia bolii ulceroase duodenale și gastrice și a gastritei.

Mai puțin se cunoaște legătura dintre infecția cu HP și sindromul dispeptic neulceros (SDNU).

Studiile efectuate până acum pe plan mondial au demonstrat faptul că aproximativ 50% dintre pacienții cu dispepsie neulceroasă suferă de gastrită asociată infecției cu acest germeni.

Lucrarea de față este o primă etapă a unui studiu mai larg care-și propune să analizeze legătura etiopatogenică între infecția cu HP și SDNU și ulterior implicațiile terapeutice

Material și metodă

În studiu au fost incluși 57 de pacienți cu vârsta între 18 și 63 ani (61% bărbați și 39% femei) selectați pe baza unui chestionar ce cuprinde principalele aspecte clinice și paraclinice ce definesc SDNU.

STUDIUL: SINDROMULUI DISPEPTIC NEULCEROS ȘI INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

FIȘĂ INDIVIDUALĂ F.O. _____

I. DATE PERSONALE _____

NUME _____

SEX _____

VÂRSTĂ _____

II. ANTECEDENTE DIGESTIVE _____

III. CONSUM DE STEROIZI, ANTIINFLAMATORII
NESTEREOIDE, ANTIBIOTICE, ANTICOAGULANTE _____

IV. DATE CLINICE SUBIECTIVE _____

DISCONFORT EPIGASTRIC _____

SENZAȚIE DE PLENITUDINE _____

METEORISM _____

ERUCTAȚII _____

V. EXAMEN CLINIC OBIECTIV AL ABDOMENULUI _____

VI. ANALIZE PARACLINICE

Hgb = GOT = Amilaze

Ht = GPT = Ex. coproparazitolog.

L = Tymol =

VSH = Colesterol =

VII. ECOGRAFIE ABDOMINALĂ _____

VIII. GASTROSCOPIE _____

IX. EXAMEN HISTOPATOLOGIC _____

În conformitate cu definiția acceptată pe plan mondial a acestor entități bolnavii cu SDNU prezentau din punct de vedere clinic - disconfort

epigastrie, meteorism, eructații, senzație de plenitudine, fiecare pacient prezentând cel puțin 3 din aceste simptome. Din punct de vedere paraclinic bolnavii cu aceste acuze prezentau serologie normală, s-au urmărit în acest sens examinările serologice de rutină și în special probele hepatice complete și valorile amilazemiei și examen coproparazitologic.

Alt aspect definitoriu a fost excluderea unei afecțiuni biliare, în special litiaza biliară, motiv pentru care toți pacienții au fost examinați ecografic, și excluderea endoscopică a unei leziuni gastrice sau duodenale de focar.

Nu au fost incluși în studiu pacienții cu intervenții chirurgicale pe tract digestiv sau biliar, consumatorii cronici de AINS și steroizi, cei cu boală de reflux gastroesofagian.

Examinarea endoscopică s-a efectuat pe nemâncate, iar endobiopsiile au fost prelevate din regiunea antrală prepilorică - acesta fiind locul unde se cantonează cel mai frecvent germenele. S-au recoltat mai multe biopsii, din aceeași zonă, atât pentru examen histopatologic cât și pentru punerea în evidență a infecției cu HP. Evidențierea am realizat-o prin "testul rapid cu urează", test de culoare ce se bazează pe proprietatea germenului de a secreta urează, enzimă ce va descompune ureea testului, soluția schimbându-și astfel culoarea inițială galbenă în roșu intens.

Gastroscoapele au fost sterilizate înainte și după fiecare examinare cu soluție Totacide (Gluteraldehidă 2 %) pentru a preveni infecția iatrogenă, calea de transmitere orală fiind cea mai frecventă în infecția cu HP. Au fost urmărite și consemnate pentru fiecare pacient aspectul endoscopic, rezultatele examenului histopatologic și rezultatele testului rapid cu urează.

Rezultate

Aspectele endoscopice produse de HP sunt polimorfe, de la aspectul cvasi-normal cu discret edem inflamator al mucoasei antrale, la aspectul de gastrită eritemato-exudativă cu mucoasa congestionată, granulară și cu eroziuni superficiale, până la mucoasa palidă de tip atrofic, cu vizualizarea vaselor din submucoasă.

Din punct de vedere histopatologic aspectele au fost de gastrită acută cu predominanța polimorfonuclearelor sau gastrită cu infiltrat inflamator limfoplasmocitar cronic.

Rezultatele studiului au fost următoarele:

din cei 57 de pacienți examinați, 39 au fost cu infecție HP prezentă și 18 fără infestație. Din cei 39 pacienți cu HP pozitiv majoritatea - 31 au fost etichetați din punct de vedere clinic cu SDNU de tip acut cu debut recent al simptomatologiei (de aproximativ 2 săptămâni) și cu aspect endoscopic de gastrită acută, superficială de tip B. Ceilalți 8 pacienți prezentau acuze dispeptice vechi deci cu SDNU cronic - cu aspect endoscopic de gastrită atrofică (fig. nr. 1).

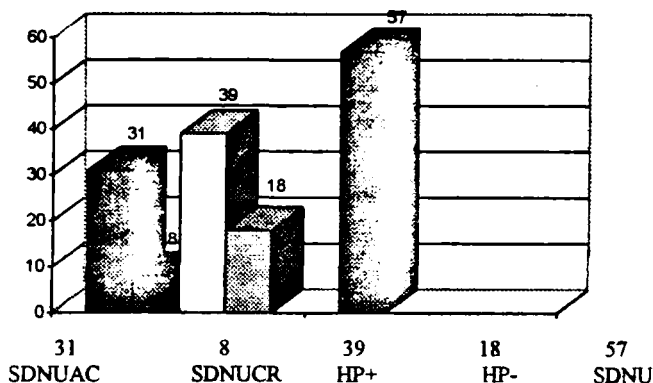


Fig.nr. 1: Rezultatele studiului

Discuții. Concluzii

În acest context, o primă concluzie este că infecția cu HP poate cauza simptome dispeptice atunci când infecția este recentă, cu corespondent endoscopic de gastrită superficială acută, mulți din acești pacienți fiind spitalizați de urgență cu diferite suspiciuni diagnostice.

Ceea ce este mai puțin sigur este dacă infecția cu HP este sau nu responsabilă de dispepsia cronică, sindrom întâlnit atât de frecvent în patologia gastroenterologică.

Este o primă observație a unui studiu care continuă, ne vor interesa mai în amănunt și corelațiile histopatologice și implicațiile terapeutice.

Bibliografie

1. Barbara L., Camilleri M., Corinaldesi R.: Definition and investigation of dyspepsia. Dig. Dis. Sci. 1989, 34, 1277-1276;
2. Chesi R.: Symptoms in chronic non-specific duodenitis. Scand. J. Gastroenterol. 1982, 17, 84-87;
3. Deluca V.A.: No acid, no polyps. No "active gastritis". no dyspepsia. J. Clin. Gastroenterol. 1989, 11, 127-131;
4. Heading R.C.: Definitions of dyspepsia. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, supl. 182, 1-6;
5. Marshall B.Y. et al.: Rapid urease test in the management of Campylobacter pylorides-associated gastritis. Amer. J. Gastroenterol. 1987, 82, 200-250;

6 *Rathbone B.Y. et al.*: Sistemic and local antibody responses to gastric H.P. in non-ulcer dyspepsia. GUT, 1986, 27, 642;

7 *Sitas F. et al.*: H.P. infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. GUT, 1991, 32, 25-29;

8 *Tandon R.K., Pastakila B.*: Endoscopic and gastric secretory study of non-ulcer dyspepsia. Indian J. Med. Res. 1976, 64, 1807-1813;

9 *Thillanayagam A.V. et al.*: Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for H.P. GUT, 1991, 32, 467-470;

10 *Vaira F. et al.*: Campylobacter Pylori and gastritis. Current Opinion in Gastroenterology, 1989, 5, 817-824.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION, ENDOSCOPICALLY DEMONSTRATED, AND NON-ULCER DYSPEPSIA

Daniela Dobru, Miliana Pop

This is first step of a study finding out the relationship between H.P. and non-ulcer dyspepsia. The presence of H.P. was detected with the so-called "rapid test with urease" from the endoscopic biopsies. We traced the histopathological, endoscopic and clinical aspects of each patient.

A first conclusion was that H.P. infection may cause the dyspepsia syndrome when the infection is recent with histopathological, endoscopic signs of acute gastritis.

It is less known if the H.P. infection may be responsible for chronic dyspepsia, a very frequent symptom in gastroenterology.

Sosit la redactie: 23.11.1993

FORMA VASELOR DIN MELANOMUL MALIGN UVEAL - INDICATOR DE ORIENTARE ASUPRA TIPULUI CALLENDER AL TUMORII

Mihaela Mera, Marina Bârzu***

*Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca

**Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Una din principalele proleme ale melanomului malign uveal (MMU) este găsirea unei metode de apreciere a tipului histologic de melanom cu scopul de a stabili prognoza, fără a se face enuclearea ochiului pentru examenul histopatologic al acestuia.

Clinic s-au încercat diferite metode de apreciere a prognosticului melanomului malign în funcție de locația tumorii (anterior-posterior), diametrul maxim al tumorii, contactul tumorii cu sclera etc., dar aceste metode s-au dovedit a fi de o valoare prognostică nesigură (1, 2, 5).

S-au încercat și metode clinico-histopatologice de punctii-biopsii cu ace fine, cu prelevarea de mici porțiuni de tumoare pentru diagnostic histopatologic, lăsând ochiul "in situ". Nici această metodă nu a fost edificatoare, ea putând doar diferenția un MMU de o metastază a unei tumori cu altă localizare.

În 1992 *Folberg* și colab. (1) publică un studiu în care se face corelație între forma vaselor sangvine din MMU și tipul histopatologic al acestuia. Fiecare formă de vas (din cele 9 descrise) corespunde unor tipuri histopatologice de melanoame.

Astfel, apare și posibilitatea inversă de aflare a tipului posibil histopatologic după forma vaselor din tumoare. Totodată este subliniat și faptul că forma vaselor din tumoare se modifică pe măsura evoluției tumorii, ea luând în timp aspecte corespunzătoare momentului de evoluție a tumorii.

Aceste idei au stat la baza lucrării noastre în efectuarea studiului practic al corelației vas - tip celular al MMU.

Material și metodă

Am luat în lucru 20 de blocuri de parafină cu ochi enucleat pentru MMU, pe care am efectuat colorația hematoxilină-eozină (HE) pentru determinarea tipului histologic de tumoare precum și impregnarea argentică Gomory pentru evidențierea fibrelor reticulare.

Pentru a urmări forma vaselor sangvine pe tumorile intens pigmentate, am procedat la depigmentarea lamelor cu permanganat de potasiu, apoi le-am colorat PAS, preparatele fiind examinate la microscop cu filtru verde, tehnici care evidențiază mai bine forma vaselor.

Tot pentru a evidenția forma vaselor am efectuat la 3 cazuri și tehnica imunohistochimică cu CD, marker al celulelor endoteliale.

Rezultate și discuții

Colorația HE a permis clasificarea cazurilor în funcție de tipul histopatologic după Callender modificat (3) după cum urmează: 5 cazuri tip fuziform A, 4 cazuri tip fuziform B, 5 cazuri tip epitelioid și 6 cazuri tip mixt.

Pigmentul melanic a fost prezent mai ales în celulele epiteloide ale tumorilor mixte.

Pe colorațiile PAS și prin marcaj cu CD, (acolo unde vasele au fost mai greu vizibile) s-au putut evidenția următoarele forme de vascularizație: normale, paralele, arcuiri, mele și rețea (după criteriile lui *Folberg* și colab.) (1).

1. **Forma normală:** tumoarea crește în jurul vaselor coroidale normale, fără a le compresa. Această formă apare într-o porțiune a tumorii conținută în apropierea membranei lui Bruch; vase coroidale dilatate la vârful tumorii care herniază prin membrana lui Bruch, care sunt datorate strangulării tumorii de către membrana lui Bruch.

2. **Forma silențioasă:** nu sunt demonstrate vase tumorale.

3. **Forma certă:** vasele sunt aranjate drept la întâmplare, neexistând ramificații între ele.

4. **Forma paralelă:** vase aranjate paralel între ele fără ramificații dichotomice sau legături încrucișate.

5. **Forma paralelă cu legături încrucișate:** vase paralele într-o formă reminiscentă de macaz de cale ferată.

6. **Arcuri:** curbe care au bucle incomplete (adică buclele nu sunt închise) fără încercarea de a obține secțiuni în serie prin tumoare pentru a determina dacă aceste arcuri devin complete în planuri mai profunde ale secțiunilor.

7. **Arcuri cu ramificații:** arcurile prezintă ramificații dichotomice.

8. **Bucle închise complet.** Prezența unei bucle închise este suficientă pentru evidențierea certă a prezenței acestei forme.

9. **Rețele:** bucle închise spate la spate. Prin definiție dacă sunt prezente rețele, buclele trebuie să fie prezente.

Folosind aceste criterii noi am găsit:

- forme vasculare normale cu vase coroidale largi necomprimate prin creșterea celulelor melanomului și o membrană vasculară subțire bazală (fig.nr.1);

- forme vasculare paralele care aveau vasele dispuse paralel între ele și prezentând încrucișări între ele (fig. nr. 2);

- forme arcuate care prezentau vase ce formau o structură circulară incompletă (fig. nr. 3);

- forme arcuate cu arcuri complete (fig. nr. 4);

- forme de rețele având arcuri închise spate la spate.

