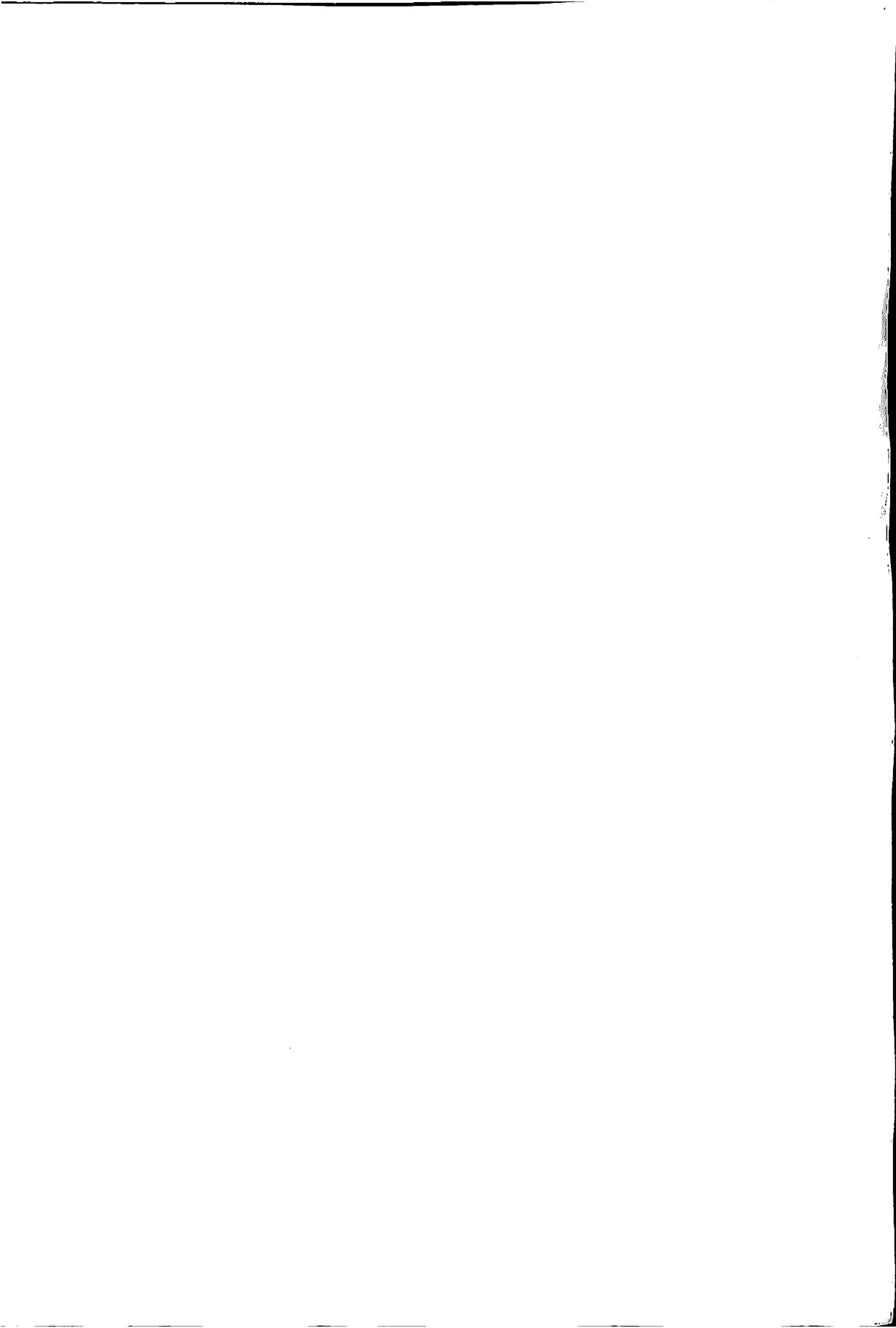


Bulletin

de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

1 1966 Février 103^{me} année





casinos / théâtres / concerts / tous les sports

VICHY

3 ÉTABLISSEMENTS THERMAUX

parfaitement équipés

saison : 2 mai - 15 octobre

Affections du foie et des voies biliaires

Séquelles de cholécystectomie

Diabète - Goutte

Hyperuricémie - Hypercholestérolémie

Syndromes allergiques

Troubles dyspeptiques - colites de fermentation

Hépatopathies de l'enfance

Bulletin

de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

1 1966 Février 103^{me} année

IMPRIMERIE BOURG-BOURGER

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

ADMINISTRATION ET PUBLICITÉ

Secrétaire général :

D^r JEAN NEUEN
3, rue Conrad I^{er}, Luxembourg

RÉDACTION

Rédacteur en chef :

D^r RAYMOND SCHAUS
140, boulevard de la Pétrusse
Luxembourg

Comité de rédaction :

D^r PIERRE FELTEN
D^r LOUIS KLEES
D^r MARCEL LEMMER
D^r HENRI LOUTSCH

D^r GEORGES MULLER
D^r J. PAUL PUNDEL
D^r FERNAND SCHWACHTGEN
D^r ANDRÉ THIBEAU

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg paraît deux à trois fois par an et publie des articles en langue française, allemande et anglaise.

MM. les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne, au rédacteur en chef.

Pour tous les articles, les références bibliographiques doivent comporter, dans l'ordre: a) le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms; b) le titre exact, et dans la langue originale, du travail; c) le nom du journal; d) le tome; e) la première page de l'article; f) l'année de parution.

Ces références sont classées par ordre alphabétique.

Toutes les citations de noms d'auteurs doivent être accompagnées du numéro de la référence bibliographique.

Pour les abréviations des noms de journaux, la rédaction se conformera au catalogue publié par l'UNESCO et l'OMS.

Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera, dans l'ordre, outre les noms d'auteurs et le titre du livre: a) la ville; b) l'année de parution; c) le nom de la maison d'édition.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la *Société des Sciences Médicales*.

Copyright 1966 by *Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg*.

SOMMAIRE

Polymyosite-Dermatomyosite. Étude d'un cas	9
PIERRE BRUCK et MAURICE BONERT	
Bau, Wirkungsweise und Anwendung der Herzglykoside	35
GERHARD ORZECZOWSKI	
Le pronostic thérapeutique dans la Polyarthrite Chronique Évolutive (PCE)	59
FRANÇOIS FRANÇON	
Prä- und postoperative Infusionstherapie	73
KARL HUTSCHENREUTER	
Intérêt des nouveaux excipients en dermatologie	89
ANDRÉ DELMOTTE	
Les livres	107

NOMENCLATURE DES LABORATOIRES ET FIRMES

ayant annoncé dans le présent numéro

Asta-Werke
Baudrihayé
Laboratoires R. Bellon
Produits Bios S.A.
Bournonville & Fils
Brocades-Belga
Christiaens S.A.
Cochard
Ciba
Coles
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
- TherabruX, Mack, Iatreia, Helios
Destree
Établissements Delforge & Cie
Herman-Labor
Integral S.A., Luxembourg
- Zwintscher, Madaus, Diva
Kass et Fils, Luxembourg
- Monda
Établissements G. Kottenhoff
Labaz
Optima
Pfizer
Pharma Union
Pharmacobel
Promedy
Prophac S. A., Luxembourg
- Dispersa
R.I.T. Genvat
Roussel-Labunis
Sandoz
Sabpha
Société Nouvelle Siemens
Garage Schalz, ambulances, Luxembourg
Laboratoires S.M.B.
Specia
Theraplix
Établissement Thermal Vichy
Union Chimique Belge
Zyma-Galen
Laboratoires Wolfs

Avafortan®

antispasmodique
et
analgésique

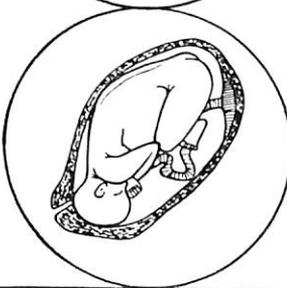
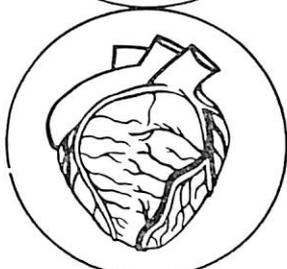
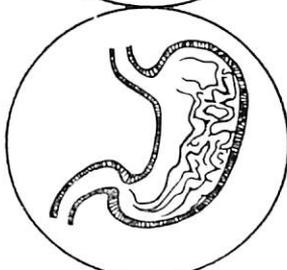
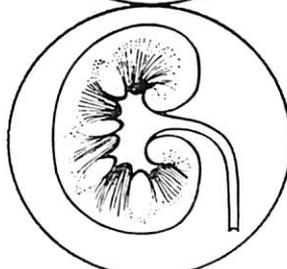
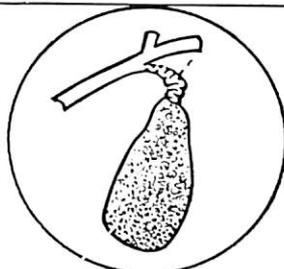
Indications:
Tous les états
spasmodiques et
douloureux
de la
musculature lisse.

Action intense
et rapide sur:
Voies biliaires et
urinaires,
Col utérin,
Vaisseaux coronaires

Présentation:
Ampoules
Suppositoires
Dragées
Echantillons sur demande



ASTA-WERKE AG
Chem. Fabrik · Brackwede (Allemagne)



potassium



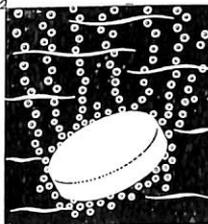
Granulé de gluconate de potassium.
Laboratoires G.A. COCHARD S.A., Bruxelles 7.



SEDERGINE *
Comprimés effervescents

Analgésique
bien toléré

- **SOULAGEMENT RAPIDE :**
Salicylémie optimale
- **EXCELLENTE TOLÉRANCE GASTRIQUE :**
Comprimé entièrement soluble
pH tamponné à 5,8
- **COMPOSANTS :**
Acide acetylsalicylique 330 mg.
Vitamine C 200 mg



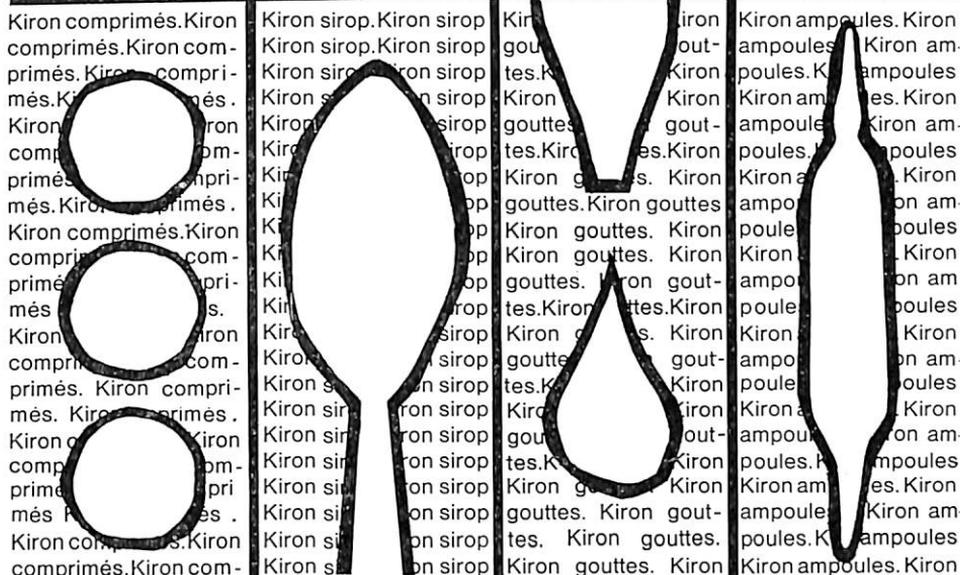
* Réservé à la prescription médicale.

ECHANTILLONS ET LITTÉRATURE
LABORATOIRES PROMEDY, 75-77, rue Cdt Ponthier. Tél. 02/330115 Bruxelles 4

KIRON

comprimés
sirop
gouttes
ampoules

sulfaméthoxydiazine



Toutes les indications de la sulfamidothérapie-retard contre les surinfections au cours de la grippe également

- activité bactériostatique exceptionnelle
- concentration élevée et durable du sulfamide actif dans le sérum et les tissus
- durée d'action de 24 heures
- excellente tolérance

PRÉSENTATIONS:
tube de 8 comprimés à 0,5 g
flacon de 40 ml de sirop à 10%
flacon-gouttes de 10 ml à 20%
boîte de 5 ampoules de 5 ml à 0,5 g



Remboursé par l'I.N.A.M.I.

Produit de la **SCHERING A. G. BERLIN**
Concessionnaires: **RODOLPHE COLES S.A.** — DIEGÈM (près Bruxelles)
Tél. (02) 20.15.00 (lignes groupées)

Pour le

traitement des eczémas Locacortène®

Un corticostéroïde de bon aloi



A chaque cas la forme qui convient

Lotion :	flacon de 15 ml
Crème :	tube de 15 g
Onguent :	tube de 15 g
Crème + néomycine :	tube de 15 g
Onguent + néomycine :	tube de 15 g

C I B A

POLYMYOSITE - DERMATOMYOSITE ÉTUDE D'UN CAS

par PIERRE BRUCK et MAURICE BONERT

Le concept de maladie du collagène prend une extension de plus en plus large dans nos considérations médicales pratiques. Toutefois l'approche de ces affections individualisées au sein des collagénoses (périartérite noueuse, lupus érythémateux, dermatomyosite et polymyosite, polyarthrite chronique évolutive, sclérodermie) est souvent ardue et semée d'embûches. Ces affections protéiformes et relativement rares ne sont généralement envisagées qu'en désespoir de cause, c'est-à-dire après avoir surmonté un vaste diagnostic différentiel. Le domaine qui s'ouvre alors est loin d'être simple, les surprises sont nombreuses, l'issue incertaine . . .

L'exposé d'un cas de polymyosite voire de dermatomyosite (les 2 formes ne se distinguant essentiellement que par la présence ou l'absence de signes cutanés concomitants) que nous avons eu l'occasion d'observer, de suivre et de traiter, fera mieux comprendre ces quelques remarques préliminaires:

Chez notre malade il s'agissait d'un homme de 52 ans, fonctionnaire de l'État, adressé à la clinique le 11 décembre 1963 pour une fièvre (38° - 38,5°) persistant depuis environ trois semaines. Il se plaignait de fatigue, mais surtout de douleurs au niveau des cuisses, de la région cervicale et de l'épaule gauche; ces douleurs en particulier celles localisées aux cuisses, étaient exacerbées par la mobilisation active et passive, la palpation et la pression surtout des muscles quadriceps. Une certaine faiblesse musculaire était manifeste dès le début; le passage de la position assise à celle debout sans l'appui des bras était particulièrement pénible.

Une sudation constamment profuse obligeait le malade à se changer plusieurs fois par jour. Aucun frisson. Nous étions frappés par un enfllement et un érythème violacé de la paupière supérieure gauche qui cependant finit par disparaître après une dizaine de jours. Fréquemment enfllement et raideur des doigts le matin.

Les *antécédents* dans l'ensemble étaient frustes: fréquentes bronchites; vague gêne du flanc droit depuis des années que l'examen de l'abdomen n'a guère pu préciser; appendicectomie en 1930; éthylisme modéré.

L'affection en question aurait débuté par un épisode rhinopharyngé subfébrile, consécutif à un gros travail effectué dans une cave submergée par les eaux d'un puits endommagé, responsable de quelques inondations

dans le quartier. Ces eaux polluées furent à l'origine d'une endémie de gastroentérite touchant plusieurs familles de ce quartier. Le fils de notre malade gravement atteint présenta un syndrome cholériforme hyperpyrétique.

Autre fait un peu insolite datant de quelques mois: à la suite d'une station debout prolongée, apparition de paresthésies au niveau du membre inférieur droit avec gêne à la marche et enfllement consécutif. Un médecin a été consulté. Disparition des troubles en quelques jours.

A l'examen:

Sujet plutôt obèse.

Certaine rougeur pharyngée.

Cou: Pas d'hypertrophie thyroïdienne. Pas d'adénopathies.

Poumons: Murmure vésiculaire normal. Le coeur bat régulièrement à une fréquence de 100 à la minute sans offrir de bruits pathologiques quelconques. TA 14/8.

Abdomen: Absence d'hépto-splénomégalie. En dehors d'une vague sensibilité au flanc droit, la palpation systématique ne révèle aucun élément pathologique. Toucher rectal normal.

Absence de troubles circulatoires des membres inférieurs. Les pouls fémoraux, pédiens et tibiaux-postérieurs passent normalement. Les cuisses et fesses apparemment de constitution normale correspondent à celles d'un homme robuste. Leur consistance nous a paru normale. Aucun signe évident d'hypertrophie. Absence de varices et d'oedèmes.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont imperceptibles à gauche, très faibles à droite. Pas de Babinski. Aucun trouble des sensibilités aux différents modes d'exploration. A l'épreuve de Mingazzini, chute assez rapide des cuisses avec prédominance du côté gauche.

Le contrôle par un neurologue confirme ces données.

Antécédents, anamnèse, examen général et neurologique n'ayant pas permis d'élucider l'origine de cette fièvre, ni à expliquer le syndrome musculaire, force était de pousser les investigations complémentaires que nous résumons brièvement:

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Radiographie du thorax: Présence d'une image d'une ancienne scissurite du côté droit. Par ailleurs transparence pleuro-pulmonaire radiologiquement normale.

Lavement baryté: Présence de très nombreux et gros diverticules au niveau du côlon descendant et du sigmoïde. En dehors de ces importants diverticules il n'y a pas d'anomalie visible.

Urographie i.v.: Morphologie pyélocalicielle normale.

Radiographie du crâne: L'ex. rad. montre plusieurs images ostéoporotiques intéressant la calotte crânienne. Il peut s'agir de granulations de Pacchioni, mais à priori ces images sont assez suspectes et il faudrait les tenir sous surveillance. Il s'agit en effet de plusieurs plages ostéoporotiques situées au niveau de la voûte crânienne au niveau des pariétaux, d'environ 1 cm de diamètre assez régulièrement limitées. Donc très probablement granulations de Pacchioni, mais la présence de métastases ne peut être exclue.

Radiographie de la colonne lombaire: Arthrose assez prononcée au niveau de la jonction dorso-lombaire avec ostéophytose antérieure. Il existe également un ostéophyte au niveau de L4. Pas d'autres modifications visibles.

BILAN HUMORAL

Examen urinaire: Coloration normale. Albumine négatif. Sucre négatif. Densité 1022. Sédiment normal.

Hémogramme: Hémoglobine 90%, globules rouges 4.500.000, globules blancs 15.000.

Formule leucocytaire: Non segmentés 6%, poly segmentés 80%, éosinophiles 1%, lymphocytes 9%, monocytes 3%, basophiles 1%.

Hémoculture négative (Laboratoire de l'État).

Urée sanguine 0,51‰, Acide urique 0,065‰, Glycémie 0,85‰, vitesse de sédimentation 15/37, Hanger test +; BW négatif (Laboratoire de l'État); phosphatase alcaline 0,9 unités, phosphatase acide 0,45 unités.

Réactions de Widal et de Wright négatives, test au latex +++; C-proteine ++, taux des antistreptolysines 100 unités, recherche de cellules LE négative.

Liquide céphalo-rachidien: 1 cellule/mm³, albumine 0,019, glucose 0,60‰, chlorures 7,2‰.

Gaiac des selles négatif.

La cuti-réaction à la tuberculine était légèrement positive.

ELECTROCARDIOGRAMME

L'électrocardiogramme en dehors d'une tachycardie sinusale à 100 à la minute n'a révélé aucune modification pathologique certaine. Quelques extrasystoles ventriculaires.

Arrivés au terme de cette série d'examen complémentaires, nous étions en mesure d'éliminer un certain nombre d'affections infectieuses, neurogènes, etc. Les perturbations rencontrées n'étaient cependant pas suffisamment spécifiques pour engendrer un diagnostic positif valable. Dès à présent nous nous trouvions orientés vers un processus ou bien cliniquement encore insaisissable comme une néoformation maligne ou bien à début atypique p. ex. RAA et polyarthrite chronique évolutive, ou encore vers une affection rare, une maladie du collagène ce qui en l'occurrence faisait évoquer le diagnostic de dermatomyosite.

Entretemps l'état général du malade périlait rapidement. Progressivement se formaient des oedèmes périmalloclaires et pré-tibiaux que nous avions mis sur le compte des perturbations de la protidémie qui était abaissée et dont le rapport albumine/globuline était inversé.

Parallèlement douleurs et faiblesse musculaires s'accroissaient aux membres inférieurs; bientôt la marche était devenue très pénible et le malade incapable de se redresser de ses propres forces pour quitter une chaise. La ceinture scapulaire peu atteinte au début devenait de plus en plus souffrante, l'élévation des bras de plus en plus malaisée.

La leucocytose passait à 20.000. La tachycardie s'élevait aux environs de 120 à la minute.

Nous ne serions pas complets si nous n'ajoutions à ce tableau clinique grave en soi, l'attitude d'un entourage inquiet au plus haut degré, impatient, réclamant avec insistance une solution. Il fut convenu d'adresser le malade à un Centre Universitaire.

Nous sommes en possession de rapports détaillés pour résumer les suites de l'évolution (31. 12. 63 au 29. 2. 64). Elle fut loin d'être simple.

Dès les premiers jours de son hospitalisation, le malade fut atteint d'une crise de dyspnée suivie d'importantes hémoptysies en rapport avec une sérieuse embolie pulmonaire. Celle-ci fut cependant surmontée grâce aux anticoagulants, l'oxygénothérapie, etc. A l'examen clinique et radiologique: importante condensation de la base droite. Le mollet droit était douloureux et les oedèmes prédominaient du côté droit. La courbe fébrile s'élevait à 40°.

L'examen neurologique révélait une abolition globale des réflexes ostéotendineux, Babinski négatif. La force musculaire segmentaire était nettement diminuée surtout aux segments proximaux. Absence d'anomalie de la sensibilité.

Les examens sanguins n'avaient entretemps que peu changé. Retenons en particulier: Leucocytes 20.400. Poly non segmentés 8%, poly segmentés 85%, éosino 1%, lymphocytes 4%, monocytes 2%.

Sodium 137 meq, Potassium 4,6 meq, protéines totales 7,45 g %, albumine 2,6/globuline 4,85.

Vitesse de sédimentation 22/40, cellules de Hargraves négatives.

Dans l'expectoration la culture montrait une flore microbienne variée avec prédominance de pyocyaniques. La ponction pleurale exploratrice à droite ramenait une petite quantité d'un liquide séro-fibrineux légèrement hémorragique dont la culture est demeurée stérile. Recherche de cellules néoplasiques dans les expectorations: négative.

Sous l'effet du traitement: Héparine, tonocardiaques, antibiotiques (PENISTREPTO) la température est tombée au bout de 10 jours pour demeurer par la suite subfébrile et se normaliser après 6 semaines. Parallèlement le malade se trouva rapidement amélioré du point de vue respiratoire et les oedèmes des membres inférieurs régressèrent progressivement de même que les signes de phlébite.

Le foyer pulmonaire cependant évolua de façon beaucoup plus prolongée avec persistance d'une petite expectoration muco-sanglante. Très lente régression aussi des lésions radiologiques passant au stade d'une condensation pleuro-pulmonaire d'aspect encapsulé.

Début février, les oedèmes ayant considérablement régressé le malade fut autorisé à se lever. A ce moment les réflexes ostéotendineux avaient réapparu à tous les niveaux, mais la force segmentaire demeurait considérablement diminuée. Une fonte importante des masses musculaires au niveau des racines des 4 membres, touchant jusqu'aux masses sacro-lombaires, était très apparente. On procéda à des séances de massage qui contribuèrent à améliorer le fonctionnement musculaire. Mr. D. put en l'espace de 15 jours se déplacer à nouveau de façon satisfaisante.

Le 14 février le malade présenta subitement une petite vomique purulo-sanglante accompagnée d'une excavation de la condensation pleuro-pulmonaire encapsulée (il s'agissait vraisemblablement d'un petit abcès pulmonaire qui s'était constitué à la suite d'une surinfection du foyer embolique). Le changement d'antibiotiques (PENISTAPH) entraîna rapidement une disparition complète de l'expectoration ainsi que la régression des signes radiologiques d'excavation.

Sous l'action de la corticothérapie l'état général continua à s'améliorer très nettement et la mobilisation s'effectua de plus en plus correctement. M. D. ne voulut plus prolonger son hospitalisation et il quitta le centre universitaire le 29 février 1964.

Voici encore les résultats de deux examens importants, l'électromyogramme et la biopsie musculaire.

En ce qui concerne l'*électromyogramme*, nous savons seulement qu'il avait montré des signes parlant en faveur du diagnostic de polymyosite.

Quant à la *biopsie musculaire*, nous sommes en possession du compte-rendu détaillé:

•Il s'agit d'une polymyosite. Les fibres musculaires sont inégalement lésées selon les fibres, sans répartition particulière. La lésion de la fibre musculaire est segmentaire, disparition des striations, centralisation nucléaire, plages de nécrose avec envahissement de la fibre (dont le sarcolemme persiste), par des macrophages. La réaction inflammatoire est franche: nappes endomysiales lymphoplasmocytaires et leucocytes fréquemment éosinophiles. Périvasculaires mixtes avec fréquents éosinophiles. Oedème endomyosial modéré. Oblitération de quelques veinules. Pas de lésions artérielles.

En résumé: Image de polymyosite où l'abondance des éosinophiles et la présence de quelques inclusions nucléaires sont les faits un peu particuliers.

Après le retour de notre patient nous fumes en mesure d'évaluer l'importance de ses atrophies musculaires; la fonte des fesses et des muscles des cuisses était particulièrement impressionnante. Toujours cette importante difficulté de passer de la position assise à la station debout.

Les muscles de la ceinture scapulaire étaient très fortement touchés également: le malade était incapable de se raser lui-même. Néanmoins l'état général et cardio-circulatoire était satisfaisant.

Un nouveau contact avec le milieu universitaire eut lieu en mars 1964: État pulmonaire très satisfaisant sans suspicion de néoformation, mais aggravation nette de l'état musculaire depuis février avec réapparition d'oedèmes des membres inférieurs vraisemblablement en rapport avec le processus de polymyosite. A l'examen biologique: transaminases légèrement élevées, mais surtout persistance d'une leucocytose de 19.300 avec polynucléose.

C'est par la suite que s'ébaucha progressivement une rechute avec altération de l'état général et aggravation de la faiblesse musculaire, rechute vraisemblablement en rapport avec un arrêt momentané de la corticothérapie. État pulmonaire sans incident.

On conseilla la reprise de la Deltacortisone à raison de 20 mg/jour associée à la vitamine B1 (250 mg/jour), le repos allongé. Une certaine amélioration s'ébaucha par ce traitement auquel furent associés des fortifiants, de la Coramine (baisse épisodique de la TA, quelques lipothymies), des antibiotiques divers inefficaces sur la formule sanguine et la fébricule. L'appétit resta conservé. Aucun autre trouble ne fit son apparition, en particulier aucun incident cutané.

Puis subitement mi-avril 64 point de côté suivi le lendemain d'une nouvelle expectoration sanguinolente. Le traitement à l'Héparine et au Sintrom fut immédiatement instauré. Tout s'arrangea; l'état général resta stationnaire. On eut même plutôt l'impression d'une amélioration progressive mais lente de la force musculaire. Cependant la leucocytose demeurait aux environs de 16.000. Réaction de fixation du complément pour toxoplasmose négative.

Fin mai 1964 l'amélioration s'affirma plus nette. Le malade risqua même une promenade en voiture. A la même époque (29. 5.) la leucocytose

tomba pour la première fois à 9.600. Les antibiotiques utilisés en dernier ressort étaient l'ALBAMYCINE T, ensuite la FLUMIDINE (virolytique). Rapport de cause à effet ou simple coïncidence?

Quelques jours plus tard (début juin) exitus brutal, inopiné, dont la cause exacte n'a pu être déterminée. S'agissait-il d'une nouvelle embolie malgré un taux de prothrombine à 28% le 29. 25. ? ou d'un accident cardio-circulatoire?

Voilà encore une série d'examens biologiques pratiqués quelques jours avant la mort:

Fer sérique 0,058 mg %, calcium 0,100‰, Sodium 298 mg %, Potassium 15,8 mg %, phosphatase alcaline 1,3 unités mmol Bessy et Lowry, phosphatase acide totale 0,90 unités, phosphatase acide prostatique 0,10 unité, Cadmium +, protéines 7,8%, Kunkel 19 unités, thymol 23 unités, Hanger ++; Électrophorèse: Albumine 48,6%, alpha-1-, globuline 4,7%, alpha-2-globuline 10,6%, bêta-globuline 10,5%, gamma-globuline 25,6%.

Le test au latex et la protéine-C étaient devenus Ø.

Ce cas de polymyosite, outre son intérêt scientifique, étale toute une gamme de difficultés pratiques, diagnostiques et thérapeutiques. Si selon différentes statistiques la fréquence des diagnostics erronés est très élevée, ceci est dû non pas tant aux masques multiples, très divers et changeants qu'emprunte cette affection, mais à sa rareté d'apparition qui la fait oublier ou ignorer. Y songer dès son installation, dès l'apparition du syndrome «douleur et faiblesse musculaire» pourrait tracer la voie menant sans retard, par l'intermédiaire de l'électromyogramme et de la biopsie musculaire, vers un diagnostic exact. Il est vrai que la plupart des polymyosites ne se livrent guère sous cet aspect suraigu observé chez notre malade, ni liées à tant de complications allant des phlébites itératives aux embolies graves et par surinfection à l'abcès pulmonaire. Du point de vue étiologique la suspicion d'une affection néoplasique sous roche n'a jamais été écartée de façon délibérée; le problème n'a pu être résolu à défaut d'autopsie.

Pour mieux situer notre observation, tâchons de rappeler les connaissances essentielles et les lignes générales des poly- et dermatomyosites.

Le cas ci-dessus rapporté semble se ranger parmi les formes aiguës du type Wagner et Unverricht. Ces auteurs en ont effectué les premières descriptions à la fin du siècle dernier. L'isolement d'une forme chronique a eu lieu en 1906 par Petges et Clejeat (poikilodermatomyosite). Nous devons à Steiner (1903) la définition de la dermatomyosite qui garde encore toute son actualité: La dermatomyosite est une affection aiguë, subaiguë ou chronique, d'origine inconnue et caractérisée par de l'oedème, de la dermatite et des inflammations musculaires multiples.

Depuis on a distingué des formes avec et sans lésions cutanées; ces dernières seraient plus nombreuses. Plusieurs auteurs font cependant remarquer qu'une conception dualiste est réfutée par de solides arguments cliniques et anatomiques: il s'agirait en réalité de modalités cliniques d'un même processus.

Coulant et Texier, s'appuyant sur des similitudes histologiques, concluent de façon identique en ce qui concerne les formes aiguës et chroniques.

De nombreuses classifications cliniques ont été données des polymyosites. Il ne faut pas s'en étonner puisqu'il s'agit d'une maladie présentant un extrême polymorphisme clinique et une grande variété de types évolutifs. Parmi ces classifications une des plus simples et des plus commodes semble être celle de Eaton qui distingue 4 groupes:

- Les polymyosites sans signes cutanés;
- Les polymyosites avec signes cutanés (dermatomyosites);
- Les formes avec ou sans signes cutanés associées à une maladie du collagène;
- Les formes avec ou sans signes cutanés associées à une affection maligne.

Des importantes études portant sur cette affection, il ressort que le syndrome musculaire est le dénominateur commun de toutes les formes. Ses caractéristiques sont toujours les mêmes, quelle que soit la forme symptomatique de la maladie.

LE SYNDROME MUSCULAIRE

Le caractère séméiologique le plus remarquable est l'atteinte prédominante des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Ces atteintes sont généralement bilatérales et symétriques. En ce qui concerne la ceinture scapulaire le malade ressentira des difficultés à la surélévation des bras p. ex. pour se coiffer ou pour saisir un objet placé trop haut. Les muscles du cou sont très fréquemment atteints, parfois de façon importante. L'atteinte de la ceinture pelvienne s'extériorise par les troubles de la marche avec difficulté de gravir un escalier; démarche en canard avec hyperlordose; difficulté aussi de se lever d'un siège sans le secours des membres supérieurs. Cette similitude de localisations avec les affections dystrophiques des muscles justifie, dans les formes à évolution lente, le qualificatif de pseudo-myopathique. L'atteinte prédominante des muscles distaux est bien plus rare et créera des tableaux atypiques qu'on pourra observer dans les formes à évolution lente.

La douleur musculaire constitue un signe très important. Elle existe spontanément, mais s'exagère aux mouvements et à la palpation des masses musculaires atteintes. Cette palpation permettrait de mettre en évidence au début un empâtement musculaire, plus tard, au moment où les atrophies commencent, une certaine induration avec contracture. L'exploration systématique de la force segmentaire révèle une atteinte du psoas, des fessiers, des quadriceps. Aux membres supérieurs ce sont les deltoïdes, les périscapulaires, les biceps qui sont le plus frappés; au cou ce sont les muscles antérieurs.