Luând în considerare vascularizația și tipul histopatologic am notat următoarea corelație: în tipurile fuziforme de tip A și B predomină vasele normale și paralele; în tipul epiteloïd predomină vasele inelare, circulare și rețiculate iar în tipul mixt predomină vasele arcuate.

Datele publicate în literatura de specialitate (1) arată că MMU cu celule fuziforme conțin vase normale sau le turtesc, ele apărând paralele (paralele între ele și cu fasciculele de celule tumorale), MMU cu celule epiteloïde prezintă vase care au un aspect de arc, din cauză că în aceste tumori mult mai active, clonele de celule epiteloïde proliferază într-o formă nodulară care împinge vasele și acestea iau o formă arcuată

În formele celulare cele mai complexe de MMU (formele mixte) și aspectul vaselor este mai complex.



Fig.nr. 1: Melanom malign uveal fuziform tip B; colorat cu hematoxilină-eozină. Vase coroidale largi, necompensate

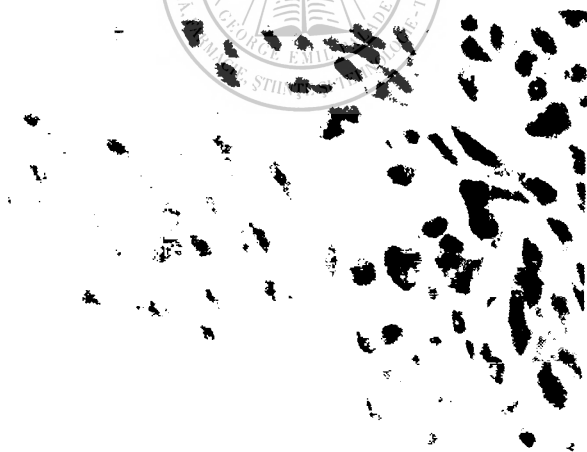


Fig nr. 2: Melanom malign uveal fuziform tip A; colorat cu hematoxilină-eozină. Vase dispuse paralel între ele, prezintă și încrucișări

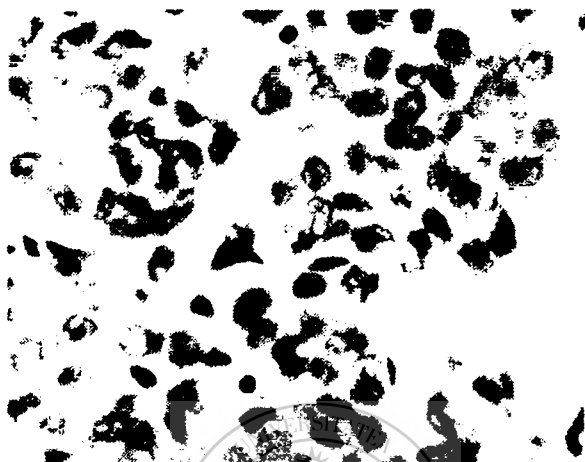


Fig.nr.3: Melanom malign uveal tip mixt, colorat cu hematoxilină-eozină. Vase arcuate în zona epitelioidă a melanomului

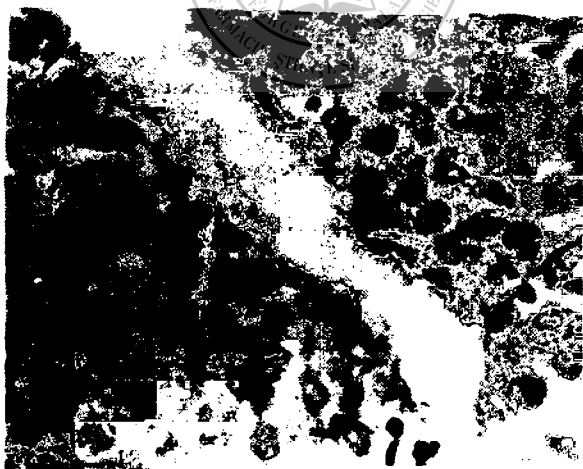


Fig.nr.4: Melanom malign tip epitelioid, colorat cu hematoxilină-eozină. Vase ce formează arcuiri incomplete și complete (inele)

Studiul lui *Folberg* și colab. (1) este, după câte știm, primul studiu care leagă morfologia vascularizației tumorale cu comportamentul biologic al tumorii. Studiul lor sugerează că forma vasculară diferită poate reflecta stadiul progresiei tumorale a melanomului uveal. Forma "normală" este asociată cu un sfârșit favorabil. Dimpotrivă, prezența buclelor închise este asociată cu celule epiteloidale și figuri mitotice care sunt prezicătoare ale unui sfârșit nefavorabil după enucleare. Astfel, într-un studiu preliminar, formațiuni de bucle vasculare închise reprezintă un marker al progresiei tumorii.

În 1994, *Rummelt* și colab. (5) comparând forma vasculară a corpului ciliar și nevii coroidali cu structura de microcirculație a melanomului malign arată că bolnavii cu melanoame care aveau același profil vascular ca și nevii prezintă o prognoză semnificativ mult mai favorabilă. Din contră, cei a căror melanom are altă formă vasculară decât cele arătate la nevi, mor prin metastaze ale melanomului. Intervalul dintre enucleare și moarte este semnificativ mai lung dacă tumoarea primară prezintă o microcirculație identică nebului decât dacă acest profil de microcirculație lipsește.

La nivelul microscopului optic nevii conțin numai patru din cele nouă forme vasculare posibile după *Folberg*: vase normale, forme silențioase, vase carte și paralele.

În melanomul malign uveal prin progresia tumorii se formează vase noi dispuse în bucle închise.

Forma vaselor observată în melanomul uveal poate să nu fie prezentă în melanoamele cutanate care prezintă o mare diversitate morfologică (4).

Deși numărul de cazuri studiate a fost mic, s-a observat că unele din cele 9 vascularizări descrise de *Folberg* și colab. (1) sunt intricate în aceleași tumori. Din această cauză bazați pe rezultatele obținute, noi sugerăm că tipul histopatologic al MMU după *Callender* poate fi raportat la un număr mai mic de forme vasculare (în special 5) după cum urmează: normal, paralel, arcuat, inele, rețele

Această sugestie are ca scop ușurarea tipizării vascularizației, care mărește aplicabilitatea practică.

Pornind de la faptul că oftalmologul cu ajutorul angiofluorografiei poate stabili tipul de vascularizație al tumorii, noi suntem de părere că se poate aprecia morfologia afecțiunii, și prin aceasta prognoza tumorii. Corelând tipurile histologice după *Callender* modificat cu un număr mai mic de forme vasculare, interpretarea oftalmologului este ușurată în stabilirea prognozei tumorii, în hotărârea momentului chirurgical.

Așa cum arată autorii, determinarea microvascularizației melanoamelor uveale este importantă pentru oftalmologul oncolog de a trata tumorile care au un comportament agresiv printr-o terapie adițională sau hiperterică suplimentară.

1. *Folberg R. et al.*: The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma. *Hum. Pathol.* 1992, 23, 1298-1305;
2. *McLean I.W.*: The biology of haematogenous metastases in human uveal malignant melanoma. *Virchows Archiv Pathol. Anat.* 1993, 442, 433-437;
3. *McLean I.W. et al.*: Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am. J. Ophthalmology*, 1983, 96, 502-509;
4. *Nakhleh E.R. et al.*: Morphologic diversity in malignant melanomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 93, 731-740;
5. *Rumelt V. et al.*: Microcirculation of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology*, 1994, 101, 718-727;

**VESSEL SHAPE IN MALIGNANT UVEAL MELANOMA - AN
INDICATOR FOR THE ORIENTATION
OF THE CALLENDER TUMOR TYPE**

Mihaela Mera, Marina Bărbu

A practical study was carried out on 20 cases of uveal malignant melanoma (UMM) by studying the histological aspect (according to Callender's classification modified by McLean et al. in 1983) and the shape of the tumor vessels (according to Folberg 1992).

A correlation was reported in the literature between the histopathological type of UMM and the vascular aspect. *Folberg et al.* (1992) reported that a correlation exists between the histopathologic type of UMM and the aspect of the vascularization. *Folberg et al.* (1992) have reported that in the spindle cell UMM parallel or normal vessels prevail; in epitheloid shaped cell UMM arch- or ring-shaped vessels are prevalent; and in mixed MMU parallel, ring- and arch-shaped vessels and networks were noted. The present study aimed at simplifying the correlation between the histopathologic type and vascularization in 5 categories with an easier applicability in the ophthalmologic practice.

Key words: uveal malignant melanoma, histopathologic type, vascularization.

Sosit la redacție: 09.01.1996

PROBLEME ACTUALE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

CONSIDERAȚII PRIVIND FACTORII DE RISC ÎN APARIȚIA NARCOMANIEI ÎN ROMÂNIA

Evelyn Farkas, E. Cs. Joanicovics

Disciplina de sănătate publică
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

După anul 1989 România se confruntă tot mai acut cu o nouă problemă: traficul și consumul de droguri.

Fenomenul global a fost descris în literatura de specialitate încă în anul 1960, sub denumirea de *epidemie psihosocială*.

O.N.U. și O.M.S. dețin date concludente privind acest fenomen numai la țările raportoare. În România nu se cunoaște numărul celor care utilizează droguri nici măcar cu aproximație, în timp ce în țări ca S.U.A., Austria, Franța, Canada, Marea Britanie, fosta Republică Federală Germană, fosta Cehoslovacie, fosta Iugoslavie, Polonia, fosta R.D.G., fosta Uniunea Sovietică, Ungaria au existat și există date orientative privind acest fenomen cu evoluție ascendentă alarmantă (2, 3, 5, 7).

O.M.S.-ul identifică 10 mari grupe de substanțe sub denumirea de droguri (1):

Codul	Drogul
0-09	ALCOOLUL
0	Alcoolul, în general
00	Berea
01	Vinul
02	Băuturile tari, lichioruri, aperitive
03	
04	
05	
06	
07	

Codul	Drogul
08	Alcoolul, altele
09	Alcoolul, nespecificat
1-19	TUTUNUL
1	Tutunul, în general
10	Țigaretele
11	Țigările
12	Pipa (trabucul)
13	
14	
15	
16	
17	
18	Tabacul, altele
19	Tabacul, nespecificat
1-29	CANNABIS
2	Cannabis, în general
20	Bhang, "băutura" de cannabis
21	Hașiș, charas
22	Uleiul de hașiș
23	Marihuana, ganja, kief
24	Tetrahydrocannabinol (THC)
25	
26	
27	
28	Cannabis, altele
29	Cannabis, nespecificat
3-39	HALUCINOGENELE
3	Tip de halucinogen, în general
30	Dietiltryptamina (DET)
31	Dimetiltryptamina (DMT)
32	Dipropyltryptamina
33	Lysergid (LSD)
34	Psilocybin
35	Mescalina, Peyot
36	Fencyolidin
37	
38	Halucinogene, altele
39	Halucinogene, nespecificate

4-49	BARBITURICE, ALTE SEDATIVE, TRANCHILIZANTE
4	Barbiturice, sedative și tranchilizante, în general
40	Barbiturice
41	Sedative non-barbiturice
42	Tranchilizante minore (Diazepam, Valium)
43	Tranchilizante majore
5-59	TIP MORFINE (OPIACEE)
5	Tip morfine (opiacce), în general
50	Guma de opiu
51	Preparate de opiu
52	Heroina
53	Derivatele de opiu
54	Opioidede (incluzând narcoticete analgezice sintetice)
55	
56	
57	
58	
59	Orice alte opiacce
6-69	TIP COCAINĂ
6	Tip cocaină, în general
60	Frunzele de coca
61	Cocaina (HCL)
62	Pasta de coca (sulfat)
63	
64	
65	
66	
67	
68	Derivatele de cocaină, altele
69	Derivate de cocaină, nespecificate
7-79	TIP AMFETAMINĂ
7	Tip amfetamină, în general
70	Amfetamina
71	Dexamfetamina
72	Metamfetamina
73	Metilfenidatul
74	Fenmetrazina
75	Catina (khat, qat, myrra)

76	
77	
78	Amfetamine și psihostimulante. altele
79	Amfetamine și psihostimulante, nespecificate
8-89	ANTIDEPRESIVE
8	Antidepresive, în general
80	Izocarboxazidul
81	Fenelzina
82	Tranilcipromina
83	Inhibitor de MAO
84	Tiotixena
85	
86	
87	
88	Antidepresive, altele
89	Antidepresive, nespecificate
9-99	ALTE DROGURI
9	Alte amestecuri sau substanțe nespecificate
90	Inhalanți, solvenți volatili, substanțe adezive, hidrocarbonați
91	Inhalanți specifici (chimici)
92	Inhalanți, produse specifice
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

Factorii care pot contribui la apariția narcomaniei, se pot grupa în trei categorii, după cum urmează (adaptat după *Vabrik*) (7):

- Factorii legați de personalitate
 - factori genetici
 - mediul (familiar) în prima copilărie
 - personalitate premorbidă
 - dezvoltare sexuală
 - situații actuale de stres
 - pretențiile anturajului privind comportamentul
- Factorii legați de mediul social

- situația familială
 - ocupația
 - situația materială
 - statutul social
 - situația juridică
 - religia (secte)
 - atitudinea privind drogurile
 - convingere de către anturaj
 - modă
 - obiceiuri privind consumul de droguri
3. Factorii legați de proprietățile drogului
- modul de administrare, doza
 - accesibilitatea drogului
 - timpul de acțiune
 - obișnuință
 - reacții individuale

PROPUNERI:

Ținând seama de cele de mai sus, propunem următoarele:

1. Elaborarea unui program de educație sanitară cu conținut adecvat pentru instituțiile de învățământ primar, gimnazial și superior, precum și pentru angajații unor unități industriale, care utilizează în procesul de producție hidrocarburi, solvenți organici, substanțe adezive (4, 6).