Néanmoins les exceptions sont fréquentes; la consistance des muscles peut être tout à fait normale, surtout dans les formes chroniques, où les signes musculaires peuvent se résumer en une diminution de force et une atrophie plus ou moins importante. Le plus souvent l'importance des troubles fonctionnels dépasse de loin l'importance des signes objectifs. Signalons que parfois d'autres muscles sont susceptibles d'être touchés par le même processus comme les muscles du pharynx, du voile, de la langue, du larynx, dont l'atteinte se traduit par des troubles de l'élocution, de la dysphagie; l'atteinte des muscles respiratoires, intercostaux et du diaphragme, peut conférer à l'affection un caractère évident de gravité. Enfin possibilité d'atteinte des muscles de la face, des muscles oculaires (strabisme, ptosis). Il importe de rechercher ces atteintes musculaires plus rares, car leur présence permet d'exclure le diagnostic de myopathie.

L'atteinte du muscle cardiaque est relativement rare. On a signalé des troubles du rythme et histologiquement Turiaf a montré des lésions analogues à celles relevées dans les muscles périphériques.

Au point de vue neurologique, les réflexes peuvent être normaux, faibles ou vifs selon le degré de l'atteinte musculaire.

LE SYNDROME CUTANÉ (DERMATOMYOSITE)

Il est fait d'un érythème héliotrope et d'oedème. S'il existe, il constitue un appoint important au diagnostic. Il semble que les signes cutanés précèdent souvent les autres signes; en fait cette éventualité est loin d'être constante. Ces signes sont souvent discrets et fugaces, d'où la circonspection avant d'affirmer qu'un cas de polymyosite n'a pas comporté de signes cutanés.

La localisation la plus fréquente est celle de la face; il s'agit généralement d'une rougeur violacée, légère, assez mal limitée, un peu oedémateuse, touchant les paupières (oedème lilacé péri-orbitaire). Elle est parfois plus intense, formant autour des yeux deux larges disques en lunette, ou s'étendant en «vesper-tilio» sur les ailes du nez et sur les joues simulant un lupus érythémateux. Elle peut recouvrir tout le visage, ne respectant que quelques îlots sur le nez et autour de la bouche.

Sur les coudes et les genoux l'érythème peut former une nappe d'un rouge assez vif, souvent légèrement squameuse et atrophique. Ce signe doit être recherché systématiquement. Aux mains on recherchera une peau amincie, moite, colorée en rose à la base des ongles et au bout des doigts. Un degré de plus et la peau devient atrophique, d'un aspect sclérodermique. Le syndrome de Raynaud n'est pas rare.

Dans les formes chroniques, atrophie et pigmentation cutanée peuvent s'associer à l'érythème pour donner un aspect

bigarré très particulier: l'état poïkilodermique (très proche dans son aspect des radiodermites) qui ne justifie cependant pas son isolement comme forme particulière (poïkilodermatomyosite de Petges).

Signalons qu'à côté de ces atteintes électives, le reste du tégument peut être le siège de taches ou de nappes érythéma-teuses: cou et décolleté, nuque, épaules, abdomen, fesses, membres.

L'œdème atteint électivement la face qui, de ce fait, peut paraître bouffie, moite, luisante, réalisant avec l'atteinte des muscles faciaux le «masque d'albâtre d'Oppenheim». Le plus souvent cependant l'œdème reste limité aux régions péri-orbitaires et malaires. Ailleurs l'œdème est généralement circonscrit et segmentaire. Il est mobile et variable d'un jour à l'autre. Parfois il prend l'allure du scléroœdème.

L'atteinte des muqueuses est fréquente, aspects glacé, rouge, parfois atrophique avec petites ulcérations et taches lichenoïdes.

SIGNES GÉNÉRAUX

La fièvre généralement modérée s'observe surtout dans les cas aigus, mais la plupart des fois elle peut rester si discrète qu'elle passe inaperçue.

L'amaigrissement est plus fréquent, encore qu'inconstant, parfois très important et très rapide.

Il semble que les signes généraux soient souvent le plus accusés dans les formes où prédominent les lésions cutanées et où les signes de collagénose sont au premier plan. Parmi les formes à signes cutanés se recruterait également la plupart des cas aigus.

La tachycardie est habituelle et le pouls qui s'accélère est dissocié d'avec la température.

FORMES CLINIQUES

- Du point de vue évolutif, on distingue deux types extrêmes:
- la *forme aiguë* de Wagner-Unverricht, avec signes généraux francs, importantes douleurs et atteinte musculaire, lésions cutanées plus ou moins évidentes, évolution rapide.
 - la *forme chronique* de Petges où l'évolution est lente, où il se constitue une atrophie musculaire progressive, des rétractions, une infiltration scléreuse des muscles. C'est dans cette forme que se rencontrent parfois les lésions cutanées du type poïkilodermatomyosite.

Il existe de multiples formes de transition et dans la même maladie peuvent se relayer phase aiguë et phase chronique. Les

polymyosites sans signes cutanés évoluent rarement de façon aiguë, mais cette éventualité existe indubitablement.

Les formes subaiguës et chroniques par contre sont bien plus fréquentes (17 des 41 cas de Eaton, 11 des 40 cas de Walton et Adams) et prêtent plus souvent à des erreurs de diagnostic et de pronostic. Ce sont elles qui évoquent même plutôt le diagnostic de myopathie que celui de polymyosite: les algies musculaires sont rares et discrètes, c'est la diminution de force en particulier de la ceinture pelvienne qui est le signe dominant. Dans ces formes l'atteinte des muscles antérieurs du cou est quasi constante.

La température est généralement normale, l'amaigrissement discret ou absent. C'est encore parmi ces formes que le diagnostic se discute avec la myasthénie, étant donné que la fatigabilité musculaire peut dans certains cas être prononcée et que même la Prostigmine peut avoir une action comparable à celle exercée dans la myasthénie.

Inutile de s'étendre sur toutes les formes qui ont été décrites: forme *oedémateuse* qui peut évoluer vers un aspect pseudo-myxoedémateux, forme *arthropathique* où les arthralgies sont assez évidentes (il s'agit vraisemblablement plus d'une souffrance secondaire des tendons que d'une maladie de l'articulation elle-même), polymyosite *hémorragique* où s'associent au tableau clinique des *hémorragies intra-musculaires* aggravant le pronostic, la forme *calcifiante* fréquente chez l'enfant avec dépôt de calcium dans le tissu cellulaire sous-cutané, les tendons, les muscles, les aponévroses, visualisé aux rayons X.

Pourtant la forme la plus intéressante du point de vue théorique et pratique est certainement celle *liée à des tumeurs malignes*. Cette association se présente avec une fréquence significative. La statistique de Williams publiée en 1959 fait état de 500 cas de polymyosite relevés dans la littérature dont 92 (15,3%) avec tumeur maligne. Walton et Adams sur une statistique plus restreinte aboutissent à une proportion identique. Rowland relève un pourcentage de 10,7 sur un lot de 382 patients. Il énumère les localisations par ordre décroissant de fréquence: cancer du sein, de l'estomac, du poumon, de l'ovaire, du système réticulo-endothélial, de l'utérus, du vagin, de la vésicule biliaire, du rectum, du colon, du rein, de la prostate, les sarcomes, puis cancer de l'oesophage et du pancréas. Il rapporte des cas isolés en association avec un myélome, une affection maligne de la parotide, de la thyroïde, du larynx.

Dans certains cas la tumeur est connue avant l'apparition des signes de polymyosite. Généralement cependant l'inverse est le cas et c'est grâce à une recherche minutieuse et systématique que la néoformation maligne est découverte. L'ablation de la tumeur est suivie dans plusieurs cas d'une rétrocession remarquable du syndrome musculaire; la récurrence de la tumeur d'une recrudescence.

L'aspect clinique de ces cas associés aux tumeurs malignes n'est généralement pas différent des autres, néanmoins la prédominance du syndrome cancéreux peut estomper quelquefois la symptomatologie musculaire. Les polymyosites cancéreuses se groupent souvent parmi les cas à potentiel évolutif élevé possédant une riche symptomatologie musculaire et cutanée. Cependant les cas de polymyosite «pure» chez des sujets ayant dépassé la cinquantaine ont de fortes chances d'être associés à une affection cancéreuse. Le cancer est souvent reconnu à l'autopsie ou crée une complication emportant le malade (3 cas sur 19 chez Degos).

ÉVOLUTION

L'évolution clinique est extrêmement variable d'un cas à l'autre. Le pronostic des polymyosites est sérieux. S'il existe des formes bruyantes pouvant aboutir à la mort en quelques mois ou même en quelques jours, il y en a d'autres très nombreuses qui spontanément ou sous l'influence de la corticothérapie, bénéficient d'une rémission plus ou moins complète. La gravité du syndrome initial semble dans la plupart des cas n'avoir que peu d'influence sur la marche ultérieure de l'affection. Cette évolution spontanée est d'ailleurs de plus en plus difficile à observer depuis l'avènement de l'ACTH et de la Cortisone; bien des cas présentant des épisodes d'aggravation tels, que moralement l'abstention d'une médication indubitablement efficace ne peut se justifier.

Ainsi, dans presque toutes les formes on peut déceler une évolution irrégulière avec des poussées et des rémissions. Leur connaissance doit rendre circonspect dans l'énoncé d'un pronostic. Généralement on peut dire que l'existence d'un syndrome cutané et a fortiori de manifestation de collagénose aggravent le pronostic. A l'opposé les polymyosites isolées auraient une mortalité très réduite (aucun cas de mort dans la statistique personnelle de Walton et Adams parmi les cas de polymyosite pure). Par contre les formes de polymyosites oedémateuses (type Bergouignan) connaîtraient une évolution rapide. Certains considèrent que la mortalité est plus grande chez l'enfant, d'autres au contraire que le pronostic est nettement plus favorable chez celui-ci que chez l'adulte; la rapidité d'évolution est sûrement moindre chez le vieillard.

Parmi les causes immédiates de mort la broncho-pneumonie est relativement fréquente. Chez 9 cas de Barwick et Walton rangeant entre 41 et 68 ans, 5 sont décédés de broncho-pneumonie, 1 de staphylococcie pulmonaire, 1 de broncho-pneumonie avec paralysie respiratoire, 1 de broncho-pneumonie et d'infection urinaire, 1 d'embolie pulmonaire. L'autopsie a révélé

chez 4 de ces 9 cas une néoformation maligne (2 cancers bronchiques, 1 cancer pancréatique et un cancer de l'oesophage).

D'autres auteurs insistent sur la fréquence des paralysies respiratoires, laryngées et pharyngées.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A) Les *examens biologiques* n'ont guère qu'une valeur d'orientation; ainsi la vitesse de sédimentation est souvent normale mais semble généralement élevée dans les cas très évolutifs.

L'anémie est modérée, la leucocytose souvent discrète avec polynucléose et parfois éosinophilie assez élevée.

L'électrophorèse montre avec un abaissement de l'albumine sérique une élévation des globulines portant sur les alpha-2 et les gamma; ces modifications sont encore l'apanage des cas sévères ou présentant des manifestations de collagénose par ailleurs.

Cette pauvreté des modifications biologiques s'oppose dans un certain sens aux dérèglements profonds retrouvés dans les autres maladies du collagène, en particulier lupus érythémateux et périartérite noueuse. La même remarque se justifie pour l'analyse urinaire le plus souvent exempte d'éléments pathologiques.

Différents auteurs attribuent une importance nettement supérieure au taux d'activité de certaines enzymes sériques, en particulier à la sérum-glutamique-oxalacétique-transaminase (SGOT) et à l'aldolase. La sérum-glutamique-pyruvique-transaminase (SGPT) semble moins sensible pour indiquer l'importance de la destruction musculaire. Ces tests permettent surtout d'évaluer l'évolutivité du processus, mais sont aussi d'une certaine utilité en particulier pour différencier une affection musculaire primaire d'une faiblesse et atrophie musculaire secondaire à une affection neurologique.

Une appréciation analogue s'appliquerait à la créatinurie. Normalement la créatine (en dehors des grossesses et des menstruations) n'est retrouvée dans les urines qu'à l'état de traces tout en étant éliminée sous forme de créatinine (1 g et plus en 24 h). Dans les polymyosites les urines contiennent de la créatine au taux élevé de 0,250 et 1 g ou davantage en 24 h, taux qui peut devenir supérieur à celui de la créatinine. Là aussi il semble qu'il existe un parallélisme entre la gravité de l'évolution et l'élimination des créatines.

Relevons l'absence pratiquement constante de cellules de Hargraves et des signes constituant la triade du «phénomène LE».

Par contre la positivité du test au latex ou celui de Rose-Waaler est possible, mais leur fréquence est évaluée différemment par les auteurs.

B) Signes *ophtalmologiques*:

On pourrait constater un oedème du pôle postérieur, des nodules floconneux para-vasculaires grisâtres et peu saillants, une oblitération distale des vaisseaux rétiens.

C) *Électrocardiogramme*:

Des anomalies électrocardiographiques sont très souvent absentes ou peu importantes: les modifications les moins rares sont des altérations non spécifiques de l'onde T et parfois un hypovoltage du complexe QRS.

D) L'*électro-diagnostic* de stimulation avec les courants galvaniques et faradiques donne des réponses qualitativement normales et permet de ce fait de situer l'affection dans le cadre des affections myogènes, éliminant une affection neurogène.

E) L'*électromyogramme*:

Comme la plupart des investigations électrophysiologiques, l'électromyographie indique des désordres fonctionnels, mais ne peut que rarement être utilisée pour identifier un processus pathologique spécifique. Cet examen apporte aussi de puissants arguments sur la nature musculaire de la maladie. Il est susceptible d'orienter de façon importante le diagnostic vers une polymyosite sans pouvoir cependant fournir une preuve de certitude.

F) C'est la *biopsie musculaire* qui, pratiquée dans de bonnes conditions, fournit les arguments les plus décisifs au diagnostic. Il est évident qu'une biopsie musculaire unique ne sera suffisante que dans le cas où elle révèle des modifications pathologiques nettes.

Il est préférable de ne pas la pratiquer au niveau d'un muscle déjà trop atteint où l'on risquerait de tomber sur une image d'atrophie tardive difficile à interpréter, ni sur un muscle trop peu lésé où l'on risquerait d'avoir un aspect quasiment normal. Ne pas injecter l'anesthésique local dans la zone même de l'excision pour ne pas dilacérer le tissu. Le prélèvement musculaire devra être d'une taille suffisante: environ 2 cm de longueur sur 1 cm de largeur et d'épaisseur, la grande dimension étant prise dans le sens des fibres. Il sera immédiatement fixé sur un liège ou sur une lame de verre de façon à éviter la rétraction. Comme fixateur le formol est préférable au liquide de Bouin.

L'examen histologique du muscle montre la juxtaposition de 2 types de lésions: des lésions dégénératives de fibres et des lésions inflammatoires.

Les lésions suivantes selon Barwick et Walton ont été constamment trouvées dans presque toutes les biopsies positives:

- 1) dégénérescence focale ou étendue, parfois avec vacuolisation d'une fibre musculaire individuelle,
- 2) nécrose d'une partie ou d'une fibre totale avec phagocytose,
- 3) inégalité frappante de taille des fibres musculaires dont certaines sont atrophiques, d'autres au contraire épaissies,
- 4) plages de basophilie du sarcoplasme,
- 5) infiltrats cellulaires du type inflammatoire qui sont interstitiels et péri-vasculaires, formés de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes,
- 6) fibrose interstitielle.

Le polymorphisme des signes histologiques, la juxtaposition de lésions d'âge différent, donnent à la coupe un aspect bariolé très caractéristique.

DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les étapes menant au diagnostic pourraient être établies de la façon suivante. Une fois conçue la suspicion d'un processus neuro-musculaire, il faudrait procéder à l'étude des enzymes sériques, pratiquer un électromyogramme et une biopsie musculaire. L'hypothèse d'une atteinte du neurone moteur ou des

où les signes de thyrotoxicose sont souvent peu prononcés. Ici le test à l'iode radioactif peut être utile. Rappelons qu'il existe des formes de polymyosites qui semblent rappeler par certains traits les affections appartenant à la même famille des collagénoses: il s'agit en particulier de la sclérodémie, du lupus érythémateux aigu disséminé, des polyarthrites chroniques évolutives et du rhumatisme articulaire aigu. Quelques auteurs ont même offert dans leur classification une place aux formes de polymyosites associées à l'une ou l'autre maladie du collagène. Pourtant là encore la symptomatologie clinique est généralement suffisamment différenciée pour pouvoir faire la séparation et histologiquement les lésions portent essentiellement sur le tissu interstitiel, la fibre musculaire n'étant en règle que peu touchée.

ÉTIOLOGIE – PATHOGÉNIE

Bien que les affections groupées sous le nom générique de collagénoses semblent nosologiquement se préciser de plus en plus, le rapport entre elles souffre d'un fait commun: l'absence de données étiologiques certaines. Il serait vain de vouloir énumérer tous les agents incriminés dans le mécanisme des polymyosites. Tous les germes ou à peu près ont été accusés et dans quelques cas on a même cru pouvoir s'appuyer sur l'efficacité de l'un ou l'autre antibiotique. Généralement on n'admet plus guère l'action directe d'un germe spécifique sur la fibre musculaire, mais si l'infection intervient, l'atteinte musculaire s'opérerait de façon indirecte à la suite de mécanismes immunologiques.

En fait la seule corrélation retrouvée avec une fréquence significative est l'existence de tumeurs malignes constatée environ 5 fois plus souvent que chez les sujets normaux. Ici encore les rapports entre ces deux affections sont loin d'être élucidés.

La répartition de la polymyosite dans les différentes couches de la population n'oriente guère non plus vers un éventuel diagnostic étiologique. Elle se rencontre à tout âge (cas signalé de 18 mois) avec peut-être une fréquence accrue entre 45 et 60 ans. Le rapport selon les sexes est d'environ $\frac{1}{3}$ du côté masculin contre $\frac{2}{3}$ de sexe féminin (Barwick et Walton). A l'âge mûr les cas de polymyosites seraient beaucoup plus fréquents que la dystrophie musculaire progressive, mais cette dernière se retrouverait bien plus souvent chez l'enfant.

THÉRAPEUTIQUE

Il n'est pas surprenant que cette affection sujette à des rémissions spontanées ait vu s'offrir avec plus ou moins de succès

un large arsenal thérapeutique dont l'énumération serait fastidieuse. Signalons cependant l'efficacité dans quelques cas de la Prostigmine ce qui n'est pas sans créer quelques difficultés en matière diagnostic différentiel d'avec les myasthénies.

En réalité c'est l'avènement de l'ACTH et des corticoïdes qui a révolutionné la thérapeutique. On peut utiliser soit l'ACTH, soit l'un des corticoïdes de synthèse, de préférence à doses élevées au début; puis diminution progressive jusqu'à une dose d'entretien variable d'un sujet à l'autre. Les résultats sont souvent spectaculaires en ce qui concerne la disparition des douleurs; la récupération fonctionnelle est parfois complète. Les cas florides, à riche composante inflammatoire, obéissent dans l'ensemble très bien. Dans d'autres cas l'amélioration n'est que partielle, parfois nulle. Quant à la poursuite du traitement, il n'existe pas de règles précises. La rechute après cessation de la corticothérapie est fréquente, le traitement devra donc se conformer en fonction de chaque cas.

Il serait cependant judicieux de ne pas utiliser la 9-alpha-fluoro-hydrocortisone qui, par elle-seule, serait susceptible d'entraîner des amyotrophies.

La recherche d'une tumeur maligne n'est pas sans valeur thérapeutique, car son exérèse ou son irradiation peuvent entraîner une régression du syndrome musculaire.

Le rôle des antibiotiques, bien qu'encore obscur, est justifié, ne serait-ce que pour prévenir les incidents broncho-pulmonaires.

Le régime devra être riche en protéines. Quelques auteurs ont mentionné les effets favorables des hormones anabolisantes. La kinésithérapie sous toutes ses formes y compris la physiothérapie et l'orthopédie, permet de sauvegarder les valeurs fonctionnelles du territoire musculaire lésé, empêche ou limite les contractures ainsi que les déformations et favorise la récupération fonctionnelle des groupes musculaires atteints. Dans les cas graves des mesures de respiration artificielle peuvent devenir nécessaires.

EN RÉSUMÉ

Nous avons rapporté un cas de polymyosite chez lequel les signes cutanés (oedème lilacé péri-orbitaire) étaient nets mais fugaces (dermatomyosite). La topographie des atteintes musculaires était tout à fait typique, l'atrophie musculaire rapide et impressionnante. Des rémissions se sont ébauchées sous cortisone, mais elles n'ont jamais été complètes. Le diagnostic a été corroboré par l'électromyogramme, confirmé par la biopsie musculaire. Le malade est décédé subitement en pleine période d'amélioration sans que la cause immédiate de mort ait pu être déterminée avec certitude: nouvelle embolie pulmonaire ou mort

cardiaque? (l'atteinte myocardique par le même processus pathologique étant assez probable dans notre cas). Tout ce tableau clinique, au fond simple et typique, a été gravement compliqué par l'intercurrence de phlébites et d'embolies récidivantes. Aucun signe de néoformation n'a été décelé. Pourtant, compte tenu de la fréquence des néoplasmes associées aux polymyosites à cet âge et eu égard aux phlébites récidivantes, une telle éventualité ne nous paraît nullement exclue, malgré nos investigations. Le contrôle post-mortem fait malheureusement défaut.

Quelques particularités restent cependant à relever:

- L'importante positivité du test au latex qui est signalée seulement dans un nombre restreint de cas;
- La polynucléose qui depuis le début était constamment élevée de façon importante, et dont la chute vers la fin a coïncidé avec une apparente amélioration clinique;
- L'hypersudation extrêmement profuse.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 *Acheson, D. and McAlpine, D.* - Muscular dystrophy associated with paroxysmal myoglobinuria and excessive excretion of ketosteroids. *Lancet*, 2, 372, 1953.
- 2 *Adams, R. D., Denny-Brown, D. and Pearson, C. M.* - Diseases of Muscle: A Study in Pathology, 2nd ed., New-York, 1962, Paul B. Hoeber, inc.
- 3 *Armstrong, A. and Murdoch, W. R.* - Anabolic hormones in dermatomyositis. *Brit. M. J.* 2, 1929, 1960.
- 4 *Arundell, F. D., Wilkinson, R. D. and Haserick, J. R.* - Dermatomyositis and malignant neoplasms in adults. *Arch. Dermat.* 82, 772, 1960.
- 5 *Barnard, B. J., Rankin, A. M. and Robertson, J. H.* - Polymyositis. *Brit. M. J.* 2, 5184, 1960.
- 6 *Barwick, D. D., Newell, D. J. and Walton, J. N.* - Methandrostenolone and nandralone decanoate in muscular dystrophy. *Neurology (Minneapolis)* 13, 12, 1963.
- 7 *Barwick, D.D. and Walton, J. N.* - The clinical picture and treatment of polymyositis. *Internat. J. Neurol.*, 1, 342, 1960.
- 8 *Barwick, D. D. and Walton, J. N.* - Polymyositis. *Amer. J. Med.* 35, 646, 1963.
- 9 *Bernheim, M., Mouriquand, C. et Bethenod, M.* - La polymyosite fibreuse à forme pseudomyopathique chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris* 35, 477, 1959.
- 10 *Biemond, A.* - Spierdystrophie bij Volwassen. *Nederl. tidschr. geneesk.* 92, 3486, 1948.
- 11 *Bottu, Y. et Le Maire, J.* - Les polymyosites en pédiatrie. *Acta Paediatrica Belg.*, 17, 148, 1963.
- 12 *Brock, W. C.* - Dermatomyositis and diffuse scleroderma. *Arch. Dermatol. Syphil.*, 30, 227, 1934.

- 13 *Buge, A.* - Les polymyosites. Les acquisitions médicales récentes, 1960, 23. Ed. Méd. Flammarion, 1960.
- 14 *Rumrutt, S. J. et Black R. L.* - Connective tissue (Collagen) diseases. *Ann. Rev. Med.*, 8, 389, 1957.
- 15 *Bunim, J. I.* - A broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenetic implications. *Ann. Rheumat. Dis.*, 20, 1, 1961.
- 16 *Caldwell, I. W.* - Corticotrophine and cortisone therapy in dermatomyositis. *Brit. Med. J.*, 1, 227, 1957.
- 17 *Carlisle, J. W. and Good, R. A.* - Dermatomyositis in childhood. *Lancet*, 1, 226, 1959.
- 18 *Christianson, H. B., Brunsing, L. A. and Perry, H. O.* - Dermatomyositis, unusual features, complications and treatment. *Arch. Dermat.*, 74, 581, 1956.
- 19 *Coers, C.* - Sur quelques types cliniques et histologiques des polymyosites. *Rev. Belg. Pathol.*, 25, 370, 1956.
- 20 *Cortes, F. M., Morris, Ch. E. and Hutter, R. V. P.* - Polymyositis: observation in three cases. *A. J. Med. Serv.*, 243, 1, 77, 1962.
- 21 *Curtis, A. C., Heckaman, J. H. and Wheeler, A. H.* - Study of the autoimmune reaction in dermatomyositis. *J.A.M.A.*, 178, 571, 1961.
- 22 *Dachy, A.* - Présentation d'un cas de dermatomyosite. *Acta Pediatr. Belg.*, 15, 105, 1961.
- 23 *Debré R., Mozziconacci, P.* - Dermatomyosite à évolution lente avec calcification. Action favorable de l'ACTH. *Arch. Franç. Pédiat.*, 10, 619, 1953.
- 24 *Debré, R. et Lelong M.* - Classification des myosites. Coll. Flammarion (Ped.) vol. II, 1312.
- 25 *Delogu, A.* - Retinopatia in case di dermatomyosite grave diffusa. *Arch. ottal.*, 63, 143, 1959.
- 26 *Denny-Brown, D.* - The nature of polymyositis and related muscular diseases. *Tr. Stud. Coll. Physicians Philadelphia* 28, 14, 1960.
- 27 *Domzalski, C. A. and Morgan, V. C.* - Dermatomyositis. *Am. J. Med.*, 19, 370, 1955.
- 28 *Dowling, G. B.* - Scleroderma and dermatomyositis. *Brit. J. Dermat.*, 67, 275, 1955.
- 29 *Dupont, A.* - Les dermatomyosites. Histopathologie. VIII^e congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Nancy, 1953.
- 30 *Eaton, L. M.* - The perspective of neurology in regard to polyomyositis. A study of 41 cases. *Neurology*, 4, 245, 1953.
- 31 *Ehrich, W. E.* - Nature of collagen disease. *Amer. Heart J.*, 43, 121, 1952.
- 32 *Everett, M. K. and Curtis, A. C.* - Dermatomyositis. A review of 19 cases in adolescence and childhood. *Arch. Int. Med.*, 100, 70, 1957.
- 33 *Garcin, R.* - L'aspect neurologique des maladies dites du collagène. *Rev. Neurol.*, 92, 419, 1955.
- 34 *Garcin, R., Lapresle, J., Gruner, J. et Scherrer, J.* - Les polymyosites. *Rev. Neurol.*, 92, 465, 1955.

- 35 *Garzon, R., Olmedo Diaz, M. and Ferraris, L.* - Dermatomyositis. A proposito de dos observaciones.
Rev. Fac. Cienc. Univ. Cordoba, 17, 127, 1959.
- 36 *Gauthier, M., Fidelle, J. et Nouaille, J.* - Problèmes thérapeutiques posés par l'apparition d'une pseudomyopathie due aux hormones corticosurréaliennes en cas de cardite évolutive.
Arch. Franç. Pédiat., 17, 938, 1960.
- 37 *Gentili, C. and Corsi, A.* - A clinical and histological contribution to the study of muscular dystrophies of menopause (pseudomyositic myopathies).
Panminerva Medica, 3, 1, 1961.
- 38 *Gordon, I.* - Polymyalgia rheumatica.
Quart. J. Med. 116, 473, 1960.
- 39 *Grace, J. T. and Dao, T. L.* - Dermatomyositis in cancer; a possible aetiological mechanism.
Cancer, 12, 648, 1959.
- 40 *Guy, E., Lefebvre, J., Rerique, J. et Scherrer J.* - Les signes EMG dans les dermatomyosites. Étude de 9 cas.
Rev. Neurol., 83, 278, 1950.
- 41 *Halsted, R. and Holmann, M.* - The L. E. cell phenomenon.
Ann. Rev. Med., 11, 278, 1950.
- 42 *Heatfield, K. W. G. and Williams, J. R. B.* - Diagnosis of polymyositis.
Lancet, 1, 1157, 1960.
- 43 *Hed, R.* - Myoglobinuria in man, with special reference to a familial form.
Acta med. scandinav., 151 (supp. 303), 1, 1955.
- 44 *Helderweirt, G. et van Bogaert, L.* - Les affections musculaires en dehors des myopathies.
Acta Neurol. et Psychiatr. Belg., 51, 100, 1951.
- 45 *Henson, R. A., Russel, D. and Wilkinson, M.* - Carcinomatous neuropathy and myopathy.
Brain, 77, 82, 1954.
- 46 *Hepp, P.* - Über einen Fall von akuter parenchymatöser myositis, welche Geschwülste bildete und Fluctuation vortäuschte.
Klin. Wschr., 24, 387, 1887.
- 47 *Howard, F. M. and Thomas, J. E.* - Polymyositis and dermatositis.
Med. Clin. North. Amer., 44, 100, 1960.
- 48 *Jager, B. V. and Grossmann, L. A.* - Dermatomyositis.
Arch. Int. Med. 73, 271, 1944.
- 49 *Karelitz, S. and Welt, S. K.* - Dermatomyositis.
Amer. J. Dis. Child., 43, 1134, 1932.
- 50 *Klempcrer, P. Pollak, A. and Baehr, G.* - Diffuse collagen disease Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma.
J.A.M.A., 119, 331, 1942.
- 51 *Korein, J., Goddon, D. R. and Mowrey, F. H.* - The clinical syndrome of paroxysmal paralytic myoglobinuria.
Neurology (Minneapolis), 9, 767, 1959.
- 52 *Lane, C. W.* - Discussion of Hazel, O. G. and Hull, W. M. Dermatomyositis in children.
South. M. J. (Nashville), 33, 808, 1940.
- 53 *Lingenfelter, G. P.* - Discussion of Hazel, O. G. and Hull, W. M. Dermatomyositis in children.
South. M. J. (Nashville), 33, 808, 1940.
- 54 *Long, D. A.* - Experimental pathology and collagen diseases.
Proc. Roy. Soc. Med., 49, 295, 1956.

- 55 *Midana, A. and Laone, R.* - Les dermatomyosites: étiopathogenie. Presented at the 8th Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Nancy, 1953.
- 56 *Muller, S. A., Winkelmann, R. K. and Brunsting, L. A.* - Calcinosis in dermatomyositis. Observation on course of disease in children and adults.
Arch. Dermatol., 79, 669, 1959.
- 57 *Mussa, J. J., Cruz, R. A., Ossadon, M. and Ubilla, V.* - Dermatomyositis.
Rev. med. Chile, 86, 1, 1958.
- 58 *Nattrass, F. J.* - Recovery from muscular dystrophy.
Brain, 77, 549, 1954.
- 59 *Nattrass, F. J.* - Discussion on polymyositis: clinical aspect.
Proc. Roy. Soc. Med., 49, 105, 1956.
- 60 *Nelson, W. E.* - Textbook of pediatrics, 7^e édition, Saunders, Philadelphia, 1960.
- 61 *O'Leary, P. A. and Waisman, M.* - Dermatomyositis: a study of forty cases.
Arch. Dermatol. Syphil. N. Y., 41, 1001, 1940.
- 62 *Pagel, W. and Trepp, C. S.* - Viscero cutaneous collagenoses.
J. Clin. Pathol, 8, 1, 1955.
- 63 *Parry, C. B. W.* - Electrodiagnosis.
J. Bone Joint Surg., 43B, 222, 1961.
- 64 *Pearce, J. M. S., Pennington, R. J. and Walton, J. N.* - Serum enzyme studies in muscle disease. II. Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy and in other myopathic and neuropathic disorders.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., in press.
- 65 *Pearson, C. M.* - Rheumatic manifestations of polymyositis and dermatomyositis.
Arthritis Rheumat., 2, 127, 1959.
- 66 *Pearson, C. M. and Rose, S. A.* - Myositis the inflammatory disorders of muscle.
Res. Publ. A. Nerv. Ment. Dis., 38, 422, 1961.
- 67 *Petges, G. et Clejat, C.* - Sclérose atrophique de la peau et myosite généralisée.
Arch. Dermatol. Syphil. Paris, 7, 553, 1906.
- 68 *Petges, G.* - Les frontières de la poikilodermie et de la poikilodermatomyosite.
Prat. Med. Franç., 13, 748, 1932.
- 69 *Polster, H.* - Die Dermatomyositis in der Sicht des Kinderarztes.
Arch. Kinderh., 153, 274, 1958.
- 70 *Radermecker, M. A. et van Bogaert, L.* - Deux observations de polymyosite aiguë généralisée (Wagner-Hepp).
Rev. Neurol., 92, 182, 1955.
- 71 *Richardson, A.* - Clinical and electromyography aspect of polymyositis.
Proc. Roy. Soc. Med., 49, 111, 1956.
- 72 *Roberts, H. and Brunsting, L.* - Dermatomyositis in childhood: a summary of 40 cases.
Post. Grad. Med., 16, 5, 395, 1954.
- 73 *Rowland, L. P., Hoefffer, P. F. A., Aranov, H., Jr. and Merritt, H. H.* - Fatalities in myasthenia gravis. A review of 30 cases with 26 autopsies.
Neurology (Minneapolis), 5, 612, 1956.
- 74 *Rowland, L. P. and Ross, G.* - Serum aldolase in muscular dystrophies, neuromuscular disorders and wasting of skeletal muscle.
Arch. Neurol. Psychiat., 80, 157, 1958.

- 75 Rowland, L. P. - Muscular dystrophies, polymyositis and other myopathies.
J. Chron. Dis., 84, 510, 1958.
- 76 Sacrez, R. et Vogel, R. - Forme subaiguë de dermatomyosite. Effet du traitement hormonal.
Arch. Franç. Péd., 16, 727, 1959.
- 77 Schuermann, H. - Statistisches über die Dermatomyositis.
Dermat. Wchnschr., 130, 782, 1954.
- 78 Selander, P. - Dermatomyositis in early childhood.
Acta med. scandinav. (supp.), 246, 187, 1950.
- 79 Sheard, C. - Dermatomyositis.
Arch. Int. Med., 88, 640, 1951.
- 80 Shy, G. M. and McEachern, D. - The clinical features and response to cortisone and menopausal muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat., 14, 101, 1951.
- 81 Shy, G. M. - The late onset of myopathy.
World Neurol., 2, 149, 1962.
- 82 Steiner, W. R. - Dermatomyositis, with report of a case which presented a rare muscle anomaly but once described in man.
J. Exp. Med., 6, 407, 1903.
- 83 Sunderman, F. W. and Sunderman, F. W. - Interstitial calcinosis universalis.
Amer. J. Med. Sci., 234, 287, 1957.
- 84 Swinyard, C. A., Deaver, G. G. and Greenspan, L. - Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular dystrophy and neuromuscular disorders.
Arch. Phys. Med., 38, 574, 1957.
- 85 Texier, L. - Le problème des dermatomyosites. Thèse de médecine, Bordeaux, 1950.
- 86 Thieffry, S., Martin, Ch. et Arthuis, M. - Dermatomyosite à évolution aiguë. Remarques sur le diagnostic et le traitement.
Arcy. Franç. Péd., 10, 613, 1953.
- 87 Turner, J. W. A. and Heathfield, K. W. G. - Quadriceps myopathy occurring in middle age.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 24, 18, 1961.
- 88 Tyler, F. H. - Muscular disorder of childhood.
Adv. in Ped., 10, 283, 1960.
- 89 Unverricht, H. - Polymyositis acuta progressiva.
Zschr. Klin. Med., 12, 533, 1887.
- 90 Unverricht, H. - Dermatomyositis acuta.
Dtsch. Med. Wschr., 17, 41, 1891.
- 91 van Bogaert, L. et Radermecker, M. A. - De quelques affections musculaires primitives en dehors des myopathies.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 54, 1, 1954.
- 92 van Bogaert, L., Radermecker, M. A., Löwenthal, A. et Ketelaer, C. J. - Les polymyosites chroniques (essai avec la cortisone).
(Arch. Neurol. Belg., 11, 869, 1955.
- 93 van der Lugt. - Dermatomyositis.
Acta dermat. venereol. S., 32, 27, 1952.
- 94 Van Sande, M. - Application d'électrophorèse sur papier à l'étude des protéines chez des sujets atteints de polymyosite. Études présentées à la première réunion neurologique belgo-suisse.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 54, 1954.
- 95 Wagner, E. - Fall einer seltenen Muskelkrankheit.
Arch. Heilk., 4, 288, 1863.

- 96 *Wagner, E.* - Ein Fall von akuter Polymyositis.
Dtsch. Arch. Klin. Med., 40, 241, 1887.
- 97 *Walton, J. N.* - The electromyogram in myopathy: analysis with the
audiofrequency spectrometer.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 15, 219, 1952.
- 98 *Walton, J. N.* and *Adams, R. D.* - Polymyositis, E. and S. Living-
ston Ltd., Edimburg and London, 1958.
- 99 *Wedgwood, R. J., Cook, C.* and *Cohen, J.* - Dermatomyositis: Report
of 26 cases in children with a discussion of endocrine therapy in 13.
Pediatrics, 12, 447, 1953.
- 100 *Weinberger, M.* - Über eine chronisch verlaufende Polymyositis mit
Ausgang in progressive Muskelatrophie.
Wien, Med. Wschr., 83, 100, 1933.
- 101 *Winkelmann, R. K.* - Diagnosis and treatment of Lupus erythemat-
osus, dermatomyositis and scleroderma with emphasis on cutaneous
findings.
J. Chron. Dis., 13, 401, 1961.
- 102 *Wolf, A. L.* - Muscle biopsy, in Modern Trends in Neurology,
London, 1962, Butterworth & Co., Ltd.

Adresse des auteurs:

19, rue Abbé-H.-Muller, Ettelbruck (D^r P. Bruck).

9, place Guillaume, Diekirch (D^r M. Bonert).

Spartocine

„FER ENERGETIQUE”

Aisément ionisable. Rapidement résorbé
Parfaitement stable. Excellemment toléré

**LA THERAPEUTIQUE
MARTIALE DE CHOIX**

dans les anémies sidéropéniques essentielles
et secondaires et dans les états de fatigue dus à
l'anémie

SPARTOCINE est présenté en coffrets-cures de
18 ampoules buvables auto-cassantes (plus de lime)
pour adultes (10 ml) enfants (3 ml)

SPARTOCINE existe aussi en flacon de 40
comprimés enrobés



DIVISION PHARMACEUTIQUE
68, rue Berkendael - Bruxelles 6



Die entscheidenden Kräfte

Eine große Zahl von experimentellen Untersuchungen während der vergangenen Jahre bei Sportlern in zahlreichen Ländern der Welt hat gezeigt, daß

bei ausreichender Zufuhr von Dextrose durch Abfangen der Ermüdung bzw. Erschöpfung eine Leistungsverlängerung erzielt wird, und daß bei ausreichender Zufuhr von Dextrose durch die günstige Beeinflussung der Wiederherstellungsphase nach körperlicher Belastung eine Abkürzung der Erholungszeit eintritt.

Leistungsverlängerung und Erholungszeitverkürzung wirken sich in einer Leistungssteigerung aus.

Dextrosegaben bei körperlichen Anstrengungen bedeuten kein stimulierendes Doping, sondern stellen eine Regulierung des erhöhten Bedarfes an physiologischer Zellnahrung dar.

DEXTROPUR[®]

Reine Hydratdextrose DAB 6

DEXTRO-ENERGEN[®]

Reine Hydratdextrose DAB 6 in Tablettenform

DEUTSCHE MAIZENA WERKE GMBH · HAMBURG

DISPERSA - Bæschlin

HERPIDU

(5-iodo-2-désoxyuridine)

La 5-iodo-2-désoxyuridine contenue dans l'Herpidu est un antagoniste métabolique intervenant dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique par les tissus tumoraux et est capable de freiner le développement des bactéries ainsi que du virus de l'herpès simple et des cellules cancéreuses. Des études approfondies ont confirmé que des applications locales, les plus fréquentes possibles, (collyres chaque heure, pommade toutes les 2 heures) sont indispensables pour éviter des récurrences.

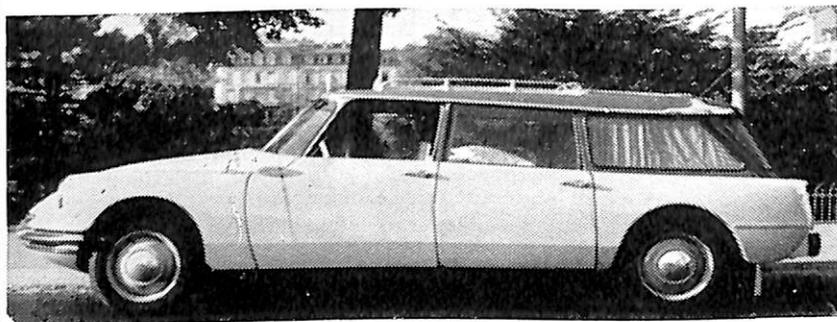
Indication: Herpès simple aigu de la cornée.

Présentation: Collyre Dispersa Herpidu 5 ml 0,1%
Pommade ophtalmique Dispersa Herpidu 0,25%
Pommade ophtalmique Dispersa Herpidu c.
Chloramphénicol

Laboratoires Dr. E. Bæschlin, Winterthour (Suisse)

Représentant Général pour le Grand-Duché de Luxembourg :

PROPHAC, 125 rue Adolphe Fischer, Luxembourg



AMBULANCES SPÉCIALES
POUR LONGS PARCOURS
POUR UN OU DEUX MALADES

LUXEMBOURG
41, Allée Scheffer
Téléphone 276 75

Garage
Ch. Schalz et Fils

**Amélioration
de la
circulation cérébrale —**

**domaine
de
l'Hydergine®**

8 tablettes sublinguales

par jour ou

30 gouttes trois fois par jour



SANDOZ SA BALE/SUISSE

**Remboursé par les
caisses-maladie**

***Douleurs dorsales
chez les personnes âgées***



***surtout chez les femmes
dans la post-ménopause
signifient souvent une***

ostéoporose

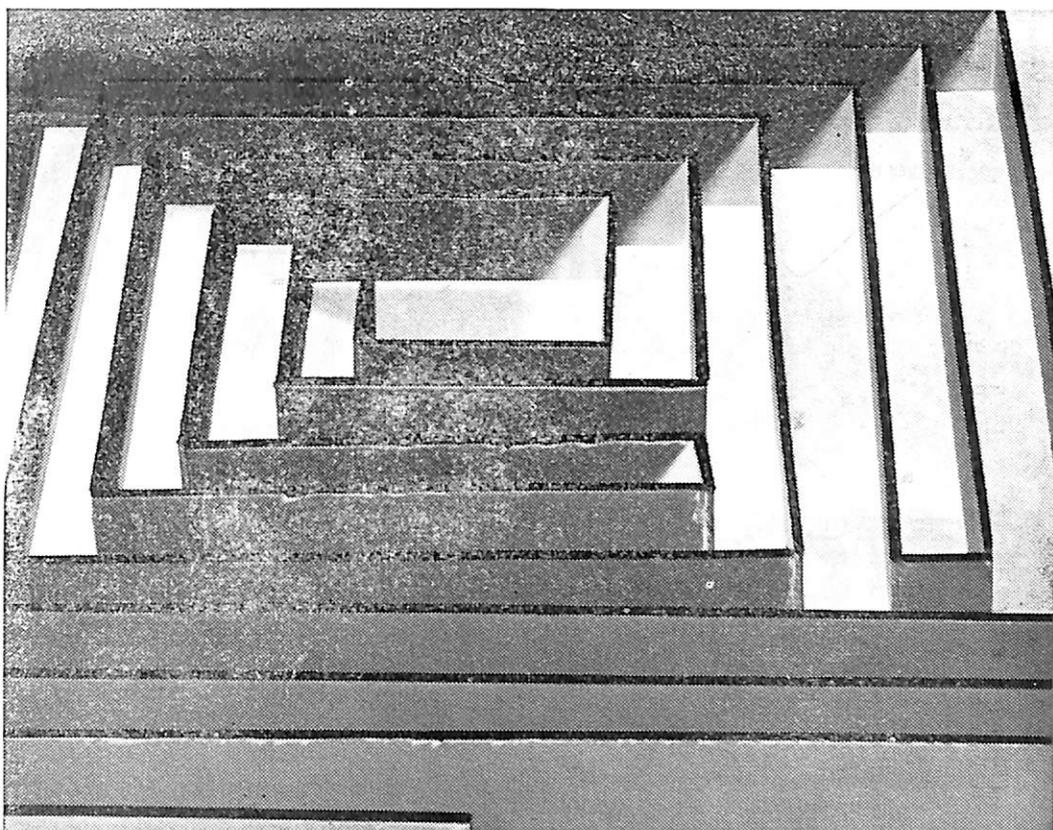
***Traitement prophylactique et
thérapeutique de longue durée avec***

**Calcium-
Sandoz
forte**

Traitement initial: 3 x 2 comprimés effervescents par jour pendant plusieurs semaines
Traitement d'entretien: 2 comprimés effervescents par jour
Présentation: 20 et 5 x 20 comprimés effervescents

Remboursé par les caisses-maladie





Avamigran[®] libère du
labyrinthe de douleurs
coupe les accès de céphalée
vasculaire, comme:
la migraine,
la céphalée vasomotrice,
la céphalée histaminique,
l'hypersensibilité
aux changements du temps.

Présentation:
20, 250 Dragées
6 Suppositoires



ASTA-WERKE AG
Chemische Fabrik
Brackwede (Allemagne)

L'association de divers
principes actifs, agissant
sur différents points
d'attaque, assure des
resultats excellents.

**S'il s'avère nécessaire
de soutenir le système
circulatoire**



Effortil®

(Chlorhydrate de 1-(3-oxypényl)-1-oxy-2-éthyl-amino-éthane)

**qui assure une parfaite harmonie entre le cœur et
les vaisseaux périphériques**

- Indications:** collapsus circulatoire
hypotension, troubles hypotoniques de la
régulation, dysrégulation orthostatique
- Présentation:** Effortil, gouttes à 0,75 %
flacon de 15 g
flacon de 100 g pour hôpitaux et cliniques
- Effortil, comprimés à 0,005 g
tube de 20 comprimés
conditionnement de 500 comprimés pour hôpitaux et cliniques
- Effortil, ampoules à 0,01 g
boîte de 6 ampoules
conditionnement de 100 ampoules pour hôpitaux et cliniques



C. H. BOEHRINGER SOHN · INGELHEIM AM RHEIN

Concessionnaires:

Etablissements E. Baudrihayé · Verviers

BAU, WIRKUNGSWEISE UND ANWENDUNG DER HERZGLYKOSIDE

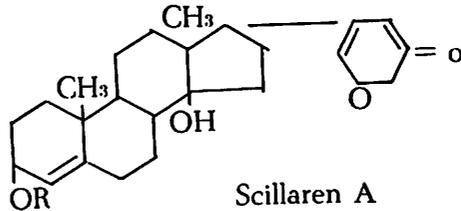
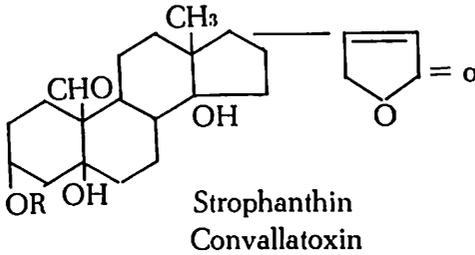
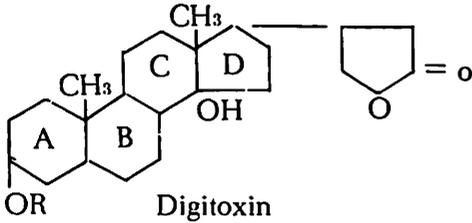
von GERHARD ORZECZOWSKI (Köln-Merheim)

Glykoside mit spezifischer Wirksamkeit auf die Herzmuskulatur kommen in vielen Pflanzen vor. Zu den Liliengewächsen gehören Meerzwiebel, Maiglöckchen, Bowiea; zu den Hahnenfußgewächsen Adonis und Christrose; zu den Kreuzblütlern der Goldlack und Schöterich; zu den Rachenblütlern die Digitalis-Arten; zu den Hundsgiftgewächsen die Strophanthus-Arten und Oleander, um nur die bekanntesten zu nennen. Der Mensch ist ihnen verständlicherweise zunächst nicht mit therapeutischen Absichten begegnet. Er verwendete die Strophanthus-Glykoside als Pfeilgifte und machte sich offenbar die rasche Wirkung dieser wasserlöslichen Glykoside zunutze. Diese Entdeckungen primitiver Menschen haben aber sicher schon vor der geschichtlichen Zeit stattgefunden. Im alten Ägypten ist die Anwendung der Scilla durch den Papyrus Ebers (1500 v. Chr.) ausgewiesen, freilich nicht als Herzglykosid. Damals gab es ja noch keine eigentliche Medizin, und die Priester wußten noch nichts von Herzkrankheiten. Die Römer verwendeten sie aber schon gegen Wassersucht und als Herztonikum, ferner als Brechmittel und auch schon als Rattengift⁵. Um die gleiche Zeit dürften die Chinesen die Wirksamkeit der von ihnen Ch'an Su genannten getrockneten Krötenhaut erkannt haben. 1775 hörte dann William Withering von einer Kräuterfrau («an old woman in Shropshire»), die ein Familienrezept gegen die Wassersucht besaß, das sie streng geheim hielt. Sie hatte damit erfolgreich behandeln können, wenn die Kunst der Ärzte versagte. Diese Medizin war aus zwanzig oder mehr verschiedenen Kräutern zusammengemischt. Withering erkannte ohne Schwierigkeit, daß die wirksame Droge das Fingerhutblatt sein mußte. 1785 erschien sein berühmtes «Account of the Foxlove and Some of Its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases». Der Arzt und Botaniker aus Birmingham brachte die Wirkung der Digitalis auf die Wassersucht damals noch nicht mit einem Angriff am Herzmuskel in Zusammenhang, obwohl er die Wirk-

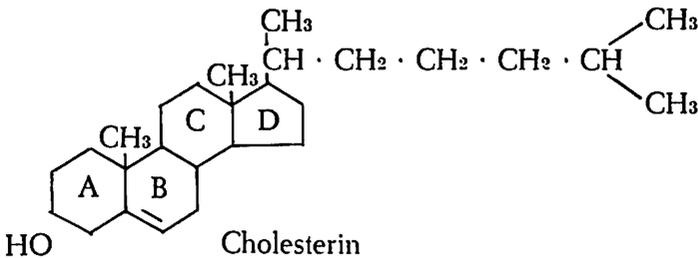
samkeit auf das Herz sah. 1799 führte dann sein Landsmann John Ferriar den Erfolg der Therapie auf die Herzwirksamkeit der Fingerhutblätter zurück. Im 20. Jahrhundert erkannten Cushny, Mackenzie, Lewis u. a. die fast spezifische Wirkung auf das Vorhofflimmern. 1890 entdeckte Thomas Fraser beim Studium afrikanischer Pfeilgifte die digitalisartige Wirkung des Strophanthus. Der Pharmakologe Oswald Schmiedeberg faßte eine Reihe von Glykosiden aus den verschiedensten Pflanzengruppen zusammen, d. h. er erkannte, daß Strophanthin, Helleborein, Oleandrin, Convallamarin usw. sowie Digitalis auf das Herz einwirkten. Er versuchte damals, die Pharmakologie unabhängiger zu machen. Die Pharmakologie ging nunmehr ihre eigenen Wege und führte ihre Tierversuche mit meist neuen, gereinigten digitalisartigen Stoffen der pharmazeutischen Chemie aus. Dabei spielten schon damals die kristallisierten, wasserlöslichen Strophanthine eine große Rolle. In den Instituten von Boehm, Gottlieb, Straub, Magnus und Cushny wurde ein großes experimentelles Material zusammengetragen. 1898 begann der Amerikaner Houghton, galenische Digitaliszubereitungen im Tierexperiment auszuwerten⁷. 1905 führte Albert Fraenkel das k-Strophanthin zur intravenösen Behandlung herzkranker Menschen ein. Er nannte seine Therapie «ein Beispiel quantitativer Digitalisanwendung nach pharmakologischen Grundsätzen»³.

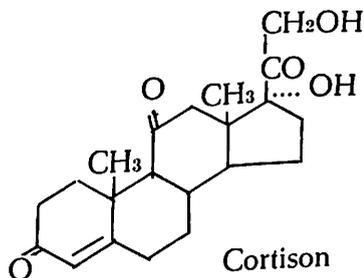
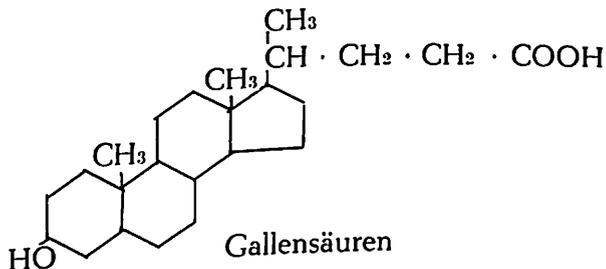
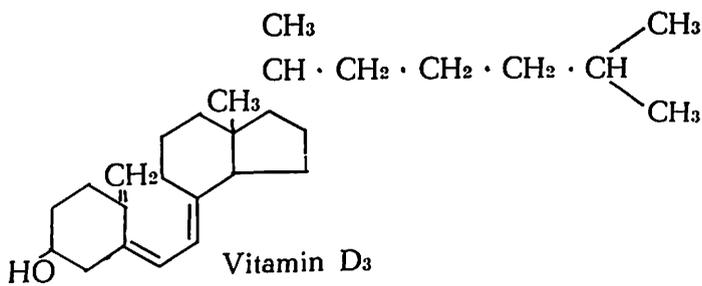
Die Aufklärung des chemischen Baues dieser Pflanzenstoffe bereitete zunächst ziemliche Schwierigkeiten. Die Société de Pharmacie von Paris förderte die Darstellung der Digitaliskörper durch mehrere Preisausschreiben (1835 – 1840). 1845 gewannen Homolle und Quévenne gemeinsam ein amorphes, höchstens spurenweise kristallisierendes weißes, sehr bitteres Pulver, das in Wasser und Äther kaum löslich war. Sie nannten es Digitalin. Es wirkte am Tier und am Menschen wie die Blätterextrakte aus Digitalis. Seine Wirkung war jedoch quantitativ 100mal stärker und wurde 1854 in Frankreich als «Digitaline Homolle» in die Therapie eingeführt. Fast zur gleichen Zeit beschäftigte sich in Deutschland Walz mit diesem Problem. Auch er gewann ein Digitalin, das in Folge hohen Saponingehaltes wasserlöslich war. 1875 stellte dann Schmiedeberg Digitoxin rein dar. Es entsprach dem Digitaline cristallisée von Nativelle¹³. Man unterschied schon damals nach der Löslichkeit einige Fraktionen. Die Chloroformfraktion enthielt neben Digitoxin das «Digitalein» Schmiedebergs und das Gitalin von Kraft, daneben wohl auch Gemine⁴, in der wasserlöslichen Fraktion sollten Cloetta's Gitalinum crystallisatum und Gitoxin gelöst sein. Im Kraft'schen Samensaponin Digitonin erstmals in kristallisierter Form. Durch Säure konnte er es in das Digitogenin und 2 Mol. d-Glucose und 2 Mol. Galactose auftrennen. Auch Schmiedeberg hatte erkannt, daß neben den herzwirksamen Glykosiden noch verschiedene gut wasserlösliche Saponine in der Digitalisdroge vor-

handen waren. Er nannte sie Digitonine, während Kraft von Digitsaponinen sprach. So sah die Situation aus¹², als zwei Arbeitsgruppen an die Konstitutionsaufklärung herangingen: Windaus in Deutschland¹⁹ und Jacobs in den USA⁸. Sie fanden die steroide Struktur der Genine der Herzglykoside (Abb. 1).

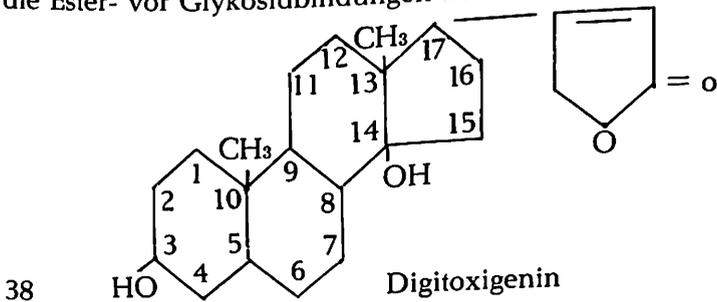


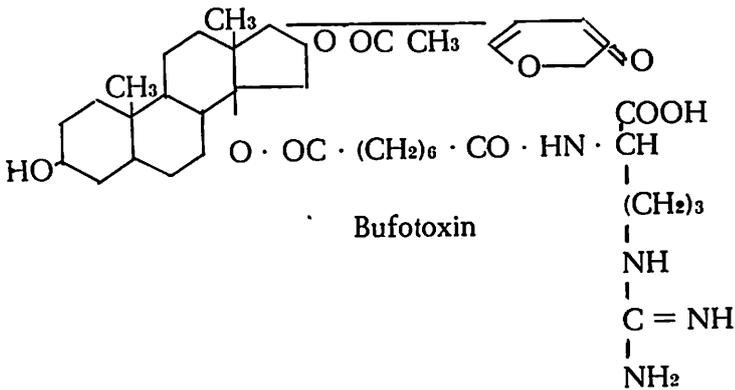
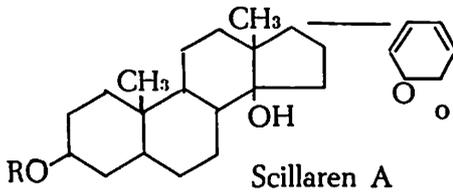
Man erkennt die große Ähnlichkeit des Ringsystems bei den drei als Grundstruktur von Glykosiden herausgegriffenen Stoffen. Das aus den Ringen A, B, C, D bestehende Cyclopentano-perhydrophenanthren ist in der Natur weit verbreitet. Wir stellen vier von ihnen vor (Abb. 2).





An die Stelle der einfachen aliphatischen Seitenkette bei Cholesterin, Vitamin D₃ und den Gallensäuren ist bei den Geninen der Herzglykoside ein Lactonring getreten. Lactone der Geninen der Herzglykoside sind innere Anhydride von Oxysäuren. Die 5gliedrigen Ringe, die dabei entstehen, nennt man gamma-Lactone, während die 6gliedrigen den Namen delta-Lactone tragen. Man kann sich die delta-Lactone, wie wir sie bei den Scilla- und Helleborus-Glykosiden finden, als Anhydride von ungesättigten Oxy-Gallensäuren vorstellen. Hier zeigt sich auch eine interessante Ähnlichkeit zwischen pflanzlichen und tierischen Biosynthesen. Man sieht beim Krötengift, daß die tierischen Gewebe offenbar die Ester- vor Glykosidbindungen bevorzugen (Abb. 3).





Weil die Krötengifte solche doppelt ungesättigte delta-Lactone zeigen, nennt man die nach diesem Schema aufgebauten Herzglykoside nach Bufo, der Kröte, Bufadienolide, während bei den nach dem Schema der gamma-Lactone gebauten Glykosiden von Cardenoliden gesprochen wird. Durch den Buchstaben R (Radikal) werden die in dieser Stelle ätherartig mit dem Ringsystem verbundenen Zucker angedeutet, die dem ganzen Stoff den Namen Glykosid eingebracht haben. Beim Digitoxin sind es bekanntlich drei Moleküle Digitoxose, beim Strophanthin 1 Mol. Cymarose und 1 Mol. Glucose, beim Convallatoxin 1 Mol. Rhamnose, beim Scillaren A 1 Mol. Rhamnose und 1 Mol. d-Glucose.

Inzwischen sind über 100 verschiedene Herzglykoside von den Chemikern aufgeklärt oder dargestellt worden. Sie alle sind nach dem hier auch durch Formeln dargestellten Schema aufgebaut. Die bisherigen Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und pharmakologischer Wirkung haben eine Reihe von Notwendigkeiten für das Wirksamwerden von Glykosiden herausgearbeitet. So muß in der Lactonseitenkette mindestens eine Doppelbindung vorhanden sein. Entfernt man diese Doppelbindung z. B. durch katalytische Hydrierung, dann wird das Glykosid weitgehend unwirksam. Die OH-Gruppe in der Stellung C₁₄ ist von großer Bedeutung. Ihre Abspaltung führt zu völligem Wirkungsverlust. Solchen Stoffen kommt dann allein eine Krampfwirkung zu. Auch Isomerisierung an dieser Stelle führt zum Wirkungsverlust. Sehr wesentlich ist die Anordnung der Seitenkette an C₁₇. Nur in beta-Stellung und

in cis-Stellung zur OH-Gruppe an C₁₄ sind solche Stoffe herzwirksam. Wird die Richtung der Anlagerung an C₁₇ umgekehrt, dann verliert der Stoff seine Wirksamkeit vollkommen. Auch die Umwandlung der Aldehydgruppe im Strophanthidin in eine Carboxylgruppe hat, wahrscheinlich aus Löslichkeitsgründen, einen hochgradigen Aktivitätsverlust zur Folge. Strophanthidinsäure gilt als ungiftig. Die Einführung einer Aldehydgruppe an C₁₀ vermehrt allerdings die Wirksamkeit gegenüber solchen Stoffen, die an dieser Stelle eine Methylgruppe tragen. Wir werden auf diese Verhältnisse später noch einmal zurückkommen. In herzwirksamen Substanzen sind die Ringe A und B meist in cis-Stellung miteinander verknüpft. Die trans-Stellung bei den Uzara-Glykosiden ist wahrscheinlich der Grund für die geringe Toxizität dieser Substanzen. Wie erinnerlich, hat man diese Glykoside ja eine Zeitlang als Opiumersatz bei Durchfällen empfohlen. Wie man sieht, sind also zahlreiche Vorbedingungen notwendig, damit eine solche Substanz am Herzmuskel wirksam wird. Das ist vielleicht auch einer der Gründe dafür, daß es den fleißigen und geschickten Synthetikern unserer Zeit immer noch nicht gelungen ist, Herzglykoside überhaupt, nur selten herzmuskelwirksame Substanzen synthetisch zu erzeugen.

Die pharmakologische Untersuchung der Herzglykoside ist am Kalt- und Warmblüterherzen durchgeführt worden. Dabei beobachtet man Veränderungen: 1) der Herzmuskelleistung, 2) der Herzfrequenz, 3) des Herzrhythmus und bisweilen 4) des Durchflusses durch die Coronargefäße¹². Man spricht ja bekanntlich von einer positiv inotropen, von einer negativ chronotropen und dromotropen Wirkung und versteht darunter die Wirkung auf die Muskelkraft (inotrop), auf die Pulsfrequenz (chronotrop) und auf das Überleitungssystem (dromotrop). Verständlicherweise bedeutet positiv eine Steigerung und negativ eine Verminderung der entsprechenden Funktion. Negative Chronotropie bedeutet also eine Verlangsamung des Herzschlages, negative Dromotropie eine Verlangsamung der Überleitungszeit und positive Inotropie eine Verstärkung der Muskelkraft während der Systole. Dabei möge noch erwähnt werden, daß Herzglykoside in wechselndem Ausmaß, d. h. offenbar nach ihrer Löslichkeit abgestuft, auch die direkte Erregbarkeit der Herzmuskelzellen verändern. Diese Wirkung auf die Erregbarkeit nennt man Bathmotropie. Wenn es also unter der Einwirkung von Digitalis-Glykosiden zu einer positiv bathmotropen Wirkung kommt, dann beobachtet der Kliniker gehäufte ventrikuläre Extrasystolen oder eine Bigeminie oder etwas Ähnliches. Die gefährlichsten Endausgänge der positiven Bathmotropie sind das Kammerflattern und schließlich das Kammerflimmern. Die Wirkungen der Herzglykoside treten verständlicherweise besonders beim geschädigten Herzen hervor. Hier ist an die Ergebnisse der Arbeiten von Trendelenburg und Anitsch-

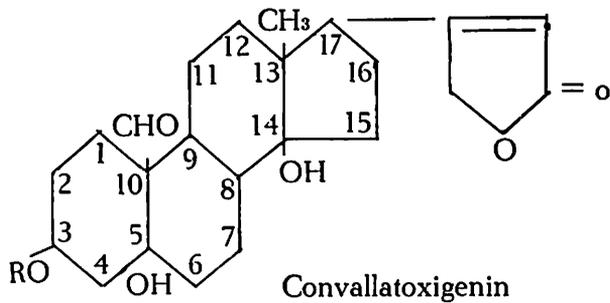
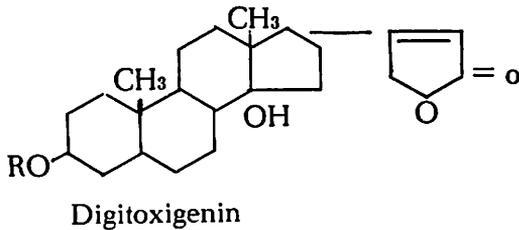
kow¹ zu erinnern. Sie schädigten die Hundeherzen im Herzlungenpräparat durch Barbitursäurederivate und konnten dann einen starken Anstieg des Druckes im rechten Vorhof beobachten. Diese Stauung im rechten Vorhof konnte durch Strophanthin beseitigt werden.