2. Organizarea unui sistem de instituții antidrog, de profilaxie primară, secundară și terțiară, incluzând și linii telefonice S.O.S., în special pentru categorii cu risc (adolescenți, șomeri etc.) (7).

3. Intervenția Societății Române de Medicina Muncii pe lângă I.L.O. în vederea conceperii unui regim special privind vânzarea, stocarea și manipulara substanțelor din diferite ramuri industriale, care pot fi utilizate ca droguri.

4. Elaborarea unei legislații antidrog moderne, în colaborare cu forurile internaționale competente (8).

5. Asigurarea de locuri de muncă cu salarii corespunzătoare, pentru ca unele categorii sociale să nu fie nevoite să recurgă la surse de venit ilicite, sub formă de trafic de droguri (8).

6. Înființarea unor organizații nonguvernamentale antidrog (8).

7. Asigurarea unor surse financiare din bugetul Ministerului Sănătății pentru realizarea unora din propunerile de mai sus.

Bibliografie

1. Arif A. et al.: Drug Dependence; A Methodology for Evaluating Treatment and Rehabilitation, W.H.O., Geneva, 1987;

2. *Cousineau D., Grenier J.L., Allard D.*: Violence et consommation de drogues illicites chez les adolescents du Quebec; Canadian Family Physician, vol. 40, April 1994, 703-707;

3. *Dienes S.*: Munkaorvostan, Egyetemi jegyzet. Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, 1981;

4. *Laaser U. et al.*: Prävention und Gesundheitserziehung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987;

5. *Niculescu T.*: Manual de patologie profesională; vol. I, Editura Medicală, București, 1985;

6. *Osztár J.*: Negyedéves orvostanhallgatók ismeretei és véleményei a kábítószer-problémák témakörében; Egészségnevelés, 1994, 35, 104-109;

7. *Vabrik L.*: A bódulat csapdájában, Tankönyvkiadó, Budapest, 1989;

8. ***: Drug control; BASIS-INFO, 5- 1996.

CONSIDERATIONS UPON THE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF THE DRUG DEPENDENCE IN ROMANIA

Evelyn Farkas, E. Cs. Joanovics

After 1989, Romania is confronted with the psychosocial epidemic of the traffic and consumption of drugs.

The W.H.O. identifies 10 great groups of drugs, some of them having an important role in the productive process of industrial work (volatile solvents, glue, hydrocarbons).

The factors contributing to the development of drug dependence are connecting with the personality of consumers, the social environment and the properties of drugs.

The authors suggest some preventive actions in order to reduce drug dependence in our country, as:

1) the development of a new health education system, in schools and factories;

2) the foundation of specific medical units,

3) the intervention of the Romanian Association for Occupational Health at the I.L.O., for the regulation of using, transporting and stocking volatile solvents, glue and hydrocarbons in the industry.

Sosit la redactie: 13.10.1995

SÚLYOS IDEGGYÓGYÁSZATI TŰNETEKSEL JÁRÓ TRICHINOSIS RITKA ESETE

Bakos Paula*, Gáspár I.**

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

* Fertőzőbetegségek Tanszéke

** Ideggyógyászati Tanszék

A trichinosis elterjedt betegség, szinte az egész földkerekségen ismert. Gyakorisága bizonyos étkezési szokásokkal kapcsolatos (nyers vagy gyengén hőkezelt ételek fogyasztása). Az utóbbi időben országunkban is megnövekedett a megbetegedések száma, járványos góccok formájában. A marosvásárhelyi I.sz. Fertőzőbetegségek Klinikáján 1993. jan. 1 - 1994. apr. 30 között 110 beteget kezeltünk. Tanulságosnak véljük a súlyos ideggyógyászati tünetekkel járó alábbi esetet.

Esetismertetés. II. 39 éves férfibeteg, kórlapszám 3/1994, családi gócból ered. Saját nevelésű disznó húsból fogyasztott. Betegsége 1993.dec.14-én kezdődött, 10 nappal a disznóhús fogyasztása után, 3 napig tartó hasmenéssel. Majd 48 óra múlva láza 39°C, erős, általános izomfájdalomra, bitemporális fejfájásra panaszkodott, arca, szemhéja duzzadt lett, bőrén erősen viszkető kiütés jelentkezett. 11.000-es leukocitózisa, 49%-os eozinofiliája, az említett tünetekkel egybevetve, trichinosis gyanúját kelthették. A területi kórház infektológiai osztályán kezelték, napi 2 x 100 mg Mebendazolal. A beteg állapota javult, 3 nap után, kezelőorvosa tanácsa ellenére, otthonába távozott. Néhány nap múlva, 1994. jan. 2-an, ambulanciánkon jelentkezett felvétel végett. Az eleseti, rossz általános állapotú beteg erős, lüktető fejfájásra, nagyfokú, általános izomfájdalomra, fájdalmas izomfeszülésre, gyengeségre panaszkodott. Obnubilált, bradipszihés, bradilaliás volt. Felvételi státusában a következőket észleltük: láztalan, bőre erősen sápadt, szemkötőhártyája belővelt, ödémája, bőrkütsése nem volt, garatképletek enyhén belővelték, nyelve bevont, lehelete bűzös, szívhangok enyhén tompultak, ritmusosak, radiális pulzus jól tapintható, érelőkesszám 80/min, RR:105/70 Hgmm, a has szabad, jól betapintható, normális bélműködés, máj, lép nem tapintható, vizelet inkontinencia, tarkója

kötött, baloldali centrális facialis parézis, bal felső és alsó végtag parézis, csont-reflexek baloldalon kifejezettebbek, kóros reflexek nem válthatók ki, járása bizonytalan, egyensúlyzavar nélkül. Laboratóriumi leletek: vvt. süllyedési sebessége enyhén felgyorsult, 33 mm/o, L: 11.900, 25% eozinofília, máj és vese funkció paraméterei normálisak, vércukor normális. laktodehidrogenaze (LDH): 780 E/l (N: 0-450 E/l), kreatinkináz (CK): 447,7 E/l (N: 24-195 E/l). Egyéb vizsgálatok: Szemfenék: j.o. normális, b.o. szuperonazálisan enyhén elmosódott. Cerebroszpinális likvor (CSL): tiszta, nagy nyomással ürül, fehérje- és sejtszaporulat nélkül, a mellkas radiológiai vizsgálata nem mutatott elváltozást. EKG: szinuszritmus, elülső baloldali szarblokk miatt balratolt QRS tengely, kamrai ES (paraszisztole?), diffúz repolarizációs zavarok, főként anterolaterálisan, melyek idült ischemiás cardiopátiára utalnak. Következtetés: a járványtani adatok, a klinikai vizsgálat, valamint a laboratóriumi vizsgálat leletei agyvelő- és gerincvelőérintettséggel járó trichimosis mellett szólnak. Az EKG elváltozások idült koronáropátiát valószínűsítene, melyre, feltételeesen rátevérdtek a parazitás fertőzés okozta elváltozások. Thiabendazol kezeléshben részesült 5 napon át, melyhez kortikoterápiát és vízajtókezelést társítottunk. kalciumkészítmények és B vitaminok mellett. A kezelés 3-ik napján tudata feltisztult. intrakranialis feszülésre panaszzkodott, kifejezett fejfájás nélkül, mely a következő napokban fokozatosan megszűnt. A 8-ik naptól kezdve vizezési panaszai is megszűntek. Ugyanakkor, ideggyögvászati szakkvizsgálattal enyhe baloldali hemiparézis tünetei láthatók, a csont-in reflexek kifejezettebbek, a pupillák szimmetrikusak, mindkét oldalon renyhebb fényreakció. EEG: delta-teta szubalfa monomorf alaritmus. jobboldalon kifejezettebb, mint baloldalon, hyperpnoe nem változtatja. A tünetek toxikus ödéma jelenlétére utalnak. A kezelés fő célására a hemiparézis fokozatosan elűnt. A kezelés 19-ik napján végzett neurológiai vizsgálat alkalmával nincsenek fizikális elváltozások, az EEG negatív, a beteg kisfokú fáradékonyásra panaszzkodik, vvt. süllyedési sebessége 6 mm/h, leukocitaszám normális, a vérkép normális minőségi eloszlású, LDH: 120 E/l, CK: 34 E/l.

Megbeszeles

A típusos tünetekben megnyilvánuló megbetegedés felismerése nem utkózik különösebb nehézségbe. Nemspezifikus neurológiai tünetek - fejfájás, esetenként apátia, zavartság, meningizmus - velejároi a szokványos, klasszikus kórképnck (4,5). Neurológiai góctünetek viszonylag ritkán jelentkeznek. Kiváltó oka az allergiás kapillaritisz miatti agyödéma és következményes agyi ischémia. Az allergiás kapillaritisz jelenlétét *Alvarez és Fourestie* (1,3) székciós anyagban végzett vizsgálatokkal támasztották alá. E megállapítás mellett szól ugyanakkor a kortikoterápia jótékony hatása is (1,3,5). Minél masszívabb a fertőzés, annál korábban jelentkeznek a tünetek, kevéssel a betegség kezdete után, más szervek érintettségére utaló tünetekkel együtt. Esztünkben feltételezhető, de nem bizonyítható, a miokardium aktuális lézioja.

A leírt EKG elváltozások időült ischemias cardiopátiára utalnak. *Fourestre* (3) véleménye szerint a nagyfokú hipereozinofília főként idegrendszeri és miokardiális érintettség eseteiben fordul elő.

Căruntu (2) véleménye szerint a késői szak tüneteinek kezelésére elegendő a kortikoterápia, ugyanis a piperazin származékok és a thiabendazol csak az intestinális szakban hatnak, később hatásuk minimalis vagy hatástalanok (2,4). A betegség második szakában a dietilcarbamazin (*Loxuran*) adása javallt, mert behatol a cisztába és elpusztítja a lárvát. Betegünk, kortikoterápia mellett, dietilcarbamazin hiányában, 5 napos thiabendazol kúrában részesült. Klinikai tünetei, a biológiai paraméterek, valamint az EEG-n észlelt elváltozások gyorsan javultak. Ápolása 19-dik napján otthonába távoztott.

Az irodalomban halálos kimenetelű neurológiai esetek is ismertek (1,3).

Irodalom

1. *Alvarez-Chacon R. és mtsai*: Trichinosis en el niño. Informe de 8 casos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1992, 49, 286-190;
2. *Căruntu Fl. A. és mtsai*: Considerații asupra unui caz de encefalită acută severă cu hemiplegie dreaptă regresivă trichinelozică. Viața Medicală, 1989, 36, 415-416;
3. *Fourestre V. és mtsai*: Neurotrichinosis. A cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. Brain. 1993, 116 (Pt3), 603-616;
4. *Nitulescu V., Gherman I.*: Parazitologie clinică, Ed. Medicală, București, 1986;
5. *Voiculescu M. Gh.*: Boli Infecțioase, vol. II, Ed. Medicală, București, 1990.

CONSIDERATIONS ABOUT A SEVERE CASE OF TRICHINOSIS INVOLVING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Paula Bakos, I. Gáspár

A severe case of trichinosis is presented, being associated with clinical symptoms of the central nervous system's damage: sensory changes, left hemiparesis, urinary incontinence.

The diagnosis was established under epidemiological, clinical and significant laboratory findings.

The evolution was favorable, with complete recovery, under antiparasitic treatment and therapy with corticoids.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. április 28.-án.

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

COMPOZITELE - ALTERNATIVĂ A OBTURAȚIILOR CU AMALGAM

Mariana Păcurar, Șt. Bacskay*

Disciplina de pedodontie-ortodontie

*Disciplina de odontologie și parodontologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Cerințele estetice actuale în stomatologie, presupun renunțarea la amalgam, care pe lângă controversatul efect toxic asupra organismului pacienților și personalului medical, are și reacții ecologice nocive și înlocuirea acestuia cu materiale fizionomice.

Inlay-urile realizate din porțelan, pe lângă proprietățile estetice deosebite, sunt foarte apreciate și pentru rezistența bună la abraziune și în mediul bucal, prezentând un coeficient de dilatare cu al smalțului, ceea ce asigură satisfacerea celor mai pretentioase dorințe ale pacienților. În tehnologia de prelucrare dificilă și prețul de cost ridicat a determinat noi cercetări pentru găsirea unui material ideal folosit la obturația și refacerea coronară a dinților posteriori.

Calitățile pe care trebuie să le îndeplinească un astfel de material sunt:

- prelucrare ușoară;
- adeziune bună la smalț și dentină;
- efect fizionomic;
- efect cariostatic;
- coeficient de contracție scăzut;
- costul și durata în timp similare cu amalgamele.

Material și metodă

Am ales un material compozit de tip posterior: Helio Molar, cu ajutorul căruia am realizat inlay-uri pe molari prin două metode: metoda directă, în cavitatea bucală și metoda indirectă cu ajutorul laboratorului de tehnică dentară.