Die therapeutischen Wirkungen der Herzglykoside sind lange vor den Ergebnissen der Tierexperimente von den Klinikern empirisch erkannt worden. Dabei hat sich im Laufe der Zeit herausgeschält, daß die Digitalis-Therapie bei einer Herzinsuffizienz indiziert ist. Man spricht dabei von Herzschwäche, und dieser Ausdruck ist vollkommen richtig. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den vollen Einsatz seiner Kraft zu bieten. Der Kliniker drückt das so aus, daß dem insuffizienten Herzen die Reservekraft fehle. Meistens beobachtet man bei der Herzinsuffizienz einen allerdings insuffizienten Versuch der Abhilfe in Form einer Frequenzsteigerung. Eine solche Frequenzsteigerung erweist sich aber als wenig sinnvoll. Es kommt vor allem zu einer Verringerung der diastolischen Füllung des Herzens, da die hierzu verfügbare Zeit langsam immer geringer wird. So entsteht denn auch ein fehlerhafter Zirkel insofern, als damit auch die Coronardurchströmung des Blutes vermindert wird. So verarmt das Herz sehr rasch an energieliefernden Substanzen und verliert seine normale Kontraktionskraft. Es kann sich bald nicht mehr völlig entleeren und behält eine über die Grenze der Norm hinausgehende Restblutmenge in seinen Höhlen zurück. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich auch der Anfang der Stauung. Das Herz versucht, sich an die chronische Überanstrengung noch mit einem weiteren Mechanismus anzupassen, es hypertrophiert. Dabei wird allerdings die Zahl der Herzmuskelzellen nicht vermehrt. Nur die Masse der Herzmuskelzellen vermehrt sich und damit wahrscheinlich auch bis zu einem gewissen Grade die kontraktile Substanz, die Leistungsfähigkeit und die absolute Kraft. Dieser Art von Hypertrophie fehlt also jeder formative Reiz. Es sprösseln keine neuen Kapillaren aus, die Blutversorgung des hypertrophen Muskels und damit das Ausmaß der Hypertrophie wird dadurch begrenzt. Die Diffusionsstrecke von der Kapillare bis in die hypertrophierte Muskelzelle hinein wird immer länger. Da die Diffusionszeit eine physikalische Konstante ist und als besonders langsam und träge gilt, ist also hier eine Grenze an die Leistungsfähigkeit und auch an die Anpassungsfähigkeit des Herzens gesetzt. Sind alle Kompensationsmöglichkeiten erschöpft, dann versagt der Herzmuskel, und es kommt zur mehr oder weniger ausgesprochenen Insuffizienz. Die Herzmuskelschwäche kann eine oder beide Kammern betreffen. Versagt ein Herzteil, dann muß sich naturgemäß vor diesem versagenden Herzteil der Blutstrom anstauen. In dieser Situation erscheint die Wirkung der Digitalis-Glykoside wie eigens für die Beherrschung einer Herzinsuffizienz gemacht. Diese Glykoside wirken pulsverlang-

samend und leitungshemmend. Dadurch fällt die Belastung des Herzens durch die schnelle Schlagfolge weg. Diese Wirkung allein würde kaum einen großen Sinn haben, da sie zu einer akuten Verschlimmerung der Insuffizienz führen müßte. Hier setzt dann die Wirkung der Glykoside auf die Kontraktilität des Herzmuskels ein. Das Herz wird schneller und energischer entleert. Damit werden die Stauungen beseitigt und der Kreislauf der Norm wieder näher gebracht. Die meisten Kliniker sehen in dieser interessanten Zuordnung von negativer Chrono- und Dromotropie und positiver Inotropie die besondere Wirksamkeit der Herzglykoside und haben sie so zu erklären versucht, daß die negativen tropen Wirkungen auf eine Erregung eines extrakardialen Nerven, nämlich des Vagus zurückgeführt werden. Die genaueren pharmakologischen Prüfungen dieser interessanten Frage haben jedoch keine Anhaltspunkte dafür ergeben, daß man mit solchen Herzglykosiden den Vagus isoliert erregen könnte¹⁰. Das ist ja auch vom chemischen Gesichtspunkt aus kaum zu erwarten. Wenn man bedenkt, daß die Struktur des Genins, d. h. der zuckerfreien Komponente der Herzglykoside eine Kohlenwasserstoffstruktur darstellt mit nur wenigen polaren Radikalen, dann ist eine Erregung des vegetativen Nervensystems kaum vorstellbar. Die Zucker als solche sind vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus ebenfalls unverdächtig. Es ist nicht anzunehmen, daß den Zuckern eine besondere Wirksamkeit zukommt. Das Wirksame an einem Herzglykosid ist wahrscheinlich doch letztlich das Aglykon. Deshalb ist auch der Hinweis¹¹ sehr interessant, daß die negativ chrono- und dromotrope Wirkung zur Restitution eines gestörten Herzkreislaufsystems nicht unbedingt erforderlich ist. Wenn durch Glykoside, die wenig extrakardiale Wirkungen zeigen wie etwa die Strophanthin-Glykoside, eine Restitution der Herzkraft erreicht wird, dann tritt auch eine Verlangsamung des Herzschlages auf. Man versucht, sich diese überraschende Erkenntnis so zu erklären, daß die Pulsfrequenzsteigerung durch den Bainbridge-Reflex erzeugt wird. Das Herz reagiert auf eine Dehnung des rechten Vorhofes mit einer Steigerung der Frequenz. Wenn nun die muskuläre Restitution durch Strophanthin etwa die Herzmuskelkraft wieder der Norm annähert und damit die Schwächesituation im Kreislauf beseitigt, dann muß natürlich auch der Druck im rechten Vorhof absinken. Damit entfällt das für die Tachycardie auslösende Moment, und die Herzfrequenz nähert sich der Normocardie wieder an. Eine sehr bekannte und erwünschte Nebenwirkung ist die von Withering ja ins Auge gefaßte diuretische Komponente. Hierbei ist es bei den Digitalis-Glykosiden zweifelhaft, ob man mit einer direkten Wirkung auf die Niere rechnen kann. Hier entscheiden offenbar Löslichkeitsverhältnisse, auf die wir später noch zu sprechen kommen werden. Allein die Anfachung des Kreislaufes ist in den meisten Fällen ausreichend, um über eine

vermehrte Durchblutung die Ausschwemmung des überschüssigen, angestauten Wassers durch die Niere in Gang zu bringen. Von pharmakologischer Seite ⁶ ist allerdings angenommen worden, daß durch Herzglykoside die Rückresorption von Wasser in den Tubuli gehemmt wird.

Wenn wir jetzt den Versuch machen, an Hand einzelner Formen der Herzinsuffizienz die Glykosidtherapie zu studieren, dann erscheint es zweckmäßig, vorher noch eine chemische Betrachtung einzuschalten. Wir haben zu diesem Zwecke noch einmal die Formeln von Digitoxin und Convallatoxin nebeneinander dargestellt. (Abb. 4).



Diesmal ist auch die Bezifferung der einzelnen Kohlenstoffatome eingetragen worden. Sie dient ja in der Chemie stets einer leichteren und schnelleren Verständigung. Die linke Formel zeigt das Digitoxin oder in diesem Falle einmal besser das wahrscheinlich alleine wirksame Digitoxigenin, d. h. also ohne die Zucker. An der Stelle 10 zwischen Ring A und B ist beim Digitoxigenin eine CH_3 -Gruppe zu erkennen, d. h. ein reiner Kohlenwasserstoffrest. An dieser Stelle steht rechts beim Convallatoxigenin eine Aldehydgruppe CHO . Wir wissen als Ärzte sehr wohl, daß diese Aldehydgruppe eine besondere Affinität zum Wasser haben muß. Wir alle kennen das Chloralhydrat, haben aber noch niemals in unserer Praxis Chloral verwendet. Chloral ist im allgemeinen eine Substanz, die schon unter Laboratoriumsverhältnissen, d. h. der freien Luft ausgesetzt, soviel Wasser an sich zieht, daß sie zerfließt und in Chloralhydrat übergeht. Es erschien also naheliegend, die Frage zu prüfen, ob die Aldehydgruppe nicht die besonders gute Lös-

lichkeit der Strophanthidin-Glykoside im Wasser erklärt. Wir haben ja oben schon darauf hingewiesen, daß die Überführung dieser Aldehydgruppe in die Säuregruppe, d. h. in die noch besser wasserlösliche Gruppe, zu einem völligen Wirkungsverlust des Strophanthidins führt. In unseren Laboratorien² sind genaue Löslichkeitsprüfungen für das Digitoxin, das Digoxin und das Convallatoxin durchgeführt worden. Das Digoxin ist verwendet worden, um die Bedeutung einer zusätzlichen OH-Gruppe zu prüfen. Wir sehen ja beim Convallatoxin auch noch an C₅ eine OH-Gruppe. Diese OH-Gruppe haben wir bei gleichzeitiger CH₃-Gruppe an C₁₀ nicht ohne weiteres in den Versuch einsetzen können. Das entsprechende Glykosid ist sehr schwer zu bekommen. Es ist jedoch anzunehmen, daß zwischen einer zusätzlichen OH-Gruppe an C₅ und einer zusätzlichen OH-Gruppe an C₁₂ wie beim Digoxin kein Unterschied hinsichtlich der Löslichkeitsbeeinflussung zu erwarten ist. Wie die kleine Tabelle zeigt, hat also die Aldehydgruppe an C₁₀ tatsächlich einen bedeutenden Einfluß auf die Wasserlöslichkeit der Substanz.

	L 18°/ml
Digitoxin	7 gamma
Digoxin	13,4 gamma
Convallatoxin	1210 gamma

Man erkennt auch die wesentlich geringere Bedeutung einer weiteren zusätzlichen OH-Gruppe, hier dargestellt durch das Digoxin. Der Löslichkeitsabstand zwischen Digitoxin und Convallatoxin fällt bei dem Versuch in reinem destilliertem Wasser und im Reagenzglas so groß aus, daß man daraus keine unmittelbaren Rückschlüsse auf das differential-therapeutische Verhalten der Strophanthusgruppe zur Digitalisgruppe ableiten kann. Es erscheint deshalb notwendig, die beiden an den Ecken der Löslichkeit stehenden Glykoside, nämlich Digitoxin und Convallatoxin, noch einmal im klinischen Versuch miteinander zu vergleichen. Wir wissen, daß Stoffe umso besser haften, umso besser kumulieren, umso schlechter ausgeschieden werden, je schlechter wasserlöslich sie sind. Wir wissen aber auch, daß die Stoffe prima vista umso besser aus dem Darmkanal resorbiert werden können, je besser lipoidlöslich sie sind. Deshalb erscheint es zweckmäßig, die klinischen Erfahrungen einmal in einer kleinen Tabelle darzustellen.

<i>Resorptionsquote</i>	<i>Eliminationszeit</i>	<i>bei i.v. Injektion Wirkungseintritt</i>
Digitoxin ~ 100%	~ 20 Tage	~ 30 Minuten
Convallatoxin (Convacard [®]) ~ 10%	~ 2 Tage	~ 3 Minuten

Das Gegenstück zur Resorptionsquote ist die Eliminationsquote oder Eliminationszeit. Sie muß sich ja gerade entgegengesetzt verhalten wie die Resorptionszeit oder Resorptionsquote.

Ein Stoff wird umso schlechter ausgeschieden, je besser lipoidlöslich er ist, dementsprechend umso besser ausgeschieden, je besser wasserlöslich er ist. Man sieht, daß diese Probe aufs Exempel auch in den klinischen Beobachtungen in ungezählten Fällen bestätigt worden ist. Schließlich noch die letzte Spalte: der Eintritt der Wirkung bei intravenöser Injektion. Hier ist natürlich damit zu rechnen, daß ein Stoff umso schneller zur Wirkung gelangen kann, je besser wasserlöslich er ist. Der lipoidlösliche Stoff löst sich ja gar nicht im Wasser. Wir erkennen das am besten etwa am Cholesterin. Jeder Mensch weiß, daß Cholesterin eine Substanz ist, die sich praktisch gar nicht in Wasser löst. Und trotzdem haben wir in unserem Serum über 200 mg% von Cholesterin und seinen Estern vorliegen. Die Stoffe sind auch im Serum nicht im Wasser gelöst, sondern sie lösen sich in den Lipoproteinen und werden auf diese Art und Weise in eine kolloidale Lösung eingebracht. Wir sehen aus der Tabelle, daß der Abstand der Daten über den Eintritt der Wirksamkeit nach intravenöser Injektion beim Digitoxin und beim Convallatoxin sich ebenfalls wie 90 : 1 verhält. Also ist der Löslichkeitsabstand im Reagenzglas in destilliertem Wasser nicht auf die Löslichkeitsverhältnisse in den menschlichen Lösungsmitteln zu übertragen. Hier ist der Abstand übereinstimmend etwa nur 10 : 1. Diese Betrachtung ist wichtig, denn aus ihr geht sogleich hervor, warum das Convallatoxin die stärkste diuretische Wirksamkeit entfaltet¹⁷. Es wird eben in der Niere 10mal besser ausgeschieden und hat damit auch eine 10mal bessere Möglichkeit, zur Wirkung zu gelangen, als ein Stoff, der 10mal schlechter ausgeschieden wird.

Jetzt können wir einmal versuchen, die Wirkung der Herzglykoside bei den verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz differentialtherapeutisch zu unterscheiden. Die Aorteninsuffizienz gilt nicht als ein für die Digitalis-Therapie günstiger Klappenfehler. Lange Zeit hindurch können Aorteninsuffizienzen ihren Trägern verborgen bleiben. Der Herzmuskel kann offensichtlich mit dieser Art von Überbeanspruchung für lange Zeit selbst fertig werden. Kommt es aber durch eine Mehrbelastung plötzlich zur Dekompensation, dann zeigt sich, daß die Reserven eines solchen Herzens seit langem überbeansprucht worden sind¹⁶. Hier ist wahrscheinlich das Digitoxin deshalb von nicht sehr günstiger Wirkung, weil es die Herzamplituden durch seine negative chronotrope Wirkung weiter vergrößert, damit den Rückstrom durch die insuffiziente Klappe vergrößert. Wasserlösliche Glykoside etwa vom Typus des Strophanthins oder Convallatoxins werden an dieser Stelle eine bessere Wirksamkeit entfalten. Die Mitralinsuffizienz wird am leichtesten dekompensiert. Und dabei beobachtet man meistens eine beträchtliche Pulsbeschleunigung. Hier werden die besser lipoidlöslichen Glykoside wahrscheinlich mit besonderem Vorteil anzuwenden sein. Die Behandlung der reinen Mitralstenose ist recht kompli-

ziert. Spricht die Muskulatur des linken Vorhofes auf Digitalis noch an, dann kann trotzdem die Stenose nicht überwunden werden. Gleichzeitig wird aber die Leistung des rechten Herzens durch Digitalis vermehrt. Und so entsteht die Gefahr des Lungenödems. Deshalb hat Fraenkel für diese Fälle eine dem jeweiligen Zustand angepaßte intravenöse Strophanthinbehandlung³ empfohlen. Durch die genaue Dosierung ist es wahrscheinlich am leichtesten möglich, die Gefahr des Lungenödems zu umgehen. Wichtig für unsere Art der Betrachtung im vorliegenden Aufsatz erscheint die Behandlung von Herzinsuffizienzen mit Störungen im Reizbildungs- und Reizleitungssystem. Kommt es dabei zu einer Tachykardie der Vorhöfe oder zum Flattern oder Flimmern, dann ist die gute Wirksamkeit der Digitalis schon seit langem bekannt. Überwiegen aber ventrikuläre Extrasystolen, die dann schon auf eine latente Herzmuskelschädigung hinweisen, dann ist die Anwendung von lipoidlöslichen Herzglykosiden sehr zu erwägen. Die Wirkung des Digitoxins und der lipoidlöslichen Herzglykoside in abgestufter Reihenfolge auf das Reizleitungssystem ist dabei zu berücksichtigen. Eine schädliche Verlangsamung über eine Blockierung des Reizleitungssystems ist oft eine sehr mißliche Nebenwirkung. Einen totalen Block wird wahrscheinlich niemand mit Digitoxin behandeln. Die Behandlung der paroxysmalen Tachykardie mit Digitalis gehört eigentlich nicht in den Kreis dieser Betrachtungen hinein. Bei solchen paroxysmalen Tachykardien braucht der Herzmuskel nicht geschädigt zu sein. Wenn man etwa an den Schluß dieser Betrachtung noch die Pericarditis constrictiva setzt, dann wird auch hier die Differentialtherapie leicht verständlich. Je nach dem Grade der Adhäsionsbildung oder der Konstriktion im Bereich des Perikards wird ein Zustand entstehen, der an die Adiaстolie herankommt. Auch in einem solchen Falle wird die erhöhte Frequenz des Herzens als sinnvoll anzusehen sein. Die Unmöglichkeit, eine genügend große diastolische Füllung zu erzeugen, verbietet die Reduktion der Schlagfrequenz. Auch hier werden sich im Falle einer Insuffizienz des Herzmuskels die leichter wasserlöslichen Glykoside schon aus chemischen und pharmakologischen Gründen anbieten.

Wenn man sich über diese Verhältnisse einen Gesamtüberblick machen will, dann empfiehlt es sich, die in mühevoller klinischer Arbeit gewonnenen Einzeldaten einmal miteinander zu vergleichen. Deshalb gibt die *Tabelle 1* diese Daten noch einmal übersichtlich zusammengestellt wieder.

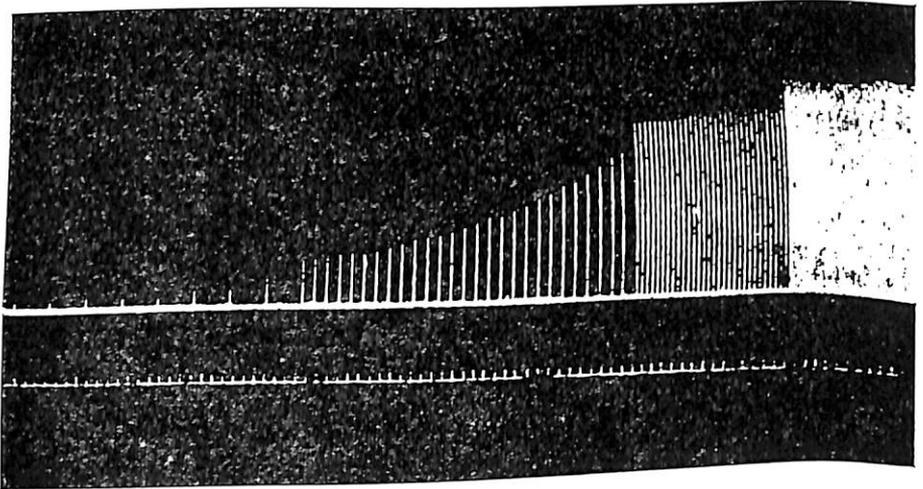
Tabelle I

	k-Strophanthin	Con-vacard	Lanatosid C		Digoxin		Gitaloxin		Acetyldigitoxin		Digitoxin	
	i.v.	per os	paren-teral	per os	i.v.	per os	i.v.	per os	i.v.	per os	i.v.	per os
Mittlere Volldosis mg	0,6	10-20	2,0	5,0	3,75 mg 1,85 mg 2,8 mg		1,55 mg 2,25 mg		2,0	2,5	2,0	
Mittlere Erhaltungsdosis täglich mg	0,25	3-6 mg	0,4	1,0	0,5 mg 0,33 mg 0,5 mg		0,17 mg 0,24 mg		0,2	0,25	0,15	
Beginn der Wirkung nach 5 Min.		30 M.	10-30 M. 2 Std.		30 M. 2 Std.						30 M. 2 Std.	
Dauer bis zur maximalen Wirkung			2-3 Std.		4-6 Std.						2-9 Std.	
Dauer der Wirkung bis 2-3 Tage zum Verschwinden des letzten therapeutischen Effekts		1-2 Tage	5-8 Tage		7-10 Tage 7 Tage		10-16 Tage	11-14 Tage	14-21 Tage			
Maximale Dauer von toxischen Nebenwirkungen			1 Tag		1-2 Tage				6 Wochen			
Abklingquote Wirkungsverlust je Tag	etwa 40%	50%	20%		18%		11%		10%		7%	
Persistenzquote = Wirkungsrest je Tag	etwa 60%	50%	80%		82%		89%		90%		93%	
Resorptionsquote		—10%	40%		67%		69%				100%	

Man erkennt sehr deutlich an den letzten Querreihen die Zusammenhänge zwischen Löslichkeit und Wirkungscharakter. Je besser lipoidlöslich eine Substanz ist, umso besser wird sie resorbiert, umso schlechter ausgeschieden werden. Die Persistenzquoten sind in einem solchen Falle hoch, die Eliminationsquoten gering. Wie man sieht, wird die höchste Lipoidlöslichkeit den chemischen Grundlagen durchaus entsprechend in dieser Tabelle durch das Digitoxin erreicht. Je weiter wir in dieser Tabelle jetzt nach links gehen, umso weniger gut lipoidlöslich, umso besser wasserlöslich werden die Glykoside. Damit verändert sich das Bild auch der Erwartung entsprechend: Die Resorptionsquoten werden immer geringer, damit auch die Persistenzquoten, während die Eliminationsquoten in entsprechender Weise ansteigen. Natürlich kann sich der Praktiker diese ganzen Einzelheiten nicht merken. Es empfiehlt sich aber, sich wenigstens die Resorptionsquoten der Glykoside zu merken, mit denen man arbeitet oder arbeiten will. Daraus ergeben sich

dann, nach dem bisher Ausgeführten zwanglos alle anderen Einzelheiten. Man hat auf diese Weise die Möglichkeit, eine genau berechnete Therapie zu betreiben. Dabei gilt als oberster Grundsatz, die von den Pharmakologen seit langem vertretene Meinung, daß die Therapie mit einem Stoff umso steuerbarer wird, je weniger dieser kumuliert, je besser er eliminiert wird. Daß mit der besseren Steuerbarkeit, etwa durch die Convallaria-Glykoside, z. Z. die geringere Resorptionsquote in Kauf genommen werden muß, ist eine Tatsache. Sie wird so lange weiter Gültigkeit behalten, so lange wir mit pflanzlichen Glykosiden Therapie der Herzinsuffizienz betreiben.

Zum Schluß möge noch eine kurze Übersicht über die einstweilen gewonnenen Vorstellungen zum Wirkungsmechanismus der Herzglykoside gebracht werden. Diese Arbeiten haben wohl im Jahre 1871 begonnen, als der Engländer Bowditch in Leipzig, in den Laboratorien von Karl Ludwig seine berühmte «Treppe» entdeckt hat. Man sieht auf der *Abbildung 5* die Zusammenhänge.



Wenn ein Froschherz, dessen Vorhöfe durch einen Elektrokauter zerstört worden sind, durch elektrische Schläge rhythmisch angetrieben wird, dann ist die Amplitude des Ausschlages, d. h. das Maß der entwickelten Herzkraft umso kleiner, je langsamer die Reize aufeinander folgen. Bei der ersten Verdoppelung springt die berühmte Treppe, bei weiterer Verdoppelung steigt die Amplitude noch einmal an, steigt dann langsam weiter, um bei der nächsten Verdoppelung der Frequenz ihre maximalen Ausmaße zu erreichen. Bowditch, der damals von der Bedeutung bestimmter Mineralionen für die Herztätigkeit noch wenig gewußt haben dürfte, hat trotzdem sehr Wesentliches geleistet für die weitere Entwicklung der Wissenschaft. Er hat sich die nächste Frage nämlich maßgerecht gemacht, indem er nach

vaginite ?

à trichomonas

à monilia

à flore non spécifique

CENASERT®

flacons de 20 tablettes vaginales

REMBOURSE PAR L'I.N.A.M.I.

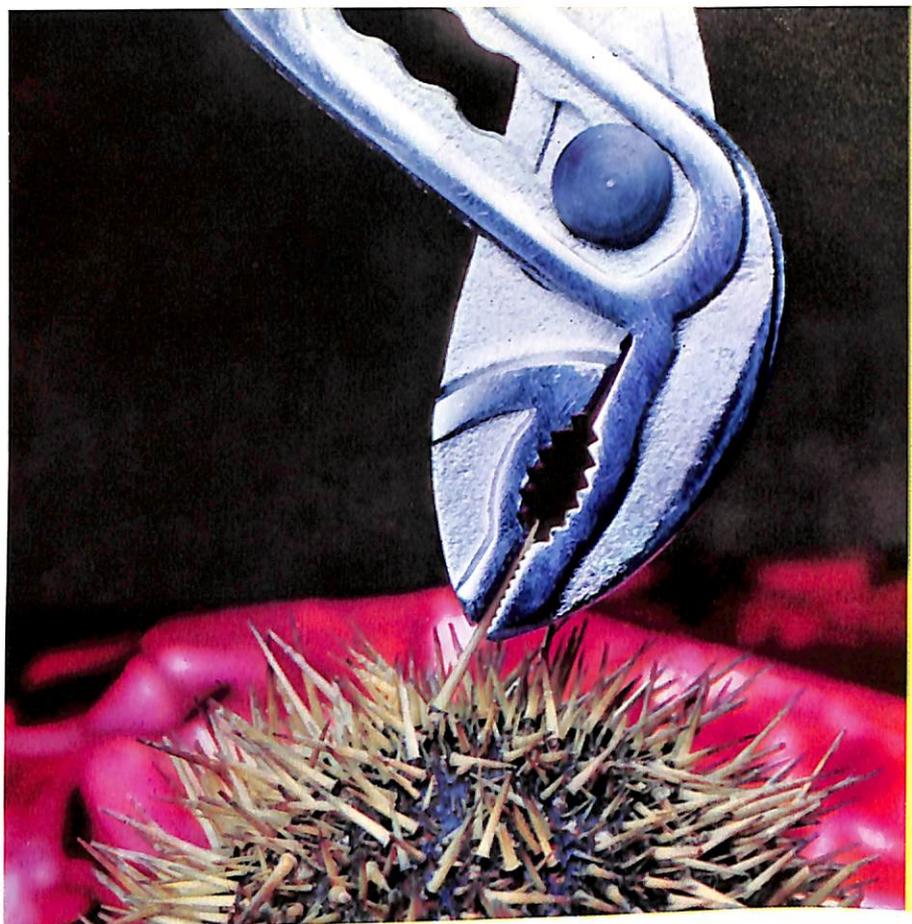


licence : THE CENTRAL PHARMACAL COMPANY - Seymour, Indiana.

080/6601/01

S. A. PRODUITS BIOS
ETABLISSEMENTS COUTELIER FRERES

37, RUE DE POTTER B R U X E L L E S TEL. 15.49.30



THERAPEUTIQUE DE LA DOULEUR ET DU SPASME

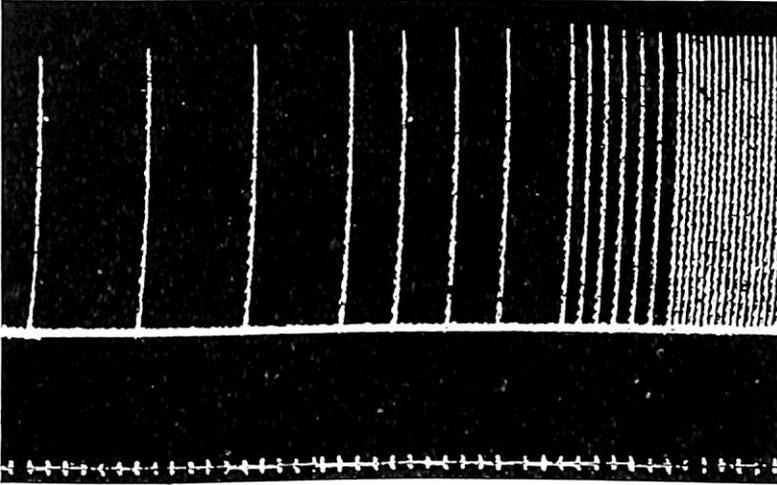
SUPADOL®

extirpe la douleur

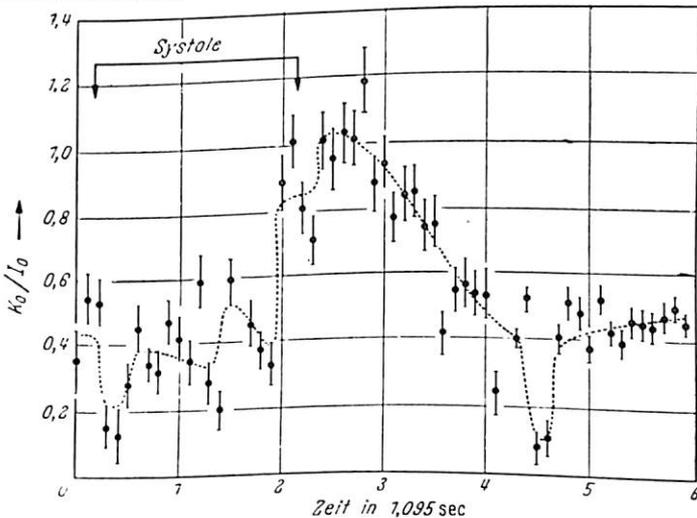


S. A. PRODUITS BIOS
ETABLISSEMENTS COUTELIER FRERES
37, RUE DE POTTER BRUXELLES TEL. 15.49.30

Maßnahmen suchte, das Treppenphänomen zu verhindern. Das ist ihm auch gelungen. Wie man aus der *Abbildung 6* erkennen kann, tritt die Treppe nicht auf, wenn das Kalium aus der Ringerlösung weggelassen wird, oder wenn bei normaler, kaliumhaltiger Ringerlösung eine kleine Menge Strophanthin zugesetzt wird.



Wir hatten schon darauf hingewiesen, daß die Pharmakologen schon frühzeitig bei ihren Untersuchungen das Strophanthin benützt haben, weil es eben besser wasserlöslich ist. Nun mußte die Forschung auf eine Verfeinerung der Analysenmethoden warten. Die größte bisher erreichte Verfeinerung aber hat das Arbeiten mit radioaktiven Isotopen gebracht. Die einer englischen Arbeit¹⁸ entnommene *Abbildung 7* zeigt Versuche an isolierten Schildkrötenherzen.



Diese Herzen, ebenfalls Kaltblüterherzen, haben dem Forscher gegenüber den großen Vorteil, daß sie bereits ein Kranzgefäßsystem besitzen. Man kann die aus dem Herzmuskel abfließende Flüssigkeit nunmehr sammeln und untersuchen. Das ist in dem vorliegenden Falle geschehen. Dabei ist radioaktives ⁴²Kalium verwendet worden. Man erkennt, daß bei jeder Systole eine Wolke von Kalium-Ionen das Herz verläßt. Dabei ist interessanterweise der höchste Ausschlag in der Abbildung in einem Zeitpunkt zu registrieren, der elektrisch genau mit der T-Zacke übereinstimmt. Die T-Zacke aber bedeutet für uns im allgemeinen, daß jetzt eine Systole beendet ist. Nunmehr ist natürlich ein Teil der Bowditch'schen Befunde verständlich, nämlich die Versuche der Verhinderung der Treppe durch Weglassen von Kalium. Man kann sich jetzt vorstellen, daß bei langsamer Schlagfolge die während der Systole ausgetretenen Kalium-Ionen genügend Zeit finden, wieder in die Zellen zurückzukehren. Wird die Schlagfrequenz schneller, dann wird die dafür verfügbare Zeit immer kürzer. Den zweiten Bowditch'schen Befund haben dann später Versuche von Schatzmann¹⁵ deklariert. Der Berner Pharmakologe befaßte sich erneut mit der Frage nach der Bedeutung des seltsamen Ungleichgewichts im Mineralgehalt der Zellen gegenüber der Umgebungsflüssigkeit. Wir wundern uns ja alle schon seit langem darüber, daß in den Zellen so viel Kalium und so wenig Natrium ist, während in der umgebenden Flüssigkeit die Verhältnisse ja geradezu umgekehrt liegen. Er nahm nun Erythrozyten, suspendierte sie in traubenzuckerhaltiger Ringerlösung und brachte sie auf den Kühlschrank. Nach etwa zwei Stunden war Kalium aus den Zellen ausgetreten und Natrium in sie hineingewandert. Bei Wiedererwärmung dauerte es nur eine halbe Stunde, um das anfängliche Ungleichgewicht wieder herzustellen. Dabei wurde Traubenzucker verbraucht. Die Wiederholung dieses Experimentes unter Zusatz einer entsprechenden Menge von Strophanthin brachte dann das entscheidende Ergebnis: Die Kältephase verlief zwar genau so wie im vorigen Experiment; bei der Wiedererwärmung aber passierte nichts, d. h. Kalium wanderte nicht mehr hinein in die Zellen, Natrium kam aus ihnen nicht mehr heraus. Und damit ist auch der zweite Befund von Bowditch verständlich; denn bei Anwesenheit von Strophanthin können die systolisch aus den Zellen ausgetretenen Kalium-Ionen auch bei langsamer Schlagfrequenz nicht mehr in die Zelle zurückgehen. In der Zwischenzeit sind diese Befunde dann auf zahlreiche andere Gewebe, vor allem natürlich auch auf die Herzmuskelzellen, erweitert worden. Man kann also sagen, daß zumindestens die toxischen Wirkungen der Herzglykoside im Tierexperiment mit einer Hemmung des Kaliumeintritts in die Herzmuskelzellen verbunden sind. Neuerdings beschäftigt man sich allerdings wieder mehr mit der Bedeutung der Kalzium-Ionen. Wir erinnern uns in diesem Zusammenhang, daß schon

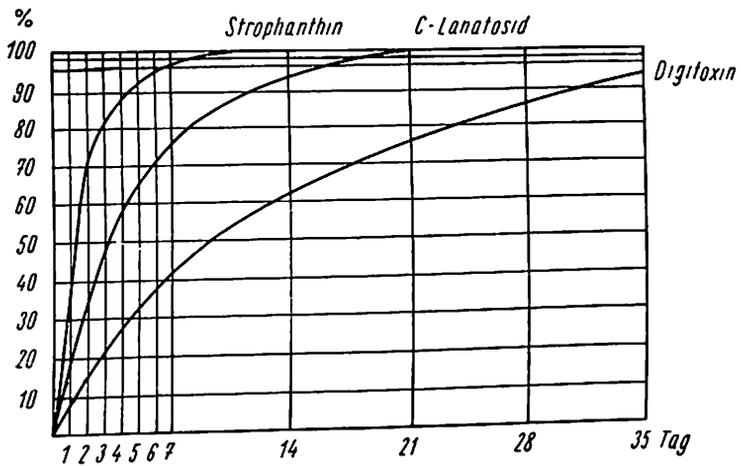
Oswald Löwi, der Nobelpreisträger aus Graz, vor langer Zeit darauf hingewiesen hat, daß die Wirksamkeit der Herzglykoside in vieler Hinsicht so sehr an die Wirkung von Kalzium-Ionen erinnert, daß man eine Verbindung zwischen Herzglykosid- und Kalzium-Wirkung annehmen kann. Diese Verbindung ist in neueren Untersuchungen⁹ aufgegriffen worden, so daß man annehmen kann, daß die Herzglykoside ihre Wirkung entfalten über eine Normalisierung oder Regularisierung des Ionenaustausches in den Herzmuskelzellen. Damit erklärt sich dann auch die Bedeutung der Cyclopentanoperhydrophenanthrenstruktur. Wir müssen annehmen, daß die Steroidhormone einen recht ähnlichen Wirkungsmechanismus haben. Besonders auffällig wird das bei der Betrachtung des jüngsten Nebennierenrindenhormons, des Aldosterons. Von ihm wissen wir ja, daß es eine bedeutende Rolle beim Übertritt von Natrium in die Zellen spielt.