În metoda directă am folosit tehnica adezivă ce presupune parcurgerea următorilor timpi:

- escavarea selectivă a cariei dentinare;
 - prepararea convexă a marginilor smalțului;
 - realizarea unor pereți dentinari scurți și dreți;
 - legătura materialului cu smalțul și dentina se obține prin polimerizarea stratificată "increment tehnic";
 - contracția primară din timpul polimerizării e atenuată cu ajutorul adezivilor ce sunt substanțe bifile conținute în material.
- Acțiunea acestor adezivi bivalenți constă în:
- îndepărtează smear-layer-ul;
 - penetrează spre dentina intertubulară realizând canalicule retentive;
 - descoperă rețeaua colagenică;
 - creează structuri ionice (ioni de hidrogen în substanța organică și ioni de calciu și fosfat în apatită);
 - pregătesc dentina pentru a primi materialul de obturație, prin îmbogățirea suprafeței dentinare cu grupări metacrilice.

Metoda indirectă de realizare a inlay-ului cuprinde următorii timpi:

- se ia amprenta, după prepararea cavității și se toarnă cu un silicon tare;
- modelul se secționează în laborator, astfel încât marginile gingivale să poată fi modelate corect;
- se face o probă în cavitatea bucală, cu mențiunea că unghiurile anterioare de întâlnire se rotunjesc;
- cavitățile profunde se căptușesc cu materiale pe bază de hidroxid de calciu;
- pereții cavității se lustruiesc cu un diamant fin pentru o bună închidere marginală;
- inlay-ul se fixează cu un material fotopolimerizabil, iar surplusul se îndepărtează cu freze á finir.

ACTIVITĂȚI STOMATOLOGICE	AMALGAME	IN LOC DE AMALGAM	ALTERNATIVA AMALGAMELOR			
	Resin-glass-3	Compoener	Compoziti	Porcelan	Metale-ceramice	Metale (bar)
1. Sigilare						
2. Sigilare Margiei						
3. Obt. adezive în cavit. cl. III, IV						
4. Obt. adezive în cavit. cl. V						
5. Obt. adezive în cavit. cl. I, II						
6. Obt. convenționale cl. V						
7. Obt. convenționale cl. I, II						
8. Inlay						
9. Overlay						
10. Carcase parțiale						
11. Puzi						

Fig.nr. 1: Indicațiile diferitelor tipuri de materiale utilizate în stomatologie

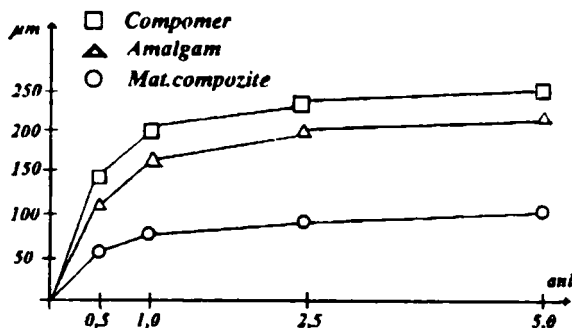


Fig.nr. 2: Variația abraziunii în timp

Rezultate, discuții

Privind comparativ cele două metode, se poate aprecia că metoda directă este mai rapidă, însă metoda indirectă este mai sigură, deoarece elimină o parte din deficiențele compozitelor: închiderea marginală deficitară, modelarea necorespunzătoare a feței ocluzale.

De curând a apărut un nou material COMPOMETRUL, ca o alternativă a amalgamului pe dinții posteriori, care este o combinație reușită dintre cimenturile glass ionomer și materialele compozite. La compomer, priza este asigurată printr-un adeziv care compensează contracția inițială, iar ionii de fluor eliberați de ionomer asigură un efect carioprofilactic și o închidere marginală bună printr-o expansiune secundară.

Concluzii

1. În viitor, compozitele vor ocupa o pondere tot mai mare în actele terapeutice de refacere a dinților posteriori, așa cum rezultă și din fig.nr. 1 (după Lutz și Krejci).

2. O posibilă alternativă o reprezintă compomerii, deși gradul de abraziune în timp e mai mare decât la compozite, însă efectul carioprofilactic va impune compomerii în stomatologia infantilă (fig.nr. 2).

3. Fără a avea pretenția unei experiențe de durată, putem afirma că inlay-urile realizate prin metoda indirectă prezintă o serie de avantaje, față de cele realizate prin metoda directă, singurul inconvenient fiind o realizare mai laborioasă cu o durată de timp mai mare.

Bibliografie

1. Bratu D., Mikulik L., Munteanu D.: Tehnici adezive în stomatologie Editura Facla, Timișoara, 1982, 136-138;

2. *Craig R.G.*: Selected Properties of Dental Composites. *J.Dent. Res* May 1990, 58, 154-160;

3. *Grützner A.E.*: A Prisma APH mint az amalgamtömések alternatív lehetősége. *Magyar Fogorvos* (1989), 3, 18-19.

COMPOSITES - AN ALTERNATIVE FOR AMALGAM OBTURATIONS

Mariana Păcurar, Șt. Bocskay

Answering the patients' current requests for esthetical obturations in the molars, too, many companies produce a large variety of composites suitable for the posterior teeth (e.g. Heliomolar, produced by Vivadent).

However, these composites present some defects, as it follows:

- colour instability;
- little resistance to abrasion;
- bad marginal connection because of the contraction.

This is the background on which a new composite appears: the compomer, which is a fact a mixture of glass ionomer cements and resin composites.

The compomer's polymerization is assured by an autopolymerising adhesive which compensates the initial retraction of the obturation material and the freed flourides contribute to the cariopreventive action.

The authors present the two alternatives of composite usage on the posterior teeth: the direct one in the oral cavity and the indirect one by creating in-lay in the laboratory, showing the advantages and the limits of physiognomical obturations in the posterior teeth.

Sosit la redacție: 17.11.1995

PROBLEME DE FARMACIE

STUDIUL CROMATOGRAFIC PE STRAT SUBȚIRE ȘI SPECTROFOTOMETRIC AL EXTRACTELOR DE RĂDĂCINI ȘI FRUNZE ALE SPECIILOR DE STACHYS

Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foris, C. Csedő*

Disciplina de chimie analitică

*Disciplina de farmacognozie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Speciile *Stachys* au fost utilizate încă din antichitate, de vechii greci, egipteni și în Roma Antică.

Plantele sunt utilizate ca atare, ca ceai și ca distilat.

În Franța și în Mexic este oficială ca *Herba betonica*.

În țara noastră este utilizată în medicina populară sub diferite denumiri ca: vindecuța, buruiana de tăietură, iarba bubii, iarbă de rană, iarba tâlharului etc.

În prezenta lucrare sunt prezentate câteva rezultate practice privind conținutul în flavone și polifenoli de tip acid cafeic al speciilor de *Stachys*, și anume *Stachys lanata*, *Stachys officinalis*, *Stachys grandiflora* și *Stachys germanica*.

Plantele au fost recolate din grădina de plante medicinale din Târgu-Mureș.

Material și metodă

Ca material de studiu s-au folosit rădăcinile și frunzele speciilor de *Stachys* enumerate mai sus. Recoltarea plantelor a fost făcută spre sfârșitul perioadei de vegetație pentru rădăcini și diferite perioade ale anului pentru frunze.

Extragerea principiilor active s-a făcut conform F.R.X. (5).

Cromatogramele pe strat subțire s-au obținut pe plăci silicagel 60F-254 Merck, dezvoltantul utilizat fiind CHCl_3 : CH_3COOH 98%: H_2O în proporție de 50:42:8.

Probele au fost aplicate cu micropipete.

Substanțele etalon folosite au fost acidul cafeic, hiperozida, scopoletina, pirogarolul.

Determinarea cantitativă a o-dihidroxifenolilor s-a realizat prin spectrofotometrie în vizibil, folosind ca etalon acidul cafeic cu reactivul Arnou (4) la $\lambda = 500$ nm, și în UV la $\lambda = 290$ nm.

Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a realizat prin spectrofotometrie în vizibil, cu AlCl_3 în prezență de acetat de sodiu, la $\lambda = 430$ nm.

Spectrele au fost înregistrate cu un Specord UV-Vis.

Rezultate și discuții

Separările cromatografice (fig.nr.1 și 2) indică prezența unui număr mare de componenți, atât pe cromatogramele identificate în vizibil cât și în UV, mai ales în cadrul speciei *Stachys lanata* (10) și *Stachys germanica* (8).

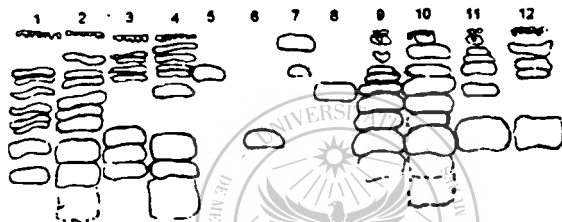


Fig.nr. 1: Cromatogramele extractelor alcoolice, identificare cu FeCl_3 , soluție metanolică 1-2%. 1. *S. lanata* frunză; 2. *S. lanata* rădăcină; 3. *S. officinalis* frunză; 4. *S. officinalis* rădăcină; 5. Acid cafeic; 6. Hiperozida; 7. Scopoletin; 8. Pirogaroi; 9. *S. germanica* frunză; 10. *S. germanica* rădăcină; 11. *S. grandiflora* frunză; 12. *S. grandiflora* rădăcină.

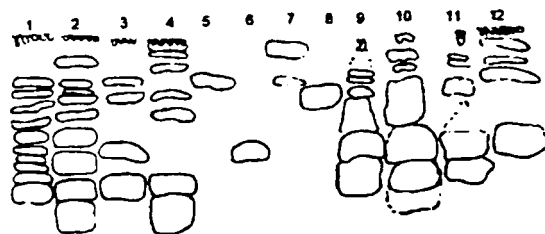


Fig.nr. 2: Cromatogramele extractelor alcoolice, identificare în UV $\lambda = 365$ nm. 1. *S. lanata* frunză; 2. *S. lanata* rădăcină; 3. *S. officinalis* frunză; 4. *S. officinalis* rădăcină; 5. Acid cafeic; 6. Hiperozida; 7. Scopoletin; 8. Pirogarol; 9. *S. germanica* frunză; 10. *S. germanica* rădăcină; 11. *S. grandiflora* frunză; 12. *S. grandiflora* rădăcină.

Ca substanțe de referință s-au folosit: acidul cafeic ($R_f = 0.80$), hiperozida (0.48), scopoletina (0.92), pirogarol (0.73). După R_f culoarea spoturilor și fluorescență s-a identificat prezența acidului cafeic (polifenoli de tip acid cafeic) în rădăcinile de *S.lanata* și *S.grandiflora*, iar hiperozida la toate speciile studiate.

Stabilirea conținutului în polifenoli precum și în flavonoide s-a realizat prin metoda spectrofotometrică în vizibil și UV. Curbele de absorbție înregistrate la $\lambda = 500$ nm pentru acidul cafeic sunt redată în fig nr.3.

Din extincțiile obținute s-a construit curba de etalonare $E = f(c)$. Prin calcule de corelație s-a stabilit ecuația liniei de regresie:

$$c_{mg/ml} = 0.464 E - 0.0328 \quad (1)$$

$$n = 8 \quad r = 0.996 \quad S_0 = 0.0097$$

în care c reprezintă numărul de miligrame de acid cafeic în volumul probei măsurate, iar E extincția.

Din datele experimentale rezultă că legea Lambert-Beer se respectă în intervalul de concentrații 0.075-0.4 mg/ml. Efectuând dozarea o-dihidroxifenolilor din extractele obținute prin aceeași metodă se obțin curbele de absorbție redată în fig.nr.4.

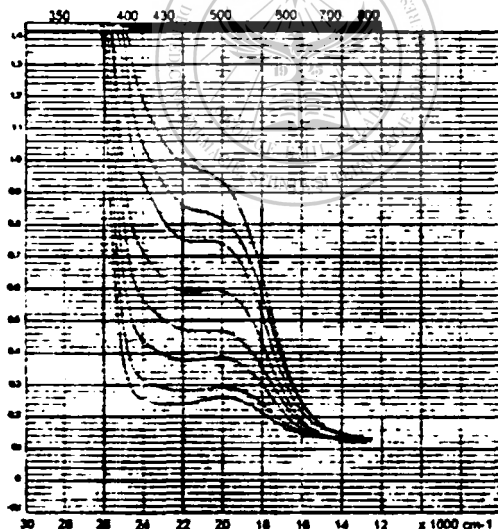


Fig.nr.3: Curbele de absorbție ale acidului cafeic între 0.10 și 0.45 mg/ml.

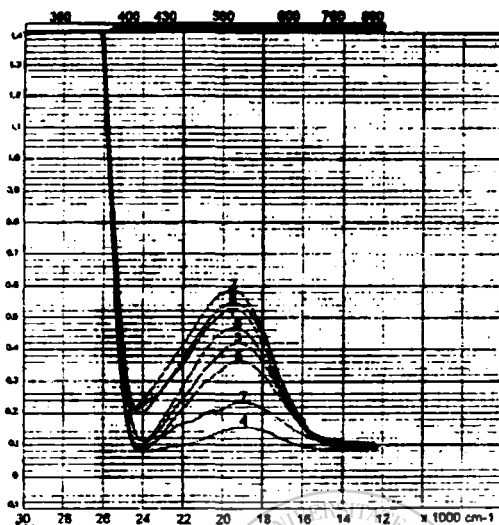


Fig.nr.4: Curbele de absorbție ale polifenolilor de tip acid cafeic din speciile de *Stachis* (pentru repere, vezi tabelul nr.1).