Zum Schluß noch ein praktischer Hinweis auf die Möglichkeit einer quantitativen Digitalis-Therapie. Ich benütze dazu die Angaben von R. Niedner¹⁴, der das Beispiel einmal an dem Strophanthin durchgerechnet hat. Wie die *Tabelle II* zeigt, kann man einfach durch Berechnung aus der Persistenzquote den Zeitpunkt der klinischen Vollwirkung dosenmäßig errechnen.

TABELLE II

1. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ 40\% - \underline{0,1 \text{ mg}} \\ 0,15 \text{ mg} \end{array}$	6. Tag	$\begin{array}{r} 0,34 \text{ mg} \\ + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,59 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,24 \text{ mg}} \\ 0,35 \text{ mg} \end{array}$
2. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,40 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,16 \text{ mg}} \\ 0,24 \text{ mg} \end{array}$	7. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,60 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,24 \text{ mg}} \\ 0,36 \text{ mg} \end{array}$
3. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,49 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,2 \text{ mg}} \\ 0,29 \text{ mg} \end{array}$	8. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,61 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,24 \text{ mg}} \\ 0,37 \text{ mg} \end{array}$
4. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,54 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,22 \text{ mg}} \\ 0,32 \text{ mg} \end{array}$	9. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,62 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,24 \text{ mg}} \\ 0,38 \text{ mg} \end{array}$
5. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,57 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,23 \text{ mg}} \\ 0,34 \text{ mg} \end{array}$	10. Tag	$\begin{array}{r} + 0,25 \text{ mg} \\ \underline{0,63 \text{ mg}} \\ 40\% - \underline{0,25 \text{ mg}} \\ 0,38 \text{ mg} \end{array}$ ← Wirkspiegel- höhe am 10. Tag

Die Kurve in der *Abbildung 8* zeigt die Unterschiede bei verschiedenen Glykosiden.



Damit ist für jedes nur denkbare Glykosid die Möglichkeit einer genau bestimmten Dosierung gegeben.

So zeigt sich der lange und mühevollen Weg, den eine Droge von ihrer ersten sinnvollen Anwendung hat nehmen müssen, bis man sich einigermaßen in ihrer Wirkung zurechtfindet. Dabei ist natürlich der therapeutische Effekt stets der gleiche geblieben. William Withering hat gesagt:

"The Foxglove's leaves, with caution given,
 Another proof of favouring Heav'n
 Will happily display;
 The rapid pulse it can abate;
 The hectic flush can moderate
 And, blest by Him whose will is fate,
 May given a lengthen'd day."

LITERATUR

- 1 *Anitschkow, S. W. und Trendelenburg, P.*
Dtsch. med. Wschr., 1672, 1928.
- 2 *Erbring, H. und Mitarb.* - Persönliche Mitteilung.
- 3 *Fraenkel, A.*
Erg. inn. Med. 1, 68, 1908; Strophantintherapie, Berlin, 1933.
- 4 *Gander, J.*
Naunyn-Schmiedebergs Arch., 164, 324, 1932.
- 5 *Goodman, L. S. and Gilman, A.* - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2. Auflage, New York, 1955.
- 6 *Gremels, H.*
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 130, 61, 1928; 157, 92, 1930.
Klin. Wschr., 191, 1928.
- 7 *Houghton, E. M.*
J. Amer. med. Assoc., 31, 959, 1898.
- 8 *Jacobs, W. A. und Elberfield, R. C.*
J. Biol. Chem., 100, 671, 1933.
- 9 *Klaus, W. und Lüllmann, H.*
Klin. Wschr., 42, 254, 1964.
- 10 *Busse, W. und Lendle, L.*
Naunyn-Schmiedebergs Arch., 218, 159, 1953.
- 11 *Luten, D.* - The clinical use of digitalis, Springfield, Ill., 1936.
- 12 *Meyer, H. H.* - Experimentelle Pharmakologie, 9. Aufl., Berlin und Wien, 1936.
- 13 *Nativelle, C. A.*
Moniteur scient. D^r Quesneville, 132, 1867.
J. Pharmacodyn., 9, 255, 1869.
J. pharm. chim. XX, 1, 192, 1872; 2, 430, 1872; 2, 80, 1874; 447, 1882.
- 14 *Niedner, R.* - Taschenbuch der Digitalis-Therapie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.
- 15 *Schatzmann, H.-J.*
Helvet. physiol. Acta, 11, 346, 1953.
- 16 *Straub, H.*
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 277, 1929.
- 17 *Vogel, G. und Kluge, E.*
Arzneimitt.-Forsch., 11, 848, 1961.
- 18 *Wilde, W. S. und O. Brien, J. M.*
Abstr. XIX. Internat. Congr. Physiol., S. 889, Montreal, 1953.
- 19 *Windaus, A.*
Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-physik. Kl. 237, 1924; 170, 1926; 65, 1928.

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med. G. Orzechowski
5 Köln-Merheim, Ostmerheimer Straße 198.

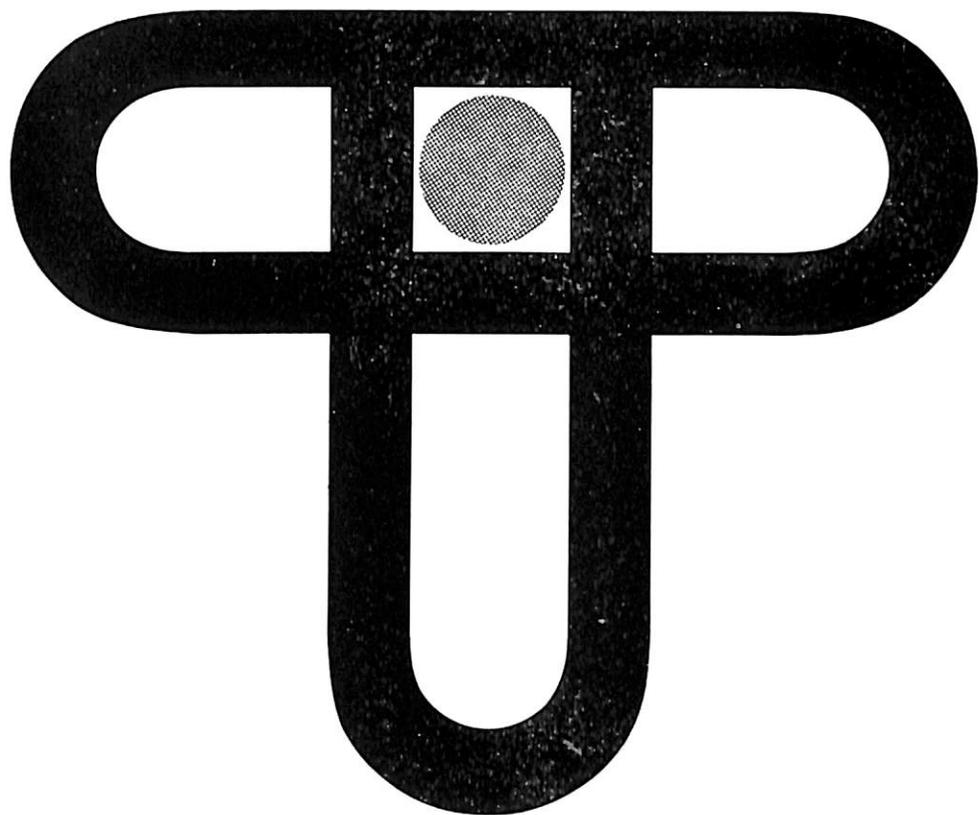
Nachricht vom Naturstoff

**Neue
therapeutische
Möglichkeiten bei
Wirbelsäulensyndrom
und
postkommotionellem
Kopfschmerz
erstmalig durch
reines resorbierbares
Aescin: Reparil®-Dragées**



Tégrétol® Geigy

Anti-épileptique psychotrope



Indications

Epilepsies partielles ou généralisées avec ou sans troubles psychiques,
en particulier épilepsie psychomotrice (temporale) et Grand Mal,
Epilepsies d'expression purement psychique et électroencéphalographique
Névrалgie du trijumeau

BRONTINE*

bronchodilatateur antisécrétoire
flacons de 24 ou 100 tablettes à 1 mg
boîtes de 3 ou 12 ampoules
à 2 ml = 2 mg

asthme bronchique
bronchite chronique
emphysème pulmonaire
bronchiectasies
rhinite vasomotrice

CYCLOSPASMOL

vasodilatateur spasmolytique
flacons de 50* ou 250 dragées
à 200 mg

troubles circulatoires
périphériques
cérébraux
coronariens

DISIPAL

anticholinergique
à effet central prépondérant
flacons de 25*, 100*, 250 ou 1.000
tablettes à 50 mg

toutes les formes de
Parkinsonisme, y compris
le syndrome neuroleptique
dépressions akinétiques

FURADANTINE

antiseptique urinaire à large spectre
flacons de 25*, 50* ou 250
tablettes à 50 mg
flacons de 100 ml* de suspension orale
à 6 mg/ml
pour usage pédiatrique

infections aiguës ou
chroniques des voies
urinaires

FUROXONE

antiseptique intestinal à large spectre
flacons de 20* ou 250 tablettes à 100 mg
flacons de 100 ml* de suspension
orale à 5 mg/ml, pour usage pédiatrique

entérites infectieuses
aiguës et subaiguës

SALAZOPYRINE

antiseptique intestinal
à composante anti-inflammatoire
flacons de 20*, 100* ou
250 tablettes à 500 mg

colite ulcéreuse
iléite régionale
colites ou entérites
chroniques aspécifiques

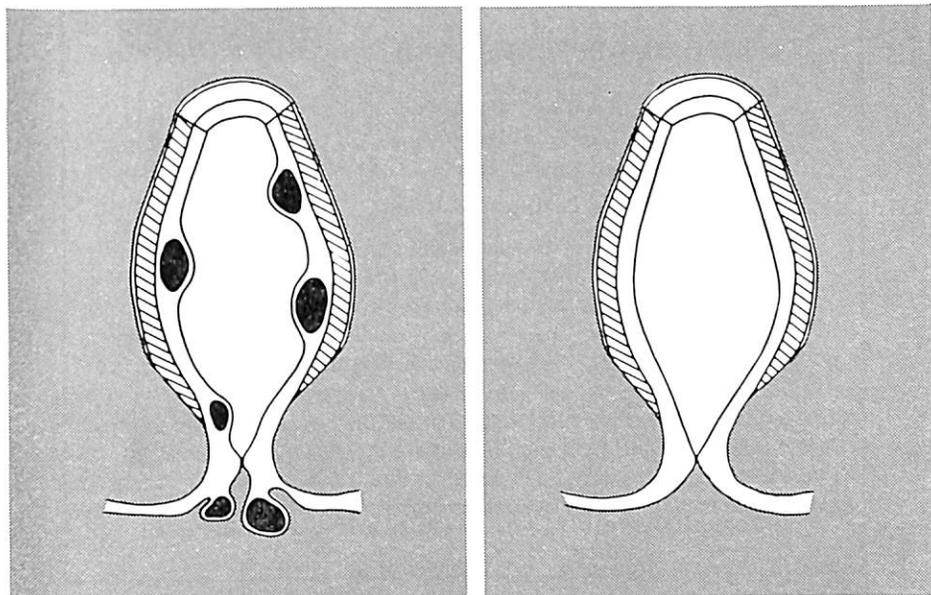
* I.N.A.M.I.

I.N. 023/6601/190



BROCADES-BELGA S.A., 26, bd Général Jacques, Bruxelles 5. Tél. 48.64.90

Régénération et épithélisation des tissus conjonctifs



Hémorroïdes * Eczéma anal * Fissures
anales * Prurit anal et rectal * Proctites

Effet analgésique rapide ● Action antiseptique et antiprurigineuse ●
Exempt de corticoïde ● Antiphlogistique et antieczémateux puissant
● Accélération de la guérison par épithélisation rapide ● Tolérance
excellente



Suppositoires: Boîte de 12 suppositoires
Onguent: Tube de 40 g

Un produit de Divapharma Société Anonyme/Suisse

S-32-66-L

INTEGRAL S. A. - RUE DE STRASBOURG, LUXEMBOURG

Le DEXA- CORTANCYL

ROUSSEL

POMMADE DERMIQUE

par les propriétés anti-inflammatoires
anti-allergiques
anti-prurigineuses

de l'Acétate de Dexaméthasone

provoque, dès les premières applications :

- la disparition du prurit
- l'atténuation de l'érythème
- l'arrêt du suintement
- la résolution de l'oedème sous-jacent

constatées les dermatoses inflammatoires et allergiques.

1 à 4 applications par jour, selon l'acuité des symptômes.

Tube de 5 grammes à 2,5 p. 1000 d'Acétate de Dexaméthasone.

Échantillons et littérature peuvent être obtenus sur demande adressée à
ROUSSEL-LABUNIS S. A. - 33, Avenue de Roodebeek - Bruxelles 4.

dig-bil

Remboursé par l'I.N.A.M.I.

ACIDE PHÉNYL-DIMÉTHYL-ACÉTIQUE

Digesto-hépto- biliaire

Boîte de 24 comprimés

Boîte de 5 ampoules inj. (I.M. ou I.V.)

Ets A. de BOURNONVILLE et FILS S. A.

Ph. de BOURNONVILLE, pharmacien

30-38, rue aux Fleurs, Bruxelles 1 - Tél. 17.89.00-17.53.34

LE PRONOSTIC THÉRAPEUTIQUE DANS LA POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE (PCE)

par

FRANÇOIS FRANÇON (Aix-les-Bains)

Le pronostic est la pierre de touche du médecin, c'est sur lui que nous jugeons les malades et leurs familles: depuis Hippocrate qui lui a consacré deux livres, il est au premier plan de nos préoccupations et les affections rhumatismales ne font pas exception à la règle: elles nous posent des problèmes particulièrement difficiles, spécialement dans le champ de la PCE.

Par sa fréquence, sa ténacité, son très long cours souvent coupé d'accalmies et de récurrences, par l'atteinte habituelle d'adultes jeunes surtout féminins qu'elle invalide gravement, elle reste une des questions majeures de la rhumatologie, mais aussi une de celles qu'elle a le mieux résolues. Certes son étiopathogénie demeure mystérieuse: actuellement on s'oriente de préférence vers une maladie auto-entretenu, mais les néorickettsioses nous réservent peut-être des surprises. Malgré l'énigme de son origine, inflammation sans infection spécifique, nous sommes maintenant capables de la dépister de bonne heure et de la traiter efficacement: ce sont deux progrès énormes réalisés depuis 40 ans dans une ascension vers le mieux qui légitime les plus radieuses espérances. *C'est dire que le pronostic est avant tout thérapeutique: il dépend essentiellement de la façon dont le malade se soigne.* Il reste cependant difficile à fixer pour quatre raisons.

1. La maladie connaît des rémissions spontanées pendant des mois, voire des années, cela dans 10% des cas environ, et le médecin a naturellement tendance à les porter au compte de ses interventions. Ces éclipses avaient beaucoup frappé Hench et elles sont un des maillons de la chaîne qui l'a conduit à la découverte de l'hormonothérapie.

2. Le plus souvent nos médications ont une action suspensive, sans supprimer la *causa causans*. Ce fait est bien prouvé pour les corticoïdes.

3. Nous n'entrerons pas dans le détail des formes qui nous entraînerait trop loin, maladie de Still, polyarthrite chronique déformante et ankylosante infantile, PCE psoriasique, panarthrite engainante, etc., mais, au total, nous dirons que les cas sont très inégaux en sévérité. Il y a des variétés légères qui ne demandent qu'à guérir, mais, en principe, nous leur appliquerons systématiquement des traitements actifs pour assurer l'avenir. Malheureusement, à côté d'elles, nous comptons tous des observations malheureuses dans lesquelles nos meilleurs moyens font long feu, où nous nous heurtons à des intolérances multiples qui nous désarment, ou à des accidents qui nous paralysent.

4. Les malades sont très infidèles et un certain nombre sont rebutés par la longueur ou les à-coups du traitement. «Nous les voyons à l'hôpital et en consultation de ville quêter successivement les avis les plus variés, cherchant à faire la moyenne entre les thérapeutiques proposées, espérant toujours rencontrer *le* consultant qui leur donnera *le* bon traitement.» Cette remarque de S. de Sèze, P. Ordonneau et N. Debeyre est parfaitement exacte; aussi nous faut-il obtenir la *coopération inconditionnelle* du malade et de sa famille, sa ponctualité sans défaillance à tous les rendez-vous échelonnés qui jalonnent sa marche vers la guérison par adhésion complète aux prescriptions formulées.

Mais, pour «mériter» ce bon pronostic, d'autres conditions sont encore à remplir, comme nous y avons souvent insisté avec R.-J. Weissenbach.

1° - L'intervention médicale doit être *précoce*: les chances de guérison complète sont d'autant plus grandes qu'elle aura été mise en oeuvre plus tôt. J. Forestier a bien souligné l'importance cruciale de la période qui va du 8^{me} au 12^{me} mois après le début: c'est alors que se décide l'avenir du malade. A une date encore plus antérieure, certains faits personnels nous donnent à penser qu'on peut réaliser un véritable *traitement abortif*: arrêt complet et définitif après une seule série d'or.

2° - Il faut qu'elle soit *continue*, et non intermittente.

3° - Pour remplir ce postulat, il convient qu'elle soit *mixte* et qu'elle comporte *l'usage simultané, conjugué ou alterné*, de plusieurs médications actives.

4° - Elle doit être *persévérante* et poursuivie jusqu'à guérison totale, démontrée non seulement par la clinique, mais encore par les épreuves de laboratoire, sédimentation globulaire, Vernes-résorcine, indice d'haptoglobulinémie, voire même réaction de Waaler-Rose, du latex ou de leurs dérivés. D'une façon très générale, pour un cas moyen traité dans les huit premiers mois, il faut compter un minimum de deux ans de traitement ininterrompu. Tel était le délai qu'on pouvait prévoir avec la chrysothérapie; il est beaucoup plus difficile à déterminer avec les cortisonoïdes qui sont, en principe, d'usage indéfini.

5° – Pour nous guider, juger de notre efficience, poursuivre, modifier ou abandonner telle ou telle thérapeutique, il nous faut des critères objectifs: c'est alors le cas d'employer l'échelle de Steinbrocker, Traeber et Battermann, basée sur la capacité fonctionnelle, le stade de la maladie, le degré de réponse au traitement, ou celle, excellente, de Lièvre. Elles sont trop connues pour être reproduites ici.

Ces principes posés, examinons les mesures concrètes à prendre: les unes ont subi l'épreuve du temps, et sont définitivement acquises; les autres sont relatives aux traitements de fond et demeurent vivement discutées. Nous allons les exposer séparément.

MESURES UNANIMEMENT ADMISES

Leur ancienneté est un gage de leur efficacité et elles n'ont rien perdu de leur actualité, de leur valeur, dans le pronostic thérapeutique. Rappelons-les en quelques mots.

1. Depuis plus d'un demi-siècle l'usage de l'*aspirine* (2-4-6 g par jour avec de l'hydrate d'alumine pour les estomacs sensibles) a changé la vie de bien des rhumatisants. Il n'y a pas d'accoutumance et S. de Sèze estime qu'elle suffit à guérir les formes très légères. Au contraire, malgré quelques succès exceptionnels, le salicylate de soude ne doit plus figurer parmi les traitements de fond.

2. Le *repos*, *repos général* et *repos local* de la, ou des articulations intéressées, est indispensable; il est beaucoup plus difficile à faire accepter des malades qui ont toujours peur de l'ankylose.

3. Il faut soigner, et, mieux encore, prévenir les attitudes vicieuses par les *coquilles plâtrées amovibles de Swaim*, placées la nuit, quittées le jour; nous ne nous étendrons pas sur leur compte et nous renvoyons à nos publications antérieures. Nous n'arrivons pas à comprendre pourquoi, au bout de 30 ans, elles ne sont pas encore suffisamment employées, ni même connues, alors qu'elles ont rescapé tant de sujets. A une phase plus tardive, le malade devra employer les *positions* et *exercices de posture*.

4. Le *régime* doit être abondant et varié, bien équilibré, riche en protides, sels minéraux, vitamines et comprendre 50 centilitres quotidiens de vin. Nous ne nous lasserons pas d'y insister en condamnant la diététique dite antiarthritique: elle a fait et fait encore trop de victimes, alors qu'elle n'est applicable qu'à la seule goutte.

5. A distance des poussées évolutives, des *cures thermales*, désignées avec soin, complètent heureusement l'action de toutes ces mesures et des traitements de fond; elles viennent à bout de bien des séquelles. Il faut savoir les répéter suivant les indications individuelles.

TRAITEMENTS DE FOND

Nous nous limiterons à ceux qui ont fait leurs preuves, car chaque année en apporte une gerbe nouvelle alors que d'autres tombent dans l'oubli: ainsi choisis, ils nous obligent à envisager.

- A. Le pronostic *quoad vitam*.
- B. Le pronostic *fonctionnel*.

A. PRONOSTIC QUOAD VITAM

C'est un élément nouveau, mélancoliquement inattendu, car, autrefois, en dehors de rares cas d'escarre sacrée, de dégénérescence amyloïde, on ne mourait pas de PCE. Ce risque terrible apparaît comme la rançon des conquêtes thérapeutiques faites ces dernières années et nous devons encore tenir compte maintenant des accidents par intolérance ou intoxication qu'entraînent avec une relative fréquence les médicaments d'aujourd'hui.

Ils sont, certes très puissants mais ils comportent des dangers que nous devons prévenir: agranulocytose, panmyélophisie, purpura hémorragique (surtout), diarrhée incoercible, bronchopneumonie, érythrodermie exfoliatrice dans le chrysothérapie; oedème cérébral ou pulmonaire, à-coups d'hypertension, infarctus du myocarde ou du poumon, phlébothrombose, réveils d'infection et, en particulier, de tuberculose, troubles psychiques graves avec suicide, ulcus gastro-duodéal avec perforation dans l'hormonothérapie hypophyso-corticosurrénale; ulcus gastro-duodéal, hématomèse et autres hémorragies, agranulocytose avec les dérivés pyrazolés. Dans tous ces cas il faudra écarter avec rigueur les contre-indications, guetter les signes d'alarme par des examens répétés et arrêter aussitôt toute thérapeutique agressive, observer toutes les précautions indispensables (à manier) sera prescrit contre le purpura hémorragique, la prednisone au-dessous de 15 mg, il faudra imposer un régime déchloruré strict dans l'hormonothérapie et il en sera de même pour les dérivés pyrazolés, du moins le premier mois.

Disons d'ailleurs que nous ne sommes pas totalement désarmés contre ces *maladies artificielles d'origine médicamenteuses*: le BAL (British Anti-Lewisite, au reste par lui-même difficile à manier) sera prescrit contre le purpura hémorragique, la prednisone contre l'érythrodermie, la pénicilline à très fortes doses contre l'agranulocytose.

Sauf erreurs grossières de posologie qui sont devenues bien rares, l'intolérance revendique une bonne part de ces accidents: c'est reconnaître qu'ils peuvent survenir dès le premier stade (pratiquement presque toujours le seul premier mois pour les dérivés pyrazolés), qu'il faut en être bien prévenu et que tous ces traitements délicats doivent être conduits par le médecin lui-même, et non abandonnés à une infirmière.

B. PRONOSTIC FONCTIONNEL

Il se pose toujours, *il doit obséder littéralement malade et médecin*, même en présence des formes les plus bénignes, les plus légères, les plus superficielles, le moins étendues; il y a, certes, des accalmies, mais nous avons à craindre des «retours de flamme», parfois à une échéance très lointaine.

Pour établir, pour apprécier la valeur de telle ou telle médication, nous nous baserons sur une série de facteurs qui rentrent pour la plupart dans les échelles de Steinbrocker et de Lièvre.

1. L'évolution, telle qu'elle ressort des examens complets réguliers dont nous avons parlé: c'est un critère capital.

2. Moins importante est l'étiopathogénie tout au moins dans ses données actuelles: dans la PCE nous en ignorons presque tout et, d'ailleurs, les traitements étiologiques (antistreptococcique, antituberculeux, éradication des foyers d'infection), donnent des résultats bien plus médiocres que les grands antiinflammatoires, or, hormonothérapie, etc.

3. La clinique est au premier plan. Nous examinerons le sujet articulation par articulation, en évaluant pour chacune d'elles la profondeur et la diffusion des lésions, la douleur, l'impotence fonctionnelle (goniométrie), l'état des organes annexes, gaines synoviales, tendons, etc. Après les jointures malades, nous interrogerons celles qui sont présumées saines. Nous nous rendrons compte de la façon dont le sujet peut exécuter les actes de la vie quotidienne: course, marche, parcours d'un escalier, soins de propreté et habillage, alimentation, gestes professionnels, etc.

Enfin, nous ne négligerons jamais l'état général: fébricule qui est un bon test d'évolutivité, amaigrissement, anorexie, anémie, asthénie, troubles des règles, etc.

4. Les réactions humoro-biologiques déjà signalées nous permettent de prendre le pouls à la maladie et leurs courbes, plus précieuses qu'une notation isolée, d'enregistrer ses vagues de flux et de reflux. Il est rare, mais possible, qu'il y ait des discordances avec la clinique qui garde alors la priorité.

5. Les images radiographiques apportent aussi un précieux élément de contrôle. Certaines lésions sont réversibles: gonflement des parties molles, élargissement de l'interligne, ostéoporose; il n'en va pas de même pour les destructions ostéocartilagineuses qui ne se réparent pas. Mais le film n'est pas tout: les fonctions de l'articulation en restent dans une certaine mesure indépendantes et l'on voit se constituer parfois d'étonnantes accommodations.

6. Après avoir été empiriques et aléatoires pendant des siècles, les thérapeutiques sont devenues un facteur majeur: nous avons déjà arraché à l'affection son épithète de généra-

lisée, nous voulons maintenant imposer le même sort à celle de *progressive*.

Sans entrer dans les détails d'application (posologie, rythme des traitements, etc.), sans rappeler les adjuvants et correctifs, sans passer en revue tous les incidents et accidents, nous ne retiendrons que les principales, or, ACTH, cortisonoïdes par voie générale, ou par injections intra-articulaires, ou para-articulaires, dérivés pyrazolés, antimalariques de synthèse, chocs pyrétogènes, et nous nous efforcerons de porter sur chacune d'elles des jugements de valeur: nous verrons ensuite comment on conçoit actuellement leur association ou leur succession. Après avoir envisagé la forme banale de la PCE, nous terminerons en examinant quelques cas particuliers.

Nous nous excusons de ne pas placer ici le Tandéril (dérivé de la butazolidine) et l'Indométhacine dont la constitution est tout autre: nous n'en avons pas encore une expérience personnelle suffisante.

I) L'or a pour lui plus de 35 ans de recul: nous le regardons comme le remède le plus fidèle, celui auquel nous avons recours le plus volontiers. Mais il agit lentement, il faut répéter les séries. Dans un bilan d'ensemble, nous pouvons dire, cependant, qu'il donne 70% d'améliorations, dont 20% de guérisons stables. Mais il y a des ombres au tableau.

1° - Les *accidents* (cutanéomuqueux, digestifs, rénaux, respiratoires, nerveux, pulmonaires, articulaires, généraux, etc.) surviennent dans 30% des cas, dont 15% d'intolérances absolues au cours ou à la suite des séries.

2° - La *chryso-résistance* se rencontre dans 25% des observations; elle est plus fréquente au bout de quelques années. Il se produit une détérioration des effets, comme le montre la statistique de Bohman (Upsala) basée sur l'étude de 502 malades.

Les cas favorables se répartissent comme suit:

Après la première série: 45,6% d'améliorations ou de stabilisation.

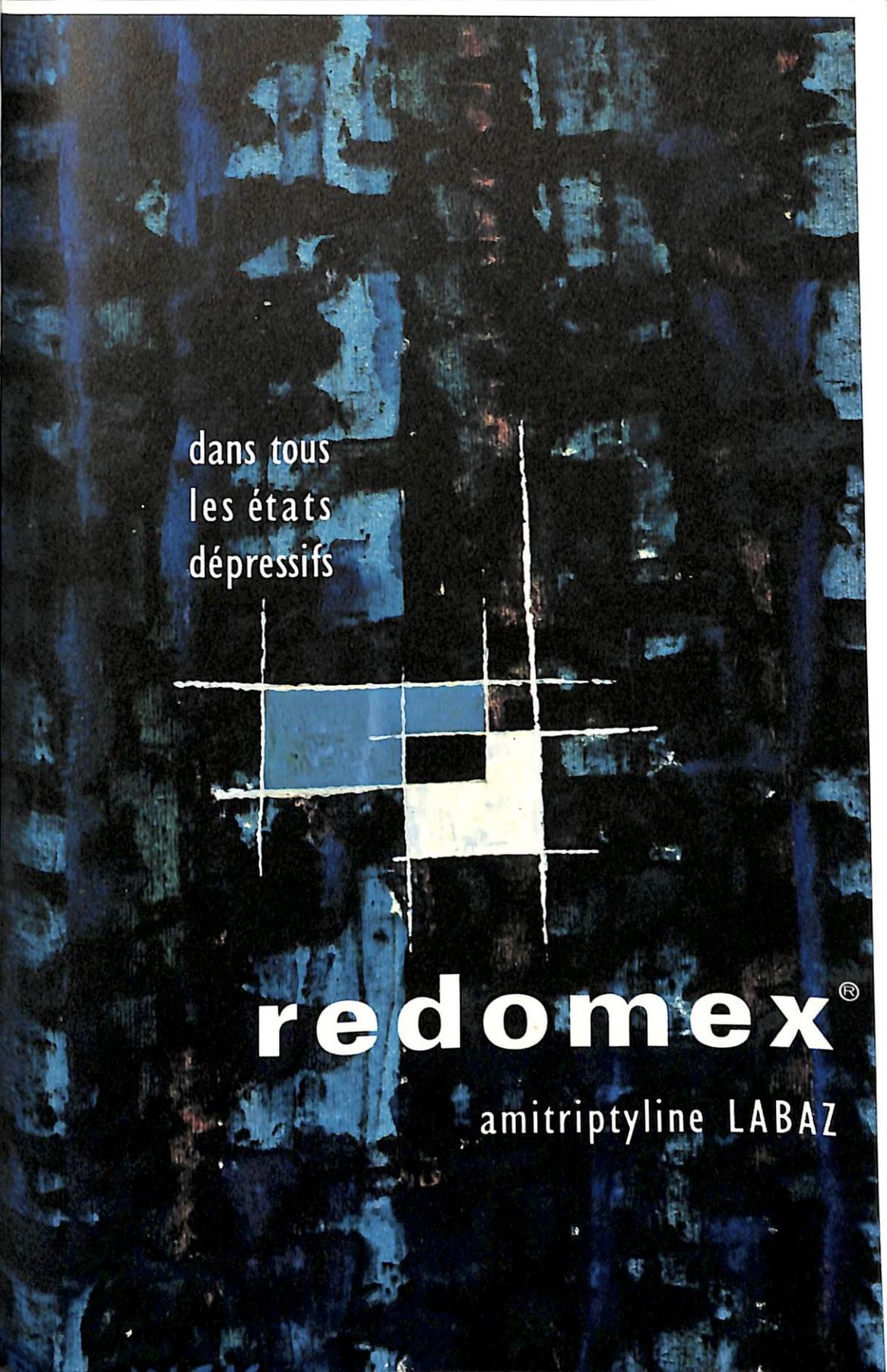
Après plusieurs séries: 38%.

A long terme: 17%.

Avec l'emploi d'adjuvants, gluco-gluconate de calcium à fortes doses et formines iodées, nos résultats éloignés sont meilleurs.

3° - Les *récidives* surviennent dans 25% des cas; elles cèdent généralement à la reprise de l'or, mais imposent une surveillance séro-clinique serrée pendant les deux ans qui suivent la dernière injection.

II) L'ACTH est actuellement peu employée: mais elle va sans doute connaître un regain de faveur avec des échantillons mieux purifiés et des produits-retard dont le dernier est une association avec un sel de zinc.

The background is a dark, textured surface, possibly wood or stone, with a grid of white lines. A central square is highlighted in yellow, and a horizontal line crosses it. The text is white and positioned in the upper left and lower right areas.

dans tous
les états
dépressifs

redomex[®]

amitriptyline LABAZ

STEARLAC

1 mg. de

MODITEN

procure 24 heures d'équilibre
psychique

LAB

Savage, Chapman et Treadwell ont obtenu des succès remarquables par des cures au long cours avec des doses plus faibles qu'en 1950: ils font remarquer que l'hormone donne exceptionnellement des ulcus et qu'elles n'expose pas à l'insuffisance surrénale en cas de stress. Dans ces conditions son usage isolé paraît actuellement susceptible d'un grand essor, alors que la relance périodique par l'ACTH pendant les cures prolongées de cortisonoïde est généralement abandonnée.

III) Nous en arrivons à la *corticothérapie par voie générale*, le plus souvent orale. Il faudrait plusieurs articles pour traiter le sujet sans l'épuiser: nous nous en tiendrons à quelques grandes lignes dans le cadre choisi. Chaque année naissent de nouveaux produits capables d'agir à doses plus faibles avec un minimum d'effets secondaires fâcheux: à titre informatif nous donnons le tableau suivant approximatif d'équivalence isodynamique (Bickel).

Cortisone	25 mg	Méthylprednisolone	4 mg
Hydrocortisone	20 mg	Triamcinolone	4 mg
Prednisone	5 mg	Paraméthasone	2 mg
Prednisolone	5 mg	Dexaméthasone	0 mg 75
		Bétaméthasone	0 mg 60

Pour mémoire: ACTH retard-zinc 10 Unités Internationales (2^{me} standardisation) ou 5 mg.

Chacun de ces corps a ses avantages et ses inconvénients que nous ne saurions discuter ici. Par exemple la Triamcinolone ne convient pas aux cas présentant une grande amyotrophie: mais elle donne peu de fractures, de psychoses, de diabète, d'ulcus gastro-duodéal et pas de rétention chlorurée. Pour notre démonstration nous prendrons comme terme de référence la Prednisone dont l'expérimentation clinique est suffisamment étendue et prolongée. Elle est plus maniable, moins fertile en accidents que ses prédécesseurs et, comme pour eux, son administration se déroule en trois étapes: cure d'attaque, recherche de la dose minima efficace, traitement d'entretien qui est en principe indéfini: Hench, De Sèze, Lièvre, admettent que 10% des cas environ finissent par s'en passer au bout de 18 mois, 2 ans, mais ils sont les premiers à demander des statistiques plus précises, plus fournies, sur ce point d'une importance capitale.

Hench est partisan des doses faibles et recommande qu'on obtienne un *effet suboptimal* plutôt qu'une disparition complète des symptômes. En cas de *stress*, infection, trauma, opération, il faut d'urgence forcer la posologie.

Le produit agit rapidement, suspend l'inflammation et donne d'emblée une grande euphorie. Mais la marge est étroite, quelques mg, entre la dose suspensive et celle qui donne des accidents: aussi nous faut-il la modifier très progressivement.

Nous ne reviendrons pas sur les accidents très graves. D'autres sont:

a) *Légers et passagers*: acné, kératose pileaire, alopecie, hirsutisme, vergetures pourpres, bouffissure lunaire de la face (45% des cas dans une série de De Sèze) et dépôt de graisse autour de C7, insomnie, amaigrissement, troubles des règles, etc.

b) *Plus sévères*: syndrome de Cushing atténué, ostéoporose avec fracture (surtout rachidienne), estompage d'une infection aiguë comme une appendicite qui continue à évoluer sous des allures camouflées, aggravation d'un diabète, ulcus duodéal, etc.

c) *Des inconvénients* avec lesquels nous devons compter: graves, ils excluent de l'hormonothérapie certains malades qui exigeraient des doses trop élevées génératrices d'accidents. Nous ferons encore entrer en ligne de compte le danger à peu près inévitable des *rechutes* dès qu'on arrête l'hormone, son prix élevé qui est souvent trop lourd pour les non-assurés, la détérioration des effets au bout de plusieurs mois, comme l'a bien montré Boland: pourcentage d'améliorations de 80% après 2 mois, de 50% après 5.

IV. *Cortisonoïdes en injections locales intra ou para-articulaires*. Ici encore on a utilisé tour à tour plusieurs corps en solution ou en suspension: David Chausse reste fidèle à l'Hydrocortancyl peu diffusable qui évite généralement une corticothérapie générale transarticulaire: pour notre part, nous avons eu surtout recours au diacétate de Triamcinolone (Tédarol). C'est un procédé général excellent qui compte peu d'échecs et peut s'associer avec fruit à tous les autres traitements. Les injections intra-articulaires exigent des raffinements d'asepsie si l'on veut éviter les très graves arthrites purulentes: le risque est pourtant minime, 4 fois sur 17.000 injections d'Hollander.

V. *Dérivés pyrazolés* (butazolidine ou phénylbutazone, butazolidine à l'amidopyrine, etc.) Alors qu'ils jouent un rôle capital contre la spondylarthrite ankylosante, dans la PCE ils ne constituent guère qu'une thérapeutique d'appoint, de courte durée, destinée à décapiter une poussée évolutive. La rechute est la règle dès qu'on les cesse. D'autre part, ils ont le triste privilège de battre le record des accidents: à côté de l'agranulocytose, des hémorragies, de la provocation ou du réveil d'un ulcus gastro-duodéal, mentionnons l'œdème et les manifestations cutanées, érythèmes, rashes, etc.

VI. *Antimalariques de synthèse*. Ils donnent de rares succès spectaculaires, 20% des cas environ, mais bien plus souvent des échecs: ils font leur preuve en un mois et, en cas de bon résultat, ils peuvent être continués des mois. L'intolérance se manifeste par de la gastralgie, des nausées, des bourdonnements d'oreille, des vertiges, des troubles de l'accommodation; plus

exceptionnellement par des désordres de la cornée et de la rétine qu'il faut dépister de bonne heure.

VII. *Chocs pyrétogènes*. Ils ont été surtout employés par l'École de Montpellier: elle se sert de vaccin antichancrelleux à doses progressives par voie I.V. Ils permettent de réactiver les effets de l'or.

ASSOCIATION ET SUCCESSION DE CES THÉRAPEUTIQUES DE FOND

A. *Associations*. Nous venons d'en citer une. Répétons que les cortisonoïdes en injections intra ou para-articulaires s'adjoignent avec bénéfice à tous les autres traitements; que, à l'or, nous avons l'habitude d'ajouter le gluco-gluconate de calcium et les formines iodées. L'emploi simultané des dérivés pyrazolés et des cortisonoïdes a l'effet paradoxal de réduire le nombre des complications même digestives (Coste).

Bien plus débattue est la conjugaison de l'or à l'hormonothérapie, rejetée par De Sèze, Delbarre, acceptée par Coste, Cayla et Bourkel, Isemein, Stoia et Coll. qui emploient une chrysothérapie à minima, alors que Lièvre observe une attitude expectante. Il faut alors mener de pair les deux thérapeutiques, la prednisone étant poursuivie 20 jours après la dernière injection d'or. Par contre, tous les auteurs sont d'accord pour éviter l'or immédiatement après la corticothérapie: la surrénale épuisée ne supporterait pas ce nouveau toxique et il faut attendre au moins 3 mois avant de l'employer (Isemein et Tabau).

B. *Succession*. Il y a plusieurs plans de traitement possible et une certaine liberté peut être laissée à l'expérience personnelle des rhumatologues. Nous rappellerons les règles données par De Sèze.

a) *Cas faciles*.

Forme très légères: aspirine et repos.

Intolérance à l'or: prednisone.

Intolérance aux cortisonoïdes: or.

Monoarthrite initiale: acétate d'hydrocortisone intra-articulaire: aspirine + or.

Polyarthrite extensive très inflammatoire: prednisone.

Forme très évoluée et invalidante: prednisone agissant en tant que superaspirine.

b) *Cas difficiles*. Nous sommes en face d'un cas moyen et deux techniques sont possibles.

– Essayer les antimalariques: en cas d'échec, deux séries d'or. S'il fait long feu, prednisone.

– D'autres commencent par la prednisone.

Pour sa part, Coste conseille de débiter par l'or: en cas d'intolérance, on passera à la butazolidine pendant deux semaines: si elle est mal supportée, on s'adressera à la prednisone.

QUELQUES CAS PARTICULIERS

Nous avons eu surtout en vue jusqu'ici le pronostic thérapeutique de la forme moyenne, banale, de la PCE: quelques-unes de ses variétés appellent des remarques particulières.

Rhumatisme psoriasique. — L'or doit être employé avec une grande douceur, car il donne facilement des éruptions: doit-il laisser le champ libre à la corticothérapie qui peut agir à la fois sur les lésions cutanées et sur les arthrites? La question est encore en suspens.

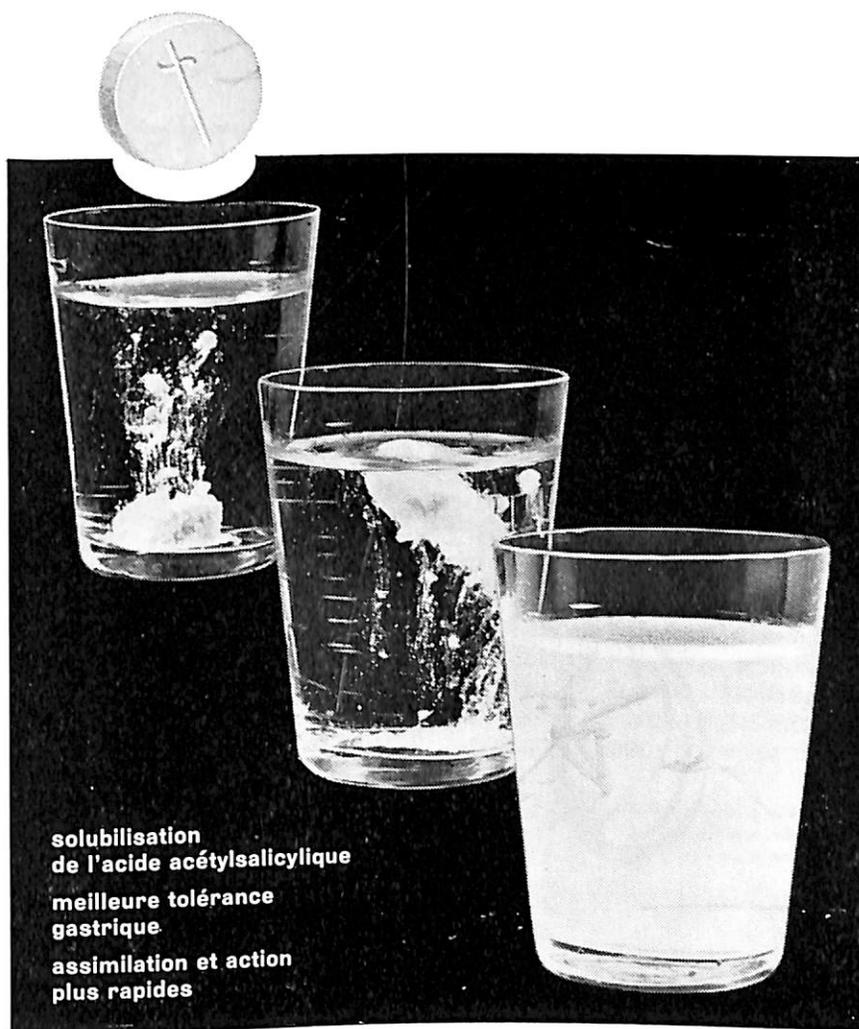
Maladie de Still. — Elle s'oriente de plus en plus vers la corticothérapie qui paraît rendre mieux encore que l'or. Le pronostic thérapeutique est considéré très différemment: mauvais pour le pédiatres qui en font une forme habituellement mortelle, favorable pour les rhumatologues, pour Bernheim, pour les auteurs étrangers qui la regardent comme accessible à nos thérapeutiques: c'est notre opinion personnelle. Un auteur italien a obtenu des succès remarquables avec l'Isoniazide.

CONCLUSIONS

En résumé nos méthodes de traitement vont en se perfectionnant tous les ans, mais leurs progrès sont souvent acquis au prix d'accidents que nous devons prévoir, pallier et guérir: c'est par un choix judicieux des indications et des contre-indications, par une surveillance très régulière, par une attention toujours en éveil, que nous arriverons à améliorer encore le pronostic thérapeutique dont nous avons bien souligné la difficulté.

Adresse de l'auteur: 9, rue Lamartine, Aix-les-Bains, France.

solubilité



solubilisation
de l'acide acétylsalicylique
meilleure tolérance
gastrique
assimilation et action
plus rapides

DISPRIL analgésique soluble

CODIS analgésique soluble contenant de la codéine.

CAFDIS analgésique soluble additionné de caféine

Réservé à la prescription médicale

**LORSQUE LA DIURESE
EST INSUFFISANTE...**



**ACTIVITE
PREVISIBLE
BIEN ETABLIE**

RENESE^{*}
POLYTHIAZIDE



Pfizer



**EFFETS PROLONGES
ET SOUTENUS
36 à 48 heures**

1/2 à 2 comprimés par jour en une seule prise

FLACONS DE 15 ET 100 COMPRIMES DIVISIBLES A 2 mg

* Marque déposée de Chas. Pfizer & Co., Inc.

PFIZER S.A, 102, RUE LEON THEODOR - BRUXELLES 9 - TÉL. (02) 26.49.20

POUR LA PRATIQUE PÉDIATRIQUE



ALVITYL sirop

Polycarences d'origine digestive - Rachitisme
Complément de l'allaitement artificiel
Convalescence - Anorexie - Antibiothérapie
Entérocolites - Rhinopharyngites traînantes
Retard de croissance - Surmenage scolaire

de 1 mois à 6 mois : $\frac{1}{2}$ à 1 cuillerée à café
de 6 mois à 2 ans : 1 à $1\frac{1}{2}$ cuillerée à café
de 2 ans à 10 ans : $1\frac{1}{2}$ à 2 cuillerées à café

par jour

Vit. A 5000 U.I. - Vit. D₃ 1000 U.I. - Vit. E 2,5 mg - Vit. B₁ 2,5 mg
Vit. B₂ 2,5 mg - Vit. B₅ 2,15 mg - Vit. B₆ 0,75 mg - Vit. B₈ 0,025 mg
Vit. B₉ 0,075 mg - Vit. B₁₂ 1,5 µg - Vit. PP 12,5 mg - Vit. C 37,5 mg
pour une cuillerée à café de 5 ml

12 vitamines stabilisées
sous pression d'azote

Flacon-bombe de 150 ml de sirop — Goût agréable

LATÉMA

Concessionnaire exclusif :
Ets J. HERMAN-Labor - 17 à 27, Rue des Cultivateurs

11 bis, RUE BALZAC - PARIS 8

BRUXELLES IV

Les Laboratoires Belges

PHARMACOBEL

Société Anonyme

32, rue de la Victoire - Bruxelles, 6 - Tél: 37 42 33, 37 42 68

avec leurs sentiments dévoués et leur gratitude, vous remercient pour la confiance dont vous honorez leurs spécialités.:

CARDIOMONE
COLLUTRICINE
CORTINASAL

gouttes
nébuliseur
comprimés
gel

GELHYDRAL

HEPATENE

NEOTRICINE
OTOCALMINE
PANTRICINE

RECTOCURARE
SULFAMIPHEDRINE

gouttes, néb.

TRICINOCOLLYRE

TRICINODOSE

TRICINOPHEDRINE

gouttes, néb.

TRICINOVULES

UROPYRINE

VASOTENSYL normale
forte

VOIES RESPIRATOIRES ASTHMAPHEDRINE OPTIMA

Ampoules

Chlorh. éphédrine 40 mg
Chlorh. lévornépine 0,3 mg

Crises d'asthme

Hypotension post-opératoire

Comprimés

Chlorh. éphédrine 25 mg
poudre belladone 10 mg
benz. sodique 50 mg
sulfogaiacolate potass. 100 mg

Asthme bronchique

Sirop

Chlorh. éphédrine 1%
+ sirop pectoral

Bronchites

Laryngites

Laboratoires Optima S. A. 78-80, grande rue du Bois, Bruxelles 3

PRÄ- UND POSTOPERATIVE INFUSIONSTHERAPIE

von KARL HUTSCHENREUTER (Homburg)

Unsere Körperflüssigkeit innerhalb und außerhalb der Zellen besteht aus Wasser und den darin gelösten organischen und anorganischen Salzen. Diese Salze besitzen gegenüber dem Wasser eine erhöhte elektrische Leitfähigkeit und werden deshalb als Elektrolyte bezeichnet.

Betrachten wir zunächst den *Wasserhaushalt* des Körpers allein. Beim erwachsenen Menschen beträgt der Wasseranteil des Körpers etwa 60 bis 65% des Körpergewichts. Daraus errechnet sich für einen 60 kg schweren Menschen bei Zugrundelegung von 60% Wasseranteil eine Menge von 36 Litern. Von praktischer Bedeutung ist dabei die Tatsache, daß Menschen mit etwa gleicher Körpergröße und gleicher Muskelmasse, aber mit unterschiedlichem Fettpolster fast das gleiche Wasservolumen aufweisen. Diese Tatsache ist auf die relative Wasserarmut des Fettgewebes zurückzuführen. Demnach bestehen bezüglich des Wasservolumens bzw. -gewichtes zwischen einem fettleibigen Wirtschaftswundermenschen von 100 kg und einem heute seltener gewordenen sogenannten Durchschnittsmenschen von 70 kg keine wesentlichen Unterschiede. Bei beiden Typen macht der Wasseranteil am Körpervolumen etwa 40 Liter aus. Hieraus ergibt sich bereits eine für die Infusionstherapie wichtige Konsequenz. Man soll sich nämlich bei der Berechnung der zu infundierenden Mengen bei Fettleidigen nicht allein auf das Körpergewicht beziehen. Bleibt dieser Grundsatz unberücksichtigt, kann es gerade bei fetten und damit relativ wasserarmen Menschen leicht zu einer Überdosierung kommen.

Abhängig ist ferner der Wasserbestand unseres Organismus vom Lebensalter. So beträgt beispielsweise beim Säugling der Flüssigkeitsanteil etwa 75 bis 77%, um im Laufe des Lebens immer mehr abzunehmen und sich auf den bereits genannten Wert von etwa 60% einzustellen. Aus dem Flüssigkeitsreichtum kleiner Kinder läßt sich zu einem Teil die besondere Empfindlichkeit dieses Lebensalters gegenüber Störungen des Wasserhaushaltes erklären. Eine weitere Ursache für diese Erscheinung

ist in der verhältnismäßig großen Körperoberfläche des Kleinkindes im Vergleich zum Erwachsenen zu suchen. Die Verteilung des Wassers innerhalb der sogenannten Flüssigkeitsräume und auch innerhalb der verschiedenen Gewebe und Organe ist recht uneinheitlich. Grundsätzlich unterscheiden wir eine Extrazellulärflüssigkeit von einer Intrazellulärflüssigkeit. Die außerhalb der Zellen gelegene Flüssigkeitsmenge umfaßt etwa 20% des Körpergewichts, während die innerhalb der Zellen befindliche Flüssigkeit etwa 40 bis 45%, d. h. knapp die Hälfte des Körpergewichts ausmacht.

Extra- und Intrazellulärraum verhalten sich demnach volumenmäßig wie 1 : 2. Die Extrazellulärflüssigkeit wiederum vereinigt in sich zwei Flüssigkeitsräume, deren Inhalt hinsichtlich des Volumens und bezüglich der Zusammensetzung voneinander abweicht. Deshalb wird der Extrazellulärraum unterteilt in einen intravasalen Anteil und in den interstitiellen Flüssigkeitsraum. Das Volumen des Plasmas beträgt dabei nur $\frac{1}{4}$ und das der im Interstitium gelegenen Flüssigkeit $\frac{3}{4}$ des Extrazellulärtraumes.

So ergeben sich 3 Flüssigkeitsräume, die theoretisch und praktisch von Bedeutung sind:

1. der Plasmaraum als intravasale Flüssigkeit, nur $\frac{1}{12}$ der Körperflüssigkeit umfassend,
2. der Flüssigkeitsraum im Interstitium, anteilig $\frac{3}{12} = \frac{1}{4}$ der gesamten Körperflüssigkeit, und
3. als größter Raum die intrazelluläre Flüssigkeit, die $\frac{8}{12}$, d. h. $\frac{2}{3}$ des Gesamtkörperwassers umfaßt.

Für die Austauschvorgänge im Elektrolyt- und Wasserhaushalt zwischen diesen 3 Räumen zeichnen vor allem 3 Kräfte verantwortlich:

1. der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten,
2. der onkotische Druck der Eiweißkörper und
3. der hydrostatische Druck des zirkulierenden Blutes.

Der Wasserhaushalt ist mit dem *Mineralhaushalt* eng gekoppelt und mit diesem praktisch unlösbar verbunden. Die in den drei genannten Flüssigkeitsräumen gelösten Elektrolyte zeigen bezüglich ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung deutliche Unterschiede, besonders bei Vergleich des Extrazellulärtraumes mit dem Intrazellulärtraum. Während Na^+ das beherrschende Kation des extrazellulären Raumes darstellt, bildet K^+ das wichtigste Kation des Intrazellulärtraumes. Wesentliches Anion des Plasmas und der interstitiellen Flüssigkeit stellt das Chlorid dar. Ihm gegenüber finden wir in der Intrazellulärflüssigkeit als Anionen vor allem Phosphat, Sulfat und Proteinat. Der Organismus ist nun stets bestrebt, die Elektrolytzusammensetzung und -konzentration konstant zu erhalten. Kann er aber diese Isoionie, d. h. dieses ionale Gleichgewicht, nicht aufrechterhalten, kommt es je nach Abweichung von der

Norm zu mehr oder minder ausgeprägten Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Die wichtigsten dieser Störungen sollen bei Besprechung meines speziellen Themas mit berücksichtigt werden.

Die prä-, per- und postoperative *Infusionstherapie* hat zweifellos in den letzten wenigen Jahrzehnten erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Sie ist – wie die Asepsis, die Chemotherapie, die Anästhesie oder das Bluttransfusionswesen – zu einem Eckpfeiler der operativen Medizin geworden und aus dem klinischen Betrieb nicht mehr wegzudenken. Wesentliche Voraussetzungen für eine zielgerichtete und erfolgversprechende Infusionstherapie verdanken wir besonders der Labormedizin. Vor allem hat die Entwicklung schnell ausführbarer Bestimmungsmethoden unsere therapeutischen Möglichkeiten insofern maßgeblich beeinflusst, als wir jetzt schon nach relativ kurzer Zeit die wichtigsten Ergebnisse in der Hand haben und den Behandlungsplan sehr rasch in optimaler Weise ausrichten können.

Das ist besonders vorteilhaft im Rahmen der Diagnostik und Therapie akuter Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, bei denen der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt.

Unsere grundsätzlichen Auffassungen zur Infusionstherapie vom Standpunkt des Anästhesisten darf ich in einigen Sätzen wiedergeben:

1. Eine generelle gezielte Infusionstherapie vor und nach allen operativen Eingriffen ist bei dem noch vielerorts herrschenden Mangel an technischen Hilfskräften unmöglich.
2. Umso wichtiger erscheint es, alle verfügbaren Hilfsmittel dann einzusetzen, wenn berechtigter klinischer Verdacht besteht oder ein ausgeprägtes klinisches Symptomenbild einer Störung im Mineral- und Wasserhaushalt vorliegt. Nur dann wird eine optimale Prophylaxe und Therapie betrieben werden können.
3. Vor, während und nach Routineeingriffen der mittleren und auch großen Chirurgie bei «Stoffwechselgesunden» erscheint eine prinzipielle gezielte Infusionstherapie nicht erforderlich. Vielmehr darf man sich in diesen Fällen auf ein blindes Vorgehen beschränken.
4. Absolut im Vordergrund steht bei der Festlegung eines Infusionsplanes im Verlaufe von Operationen, einschließlich prä- und postoperativer Phase, neben der Anamnese vor allem das klinische Bild. Unter Berücksichtigung dieser Forderung läßt sich schon ein beträchtlicher Teil von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes erfassen.
5. Je schwerer das klinische Bild ausgeprägt zu sein scheint, umso umfassender und breitbasiger sollte das Labor-

untersuchungsprogramm sein und umso häufiger sind entsprechende Kontrollen vorzunehmen.

6. Soweit es Grundkrankheit und auch Nebenerkrankungen erlauben, sollten die zur Operation kommenden Kranken bis zum Abend vor der Operation, Kleinkinder sogar bis zu 6 Stunden vor dem Eingriff, quantitativ und qualitativ ausreichend peroral ernährt werden. Auch postoperativ sind wir bestrebt, sobald wie möglich wieder auf natürliche Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr überzugehen.
7. Aus diesem Grunde sind die früher üblichen drastischen Abführmaßnahmen ebenso abzulehnen wie die den Bestand an Flüssigkeit und Elektrolyten sehr angreifenden prä- und postoperativen Fastenkuren.
8. Mit besonderer Sorgfalt haben wir uns der Diagnostik und Therapie sehr schnell eingetretener Flüssigkeits- und Elektrolytverluste zu widmen, da solche Zustände häufig schwere Krankheitsbilder verursachen und das Operationsrisiko ganz erheblich belasten können. Gerade bei derartigen Patienten, wie z. B. bei akuten Ileus und bei der Perforationsperitonitis, bedeutet es einen eminenten Gewinn, daß während nur kurzer präoperativer Vorbereitungszeit selbst schwere Störungen in ihrem Ausmaß vermindert oder sogar beseitigt werden können.
9. Lassen sich postoperative Komplikationen, beispielsweise Störungen der Darmmotilität, des Kreislaufs, des ZNS und auch des Stoffwechsels, bezüglich ihres kausalen Ursprungs nicht eindeutig klassifizieren, ist stets an pathologische Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt zu denken und entsprechend zu handeln.
10. Die Therapie postoperativer Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt beginnt bereits in der präoperativen Phase. Auch hier gilt also der Grundsatz, daß vorbeugen besser ist als heilen.

Wenden wir uns nun speziellen Problemen des Flüssigkeitsersatzes im klinischen Betrieb zu. Dabei müssen wir uns zunächst immer die Frage vorlegen, wie hoch etwa die *obligaten Verluste* durch Perspiratio insensibilis und durch die Harnausscheidung zu veranschlagen sind. Im allgemeinen rechnet man, daß zur Deckung des täglichen Erhaltungsbedarfs pro m² Körperoberfläche folgende Mengen erforderlich sind: 1500 ml Wasser, 75 mval Na⁺, 30 mval K⁺, 75 mval Cl⁻.

Zur Bestimmung der Körperoberfläche benutzt man eines der gebräuchlichen Nomogramme, aus denen durch Verbindung von Körpergröße und Körpergewicht die Körperoberfläche abgelesen werden kann. So beträgt z. B. bei einem 80 kg schweren und 180 cm großen Mann die Körperoberfläche knapp 2 m². Sein Erhaltungsbedarf umfaßt also das Doppelte der vor-

her erwähnten und demonstrierten Wasser- und Elektrolytmengen.

Die zweite Frage betrifft den *Ausgleich eines* evtl. vorhandenen *Defizits*. Liegen mittelschwere oder schwere Austrocknungserscheinungen vor, die zu einem Flüssigkeitsverlust von 4 bis 8% des Körpergewichts geführt haben, sind die genannten Infusionsmengen um 50 bis 100% zu steigern. Eine Erhöhung der Infusionsmenge um weitere 12% ist pro Grad Celsius Temperatursteigerung erforderlich. Bleiben wir bei dem eben erwähnten Beispiel eines Mannes von 180 cm und 80 kg. Besteht bei ihm eine starke Dehydration, d. h. eine schwere Austrocknung, dann erhöht sich sein täglicher Erhaltungsbedarf an Wasser von 3 Liter um 100% auf 6 Liter. Hat er außerdem eine Temperatursteigerung um 2° C gegenüber der Norm, müssen nochmals 24%, d. h. etwa 1,5 Liter, hinzugefügt werden. Daraus errechnet sich eine tägliche Infusionsmenge von 7,5 Liter. Diese hin und wieder erforderlichen relativ großen Mengen mögen manche in Staunen versetzen und eine gewisse Angst vor einer Überinfusion hervorrufen. Die klinische Erfahrung lehrt aber, daß auch bei Infusion der rechnerisch ermittelten Mengen nicht selten das auszugleichende Defizit unterschätzt wird. Andererseits kann ich offen gestehen, bei Einhaltung der angeführten Berechnung niemals ein Lungenödem infolge Überinfusion gesehen zu haben.

Drittens müssen wir uns bei Aufstellung des Infusionsplanes fragen, *welche laufenden Verluste* beispielsweise durch Erbrechen oder durch Abfließen aus Darmfisteln, zusätzlich zu ergänzen sind. Selbstverständlich sind diese Verluste in die Infusionsbehandlung einzukalkulieren. Besonders ergänzt werden müssen dabei natürlich auch die durch abnorme Sekretion oder Exkretion verlorengelassenen Elektrolyte. So enthält z. B. der Magensaft im Vergleich zum Plasma relativ mehr an Chlorid, das Pankreassekret weniger Chlor, aber wesentlich mehr Bicarbonat. Leber-Gallen-Sekret und Dünndarmsaft zeigen etwas höheren Kalium- und Bicarbonat-Gehalt, sonst aber etwa die gleiche Zusammensetzung wie das Plasma, lassen sich also durch sogenannte Vollelektrolytlösungen unter Zusatz von K^+ und Bicarbonat ergänzen.

Präoperativ bereits nachweisbare und therapiebedürftige Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts werden entweder durch die zur Operation führende Erkrankung oder durch unzureichende Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme verursacht. An erster Stelle sind hier stenosierende Prozesse im Bereiche der Speiseröhre und des Mageneingangs zu nennen. Derartige Zustände führen zu einem Verlust von Wasser und Na^+ in etwa normaler Relation. Wir haben demnach eine *isotone Dehydration* vor uns. Es bleibt also die Osmolarität von Plasma- und Interstitialraum gegenüber der intrazellulären Flüssigkeit gleich, und es kommt demzufolge zu keiner Än-

derung des Volumens des Intrazellularraumes. Man spricht deshalb auch von einer *extrazellulären Dehydration*. Der Organismus hat dabei lediglich die Möglichkeit, durch Inanspruchnahme interstitieller Flüssigkeit das Plasmavolumen zu ergänzen, während infolge gleichbleibender Osmolarität das intrazelluläre Volumen nicht mobilisiert werden kann.

Das klinische Bild einer ausgeprägten isotonen oder extrazellulären Dehydration ist durch folgende *Symptome* gekennzeichnet:

1. Cardiozirkulatorische Störungen, wie z. B. Verminderung des Herzzeitvolumens, Blutdruckniedrigung, Pulsfrequenzanstieg, Neigung zu orthostatischen Regulationsstörungen bis zum echten Schock.
2. Allgemeine Zeichen der Flüssigkeitsverarmung in Form von Durst, vermindertem Hautturgor, weichen Bulbi, Trockenheit der Schleimhäute, besonders der Zunge.
3. Erscheinungen von seiten des ZNS, wie Apathie, Bewußtseinstörung.
4. Einschränkung der Nierenfunktion je nach Schwere der Störung von leichter Oligurie bis zur Anurie.

Die klinische Diagnose wird erhärtet durch relativ hohen Hämatokritwert, erhöhte Hämoglobinkonzentration, Zunahme der Plasmaproteine, erhöhten Rest-N, Verminderung der zirkulierenden Blutmenge bei Bestimmung mit dem Volemetron, ferner durch normale Serumelektrolytwerte bei verminderter Elektrolytausscheidung im Urin.