Extincțiile citite pe curbe, introduse în ecuația (1) permit calcularea directă a concentrațiilor de polifenoli din probele analizate. Aplicând corecțiile de diluție se poate exprima conținutul procentual în o-dihidroxifenoli; valorile obținute sunt redată în tabelul nr.1.

Conținutul cel mai mare în o-dihidroxifenoli s-a înregistrat la *S. lanata*.

Dozarea spectrofotometrică în UV a o-dihidroxifenolilor de tip acid cafeic se poate realiza prin fotometrarea soluțiilor alcoolice la $\lambda = 290$ nm.

Curba etalon pentru acidul cafeic este redată în fig.nr.5, ecuația dreptei de regresie având expresia:

$$C_{mg/ml} = 0.254 E - 0.0156 \quad (2)$$

$$n = 6 \quad r = 0.970 \quad S_0 = 0.0309$$

indică o bună corelație între concentrație și extincție pe domeniul de concentrații 0.05-0.4 mg/ml

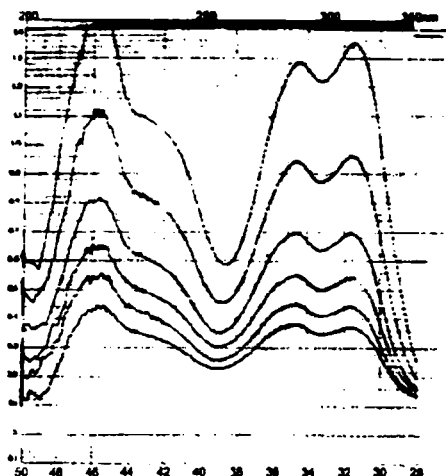


Fig.nr.5: Curbele de absorbție în UV ale acidului cafeic între 0.10 și 0.35 mg/ml.

Curbele de absorbție pentru extractele alcoolice din frunzele și rădăcinile speciilor studiate sunt redată în fig.nr.6.

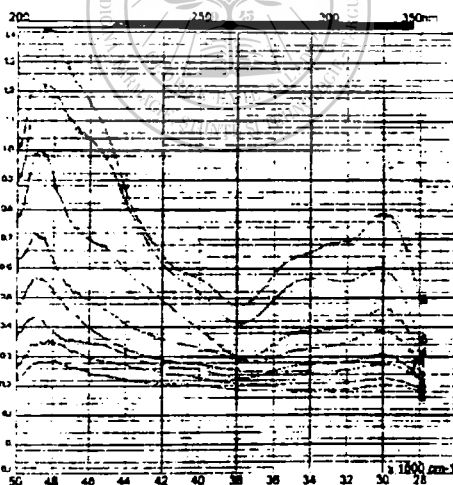


Fig.nr.6: Curbele de absorbție în UV ale extractelor alcoolice ale speciilor de Stachys (pentru repere vezi tabelul nr.1).

Conținutul procentual în polifenoli (tabelul nr.1) indică valori diferite de cele obținute prin spectrofotometria în vizibil, conținutul cel mai mare fiind în rădăcinile de *S. grandiflora* (4.13%), *S. germanica* (4.60%).

Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a realizat în vizibil cu $AlCl_3$ în prezență de acetat de sodiu (1, 3, 5). Ca substanță etalon s-a folosit rutozidul. Curba de absorbție pentru rutozid este redată în fig.nr.7, iar pentru extractele alcoolice din speciile studiate este redată în fig.nr.8.

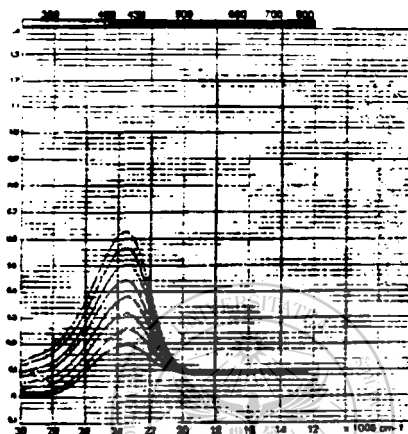


Fig.nr.7: Curbele de absorbție ale rutozidului între 0.10 și 0.45 mg/ml.

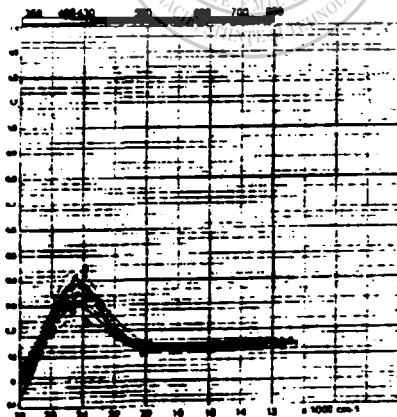


Fig.nr.8 Curbele de absorbție ale flavonoidelor din speciile de *Stachys* (pentru repere vezi tabelul nr.1).

$$C_{mg/ml} = 0.833 E - 0.0660 \quad (3)$$

$$n = 8$$

$$r = 1.000$$

$$S_0 = 0.0096$$

Indică o dependență lineară între concentrație și extincție, legea Lambert-Beer fiind respectată. Fotometrarea s-a făcut la $\lambda = 430$ nm, față de o probă oarbă.

Conținutul de flavonoide este prezentat în tabelul nr.1. Cel mai mare conținut de flavonoide al speciilor studiate îl prezintă *S.lanata* și *S.officinalis* (3.34%), *S.grandiflora* frunze (3.23%), *S.germanica* rădăcini 3.76%).

Tabelul nr.1

Conținutul în o-dihidroxifenoli și flavonoide al extractelor

Specia	o-dihidroxifenoli Flavone			
	Spectrofotometrie	Vis	UV	Vis
1. <i>S.lanata</i>	frunze	3.30	2.50	3.03
2. <i>S.lanata</i>	rădăcini	3.00	1.60	3.13
3. <i>S.officinalis</i>	frunze	2.00	1.30	1.67
4. <i>S.officinalis</i>	rădăcini	0.94	3.40	3.34
5. <i>S.grandiflora</i>	frunze	2.10	1.10	3.24
6. <i>S.grandiflora</i>	rădăcini	2.30	4.13	2.40
7. <i>S.germanica</i>	frunze	0.93	1.97	2.40
8. <i>S.germanica</i>	rădăcini	2.70	4.60	3.76

Concluzii

Din studiul cromatografic și spectrofotometric al extractelor celor patru specii de *Stachys* se desprind următoarele:

1. Cromatografia pe strat subțire a indicat prezența unui număr mare de fracțiuni în fiecare specie. Cele mai multe fracțiuni s-au evidențiat în specia *S.lanata*.

2. Din fracțiunile separate s-au indicat cu certitudine polifenoli de tip acid cafeic și flavonoide de tip hiperosid.

3. Compoziția în polifenoli de tip acid cafeic și hiperosid este asemănătoare pentru toate speciile studiate.

4. Metoda spectrofotometrică în vizibil și UV pentru determinarea o-dihidroxifenolilor este adecvată și reproductibilă, permitând o evaluare cantitativă a conținutului în acești derivați din speciile analizate.

5. Dozarea spectrofotometrică în vizibil a extractelor alcoolice indică o deplasare a maximumului de absorbție de la 500 la 520 nm, presupunând o diferență de structură a compusului optic activ.

6. Determinarea spectrofotometrică a flavonoidelor s-a dovedit de asemenea reproductibilă, conținutul în flavonoide fiind între 1.67-3.76%.

7. Din punct de vedere fitochimic lucrarea contribuie la o mai bună evaluare a speciilor analizate.

8. Relațiile teoretice dintre concentrațiile în mg/ml și extincție redată de formulele (1), (2), (3) pot fi utilizate în calculul concentrației în alcoolii o-dihidroxifenolici și în flavonoide, dacă sunt respectate condițiile impuse de metodă (2).

Bibliografie

1. Ciulei I., Grigorescu E.M., Ursula Stănescu: *Plante medicinale. Fitochimie și fitoterapie*, vol I, Editura Medicală, București, 1993, 406;

2. Dușa Silvia, Cornea Olga, Eșeanu Sigrîd: Cercetări fitochimice ale speciei *Stachys lanata*. Analiza spectrofotometrică a acidului cafeic și a derivaților săi, Simpozionul de fitoterapie Tg.-Mureș, 27-28 ianuarie 1994, vol.rez. 32;

3. Lamaison J.L., Petitjean-Freyet C., Carnat A.: Teneur en principaux flavonoides des parties aériennes de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. subsp. *ulmaria* et subsp. *denudata* (J. and C.Presl) Hayek. *Pharm. Acta Helv.* (1992), 67, 218-222;

4. Nichiforescu E.A., Cucu I.: Sur la dosage des o-dihydroxyphenols de type acide caféique présents dans les feuilles d'Artichaut (*Cynara Scolymus* L.) *Ann. Pharm. Franc* 1965, 23, 419;

5. ***Farmacopeea Română, Ediția X, 1063.

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY AND SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF ROOT AND FOLIAGE EXTRACTS OF STACHYS

Silvia Dușa, Olga Stana, Isabella Foriș, C. Csedő

The paper presents the experimental results obtained in the TLC analysis of alcoholic extracts from the roots and the foliage of four *Stachys* species: *S. lanata*, *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. germanica*.

The o-dihydroxy-phenol and flavonoid content is determined by visible and UV spectrophotometry. The greatest content is presented by *S. lanata*.

The research continues for obtaining more efficient separation and assaying methods.

Sosit la redacție: 2.06.1995

TRANSPORTFOLYAMATOK IN VITRO VIZSGÁLATA. I. FELSZÍVÓDÁS MODELLEZÉSE HÁROMFÁZISÚ FOLYADÉKHÍD RENDSZERBEN

Kincses Ajtay Mária*, Ferencz L. **, Balázs J.*, Ilie Adriana

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

*Toxicológia Tanszék, ** Gyógyszeripar Tanszék

Extravaszkuláris gyógyszerbevitel esetén az oldott hatóanyag felszívódása az első lépés az ADME rendszerben összefoglalt farmakokinetikai folyamatok sorában. A felszívódás membrántranszport révén, azaz adott fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező biológiai membránon történő áthaladás (penetráció) eredményeként valósul meg.

Gyógyszerformulálási szempontból hasznos információt jelent a feldolgozandó farmakon in vitro transzportkinetikai sajátosságának ismerete. Ezek az eredmények in vivo kísérletekkel jól korrelálhatók.

A felszívódóképesség megítélése in vitro a megoszlási tulajdonságok vizsgálata alapján történhet különböző modelltipusokban. Ismeretesek a statikus modellek, melyek a farmakon víz és szerves fázis között kialakuló megoszlási hányadosának mérésén alapulnak, valamint a kinetikus transzportmodellek, melyek az abszorpciót két vizes fázis közé iktatott membrán segítségével vizsgálják. Membránként szolgálhatnak apoláris, vízzel nem elegyedő oldószerek (folyadékhíd modell), mesterségesen előállított impregnált lipid membránok, illetve természetes membránok (pl. izolált vékonybél) (1, 2, 3, 4).

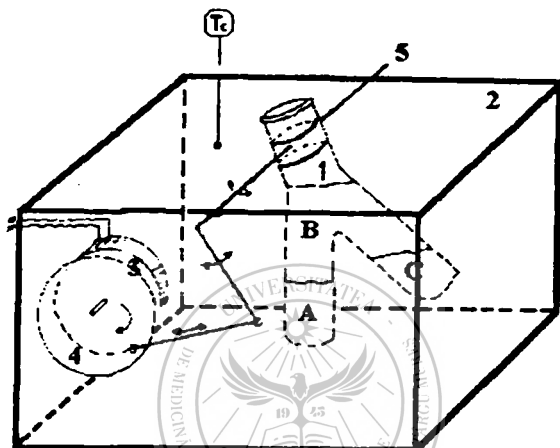
Membrántranszport vizsgálata céljából a Doluisio és Swintosky (1) által javasolt három folyadékteres folyadékhíd modell elvén alapuló módszert dolgoztuk ki, mely jól reprodukálható eredményei következtében mindeztidáig a leggyakrabban használt és leginkább elismert megoldás a szakirodalomban (5).

Kísérleteinkben a szalicilsav és származékainak (nátriumszalicilát, szalicilamid, acetilszalicilsav) transzportját vizsgáltuk megfelelő lipid barnereken keresztül, az erre a célra megtervezett és megépített három folyadékteres modellkészülékben.

A módszer leírása

A felszívódási folyamat in vitro szimulálására alkalmazott megoszláson alapuló készülékek a nem ionos, passzív diffúzió elvét követik, mely szerint az átmenet a külső szakaszból (A rekesz) a belsőbe (C rekesz) egy lipid membrán (B rekesz) legyórást teszi szűkessé. A folyadékhíd modellekben, a lipid membránt vízzel nem elegyedő oldószér képvíseli.

A készülék központi része egy speciális fordított Y alakú üvegedény, melynek két szárából kiképzett A és C rekeszek gyomor- illetve plazmafolyadéknek megfelelő pH-jú, 25-25 ml térfogatú puffer oldatot tartalmaznak. A két vizes fázist 45 ml szerves oldószerezrel felülrétegezzük, mely folytonos membránként szolgál (B rekesz). A tengelyre felfüggesztett edényt egy motor segítségével percnként 10 billenő-bólogató mozgással rázogatójuk. A rendszer 37°C-on termosztatált (1. ábra).