Zur *Therapie* einer isotonen Dehydration bedarf es hinreichender Auffüllung des Extrazellularraumes mit einer Vollelektrolytlösung, wie z. B. Sterofundin. In schweren Fällen wird es allerdings unbedingt indiziert erscheinen, zwecks möglichst raschen und länger anhaltenden Plasmavolumenersatzes, wenigstens im Anfangsstadium der Therapie, Plasma und/oder Plasmaexpander zu infundieren, und zwar in Mengen bis zu 2½ Liter. Die Gefahren einer schweren extrazellulären Dehydration sind erst gebannt, wenn der Kreislauf stabilisiert erscheint, die Allgemeinerscheinungen und die cerebralen Symptome verschwunden sind und die stündliche Harnmenge 50 ml und mehr beträgt. Unmittelbar präoperativ sollte bei solchen Kranken eine völlige Normalisierung des Plasmavolumens angestrebt werden. Hierzu verwenden wir neben Plasma-Proteinlösung mit gutem Erfolg länger in der Blutbahn verweilende Dextranpräparate, die also zum größten Teil erst nach der Operation eliminiert werden und somit per- und postoperativ zur Kreislaufstabilisierung beitragen. Nur am Rande sei erwähnt, daß eine solche Kreislaufauffüllung bei älteren Menschen grundsätzlich unter ausreichender Glykosidtherapie des Herzens vorgenommen werden sollte.

In schwerer Form begegnen wir einer isotonen Dehydration beim *akuten Ileus*. Dabei erfolgt durch Flüssigkeits- und Elektrolytverlust in den gestauten und geblähten Darm als sogenannten 4. Flüssigkeitsraum sehr rasch eine erhebliche Einbuße extrazellulären Volumens mit ausgeprägtem Schocksyndrom. Flüssigkeitsverluste von 6 bis 8 Liter, d. h. bis zu 10% des Körpergewichts, sind dabei keine Seltenheit. Die beste Chance zum Überstehen eines solchen Ileus besteht nun keineswegs in der sofortigen Operation. Vielmehr bedarf es ausreichender Vorbereitung mit möglichst weitgehendem Ausgleich von Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Grundsätzlich soll man sich zur Vorbereitung umso mehr Zeit lassen, je länger der Ileus besteht. Selbst beim akuten Strangulationsileus hat es sich als vorteilhaft erwiesen, mit der Operation von der Klinikeinweisung an wenigstens noch zwei Stunden zu warten. Während dieser Zeit können die schon angeführten Laboruntersuchungen durchgeführt und dazu noch Astrup-Werte ermittelt werden, um auch über den Grad einer sehr häufig beim Ileus bestehenden metabolischen Acidose genügend Aufschluß zu erhalten und die Infusionstherapie entsprechend gezielt ausrichten zu können.

Das für den akuten Ileus Gesagte gilt in etwa analoger Weise auch für die *Peritonitis*. Durch Exsudation in die freie Bauchhöhle und in den subserösen Raum gehen erhebliche Mengen an Flüssigkeit verloren, die schon im Anfangsstadium 4 l und mehr betragen können. Außerdem kommt es dabei zu erheblichem Eiweißverlust. Auch bei der Peritonitis stehen gewöhnlich Kreislaufsymptome als Ausdruck stärkeren extrazellulären Volumenmangels im Vordergrund, wenn man vom Lokalbefund absieht.

Einer anderen Form des Wassermangels sehen wir uns gegenübergestellt, wenn aus dem Extrazellularraum relativ mehr Wasser verlorengeht als Na^+ . Wir haben dann eine *hypertone Dehydration* vor uns. Prototyp dieser Störung ist die Durstexsikkose, wie sie sich bei ungenügender Wasserzufuhr bei Schwerkranken, besonders auch durch längere Fieber, einstellen kann. Auch anhaltendes Erbrechen oder profuses Schwitzen kann einen solchen Zustand auslösen. Die Störung bleibt dabei nicht auf den Extrazellularraum beschränkt, sondern greift auch auf das intrazelluläre Flüssigkeitsvolumen über. Und zwar wird aus dem Intrazellularraum solange Wasser in den Extrazellularraum abwandern, bis die Osmolarität beider Räume ausgeglichen ist. Man spricht wegen der Beteiligung beider Räume auch von einer globalen Dehydration.

Wir haben eingangs festgestellt, daß sich das Volumen der drei Flüssigkeitsräume – Intrazellularraum – Interstitialraum und Plasmaraum – wie 8 : 3 : 1 verhält. Verliert der Organismus beispielsweise 6 Liter reines Wasser, dann beträgt letzten Endes der Verlust des intrazellulären Raumes 4 Liter, des inter-

stitiellen Volumens 1,5 Liter und des intravasalen Raumes nur $\frac{1}{2}$ Liter. Es wird also selbst bei größerem Wasserdefizit des Organismus der Plasmaraum nur verhältnismäßig wenig betroffen. Deshalb fehlen bei der hypertonen Dehydratation gewöhnlich, wenigstens in den Anfangsstadien, Kreislaufsymptome. Die Kranken zeigen aber infolge des erheblichen Verlustes an Zellflüssigkeit einen quälenden Durst, ausgesprochen trockene Haut und Schleimhäute, ferner sehr häufig Fieber und Oligurie. Bei derartigen Störungen können die Laborergebnisse keineswegs zum Schlüssel unserer Therapie und unseres Infusionsplanes gemacht werden. Sie spiegeln ja in der Regel – ebenso wie im Kalium-Haushalt – lediglich die Verhältnisse im Intravasalraum wieder, geben aber über die tatsächlichen Verhältnisse im vornehmlich gestörten Intrazellularraum keinen hinreichenden Aufschluß. Immerhin werden wir erhöhte Werte für Hämoglobin, Hämotokrit und Erythrocytenzahl finden und natürlich eine mäßige Hypernatriämie. Für die Therapie einer hypertonen Dehydratation kommt zunächst ausschließlich die Infusion von Wasser in Frage, wozu wir abwechselnd Glukose und Lävulose in 5,2prozentiger, also blutisotonischer Konzentration verwenden. Hat sich das klinische Bild gebessert und kommt wieder eine normale Urinausscheidung in Gang, wird man später auch für hinreichende Kalium-Zufuhr sorgen, wozu man sich am einfachsten fertiger Elektrolytkonzentrate bedient.

Gegenüber der iso- und hypertonen Dehydratation spielt die hypotone Dehydratation, bei der es sich weniger um einen Wasserverlust, als vielmehr um Verluste von Natrium handelt, im operativen Klinikbetrieb nur eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle. Auch die verschiedenen Formen der Hyperhydratation, d. h. des Wasserüberschusses, sind relativ selten, so daß sie im Rahmen der prä- und postoperativen Infusionstherapie nicht erörtert zu werden brauchen.

Eine besondere Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, die sowohl prä- als auch postoperativ durch stärkeren Verlust von Magensaft entstehen kann, bildet die *hypochlorämische Alkalose*. Es ist dabei eine erhebliche Einbuße an Chlorid und Natrium zu verzeichnen, wie sie sich durch längeres Erbrechen von Mageninhalt oder durch anhaltende Magenspülungen einstellen kann. Neben Anamnese, Verlauf und klinischem Bild werden Ionogramm und pH-Bestimmung sowie Standardbikarbonat auf die richtige Fährte weisen und über den zu deckenden Chloridverlust Aufschluß geben. Die Abschätzung des auszugleichenden Chloriddefizits können wir auf ziemlich einfache Weise vornehmen. Wir benötigen dazu lediglich vier Werte:

1. das Gewicht des Extrazellularraumes in kg,
2. den normalen Chlorid-Sollwert im Plasma in mval,

Trois pipéridols

à indications électives

PIPTAL

assure
aux ulcères
gastro-
duodénaux
les
conditions
les
plus
favorables
à
leur
cicatrisation

DACTIL

Seul antispasmodique
doublé d'un effet
anesthésique local,
supprime
la douleur...
...en 10
minutes

CANTIL

médicament
spécifique
des colopathies
spasmodiques
et douloureuses

Les pipéridols sont les seuls anticholinergiques actifs sur le tube digestif et les voies biliaires sans comporter aux doses efficaces de réactions secondaires d'intolérance ou de toxicité.

DACTIL



FORMULE : N-éthyl-3-pipéridyl-diphénylacétate hydrochloride.
PROPRIETES : Le DACTIL offre l'exemple unique d'un anticholinergique doublé d'un effet anesthésique local qui lui assure
une action immédiate : 10 minutes,
et **durable** : 4 à 6 heures.

Le DACTIL possède un tropisme électif pour le tractus digestif supérieur, de l'œsophage aux voies biliaires.

INDICATIONS : Syndromes œsophago-gastriques hypersthéniques, aérophagie et hoquet, spasmes œsophagiens, cardio-spasmes, hernies diaphragmatiques, pyloro-spasmes.
Syndromes biliaires hypersthéniques : dyskinésies duodéno-biliaires, cholécystites chroniques, cholécystites lithiasiques.

POSOLOGIE : 1 comprimé avant les trois repas ou au moment des spasmes.

PRESENTATION : b. de 20 compr. à 0,05 g + 16 mg Phénobarbital.

PIPTAL



FORMULE : N-éthyl-3-pipéridyl-benzylate méthobromide.

PROPRIETES : Le PIPTAL est un anticholinergique gastrique doublé d'un **effet anti-acide puissant**.

Le PIPTAL assure ainsi aux ulcus gastro-duodénaux les conditions les plus favorables à leur **cicatrisation**.

INDICATIONS : Dyspepsies gastriques hypersthéniques, ulcus gastro-duodénaux, ulcères peptiques, séquelles spasmodiques de la gastrectomie.

POSOLOGIE : 1 comprimé avant les trois repas et 1 ou 2 avant le coucher.

PRESENTATION : Boîte de 20 comprimés dosés à 0,005 g.

CANTIL



FORMULE : N-méthyl-3-pipéridyl-benzylate méthobromide.

PROPRIETES : Le CANTIL constitue un anticholinergique exceptionnel en raison de son tropisme **électif pour le côlon**.

Le CANTIL apparaît ainsi comme le médicament spécifique des **colopathies spasmodiques et douloureuses**.

INDICATIONS : Colites et entéro-colites aiguës et chroniques : alimentaires, allergiques, médicamenteuses (antibiothérapie), microbiennes et virales, para-néoplasiques - Constipations spasmodiques - Diverticulites - Recto-sigmoïdites - Recto-colites hémorragiques.

POSOLOGIE : 1/2 à 1 comprimé aux trois repas et avant le coucher.

PRESENTATION : Boîte de 20 comprimés dosés à 0,025 g.

3. den gefundenen Istwert dieses Ions und
4. evtl. noch den Hämatokrit, um eine vielleicht bestehende Exsikkose erfassen zu können.

Das Chloriddefizit errechnet sich aus der Formel:

Extrazellularraum-Gewicht mal Differenz aus Sollchlorid und Istchlorid. Für einen 80 kg schweren normovolämischen Menschen mit einem Plasma-Chlorid-Spiegel von 83 mval ergibt sich infolgedessen ein Chlordefizit von 320 mval.

$80/5 \times (103 - 83) = 320$. Gewöhnlich wird die Hälfte des Defizits plus 24 Std.-Ausscheidung innerhalb der ersten 12 Stunden verabfolgt. Das ergibt in unserem Modellfall $160 + 160$ mval = 320 mval. Hierzu kann man sich der Lösung von COOK bedienen, die pro Liter 150,6 mval Chlorid enthält und der man am besten noch Konzentrate von Kaliumchlorid und Natriumchlorid zu gleichen Teilen hinzufügt. In gleicher Weise wie eben für Chlor angeführt, kann auch ein Natrium-Defizit einigermaßen verlässlich abgeschätzt werden.

Erlauben Sie mir in Abweichung von meinem Thema auch einige Hinweise zum *intraoperativen Flüssigkeitsersatz*. Allein schon optimale Narkoseführung und schonendes, blutsparendes Operieren können wesentlich zur Verminderung von Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt beitragen. Der Anästhesist wird besonders auf genügende Kreislaufauffüllung bedacht sein, da fast alle Narkotika und Narkoseverfahren zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens führen. Blutverluste von etwa 300 und mehr ml werden beim Erwachsenen grundsätzlich durch Vollblut ersetzt. Diese Grenze liegt bei Säuglingen und Kleinkindern viel tiefer. So entspricht ein Blutverlust von 40 ml bei einem 2 kg schweren Neugeborenen einem solchen von 1000 ml bei einem 70 kg schweren Erwachsenen.

Darüber hinaus erforderlicher Volumenersatz während Narkose und Operation wird bei uns in der Regel mit 5%iger Lävulose, Ringerlösung und niedermolekularem Dextran vollzogen. Das niedermolekulare Dextran besitzt einen deutlichen plasmaexpandierenden Effekt, der innerhalb weniger Stunden wieder verschwindet und nach Abklingen des Narkoseeinflusses auf das Blutvolumen zu keiner Überlastung des Kreislaufs führen kann. Außerdem wird der Entstehung eines Sludge-Phänomens vorgebeugt und damit auch der Ausbildung von Mikroembolien in lebenswichtigen Organen. Bei dieser Art intraoperativer Infusionstherapie ist allerdings zu berücksichtigen, daß die sonst gewohnte postoperative Oligurie nur relativ geringfügig ist, somit Kalium praktisch in normaler Weise eliminiert wird und deshalb in der Infusionslösung in genügender Menge vorhanden sein muß, wenigstens 20 mval im Verlauf des Operationstages, bei größeren Harnmengen entsprechend mehr. Wir infundieren am Operationstag einschließlich Dextran

durchschnittlich insgesamt 2000 ml, davon 1000 ml Lävulose und bis zu 500 ml Voll- oder Halbelektrolytlösung, falls wir nicht schon am Nachmittag des Operationstages trinken lassen. Muß die Infusionstherapie postoperativ fortgeführt werden, richten wir uns nach der Deckung des Erhaltungsbedarfs unter Zugrundelegung der Körperoberfläche und nach dem Umfang evtl. zu ersetzender zusätzlicher Verluste. Als Faustregel für Patienten mit 2 m² Körperoberfläche dient uns folgendes Schema: Insgesamt 3 Liter Flüssigkeit, davon die Hälfte isotone Zuckerlösung, der Rest als Basislösung, z. B. Sterofundin B, regelrechte Nierenfunktion vorausgesetzt. Der Infusionslösung werden gewöhnlich Vitamin B und C zugesetzt.

Nach neurochirurgischen Eingriffen verwenden wir relativ oft Aminosäurenlösungen, nach Schädel-Hirn-Operationen praktisch ausschließlich. Damit erhalten die Kranken neben Aminosäuren genügend Flüssigkeit, ausreichend Elektrolyte und auch eine gewisse Kalorienmenge gleichzeitig zugeführt. Diese Infusionstherapie wird unter Umständen einige Tage fortgesetzt, bis auf normale perorale Zufuhr oder auf Sondenernährung übergegangen werden kann. Sie mag vielleicht etwas zu schematisiert anmuten, hat sich aber bei uns durchaus bewährt und stellt auch an das Stationspersonal keine besonderen Anforderungen. Natürlich kommt sie nur in Betracht, wenn die Nierenfunktion intakt ist.

Eine ganze Reihe von klinischen Störungen werden durch *Veränderungen des Kaliumhaushaltes* verursacht, während umgekehrt Änderungen der Kaliumkonzentration in den Körperflüssigkeiten mehr oder minder schwere klinische Symptome auszulösen vermögen. Ionisiertes Kalium findet sich im Plasma und im interstitiellen Flüssigkeitsraum in einer Konzentration von 4,4 mval. Das ergibt bei einem Menschen von 80 kg einen Gesamtbestand in der extrazellulären Flüssigkeit von 70,4 mval. Demgegenüber weist der intrazelluläre Raum eine Kaliumkonzentration von 115 mval auf, woraus sich für den gleichen Menschen eine Gesamtmenge von 3680 mval errechnen läßt. Der extrazelluläre Kaliumbestand umfaßt demnach nur etwa 1,9% des Gesamtbestandes im Intrazellulärraum. Deshalb besitzt die Bestimmung der Kaliumkonzentration im Plasma nur einen beschränkten Wert.

Immerhin lassen sich folgende *Grundregeln* aufstellen:

1. Bei Erniedrigung von Kalium im Plasma herrscht stets auch ein Kaliummangel in den Zellen.
2. Ein normaler Kaliumplasmaspiegel muß nicht immer gleichbedeutend sein mit normalem Kaliumgehalt der Zellen.
3. Kaliummangelzustände können z. B. trotz normalen oder sogar erhöhten Plasmakaliums bei Oligurie und erst recht Anurie vorliegen, ebenso bei Kaliumverschiebung.

gen aus dem Intra- in den Extrazellularraum, wie beispielsweise bei Dehydrationszuständen.

4. Ein sicheres Kaliumdefizit darf angenommen werden, wenn die tägliche renale Kaliumausscheidung auf 10 mval und weniger absinkt.

Kaliummangel kann *ursächlich* vor allem zustande kommen durch ungenügende Zufuhr, durch große Verluste gastrointestinaler Sekrete und durch übermäßige renale Ausscheidung. Das klinische Bild des Kaliummangels ist besonders gekennzeichnet durch:

1. Störungen der Magendarmmotilität, von leichter Atonie bis zu schwerem paral. Ileus,
2. Verminderung des Muskeltonus bis zu schlaffer Lähmung,
3. zerebrale Symptome wie Apathie, Verwirrheitszustände und Koma und
4. cardiovaskuläre Störungen wie Tachykardie, Extrasystolen und EKG-Veränderungen.

An *EKG-Veränderungen* lassen sich mit zunehmender Schwere nachweisen: Senkung von ST, Verlängerung der QT-Dauer und evtl. Auftreten einer U-Welle. Hierbei ist streng zu beachten, daß für die Diagnostik eines Hypokaliämiesyndroms das klinische Bild unbedingt den Vorrang haben soll vor dem EKG-Befund.

Für die *Therapie eines Kaliummangels* dürfen folgende Leitsätze empfohlen werden:

1. Kaliumzufuhr ist nur bei ausreichender Nierenfunktion erlaubt.
2. Bei Anurie darf überhaupt kein Kalium infundiert werden.
3. Die intravenöse Zufuhr soll mit Vorsicht erfolgen, nicht mehr als 20 mval pro Stunde und nicht mehr als 3 mval/kg Körpergewicht/Tag.
4. Besonders angebracht ist die Verwendung von Kaliumkonzentraten mit 1 mval pro 1 ml, Kaliumchlorid bei ungestörtem Säure-Basen-Gleichgewicht oder Alkalose, Kaliumlactat bei gleichzeitiger Acidose.
5. Laufende Kontrolle des Plasmakaliums und der Kaliumausscheidung im Urin erleichtern die Kalium-Substitutionstherapie beträchtlich.
6. Bei intakter Nierenfunktion ist eine bedrohliche Hyperkaliämie praktisch ausgeschlossen. Auf sie wird deshalb hier auch bewußt nicht eingegangen.

Zusammenfassend möchte ich *für das diagnostische Vorgehen* zwecks gezielter und nicht blinder prä- und postopera-

tiver Infusionstherapie die Berücksichtigung folgender *Punkte* empfehlen:

1. Bei Erhebung der Anamnese Befragen nach Gewichtsveränderungen, Durstgefühl und abnormen Flüssigkeitsverlusten, vor allem Erbrechen, Schwitzen und Durchfall, ferner Mangelernährung sowie nach Häufigkeit von Urinentleerungen und Menge der täglichen Urinausscheidung.
2. Die Untersuchung wird sich neben den üblichen Erhebungen besonders dem Kreislauf widmen, der Funktion des Zentralnervensystems, dem Gewebsturgor, der Feuchtigkeit und dem Aussehen der Zunge, des weiteren der täglichen Urinmenge und dem spezifischen Gewicht des Urins bei genauer Messung und Registrierung von Ein- und Ausfuhr.
3. An Laboruntersuchungen sind wünschenswert:
Hämoglobin, Hämatokrit,
Erythrozyten, Gesamteiweiß,
Rest-N und Plasma-Kreatinin,
Ionogramm aus Blutplasma
und nach Möglichkeit auch Urin,
Standard-Bicarbonat, Blut-pH,
ferner auch Blutvolumenbestimmungen,
am einfachsten mit radioaktiv markiertem,
jodiertem Serumalbumin.
4. Ergänzende Beziehung eines EKG's unter Einschluß der Brustwandableitungen bei Störungen des Kaliumhaushaltes.

Natürlich werden noch nicht alle Kliniken zur Bewältigung des Gesamtprogramms und vor allem der Laboruntersuchungen in der Lage sein. Trotz dieses noch herrschenden Mangels soll man sich den Erfordernissen der Zeit nach möglichst optimaler Infusionstherapie in der prä- und postoperativen Phase nicht verschließen und dabei wenigstens die Hilfsmittel einsetzen, die dem Einzelnen zur Verfügung stehen.

*Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor: Prof. Dr. Hutschenreiter)
der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg/Saar.*

Mazola®

GETREIDEKEIMÖL

Reines Maiskeimöl mit einem Gehalt an der essentiellen, mehrfach ungesättigten Linolsäure von etwa 55 %.

MAZOLA - Getreidekeimöl eignet sich hervorragend für die allgemeine Leber- und Galle-Schonkost.

Milder, angenehmer Geschmack, ausgezeichnete Verträglichkeit.

Vielseitige küchentechnische Anwendung: zum Kochen, Backen, Dünsten, Grillen, für Rohkost, Salate, Mischgetränke, Aufstrichmischungen u. a.

MAZOLA - Getreidekeimöl macht die Diät vielseitiger, schmackhafter und bekömmlicher. Es erleichtert die Einhaltung ärztlicher Diätvorschriften.



Handelsform: Flasche mit 473 ccm Inhalt.

Diätprospekte stehen auf Wunsch zur Verfügung.



DEUTSCHE MAIZENA WERKE GMBH , HAMBURG 1

**Bewußte Ausnutzung
der bisher
vernachlässigten
Wirkungsqualitäten
der besser wasserlöslichen
Digitaloide:
Beschleunigte Ausscheidung,
keine toxische Kumulation,
keine Nebenwirkung
auf das Nervensystem,
gezielte steuerbare Wirkung
auf den Herzmuskel**



Prototyp: Convacard[®]

**Die Praxis bestätigt besondere Erfolge
bei bradycarden Dekompensationen
und bei allen Arten
von Herzmuskelschädigungen
mit latenter und manifester
Dekompensation, die aufgrund ihrer
fortgeschrittenen myocardialen
Degeneration zu polytopen
Reizbildungen neigen,
bei Dekompensationszuständen nach
frischen oder abgelaufenen Infarkten,
zur ambulanten Behandlung
der latenten Herzmuskelsuffizienz,
bei Cor pulmonale, Mitral- und
Aortenvitien,
bei latent dekompensierten Hypertonien,
beim Altersherz**

**O P mit 30 Dragées
O P mit 100 Dragées**

INTEGRAL S. A. - RUE DE STRASBOURG, LUXEMBOURG

NOUVEL ANTIBIOTIQUE ORIGINAL ACTIF PAR VOIE BUCCALE

DÉCOUVERTE DES LABORATOIRES
DE RECHERCHES RHÔNE-POULENC

ROVAMYCINE

(5337 R.P.)

NOM GÉNÉRIQUE SPIRAMYCINE

(comprimés vernis dosés à 250 mg)

(FLACONS DE 20)

L'ANTIBIOTIQUE DE SÉCURITÉ DE LA PRATIQUE COURANTE

La ROVAMYCINE parfaitement tolérée par les voies digestives, N'IRRITE PAS LA MUQUEUSE GASTRIQUE ET RESPECTE LA FLORE INTESTINALE UTILE.

La ROVAMYCINE permet de traiter en toute sécurité les STAPHYLOCOCCIES, STREPTOCOCCIES, PNEUMOPATHIES d'origines diverses, RHINO-PHARYNGITES et, d'une manière générale, toutes les infections de la pratique courante.

La ROVAMYCINE est également utile en cas de résistance aux autres antibiotiques ou d'intolérance à ceux-ci.

Posologie moyenne · 3 g par jour répartis en 2 à 4 prises.

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE SPECIA

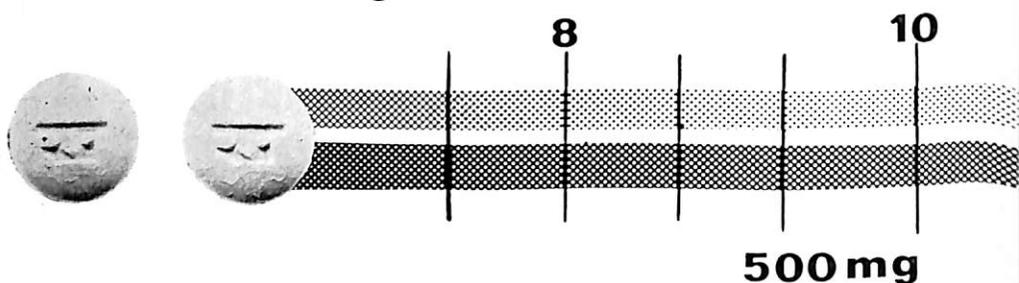
SUCCURSALE DE BRUXELLES : 38, RUE DE L'AUTOMNE. TEL. : 48.12.30

RIXAPEN

Pénicilline orale

A doses égales, confère au sérum un pouvoir antibiotique au moins double de celui des autres pénicillines orales

Assure une activité antibactérienne de longue durée — de 8 à 10 heures — après une seule prise post-prandiale de 500 mg.



Recherche et Industrie Thérapeutiques

INTÉRÊT DES NOUVEAUX EXCIPIENTS EN DERMATOLOGIE*

par ANDRÉ DELMOTTE (Bruxelles)

Les excipients modernes en dermatologie sont constitués essentiellement par des émulsions, c'est-à-dire par des suspensions stabilisées.

Parmi les excipients anciens se trouvent tout naturellement l'eau à l'aide de laquelle sont formées des solutions ou des mélanges à l'instar du célèbre liniment oleo-calcaire, l'alcool éthylique, l'éther sulfurique, la liqueur d'Hoffmann, ... Ces solutions sont toujours largement utilisées aujourd'hui. Ensuite, viennent les poudres telles que talc de Venise, poudre d'oxyde de zinc, ... Certains auteurs américains avaient préconisé un excipient intermédiaire entre la poudre et la solution aqueuse: la shake lotion ou, littéralement, la lotion à secouer. Cette shake lotion comportait généralement un antiseptique léger du type du sulfate de zinc, de la résorcine, de l'acide borique, de l'alun, poudres, soit neutres comme le talc ou l'oxyde de zinc, soit antiseptiques comme l'iodogallate de bismuth. La poudre sédimentait évidemment au fond du récipient, et il fallait agiter avant emploi, d'où le terme de shake lotion. Appliquée sur une dermatose irritée, les liquides s'évaporaient plus ou moins lentement et les poudres se déposaient sur les lésions. Ces shake lotions ne nous ont pas paru apporter un progrès décisif en thérapeutique externe.

Un autre excipient classique est la pommade au sens français du terme et qui comprend un corps gras seul ou mélangé à d'autres corps gras et additionné ou non de poudre à la concentration maximum de 10%. En général, il s'agit de vaseline mélangée ou non avec de la lanoline anhydre. L'utilisation des pommades est délicate car elles congestionnent la peau et empêchent respiration et sudation cutanée.

Les pâtes sont constituées d'un mélange de corps gras et de poudres. Une exception célèbre: la pâte à l'eau qui contient talc, glycérine, oxyde de zinc et eau.

* Conférence faite à Luxembourg, le 14 mars 1965.

Les crèmes comportent des corps gras, des poudres et de l'eau dont la plus célèbre a été en Belgique la crème dite de Darier dans laquelle on trouve de la lanoline, de l'oxyde de zinc de la vaseline et de l'eau.

Citer les autres excipients classiques c'est faire oeuvre d'érudition car ils sont ou ont été peu employés.

Les excipients modernes ou émulsions comportent par définition un corps gras constituant la phase interne ou la phase externe de l'émulsion, de l'eau constituant la phase externe ou la phase interne de l'émulsion et un agent émulsifiant, un détergent qui empêche l'émulsion de sédimenter. On distingue tout naturellement les émulsions huile dans l'eau où l'eau forme la phase externe et l'huile la phase interne et les émulsions eau dans l'huile où la situation inverse se présente.

Quels sont les avantages des émulsions sur les excipients anciens?

A l'aide d'une préparation à l'oxyde jaune de mercure dans laquelle le mercure était un isotope radioactif, on a pu montrer que la pénétration de l'agent actif dans la peau était meilleure. En effet, les pommades au sens strict, c'est-à-dire les préparations contenant un corps gras et un maximum de 10% de poudre, ne permettent pas une pénétration dépassant la couche cornée et ne s'engagent que très peu dans les orifices pilo-sébacés. Les crèmes pénètrent un peu mieux et atteignent la couche de Malpighi tandis qu'elles s'enfoncent un peu plus dans les orifices pilo-sébacés. Les émulsions, par voie transépidermique permettent la pénétration de l'agent actif jusqu'au niveau de la couche basale de l'épiderme et par voie transfolliculaire, s'enfoncent jusqu'au niveau des glandes sébacées, traversent la paroi du follicule et par voie ascendante rétrograde remontent par le derme superficiel jusqu'à la couche basale de l'épiderme. Le corps actif agit donc dans toute l'épaisseur de l'épiderme et dans le derme superficiel.

D'autre part, à l'aide de ce même oxyde jaune de mercure radioactif, il a été très facile de montrer que la dispersion de l'agent actif au sein des excipients anciens est mauvaise, tandis que dans les émulsions, la dispersion se faisait finement. C'est ainsi que l'application d'une même préparation classique titrant 4% d'oxyde jaune de mercure pouvait déterminer soit une dermatite de contact parce que la concentration locale à l'endroit de contact s'élevait à 5%, soit une absence d'activité parce que cette même concentration s'abaissait à 3%. Dans les excipients modernes, les variations de concentration ne dépassent pas 1 à 2%.

Il faut généralement utiliser de l'alcool ou de l'éther pour se débarrasser des pâtes, crèmes et pommades classiques, ce qui ne manque pas d'entraîner une congestion cutanée désagréable et néfaste, tandis que la plupart des émulsions sont du type vanishing creams, c'est-à-dire disparaissent par friction

légère dans le sébum cutané. S'il n'en est pas ainsi, un peu d'eau tiède enlèvera les restes de l'émulsion. D'autre part, l'aspect cosmétique des excipients classiques est peu agréable: ils sont très visibles sur le tégument cutané, donnent souvent une impression désagréable de graissage et tachent le linge. Au contraire, les excipients modernes ne se distinguent généralement que par un léger brillant de la surface cutanée, ils sont agréables à employer, ne tachent pas le linge et ne donnent pas cette sensation de graissage.

Enfin, les émulsions se rapprochent plus de la physiologie cutanée. En effet, les travaux de M. B. Sulzberger et de ses collaborateurs ont montré que la sueur était un excellent émulsifiant et transformait le sébum en une émulsion huile dans l'eau centrante elle-même une émulsion eau dans l'huile centrante une nouvelle émulsion huile dans l'eau et ainsi de suite, . . .

En conclusion, les excipients classiques n'offrent plus aucun avantage dans la thérapeutique dermatologique externe. Cependant, les agents émulsifiants sont constitués par des détersifs encore appelés détergents, surfactifs, tensides, agents de surface, . . . Or, les dermatologues rencontrent de nombreux eczéma des ménagères dus à l'utilisation de produits ménagers à base de détersifs, il semble donc à première vue paradoxal d'employer ces mêmes détersifs dans des préparations destinées à traiter les affections cutanées. Ce paradoxe a déterminé I. H. Blank à examiner le problème de plus près. En fait, il y a toute la différence entre le détersif utilisé en pharmacie et le détersif base d'un produit ménager qu'il y a entre un produit de qualité pharmaceutique et un produit de qualité industrielle. Le détersif ménager contient de nombreuses impuretés qui peuvent être causes de réactions cutanées, alors que les réactions dues à des détersifs utilisés en pharmacie sont très rares. De plus, les détersifs ménagers contiennent de nombreux additifs irritants tels que sable et silicates et leur pH est très généralement fortement alcalin. En effet, les travaux réalisés dans ce domaine, sur les bases les plus scientifiques, ont montré qu'un pH de 10,85 ou plus élevé est nécessaire pour réaliser un nettoyage convenable. A ce niveau de pH, la peau perd son imperméabilité relative, la kératine accepte de l'eau, il se produit un oedème superficiel bloquant les orifices externes des conduits sudoripares, la sueur s'écoule directement dans l'épiderme, les allergènes et les microbes traversent plus facilement l'épiderme et toutes les conditions sont créées pour l'obtention d'une infection ou d'un eczéma cutané. Par conséquent, on ne peut assimiler le détersif ménager et l'émulsion dont un détersif constitue l'agent émulsionnant.