1. ábra: Három fázisú folyadék-hid modell.

1= Y alakú edény; 2= termosztatált vízfürdő; 3= motor; 4= mozgatókar,
5= forgástengely; T_c = hőmérő; A,B,C= rekeszek

A vizes fázisok megfelelő pH-ját tompító oldatok segítségével biztosítottuk. Az 1,4 pH-jú tampon oldat 52,6 ml 0,2 M-os KCl oldat és 47,4 ml 0,2 M-os sósav oldat keveréke (A rekesz). A 7,4 pH-jú tompító oldat összetétele: 2,28 g NaH_2PO_4 és 4,16 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1 liter deszillált vízben feloldva (C rekesz).

Folyadék membránként (B rekesz) szénhidrogéneket (benzol, n-hexán, n-heptán, ciklohexán) vagy alkoholt (n-oktanol) használtunk.

A farmakonokat az A rekeszbe juttattuk. Erre a célra $7 \cdot 10^{-3}$ mólos alapoldatokat alkalmaztunk.

A transzport folyamatot a hatóanyag bevitelétől számított 180 perces időintervallumban követtük; a vizsgálati mintákat 30' percnként vettük ki az A és C rekeszekből. A B rekeszben a koncentrációt a megfelelő értékek kivonásával számítottuk ki.

A próbák hatóanyagtartalmát spektrofotometriásan mértük, U.V. tartományban 229 nm, ill. 300 nm-nél, Spektronom 195 D készülékben, 1 cm-es kvarc küvétában.

A kalibrációs görbék egyenleteit az 1. táblázatban adtuk meg.

1. táblázat

Anyag	Egyenlet	r	n
Szalicilsav	$C = 41,494 E$	0,999999	4
Natrium szalicilát pH = 1,4	$C = 51,949 E + 0,728$	0,999960	4
Szalicilamid pH = 1,4	$C = 44,501 E - 0,356$	0,999998	4
Acetilszalicilsav pH = 1,4	$C = 25,383 E + 2,011$	0,999700	4

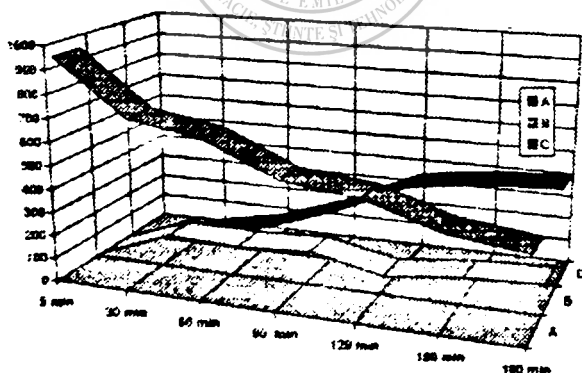
r = korrelációs együttható

n = mérések száma

Eredmények, értékelés

A szalicilsav időbeni koncentráció változását különböző folyadék membránokat alkalmazva a 2. táblázatban tüntettük fel. Vizsgáltuk a farmakonok kémiai szerkezete és a transzportfolyamatok összefüggését. E célból a szalicilsav származékainak átvitelét követtük, lipid-barrierként benzolt alkalmazva. A mérések eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Szemléltetésképpen grafikusán ábrázoltuk a szalicilsav transzportját az A, B, C rekeszekben (membrán: benzol, $t = 37^{\circ}\text{C}$). (2. abra).



2. ábra: A három fázis koncentrációváltozása (µg/l-ben) szalicilsavra benzol-membrán esetében 37°C -on

2. táblázat: Szalicilsav transzportja folyadékhíd modellben

Idő perc	n-hexán		n-heptán		ciklohexán		n-oktanol	
	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml
0	936,10	-	926,16	-	920,51	-	888,90	-
30	779,25	21,10	826,56	17,55	842,74	9,75	224,50	9,17
60	736,93	79,64	768,05	98,34	782,99	53,52	134,44	43,56
90	680,90	144,40	755,60	121,90	719,50	65,97	79,67	54,64
120	663,49	211,62	719,50	189,90	670,95	88,38	56,01	87,18
150	656,02	220,30	665,97	218,37	641,08	110,78	151,86	245,23
180	622,41	270,12	583,82	239,00	588,80	145,64	173,03	160,58

Folyadékmembránok: n-hexán, n-heptán, ciklohexán, n-oktanol; Hőmérséklet: 37°C; Rekeszek: A, C

3. táblázat: Szalicilsav és származékainak transzportja folyadékhíd modellben

Idő perc	Szalicilsav		Nátriumszalicilát		Szalicilamid		Acetil-szalicilsav	
	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml	A µg/ml	C µg/ml
0	944,88	-	1109,1	-	787,66	-	1205,02	-
30	713,28	23,03	659,25	126,25	476,60	19,62	938,50	103,73
60	662,24	92,11	500,29	216,65	374,48	49,39	796,86	190,54
90	521,63	202,90	462,88	356,91	328,42	93,45	639,99	306,29
120	487,97	351,40	370,93	455,09	300,38	121,48	557,75	348,95
150	383,40	393,36	296,13	545,48	278,03	169,55	553,18	394,62
180	343,58	408,30	247,83	676,39	276,00	190,91	432,87	463,92

Folyadékmembrán: benzol; Hőmérséklet: 37°C; Rekeszek: A, C

A farmakontranszportot a folyadékfázis modellben a következő folyamat írja le:



A szalicilsav behatolása az A rekeszből a B rekeszbe oldószertipustól függően változik, ugyanígy különböző sebességgel történik a B rekeszből a C rekeszbe való kilépés is. A szénhidrogén csoportba tartozó 4 oldószer esetében, az első folyamat (A→B) sebessége a következő sorrendben csökken:

benzol > ciklohexán > n-heptán > n-hexán

Az n-oktanol a membrántranszport szempontjából eltérő viselkedést mutat, mivel itt a farmakon penetrációja az első rekeszből a másodikba (A→B) az előzőekben tárgyalt oldószerekhez képest lényegesen gyorsabban megy végbe. A három órás mérési időtartam végére az n-oktanol-membránt tartalmazó rendszerben a szalicilsav kezdeti mennyiségének több mint 80%-a hagyta el az A kompartmentet, míg benzol esetében a farmakon 65%-a; a hexánnál mindössze 33%-a diffundált ki.

Ezzel szemben a második folyamat (B→C) az n-oktanol/víz rendszerben a lelassabb. A kilépés sebességének sorrendje:

n-oktanol < benzol < hexán

Mindez azzal magyarázható, hogy a szalicilsav oldékonysága a membránként alkalmazott n-oktanolban lényegesen nagyobb, mint a többi vizsgált oldószerben és a létrejövő hidrogénhid kötések viszonylag nagy energiája miatt a farmakon a B kompartmentben átmenetileg felhalmozódik. Ebben a rendszerben a gyógyszer felszívódásának teljes (brutto) folyamata lelassul.

Az eredmények értékelésénél figyelemmel kell lennünk arra is, hogy a barrierként szolgáló szerves fázis, viszonylag nagy réteg vastagsága miatt, saját, a szervezetben nem létező szakaszként hathat.

A különböző szalicilsav származékok transzportfolyamatainak vizsgálta során a kémiai szerkezet függvényében, ugyanazon membrán (benzol) alkalmazása esetén, jelentős eltéréseket nem észleltünk.

Irodalom

1. Rácz I.: Gyógyszerformulálás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984;
2. Rácz I., Maron Sylvia: Orális alkalmazású gyógyszerek tervezésének biofarmáciai alapjai. Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, 1991, 66-70
3. Minker I.: Basic Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. Institut of Pharmacodynamics of A. Szent-Györgyi Medical University, Szeged, 1992;
4. Szász Gy., Takácsné Novák Krisztina: A lipofilitás és a protonáltság szerepe a gyógyszertervezésben, SOTE, Budapest, 1990, 127-129;
5. Rácz I. és mtsai: A gyógyszer technológia kémiai, biofarmáciai és farmakokinetikai ellenőrző vizsgálatai. SOTE, Budapest, 1994.

IN VITRO STUDY OF TRANSPORT PROCESSES. I. THE STUDY OF ABSORPTION IN THREE-PHASE "LIQUID-BRIDGE" SYSTEM

Maria Kincses Ajtay, L. Ferencz, J. Balázs, Adriana Ilie

In studying the "in vitro" transport mechanisms we have used Swintosky's three-phase system. The central part of the model is a specific inversed Y-shaped tube. In one side of Y-tube we introduced artificial gastric juice, pH=2 (compartment A), in the other side the artificial plasma fluid pH=7,4 (compartment C). The two aqueous phases were closed by organic, apolar solvents (compartment B), which serve as continuous lipid membranes. As a membrane we have used the following apolar solvents: n-octanol, benzene, cyclohexan, n-hexane, n-heptane. The whole system was fixed on a shaking machine at a constant temperature of 37°C.

In this system we followed the transport and diffusion processes of salicylic acid and some derivatives from compartment A to compartment C. The results showed that the studied solvents serve as an adequate "in vitro" model for studying transport processes through the biological membrane and there is also a good correlation with the results of the experiments performed in vivo.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. november 1.-én.



TRANSPORTFOLYAMATOK IN VITRO VIZSGÁLATA. II. ÁTVITELI SEBESSÉGI ÁLLANDÓK MEGHATÁROZÁSA HÁROMFÁZISÚ FOLYADÉKHÍD MODELLBEN

Ferencz L. *, Kincses Ajtay Mária **, Dudutz Gyöngyi *, Ilie Adriana

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

*Gyógyszeripar Tanszék, **Toxicológia Tanszék

A gyógyszerkutatásban alkalmazott módszerek sajátos jellege, a viszonylag kevés elvégezhető kísérlet, amelyek gyakran véletlen hibákkal terhelték, valamint a szerkezet-hatás korrelációk fontossága, az adatok igényes matematikai-informatikai feldolgozását követi meg.

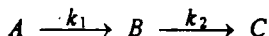
Ezért a fizikai modelleket matematikai modellekkel szükséges kiegészíteni, melyek a vizsgált jelenséget többé-kevésbé átfogó összefüggésekkel reprodukálják és lehetővé teszik optimális következtetések levonását rövid időn belül, kevés anyagi ráfordítással.

Ilyen értelemben a transportfolyamatok in vitro vizsgálata alkalmazott háromfázisú folyadékhíd modell átviteli sebességi állandóinak

számítása, illetve a szállítási sebesség és a megoszlatási együtthatók közötti matematikai összefüggések felállítása elsődleges fontosságú lehet a gyógyszercek szervezeten belüli transzportfolyamatainak megértésében.

Módszer

A dolgozat első részében taglalt körülmények között a *transzportfolyamatok* irreverzibilisnek tekinthetők és a jelenséget két egymás után következő elsőrendű folyamattal írhatjuk le:



A vizsgált anyag koncentrációváltozására a három fázisban a következő differenciálegyenletek érvényesek [1]:

$$V_A \cdot \frac{dA}{dt} = -V_A \cdot k_1 \cdot A \quad (1).$$

$$V_B \cdot \frac{dB}{dt} = +V_A \cdot k_1 \cdot A - V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (2).$$

$$V_C \cdot \frac{dC}{dt} = +V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (3).$$

ahol V_A, V_B, V_C a három fázis térfogatát, A, B, C a koncentrációt az illető fázisban, k_1 és k_2 pedig a (direkt) transzportfolyamatok átviteli sebességi állandóit jelöli.

Az (1) egyenlet egy egyszerű, elsőrendű folyamat sebességi egyenlete, amely integrálva a következő alakú lesz:

$$A = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad (4).$$

Ezzel a (2). egyenlet a következő összefüggésbe megy át:

$$\frac{dB}{dt} = \frac{V_A}{V_B} \cdot k_1 \cdot A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} - k_2 \cdot B \quad (5).$$

Tudva azt, hogy a B fázisban a koncentráció maximális értéket vesz fel a

$$t_{\max} = \frac{1}{k_2 - k_1} \cdot \ln \frac{k_2}{k_1} \quad (6).$$

pontban. [2], a (4). és a (6). egyenletből a k_1 és a k_2 értékei kiszámíthatók, elkerülve ezáltal a (2). és (3). összefüggések bonyolult integrált alakjainak használatát

A k_1 átviteli állandó közvetlenül adódik, ha az A koncentráció és az idő között exponenciális függvénykapcsolatot számítunk a legkisebb négyzetek módszerével [3]. A preexponenciális tag ez esetben az A fázis kezdeti koncentrációját jelöli

A B fázisban (membránban) mért koncentrációt a kísérlet kezdetétől eltelt idővel (t) korrelálva, egy parabola egyenletéhez jutunk,

$$B = a + b \cdot t + c \cdot t^2 \quad (7).$$

amelynek a $t_{\max}$ pontban szélsőértéke (maximuma) van. A $t_{\max}$ a fenti egyenlet deriváltjából könnyen kiszámítható.

A k_1 és a $t_{\max}$ értékeket a (6). egyenletbe helyettesítve, egy

$$\ln(a' \cdot k_2) + b' \cdot k_2 + c' = 0 \quad (8).$$

alakú *transzcendens egyenletet* kapunk, amely numerikusan megoldható és két valós gyöke van. k_2 és $-k_1$.

Eredmények és értékelésük

A számítások eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. $\alpha = 0,05$ -ös konfidenciaszintre a regressziós egyenletek korrelációs együtthatóinak értéke minden esetben 0,92-nél jobb volt.

1. táblázat

Származék	Membrán	Hőmérséklet	$k_1 \cdot 10^3$	$t_{\max}$	$k_2 \cdot 10^3$
		°C	min ⁻¹	min	min ⁻¹
Szalícilsav	benzol	20	4,40	92,3	21,66
Szalícilsav	benzol	37	5,45	68,5	30,64
Szalícilsav	n-hexán	20	2,01	92,9	31,65
Szalícilsav	n-hexán	37	1,99	86,5	35,18
Szalícilsav	n-heptán	37	1,95	60,5	58,11
Szalícilsav	1-oktanol	37	22,00	85,2	5,30
Szalícilsav	ciklohexán	37	2,43	202,0	8,79
Szalicilamid	benzol	37	5,37	115,1	13,17
Acetil-szalícilsav	benzol	37	5,40	115,8	12,95

A továbbiakban matematikai összefüggést keresünk a k_1 átviteli állandó és a membrán π hidrofób állandója között, szalicilsav esetében, a Hansch - féle modell analógiájára [4]. A legkisebb négyzetek módszerével (számítógép segítségével) számolt összefüggés benzolra, n-hexánra, n-heptánra és ciklohexánra a következő alakú:

$$k_1 (\pi^{-1}) = 0,016 + 0,284 \cdot \pi - 0,068 \cdot \pi^2 \quad (9).$$

$$R = 0,951 \\ n = 4$$

$$R^2 = 0,904 \\ \alpha = 0,05$$

ahol R a többszörös korrelációs állandó, R^2 pedig a meghatározási állandó [3].

Ez utóbbi számszerű értékéből arra következtethetünk, hogy az említett oldószerek esetében a hidrofób kölcsönhatásoknak a membránon való áthaladásban fontos szerepük van, míg a szterikus és elektronos effektusok súlyaránya a (limitív) $A \rightarrow B$ átvitel esetében csupán 9,6%.

Ha a fenti egyenlet számításánál az oktanol adatait is figyelembe vesszük, a korreláció sokkal rosszabb lesz:

$$k_1 (\pi^{-1}) = -0,404 + 0,973 \cdot \pi - 0,207 \cdot \pi^2 \quad (10).$$

$$R = 0,516 \\ n = 5$$

$$R^2 = 0,266 \\ \alpha = 0,05$$

Vagyis az oktanol esetében az induktív kölcsönhatások fontos szerephez jutnak (a hidrofób kölcsönhatások részaránya ez esetben csupán 26,6%) és a szalicilsavval létrejövő hidrogénhidak nagy energiája az $A \rightarrow B$ átmenetet erősen felgyorsítja.

Következtetések

A tanulmányozott átviteli folyamatok esetében az $A \rightarrow B$ átmenet lassúbb, mint a $B \rightarrow C$ átmenet. Kivételt az oktanol képez, amelyre a k_2 abszolút értékben kisebb, mint a k_1 . Ez a szalicilsav és az oktanol között létrejövő hidrogénkötések nagy energiájával magyarázható.

A hőmérséklet növekedésével a transzportfolyamat felgyorsul, de n-hexán esetén a sebességnövekedés kicsi.

A kidolgozott matematikai eljárás megkönnyíti az átviteli állandók számítását háromfázisú folyadék-hid modellre, abban az esetben, ha az inverz folyamatok sebessége a transzport kezdeti szakaszában elhanyagolható.

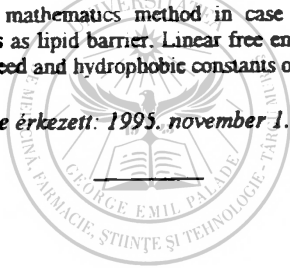
1. *Rácz I., Marton Sylvia*: Orális alkalmazású gyógyszerek tervezésének biofarmáciai alapjai, SOTE-egyetemi tankönyv. Budapest, 1991, 69-70;
2. *Schwetlich K.*: Reakciómechanizmusok kinetikai vizsgálata. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1978, 64-67;
3. *Glück A.*: Metode matematice în industria chimică. Editura Tehnică, București, 1971, 124-133;
4. *Simitt I., Schwartz I.*: Structură chimică. Activitate biologică. Editura Dacia, Cluj, 1974, 118-125, 141-142.

**IN VITRO STUDY OF TRANSPORT PROCESSES
II. CALCULATION OF TRANSFER COEFFICIENTS IN TRIPHASIC
"LIQUID-BRIDGE" MODEL**

L. Ferencz, Mária Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz, Adriana Ilie

Transfer coefficients of some salicylic acid derivatives have been determined using a self-conception mathematics method in case of Swintosky-model and different organic solvents as lipid barrier. Linear free energy relations (HANSCH-type) between transfer-speed and hydrophobic constants of solvents were obtained.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. november 1.-én.



DIN ISTORIA MEDICINEI

CONTRIBUȚIA LUI XAVIER BICHAT ÎN DEZVOLTAREA ANATOMIEI ȘI PATOLOGIEI MODERNE¹

L. Răcz

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

"Les hommes de génie sont des
météores destinés à brûler pour éclairer
leur siècle."

Napoléon Bonaparte

"La médecine moderne est sortie du
tablier de Bichat."

Gustave Flaubert

Marie-François-Xavier Bichat a descris pentru prima dată unele formațiuni anatomice, sau a completat interpretările legate de unele structuri ale organismului uman. De aceea Istoria Medicinii Universale păstrează un spațiu de onoare acestui ctitor al anatomiei moderne.

Xavier Bichat s-a născut la 11 noiembrie 1771 la Thoirrette, provincia Bresse, astăzi comună cu departamentul l'Ain din Franța. Fiu de medic, la școala Nantua, a fost un elev eminent, în special în retorică și filozofie. Studiile medicale le începe la Lyon. După remarcabile studii anatomice, Bichat se lansează în practica chirurgiei, ce o desfășoară sub îndrumarea chirurgului Marc-Antoine-Petit (1766-1811). Foarte repede elevul a obținut toată încrederea profesională a maestrului său.

În 1793 îl găsim la Hôtel Dieu din Paris, lângă Pierre-Joseph-Desault (1738-1795), eminent chirurg al acestei perioade. Desault recunoaște marea valoare a elevului său, pe care îl cooptează în toate activitățile sale

¹ Lucrare prezentată la Sesiunea Științifică Anuală a Cadrelor Didactice și a Studenților Tg.-Mureș, 18-19 Mai 1995.



Marie-François-Xavier Bichat
(1771-1802)

profesionale. Formația lui chirurgicală pe care o datorează acestor eminenți operatori se reflectă în mod constant în lucrările anatomice, în tehnicile experimentale și în deducțiile practice pe care le obține.

În 1797, Bichat, în vârstă de 26 de ani, ține primul curs de anatomie, urmat de un curs de chirurgie, fapt fără precedent până la cea dată. Începând din acest moment, își împarte timpul între învățământ, coordonarea activității spitalicești și cercetare. S-a încadrat pe deplin reformei învățământului superior, după Revoluția Franceză, care pune baza îmbinării învățământului cu cercetarea științifică. Spitalul nu este numai o instituție pentru tratarea bolnavilor, ci și un centru de cercetare științifică și de învățământ medical; chirurgii lucrează, acum, în spitale alături de medici, zidul ce-i separă de veacuri a fost definitiv îndepărtat. Chirurgii aprofundează patologia internă, medicii se interesează mai mult de patologia locală, domeniu spre care chirurgii erau orientați în scopul intervențiilor. Bichat și-a axat atenția către ramurile fundamentale ale medicinei: anatomie, fiziologie și patologie.

Într-un interval de numai 4 ani el a publicat: *Traité des membranes en general, des diverses membranes en particulier* (1799), *Recherches physiologiques sur la vie et la mort* (1800), *Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine*, în 4 volume (1801), primele două volume din anatomia descriptivă: *Traité d'Anatomie descriptive* (1802), *Curs de anatomie patologică*, 16 lucrări științifice, dintre care 3 memorii (*mémoires*) și o disertație (*Disertation sur les membranes et sur leurs rapports généraux d'organisation*). În plus, a finalizat și a publicat 5 lucrări științifice ale lui P.J. Desault, după moartea subită a acestuia.

Această strălucită carieră profesională este brutal întreruptă de moartea necrutătoare ce intervine la data de 22 iulie 1802, când Xavier Bichat era în vârstă de numai 30 de ani.

După caracterizarea lui Marcu (22), "Bichat și-a trăit viața într-o muncă continuă. Ros de fizic, conștient de sfârșitul apropiat, el se află într-o adevărată întrecere cu timpul. În iarna înaintea morții a disecat peste 600 de cadavre umane și a redactat primele două volume din tratatul său de anatomie descriptivă".

Bichat, prin spiritul său riguros analitic, a creat opere de mare valoare în domeniul său preferat: neuroanatomia. În lucrarea sa intitulată: *Traité d'Anatomie descriptive*, a abordat sistemul nervos vegetativ pe care l-a numit "autonom". El a semnalat faptul că inervația viscerelor se află sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel al vieții de relație. Descrie la encefal fanta cerebrală ce-i poartă numele: la fissure transversal du cerveau, ou "fente cérébrale de Bichat". După datele lui André-Hovelacque (1880-1941), Bichat a descris ramuri anastomotice fine între nervul lingual și nervul milohioidian, ale cărui variante anatomice au constituit și o problemă de cercetare a noastră

(25). Descrie în "Anatomie générale"², bula grăsoasă a obrazului la feți, ce-i poartă numele: "La boule graisseuse de Bichat" și așezarea acesteia în loja geniană, atribuindu-i un rol funcțional: "...chez les foetus ... par exemple, il a presque toujours à cette époque, entre le buccinateur, le masséter et les téguments, une espèce de boule graisseuse que fait un corps isolé de la graisse environante, et qu'on extrait en totalité. Elle contribue beaucoup à la saillie remarquable que les joue font à cette époque de la vie" ("... la făt ... de exemplu, se găsește aproape întotdeauna, între mușchiul buccinator, maseter și tegumente, o piesă de bulă grăsoasă care se izolează de grăsimea înconjurătoare și care se extrage în totalitate. Ea contribuie considerabil la remarcabila proeminență pe care obrazul o face în această etapă a vieții").

Describe tunică internă a vaselor, ligamentul sacrospinos și clasifică articulațiile, ținând seama de fundamentarea teoretică și practică a metodei anatomo-clinice. Aceasta are la bază confruntarea sistematică a simptomatologiei clinice cu leziunile anatomopatologice, care a generat studii în diferite ramuri ale medicinei.

În scurtă sa existență, acest "Napoleon al medicinei" cum a fost supranumit Xavier Bichat, a creat o operă științifică revoluționară. Este unul dintre primii care au criticat ideile preconcepute, în care nu vedea decât "teorii create în cabinet și nu la patul bolnavului sau în laboratoare...", roade strălucite ale imaginației, nu ... imagini fidele ale realității". El își propune să creeze un sistem medical bazat exclusiv pe fapte clinice și fiziologice constatate obiectiv, subliniind importanța esențială a anatomiei patologice pentru clinică (Marcu, 22). În lucrarea sa "Traité des membranes en général et des diverses membranes en particulier", precum și în "Anatomie Générale appliquée à la physiologie et à la médecine" demonstrează în mod convingător arhitectura intimă a organismului uman, rolul, semnificația și patologia specifică a celor 21 de varietăți de țesuturi care le evidențiază, fără a fi folosit microscopul. El a disecat cu instrumente fine, sau a supus organele acțiunii diferiților agenți chimici și fizici: acizi, alcaline, săruri minerale, căldură, uscare, putrefacție, febre etc., stabilind cu exactitate limitele fiecărui țesut organizat. Demn de menționat că noțiunea de țesut (tissu) și semnificația biologică a țesuturilor se conturează pentru prima dată în opera lui Bichat. Cu alte cuvinte, Bichat a descoperit țesuturile și a fundamentat histologia. Elaborează o clasificare a țesuturilor, a organelor și a aparatelor ca unități funcționale. Demonstrează că boala se localizează la nivelul țesuturilor, spunând că: "dacă structura organelor este egală, atunci le este proprie aceeași funcție, aceleași boli, același sfârșit și același tratament". În principala sa operă: "Anatomie Générale appliquée à la physiologie et à la médecine".

² Mulțumesc și cu această ocazie pentru contribuția Bibliotecii Interuniversitare de Medicină din Paris, pentru furnizarea materialelor bibliografice în vederea elaborării acestei lucrări.

Bichat formulează o concepție personală, îndeosebi asupra rolului jucat de țesuturi în producerea și evoluția bolilor relevând toată importanța pe care o are anatomia patologică în activitatea clinică. În modul acesta concepția sa este cu mult mai cuprinzătoare decât cea formulată de Giovanni-Battista-Morgagni (1682-1771), care localiza sediul bolilor numai în organe. Xavier Bichat a pus histologia în slujba patologiei, astfel și-a stabilit locul lângă Morgagni și Rudolf-Virchow (1821-1902), ca unul dintre fondatorii științei patologice moderne.

Bichat a atribuit o funcție vitală fiecărui țesut, presupunând că acestea au contractilitatea și sensibilitatea proprie, la care se adaugă intabilitatea și tonicitatea preluate de la Albrecht von Haller (1708-1777). Boala și moartea au fost atribuite de el scăderii acestor principii vitale. Observațiile sale în acest domeniu trec limitele noțiunilor biologice în cele filozofice. Astfel în lucrarea sa "Recherches physiologiques sur la vie et la mort", dă o splendidă definiție despre viață și despre moarte, spunând că: "La vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort". (Viața este ansamblul funcțiilor care rezistă morții). Îndemnul lui memorabil în introducerea scrisă la "Traité d'anatomie descriptive" ar putea să devină un epitaf nimerit pentru el: "a diseca în anatomie, a face experiențe în fiziologie, a urmări evoluția bolii și a face necropsii în medicină - aceasta este calea triplă pentru a fi anatomist, fiziolog sau medic.

Lucrările sale asupra efectelor emboliei gazoase și asupra secțiunilor medulare, sau observațiile riguroase asupra acțiunii medicamentelor, preced progresele care vor fi realizate în domeniul patologiei și terapiei experimentale (1). Bichat intuiește efectele obținute prin "denudarea unei artere de țesutul său celular", altfel spus, preconizează intervenția chirurgicală pe care mai târziu René-Leriche (1879-1955) o va perfecționa sub denumirea de simpatectomie periarterială.

Orientarea sa anatomo-fiziologică și clinică a exercitat o mare influență asupra progresului medicinei. Subliniază rolul proceselor fizico-chimice în organism și al mecanismelor lor fiziologice de compensare. De aceea propune așezarea clinică pe baza datelor anatomice și fiziologice obiective. Primul pas hotărâtor îl face clinica medicală pe drumul transformării sale într-o adevărată știință. Acest pas este legat de confruntarea datelor clinice cu cele anatomopatologice. Dar această confruntare necesită o deplină edificare a anatomiei patologice ca disciplină medicală. Bichat, ca și Morgagni, a făcut observațiile anatomopatologice pe cadavre provenite de la bolnavi a căror evoluție clinică a cunoscut-o. Astfel, alături de descrierea modificărilor patologice ale organelor, care constituie anatomia patologică specială, se pun și bazele anatomiei patologice generale. La crearea acesteia, meritul principal îi revine lui Xavier Bichat, care în acea perioadă a devenit un anatomist și un anatomopatolog de seamă.

Ideile, orientările și rezultatele obținute de către Bichat, au constituit temelia activității medicale a generației următoare, dintre care fac parte elevii săi: François-Magendie (1783-1855), François-Broussais (1772-1838), Philibert Roux (1780-1854), Guillaume Dupuytren (1777-1835), Pierre-Charles-Alexandre-Louis (1787-1872), Pierre-Augustin-Béclard (1785-1825), René-Théophile-Hyacinthe-Laënnec (1781-1826), care se distinge ca cel mai strălucit reprezentant al generației sale, și alții (11). Ideile și orientările lui Xavier Bichat au găsit o admirabilă întrupare în opera renumitului clinician și morfopatolog Laënnec, care este rodul unui efort creator fără precedent în istoria medicinei. Laënnec și elevii săi de la Spitalul Necker din Paris, au recreat, pe baze anatomice, întreaga clinică și patologie în special a bolilor pulmonare și cardiace. Lucrarea sa intitulată: "Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur", este nu numai o capodoperă a literaturii medicale, dar este considerat după Dimitriu și colab. (10), ca și actul de naștere al clinicii medicale moderne. Metodica de studiu a anatomiei umane își adaugă tehnica percuției perfecționată de către Léopold-Auenbrugger (1722-1809), a stetoscopiei, perfecționată de Laënnec și a lucrărilor experimentale de morfofiziologie, reprezentate de activitatea prodigioasă a lui Bichat.

În cea de-a doua jumătate a secolului al XVIII-lea sunt semnalate în medicina europeană trei orientări principale și caracteristice:

- prima, anatomo-clinică, având la bază principiile lui Bichat și Laënnec, și anume: subordonarea cadrului clinic leziunii patologice, considerându-se boala ca o alterare a formei organice, iar cercetarea simptomelor, singura în măsură să elucideze existența și natura leziunii fundamentale;

- a doua, fiziopatologică, al cărei principiu este interpretarea afecțiunii ca o alterare a procesului energetic și material din care pare-se că este alcătuită viața, iar

- a treia, cea etiopatologică, prin care maladia este înaintea de toate o "consecință" specifică determinată de cauze externe.

Sub aceste orientări, puțin mai târziu, s-a dezvoltat neuropatologia sub conducerea lui Jean-Martin-Charcot (1825-1893), la Spitalul Salpêtrière din Paris. Astfel au fost explicate multe tablouri clinice "misterioase" în acest domeniu ca: scleroza în plăci (Jean-Cruveilhier, Carswell, Charcot), paralizia infantilă (Guillaume-Duchênne de Boulogne, Charcot, André-Victor Cornil, E.F.A. Vulpian, Jean-Louis-Prévost), diferite tipuri de afazii (Jules-Dejerine, Paul-Broca) etc.

În concluzie, o personalitate marcantă a secolului al XIX-lea a fost Marie-François-Xavier-Bichat, care fundamentează Școala franceză de anatomie fiziologică și patologică. După o activitate intensă la Hôtel Dieu din Lyon și Paris și după un număr impresionant de autopsii, postulează funcțiile

proprii ale unor structuri anatomice. Teoria tisulară, după care boala ia naștere și se dezvoltă la acest nivel al structurilor anatomice, se amplifică până la nivelul unei concepții fiziologice și morfopatologice moderne. Este promotorul unei noi vederi biologice asupra fenomenelor vitale normale și patologice, deschizând un nou drum și completând ideile antropotomiei până în zilele noastre.

Jean-Nicolas-Corvisart (1775-1821) îi caracterizează activitatea într-un raport adresat primului consul: "Personne, en si peu de temps, n'a fait tant de choses et si bien". (Nimeni în așa o perioadă scurtă nu a reușit să producă atât de mult și atât de bine). De aceea S. Jonas (16), biograful celor 100 medici iluștri (100 Portraits de Médecins Illustres), l-a caracterizat pe Bichat astfel: "Marqué des stigmates d'une tuberculose floride, il est l'homme aux idées les plus originales qui soit apparu dans la médecine française". (Atins de stigmatul unei tuberculoze floride, a fost omul cu ideile cele mai originale care a apărut în medicina franceză). Dar cea mai valoroasă caracterizare i-a făcut-o R.T.H. Laënnec, (citată de Marcu, 22), într-o notă inedită pentru prefata Tratatului de anatomie patologică pe care îl pregătea, spunând că: Anatomia generală a lui Bichat este anatomia medicilor, este una din bazele anatomiei patologice. Este o lucrare căreia nu i se pot reproșa decât câteva lungimi și câteva obscurități de stil - efect necesar al grabei cu care a scris-o nemuritorul său autor, purtând pecetea geniului".

Curtea Facultății vechi de medicină din Paris (Ancienne Faculté de Médecine de l'École de Médecine - Paris) îi găzduiește statuia, de asemenea lângă figurile savanților nemuritori ai Franței ca: Rousseau, Voltaire, Cuvier, Mirabeau etc. se află prezent și Xavier Bichat pe basorelieful frontonului Pantheonului din Paris, ce poartă inscripția: Aux grands hommes la patrie reconnaissante.

Bibliografie

1. xxx. Bibliographies Médicales et Scientifiques. Collection dirigées par le Professeur Pierre Huard. XVIII-e Siècle. Ed. Roger Dacosta. Paris. 1972, 181-276;
2. Bichat X.: Anatomie générale, appliquée à la physiologie et à la médecine. Brosson Gabon et Cie. Paris, 1801, 59-60;
3. Binet L.: Xavier Bichat. Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 3985-3989;
4. Blanchard R.: Le centenaire de la mort de Bichat (3 temidor au X 22 juillet 1902). France méd. 1902, 19, 257-258;
5. Blanchard R.: Documents inédites concernant Xavier Bichat. Bull. Soc. fr. Hist. Méd. 1902, 1, 309-323;
6. Bologa V. et al.: Istoria Medicinii Universale. Editura Medicală București, 1970, 290-295, 419-436;

7. *Bouchet A., Goutelle A., Fischer G.*: La fissure transversale du cerveau (Fissura transversa cerebri) ou Fente cérébrale de Bichat. Arch. d'Anat.-Histol.-Embryol. 1966, T: XLIX, Fasc. 5/8. 453-477;

8. *Buisson F.R.*: Précis historique sur Marie-François-Xavier Bichat. Brosson, Paris, an X (1802);

9. *Cordier G.*: Faculté de Médecine de Paris. Chaire d'Anatomie. Presse Méd. 1953, 61, 305-309;

10. *Dimitriu C. Gh., Huttmann A., Marcu N.*: Istoricul Disciplinelor Medicale Fundamentale: Clinica medicală. În "Istoria Medicinii Universale" (Bologa V. și colab.). Editura Medicală, București, 1970, 419-436;

11. *Dobo N., Rale A.*: Bichat. La vie fulgurante d'un génie. Perrin, Paris, 1989;

12. *Frank E.*: Zwei Sonderfälle des Nervus lingualis. Anat. Anz., Jena, 1965, 103, 187-191;

13. *Hett J.*: Dem Andenken Marie-François-Xavier Bichat. 11 Novembre 1771-22 Juillet 1802. Deutsche Med. Wschr. 1952, 6, 731-732;

14. *Ionescu M.*: Istoricul Anatomiei Umane Moderne. Editura Scrisul Românesc Craiova, 1974, 100-101;

15. *Ionescu M.*: Dicționar de Anatomiciști. Editura Litera, București, 1991, 54;

16. *Jonas S.*: 100 Portraits de Médecins Illustres. Edit. Masson et Cie. Paris, 1960, 196-199;

17. *Kahn L. J. et al.*: La boule de Bichat ou corpus adiposum buccae. Arch. Anat. Histol. Embr. norm. et exp. 1987, 70, 33-72;

18. *Kopsch Fr.*: Rauber's Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Abteilung I: Allgemeiner Teil. Verl. G. Thieme, Leipzig, 1911, 16-23;

19. *Ledoux E.*: Bichat, Cuvier, Pasteur, Progr. méd. 1932, 60, 693-700;

20. *Laignel-Lavastine (Maxime)*: Bichat, 1771-1802. Progr. méd. 1952, 80, 327-328;

21. *Launois P.E.*: Xavier Bichat (11 novembre 1771-22 juillet 1802) sa vie, son oeuvre, son influence sur la Sciences biologiques. Presse méd. 1902, 10, 687-690;

22. *Marcu N.*: Medicina în prima jumătate a secolului al XIX-lea. În Istoria Medicinii Universale (Bologa V. și colab.). Editura Medicală București, 1970, 290-301;

23. *Pizon P.*: La tour Bichat. Presse méd. 1952, 60, 1411-1413;

24. *Răcz L., Maros T., Seres-Sturm L.*: Die anatomischen Variationen des Nervus alveolaris inferior und ihre Bedeutung in der Praxis. Anat. Anz. Jena, 1981, 149, 329-332.

25. *Răcz L., Maros T.*: Anatomische Variationen des Nervus lingualis beim Menschen. Anat. Anz. Jena, 1981, 149, 64-71;

26. Rácz L., Maros T.N., Seres-Sturm L.: Structural characteristics and functional significance of the buccal fat pad (corpus adiposum buccae). Rev. roum. Morphol. Physiol. 1989, 35, 73-77;

27. Rácz L.: La configuration du Corps adipeux de Bichat aux différents âges. La IV-ème Réunion Médicale Franco-Roumaine de l'U.M.F. Târgu-Mureş 1994, 19-20 Mai. Volume des résumés. Rev. med. farm. Târgu-Mureş, 1994, 40, 123;

28. Regöly-Méret Gy: Akik legyőzték a betegségeket. Medicina Kiadó Budapest, 1963, 102;

29. Riga I.Th., Călin Gh.: Evoluția gândirii în anatomia omului. Editura Științifică, București, 1970, 114-123;

30. Stankiewicz J.: A propos du nerf de Zlobikowski. Fol. Morphol. Warszawa, 1933, 4, 164-170;

31. Tillaux P.J.: Xavier Bichat et son influence sur la Science contemporaine. Bull. Soc. fr. Hist. Med. 1902, 1, 277-279.

CONTRIBUTION OF XAVIER BICHAT TO THE DEVELOPMENT OF MODERN ANATOMY AND PATHOLOGY

L. Rácz

Marie-François-Xavier Bichat is regarded as a glory of the French medicine, who after his short life (died aged 30) left a precious scientific heritage.

He discovered and described the buccal fat pad in the foetus, the transverse fissure of the brain, both bearing his name. Without using a microscope he studied the structure of organs and described a variety of 21 tissues. He used, for the first time, the word of "tissue" (tissu). He left for us the partition of the nervous system in a system of relations and a vegetative nervous system, called "autonomic". Professor of anatomy, he edited four books of anatomy, a textbook of pathological anatomy and numerous manuscripts mainly for his students.

In his short life, based on his ingenious and pertinent observation he made in the course of many dissections, he created the bases of modern anatomy. He was the author of the most original ideas which appeared in the French medicine till his era. In the court of the old faculty of medicine his statue was erected. His figure is also present in the tympanum of the Pantheon in Paris, among other famous scientists.

Sosit la redacție: 3.10.1995