Pour en revenir à la prescription dermatologique, je pense que le choix de l'agent actif doit s'établir après examen des critères de M. B. Sulzberger, qui sont au nombre de huit:

1. – Grande efficacité et large spectre d'action;
2. – Potentiel allergénique faible;
3. – Absence d'irritation primaire;
4. – Faible toxicité générale;
5. – Le produit n'est pas ou est peu utilisé dans le traitement des maladies internes;
6. – Stabilité satisfaisante;
7. – Le produit ne donne pas de sensation de cuisson au moment de l'application, ne répand pas de mauvaise odeur, ne tache pas; ne donne pas une sensation désagréable de graissage. "No stinging, stinking, staining, greasing!"
8. – Le prix est suffisamment bas.

On peut déduire, après étude de ces critères et suivant M. B. Sulzberger et R. L. Baer, un index thérapeutique pour chaque corps utilisé. Le point 5 mérite un petit développement: en effet, à première vue, pourquoi ne pas utiliser par voie externe un produit qui a fait ses preuves quand il a été employé par voie interne. En fait, il s'agit d'éviter des conséquences souvent difficiles pour l'avenir thérapeutique d'un patient. Pour prendre des exemples fréquents, l'application d'un sulfamide sur un ulcère de jambe déterminera dans 25% des cas environ, l'apparition d'une dermatite eczématoïde de contact d'origine allergique et dès lors il deviendra difficile d'éviter une réaction allergique si le patient est amené à prendre, par voie interne, ce sulfamide dans le cas d'une infection. Inversement, un patient peut avoir oublié ou peut cacher volontairement des réactions allergiques qu'il peut avoir présentées lors de la prescription de pénicilline qu'il a reçue par voie intra musculaire. Dès lors, l'application d'une émulsion à base de pénicilline risquera de lui déterminer des réactions allergiques souvent graves.

Quant au point n° 2, il a été étudié par Sulzberger, Peck et Tulipan: pour qu'une substance puisse être admise en thérapeutique, il faut que le pourcentage de réactions épicutanées positives faites chez des volontaires ne dépasse pas 8%.

COMMENTAIRES SUR LES FORMULES DERMATOLOGIQUES

Formule I: elle est très utile dans les infections cutanées et les eczémas. L'association antibiotique-cortico-stéroïde est classique. L'utilisation du chloramphénicol appelle cependant quelques remarques: il s'agit d'un antibiotique à large spectre mais qui est utilisé fréquemment en thérapeutique interne; cependant, c'est l'un des seuls qui soient fournis en vrac et par conséquent disponibles pour les prescriptions magistrales. Le chloram-

phénicol a quelquefois mauvaise réputation en ce qui concerne la fréquence des réactions allergiques qu'il détermine, mais cette fréquence est surtout fonction de la pureté de l'antibiotique et s'il est fabriqué par des maisons sérieuses, le pourcentage des réactions allergiques est tout-à-fait acceptable.

Formule II: le chloramphénicol peut ici être indifféremment remplacé par le sulfate de neomycine.

Formule III: le sulfate de neomycine est fortement inhibé par le lauryl-sulfate de sodium; il y a donc lieu d'utiliser un autre émulsifiant: le sesquioléate de sorbitan polyoxyéthylé ou Arlancel 83. D'ailleurs, dans la formule n° 2, le lauryl-sulfate de sodium ne pouvait être utilisé en raison de l'incompatibilité lauryl-sulfate de sodium-ichthyol.

Formule IV: la bacitracine est particulièrement indiquée dans les infections de la face en raison de sa très grande efficacité envers les staphylocoques et les diphtéroïdes.

Formule V: association d'antifongiques, d'antibiotiques et de corticostéroïdes dans les infections mycotiques. Dans 85% des cas environ, les dermatophytes sont associés à des bactéries pathogènes.

Formule VI: spécialement indiquée dans l'acné vulgaire et ses variantes.

Formule VII: un shampooing très utile dans les affections du cuir chevelu.

Formule VIII: l'Aminol peut être émplacé par du bromure de cétyltriméthylammonium ou tout autre détersif cationique non irritant.

Formule IX: l'éthyl-mercurithiosalicylate de sodium, offre de nombreux avantages, car il ne réagit pas avec les protéines.

Formule X:

Formule XI:

Formule XII: le détersif cationique se fixe sur la kératine, chargé négativement, de l'ongle et forme une couche protectrice.

Formule XIII:

Formule XIV:

Formule XV:

Formule XVI: la papaïne et l'acide salicylique agissent sur la kératine; la l. cystéine agit comme catalyseur de la papaïne; l'urée pure évite une macération excessive.

FORMULAIRE

BASES

BASES GRASSES HYDROPHILES ET ÉMULSIONS

1. *Unguentum alcoholum lanae* - Onguent à l'alcool de laine
(D.A.R. 6, 3^{me} suppl.)

Rp. Alcool de graisse de laine	6 parties
Vaseline jaune	10 parties

Paraffine solide	24 parties
Paraffine liquide de forte densité	60 parties

Si l'on n'obtient pas un onguent assez facile à étendre, les quantités prévues pour la vaseline jaune, la paraffine solide et la paraffine liquide peuvent être modifiées entre elles.

2. *Unguentum alcoholum lanae aquosum* - Onguent à l'alcool de laine aqueux (D.A.B. 6, 3^{me} suppl.)

Rp. Onguent d'alcool de graisse de laine	50 parties
Eau	50 parties
	Emulsion E/H

On remue jusqu'à refroidissement.

3. *Onguent cétylique* (Ph. Helv. V)

Rp. Alcool cétylique	4 g
Adeps lanae	10 g
Vaseline blanche	86 g

4. *Onguent cétylique aqueux* (Ph. Helv. V)

Rp. Onguent cétylique	60 parties
Eau	40 parties

On fait fondre 60 g d'onguent cétylique au bain-marie. On incorpore progressivement 40 g d'eau préalablement portés à la même température. On laisse reposer pendant 24 heures et on remue à nouveau.
Emulsion E/H

5. *Unguentum Pingue* (PM)

Rp. Alcool cétylique	2,0 parties
Cetaceum	10,0 parties
Huile d'arachide hydrogénée ad	100,0 parties

6. *Unguentum Pingue cum aqua* (PM)

Rp. Unguentum Pingue PM	70,0 parties
Eau distillée ad	100,0 parties

7. *Unguentum hydrophilicum* (PM)

Rp. Tween 60	5 parties
Alcool cétylique	10 parties
Huile d'arachide hydrogénée	30 parties
Glycérol	10 parties
Eau distillée ad	100 parties

Unguentum hydrophilicum minérale: dans les préparations qui contiennent des sels de métaux lourds, l'huile d'arachide hydrogénée est remplacée par une quantité équivalente de vaseline blanche.

8. *Hydrophilic petrolatum* (U.S.P. XVI)

Rp. Cholestérol	3 parties
Alcool stéarylique	3 parties
Cire blanche	8 parties
Vaseline blanche	86 parties

On mélange au bain-marie, l'alcool stéarylique, la vaseline et la cire; on ajoute le cholestérol et agite jusqu'à dissolution totale. On continue l'agitation jusqu'à refroidissement.

9. *Unguentum emulsificans* - *Onguent émulsifiant*:

a) Rp. Alcool céto stéarylique émulsifiant	30 parties (D.A.B. VI, 3 ^{me} suppl.)
Paraffine liquide de forte densité	36 parties
Vaseline blanche	35 parties

Les quantités de paraffine liquide et de vaseline peuvent être modifiées jusqu'à concurrence de 10%.

b) Rp. Cire émulsifiante *	30 parties (B.P. 1963)
Vaseline blanche	50 parties
Paraffine liquide	20 parties
	Emulsion H/E

10. *Onguents émulsifiants aqueux*

Rp. Onguent émulsif D.A.B. VI	300 parties (D.A.B. VI, 3 ^{me} suppl.)
Eau	699 parties
Méthylester de l'acide paraoxybenzoïque	0,6 partie
Propylester de l'acide paraoxybenzoïque	0,4 partie

On dissout à une douce chaleur les esters de l'acide paraoxybenzoïque dans l'eau. On fait fondre l'onguent émulsif au bain-marie, à une température d'environ 70°. On y ajoute progressivement la solution des esters de l'acide benzoïque portée préalablement à la même température. On remue jusqu'à refroidissement; on ajoute de l'eau en quantité suffisante pour compenser l'eau évaporée.

b) Rp. Onguent émulsifiant B.P.	30 parties (B.P. 1963)
Chlorocrésol	1 partie
Eau	69 parties
	Emulsions E/H

11. *Base de Beeler* (Formulaire National belge III, 1^{er} suppl.)

Rp. Alcool cétylique	15 parties
Cire blanche	1 partie
Propylène-glycol	10 parties
Laurylsulfate de soude	2 parties
Eau	72 parties

* alcool céto-stéarylique 90 g - laurylsulfate sodique 10 g - eau 4 ml.

On mélange l'alcool cétylique et la cire dans le propylène-glycol et on fait fondre au bain-marie à une température ne dépassant pas 65°. On dissout le laurylsulfate de soude dans l'eau; on ajoute lentement et en remuant la phase huileuse à la phase aqueuse préalablement chauffée. On agite en laissant refroidir.

Emulsion H/E

12. *Hydrophilic ointment* (U.S.P. XVI)

Rp. Ester méthylique de l'acide p. aminobenzoïque	0,025 parties
Ester propylique de l'acide p. aminobenzoïque	0,015 parties
Laurylsulfate de soude	1 partie
Alcool stéarylique	25 parties
Vaseline blanche	25 parties
Eau purifiée	37 parties

On mélange l'alcool stéarylique et la vaseline au bain-marie, à environ 75°. On ajoute les autres ingrédients préalablement dissous dans l'eau portée à 75°. On agite jusqu'à refroidissement.

Emulsion H/E

13. *Unguentum hydrophilicum II* (PM)

Rp. Alcool cétylique	8 parties
Beurre de cacao	6 parties
Huile d'arachide hydrogénée	20 parties
Laurylsulfate de soude	1 partie
Glycérol	10 parties
Eau distillée ad	100 parties

14. *Onguent émulsifiant non ionique*

Rp. Alcool cétostéarylique	25 parties
Vaseline blanche	40 parties
Sorbitol ou glycérine	25 parties
Polysorbate 80	10 parties
Acide sorbique	0,2 partie

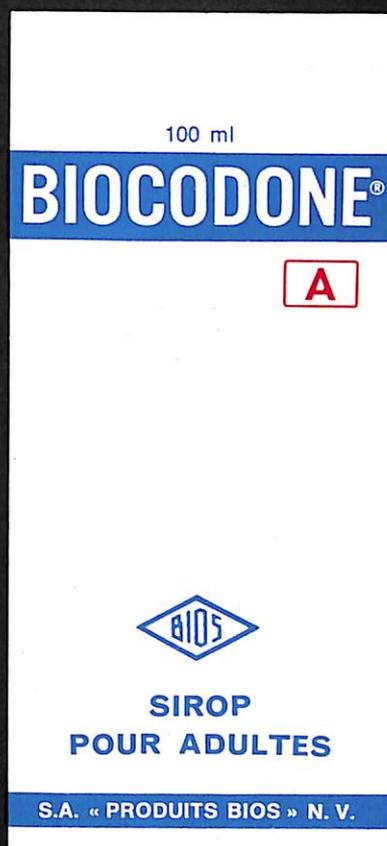
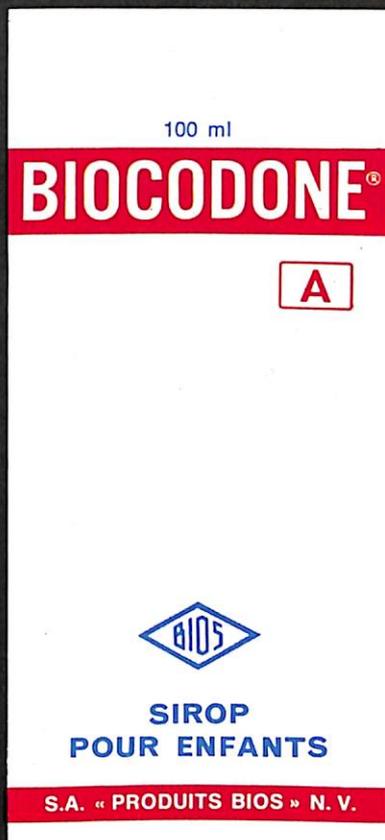
15. *Onguents émulsifiants aqueux non ioniques*

a) Rp. Onguent émulsifiant 14	55 parties
Sol. de sorbate potassique à 20%	1 partie
Eau	44 parties
b) Rp. Alcool cétylique	17 parties
Vaseline blanche	25 parties
Glycérine ou sorbitol	15 parties
Polysorbate 80	7 parties
Eau ad	100 parties

On mélange l'alcool cétylique, la vaseline blanche, la glycérine et le polysorbate 80 et on fait fondre au bain-marie à température inférieure

à 70°. On ajoute, par petites portions et sous agitation constante l'eau

**forme
nouvelle**



**efficace
agréable**

REMBOURSE PAR L'I.N.A.M.I.

Ce produit est soumis à la réglementation des stupéfiants (A.R. du 31.12.1930)

On mélange l'alcool cétylique et la cire dans le propylène-glycol et on

rétablissement
progressif
du tonus



évacuation
quotidienne



contre la constipation

MODANE[®]

BOITE DE 14 DRAGEES



LIC. WARREN-TEED PHARMACEUTICALS INC.-USA.

S. A. PRODUITS BIOS
ETABLISSEMENTS COUTELIER FRERES

37, RUE DE POTTER B R U X E L L E S TEL. 15.49.30

à 70°. On ajoute, par petites portions et sous agitation constante l'eau portée à la même température. On remue jusqu'à refroidissement.

Emulsion H/E

16. *Onguent émulsifiant ou cetomacrogol* (B.P.C. 1963)

Rp. Cire émulsifiante au cetomacrogol *	30 parties
Vaseline blanche	50 parties
Paraffine liquide	20 parties

17. *Hydrophilic ointment* (U.S.P. XV)

Rp. ester méthylique de l'acide p. aminobenzoïque	0,025 partie
ester propylique de l'acide p. aminobenzoïque	0,015 partie
alcool stéarylique	25 parties
vaseline blanche	25 parties
propylène-glycol	12 parties
polyoxyd 40 stéarate	5 parties
eau purifiée	33 parties

On mélange l'alcool stéarylique et la vaseline au bain-marie à 75°. On ajoute les autres ingrédients, préalablement dissous dans l'eau portée à 75°. On agite jusqu'à refroidissement.

Emulsion H/E

18. *Onguent émulsifiant au cétrimide* (B.P.C. 1963)

Rp. Cire émulsifiante au cétri- mide **	30 parties
Paraffine blanche molle	50 parties
Paraffine liquide	20 parties

19. *Crèmes au silicone*

a) Rp. Diméthicone 20	10 parties	(B.P.C. 1963)
Alcool cétostéarylique	5 parties	
Paraffine liquide	40 parties	
Cetrimide	0,5 partie	
Chlorocrésol	0,1 partie	
Eau	44,4 parties	

On mélange à chaud le diméthicone 20, la paraffine liquide et l'alcool cétostéarylique. On dissout le cetrimide et le chlorocrésol dans l'eau que l'on porte à la même température. Sous agitation mécanique, on ajoute la phase aqueuse à la phase huileuse. On agite jusqu'à refroidissement.

* alcool cétostéarylique 80. cetomacrogol 1000 20

** alcool cétostéarylique 90. cetrimide 10

b) Rp. Alcool cétylique	10 g
Dimethylpolysiloxane	
M 1028 (1000 ctsk UCB)	10 g
Arlacel 83 (ND)	10 g
Eau ad	100 g

On mélange le silicone, l'Arlacel 83 et l'alcool cétylique. On fait fondre au bain-marie à température inférieure à 70°. On ajoute, par petites portions et sous agitation constante, l'eau portée à la même température. On agite jusqu'à refroidissement.

c) Rp. Dimethylpolysiloxane	
M 1028 (1000 ctsk) UCB	60 ml
Laurylsulfate sodique	2 g
Alcool cétylique	15 g
Essence de lavande	q. s.
Eau ad	100 ml

20. Crèmes au stéarate

Rp. Acide stéarique	24,0 parties
Triéthanolamine	1,2 parties
Glycérol	13,5 parties
Eau distillée	61,3 parties

On fait fondre l'acide stéarique au bain-marie. On dissout la triéthanolamine dans l'eau et on y ajoute la glycérine. Ce mélange est porté à la température de fusion de l'acide stéarique. Les deux phases sont émulsionnées en évitant de remuer violemment. Le mélange est enfin homogénéisé.

Rp. Acide stéarique	15,0 parties
Biborate de soude	0,5 partie
Carbonate de soude cristallisé	2,3 parties
Amidon de froment	1,4 parties
Glycérol	20,0 parties
Eau distillée	60,8 parties

On fait fondre l'acide stéarique au bain-marie. On dissout à la chaleur le biborate de soude et le carbonate de soude dans l'eau. On fait gonfler l'amidon de froment dans ce mélange, on y ajoute le glycérol et on continue la préparation comme indiqué pour la formule précédente.

BASES HYDROPHILES NON GRASSES

21. Onguents au polyéthylène-glycol

a) Rp. Polyéthylène-glycol 300	1 partie (D.A.B. VI, 3 ^{me} suppl.)
Polyéthylène-glycol 1500	1 partie

On mélange au bain-marie et on agite jusqu'à refroidissement.

b) Rp. Polyéthylène-glycol 4000	40 parties (USP XVI)
Polyéthylène-glycol 400	60 parties

c) Rp. Polyéthylène-glycol 4000	47,5 parties (PM)
Polyéthylène-glycol 400	47,5 parties
Alcool cétylique	5 parties

HYDROGELS

22. *Bentonite magma* (U.S.P. XVI)

Rp. Bentonite	5 g
Eau purifiée ad	100 ml

On saupoudre par petites portions, la bentonite à la surface de 80 ml d'eau, en attendant que chaque portion soit convenablement humectée avant d'agiter. On laisse reposer 24 heures. On agite pour obtenir un mucilage uniforme, on ajoute le restant de l'eau et on mélange.

23. Rp. Carboxymethylcellulose	6 g
Glycérine	10 g
Agent conservateur	q. s.
Eau	84 g

On mélange la carboxymethylcellulose sodique avec la glycérine au moyen d'une spatule. On ajoute l'eau. On ferme le récipient, on agite fortement pendant une minute puis de temps en temps jusqu'à obtention d'un gel épais et clair. On transfère le gel dans un mortier et on triture jusqu'à masse homogène (si, après agitation, on abandonne le mélange jusqu'au lendemain, la dispersion est obtenue en quelques minutes).

24. Rp. Alginate sodique	1 g
Citrate calcique	0,15 g
Agent conservateur	q. s.
Eau	100 g

FORMULES DERMATOLOGIQUES

I Rp. Chloramphenicol	0,6 g
Prednisone	0,15 g
Laurylsulfate de soude	0,6 g
Alcool cétylique	} aa 6 g
Dimethylpolysiloxane	
M 1028 (1000 ctsk UCB	
Eau ad	30 g

Infections cutanées. Eczéma

II Rp. Ichtyol (ND)	} aa 0,6 g
Chloramphenicol	
Prednisone	0,15 g
Anthrasol (ND)	0,6 g
Arlacel 83 (ND)	3 g
Alcool cétylique	} aa 6 g
Dimethylpolysiloxane	
M 1028 (1000 ctsk UCB	
Essence de lavande	q. s.
Eau ad	30 g

Eczéma sec. Lichénifications

III Rp. Sulfate de néomycine	0,3 g
Prednisone	0,15 g

Arlacel 83 (ND)	}	aa 3 g	
Alcool cétylique			
Diméthylpolysiloxane			
M 1028 (1000 ctsk) UCB			
Essence de lavande		q. s.	
Eau ad		30 g	
			Infections cutanées. Eczéma
IV Rp. Bacitracine		25.000 U. I.	
Paraffine liquide		5 g	
Vaseline blanche ad		50 g	
V Rp. Acide undécylénique		0,3 g	
Undécylénate de zinc		1 g	
Sulfate de néomycine		0,3 g	
Arlacel 83 (ND)	}	aa 3 g	
Alcool cétylique			
Diméthylpolysiloxane			
M 1028 (1000 ctsk) UCB			
Essence de lavande		q. s.	
Eau ad		30 g	
VI Rp. Chloramphénicol		1 g	
Vitamine A		500.000 U.I.	
Acétate d'α-tocophérol		0,5 g	
Soufre colloïdal		1 g	
Benzoate de dihydrofolliculine		100.000 U.I.	
Laurylsulfate de soude		1 g	
Alcool cétylique	}	aa 10 g	
Diméthylpolysiloxane			
M 1028 (300 ctsk) UCB			
Lanoline anhydre			
Essence de lavande		q. s.	
Eau ad		50 g	
			Acné vulgaire. Le soufre colloïdal doit être omis dans presque tous les cas; il réalise un peeling superficiel mais favorise l'infection.
VII Rp. Laurylsulfate de soude		20 g	
Polyéthylène-glycol 400		5 ml	
Acide lactique 85°		1 ml	
Essence de lavande		q. s.	
Eau ad		30 g	
			Shampooing.
VIII Rp. Aminol pur (UCB)		5 g	
Silicone S 122/60 UCB		0,5 ml	
Essence de lavande		q. s.	
Eau distillée ad		500 ml	
			Lotion de rinçage: le détersif cationique se dépose sur la kératine du cheveu. Le cheveu est ainsi protégé.

- IX Rp. Ethyl-mercuri-thiosalicylate de sodium 0,1 g
(alcool éthylique 94° 5 ml)
Essence de lavande q. s.
Eau ad 200 ml
Désinfectant
- X Rp. Laurylsulfate de sodium 2 g
Tween 20 (ND) 3 ml
Alcool cétylique 20 g
Essence de lavande q. s.
Eau ad 100 g
Le laurylsulfate de sodium peut être remplacé par le laurylsulfate de magnésium (qui ne détermine pas les irritations oculaires que l'on peut observer avec le sel sodique), le laurylsulfate d'ammonium, de potassium ou d'isopropano-lamine (le plus détersif de cette série).
Mousse à utiliser dans les cas d'*effet «savon»* ou pour laver la peau atteinte de dermatose.
- XI Rp. Silicone S 122/60 UCB 65 ml
Huile de ricin 35 ml
Huile à utiliser en remplacement d'eau et de savon pour les muqueuses, p. ex. dans les dermatoses anales et périanales.
- XII Rp. Aminol pur UCB 10 g
Essence de lavande q. s.
Eau distillée ad 1000 ml
A appliquer sur l'ongle malade.
- XIII Rp. Tween 20 (ND) }
Tween 40 (ND) } aa 2 ml
Tween 60 (ND) }
Tween 80 (ND) }
Silicone S 122/60 UCB 57 ml
Huile de ricin 35 ml
A appliquer sur l'ongle malade.
- XIV Rp. Tween 20 (ND) }
Tween 40 (ND) }
Tween 60 (ND) }
Tween 80 (ND) } aa 0,3 g
Urée }
Isolinoléate d'éthyle }
Alcool pantothénique }
Laurylsulfate de sodium 0,5 g
Alcool cétylique }
Perhydrosqualène } aa 6 g
Essence de lavande q. s.
Eau ad 30 g
Emulsion «hydratante». Les tweens fournissent les substrats des enzymes lipolytiques de la surface cutanée; l'urée favorise l'hydratation de l'épiderme; le perhydrosqualène est un antioxydant puissant.

XV Rp. Sulfate de zinc 0,5 g
 Alun
 Résorcine
 Acide borique aa 5 g
 Acide carbolique 0,25 g
 Menthol pulv. 0,5 g
 Tween 20 (ND)
 Essence de Lavande q. s.
 Eau ad 500 ml
 Lotion astringente antiprurigineuse.

XVI Rp. Chlorophylline
 Laurylsulfate de sodium aa 0,6 g
 Papaine
 Acide salicylique aa 4,5 g
 Urée pure 0,3 g
 l. cystéine 0,05 g
 Alcool cétylique
 Dimethylpolysiloxane
 M 1028 (300 ctsk) UCB aa 3 g
 Essence de lavande q. s.
 Eau ad 30 g
 Kératolytique puissant pour verrues
 et durillons.

Incompatibilités de quelques bases dermatologiques

Principe actif	Base			
	E/H Unguentum alcoholum lanae aquosum	H/E Unguentum emulsificans aquosum	H/E Onguent hydrophile avec agent émulsifiant non ionique	Unguentum polyaethylen- glycoli
Antibiotiques:				
Pénicilline	(+++)	(+++)	(+++)	—
Chloramphénicol	+++	+++	+++	+++
Tyrosine	+++	++	—	+++
Sulfate de néomycine	+++	—	?	+++ (+)
Bacitracine	(+++)	—	(+++)	—
Stéroïdes:				
Hydrocortisone	+++	(++)	+++	(++)
Prednisolone	+++	(++)	+++	(++)
Sulfamides:				
Sulfathiazol	(+++)	+++	+++	Coloration
Sulthiourée	+++	+++	—	—
Sulfisomidine	+++	+++	?	Coloration

Principe actif	Base			
	E/H Unguentum alcoholum lanae aquosum	H/E Unguentum emulsificans aquosum	H/E Onguent hydrophile avec agent émulsifiant non ionique	Unguentum polyaethylen- glycoli
Phénols:				
Résorcine	++	+++	—	(+)
Pyrogallol	++	+++	—	—
Phénol	++	+++	—	—
Acide salicylique	++	++	—	++
Coudrons:				
Coaltar	—	+++	++	+
Coaltar saproniné	—	+	+	++
Ichtyol (ND)	—	+	+	++
Ammon. bituminosulf	—	(++)	+	++
Sels métalliques:				
Oxyde de zinc	+++	+++	+++	+++
Oxyde de titane	+++	+++	+++	+++
Chloroamidure de mercure	+++	+++	++	++
Oxyde de mercure (rouge)	+++	+++	++	Coloration
Nitrate d'argent	+++	+++	—	—
Anesthésiques locaux:				
Anesthésine (ND)	+++	+++	+	+++
Novocaïne HC1	+++	+	(+)	+++
Cocaïne HC1	+++	+	(+)	+++
Antiseptiques:				
Hexachlorophène	+++	+++	+	+++
Trypaflavine (ND)	+++	+	++	?
Rivanol (ND)	+++	—	++	Coloration en surface
Iode-iodures	+++	++	+	—
Varia:				
Acide borique	+++	++	+++	+++
Acide lactique et ses sels	+++	++	+++	++
Acide undécylénique et ses sels	+++	++	+++	+++
Acide tannique	+++	++	—	—
Soufre	++	++	++	+++
Camphre	++	++	++	++
Baume de Pérou	++	++	+++	+++
Thesit (ND)	—	—	++	++
Diphenhydramine HC1	+++	—	++	+++
Solution d'acétate basique de plomb	++	(++)	++	—

+++ Le principe actif, aux concentrations généralement utilisées en pharmacie, est compatible avec la base.

Pas de séparation de la phase aqueuse de l'émulsion après 4 semaines de conservation.

++ Bonne compatibilité entre la base et le principe actif, à condition que celui-ci ne soit pas à trop forte concentration.

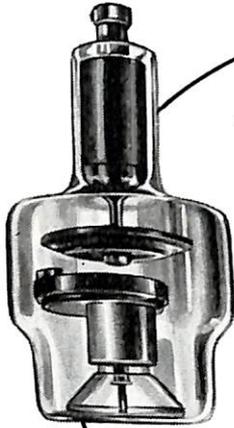
+ Compatible seulement avec de petites quantités de principe actif.

— Incompatibilité physique ou diminution importante de l'activité du principe actif.

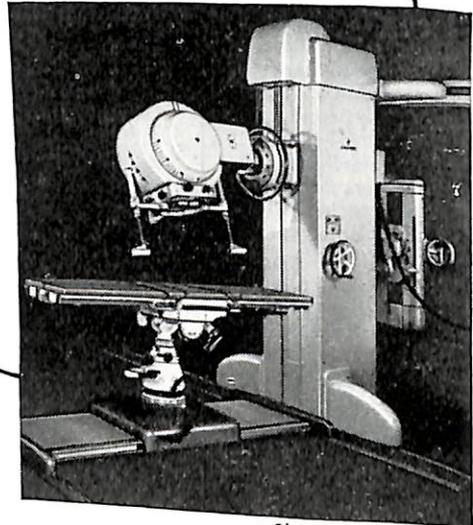
() Diminution partielle de l'activité du principe actif.

(+) Voir les travaux de Coates et coll. l. c. p. (note de l'auteur).

Adresse de l'auteur: 65, rue Berckmans, Bruxelles 6.



Von der Röntgenröhre bis zum Gammatron



Siemens - Gammatron

erstreckt sich unser radiologisches Lieferprogramm:

Anlagen für Röntgendiagnostik und Röntgentherapie

Anlagen für die diagnostische und therapeutische
Anwendung radioaktiver Stoffe (Gammatron)

*Betatron-Anlagen für die Erzeugung und Anwendung
schneller Elektronen und ultraharter Röntgenstrahlen*

SIEMENS-REINIGER-WERKE AG ERLANGEN

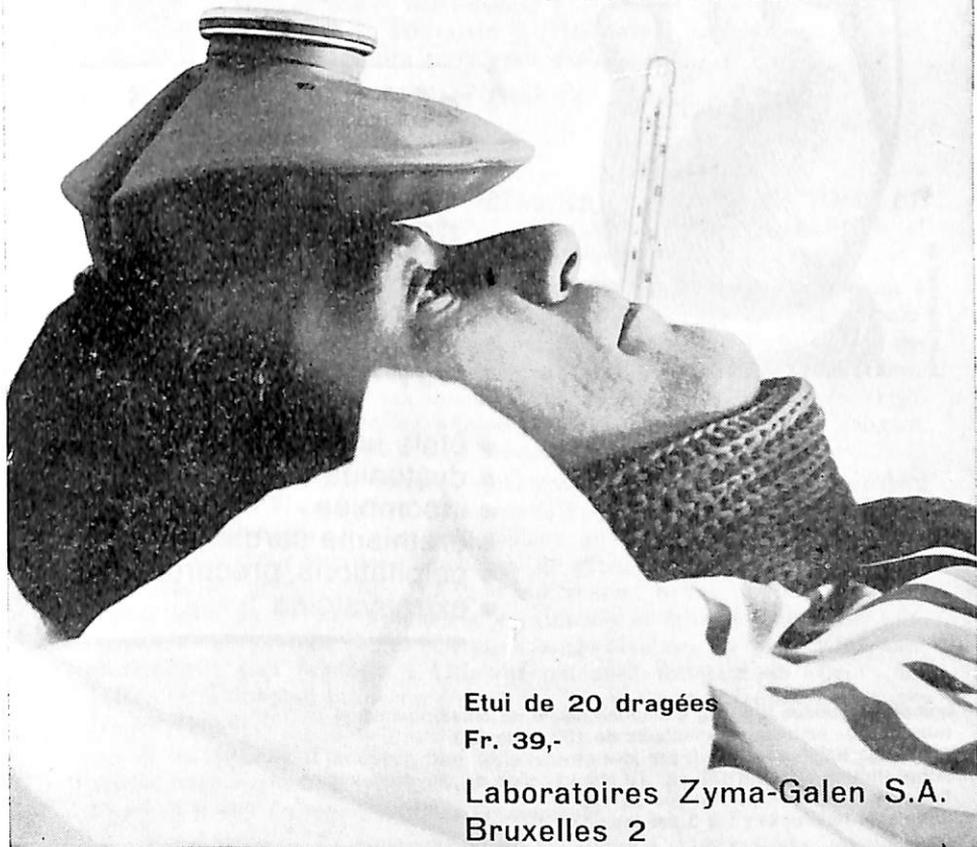
37°8!

Nouvelle spécialité

... dès les premiers symptômes

Trimedil®

une formule nouvelle
contre les refroidissements

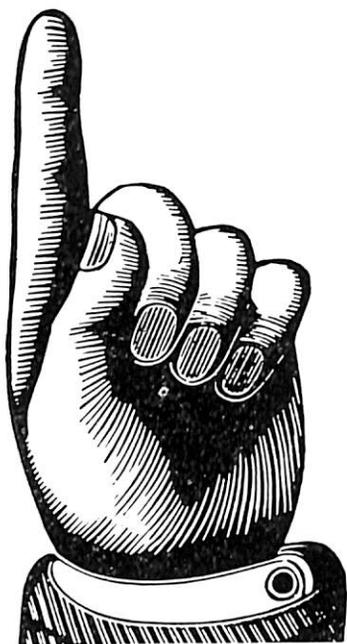


Etui de 20 dragées

Fr. 39,-

Laboratoires Zyma-Galen S.A.
Bruxelles 2

amoquine houdé



levet kraemer 65

sédatif général

**modérateur
de l'excitabilité
myocardique**

hypnotique léger

- états anxieux, angoisse
 - dystonies neuro-végétatives
 - insomnies
 - éréthisme cardiaque
 - palpitations, précordialgies
 - extrasystoles
-

comprimés dosés à 80 mg d'amobarbitalate de dihydroquinidine
tube de 30 - emballages cliniques de 100 et de 500
posologie habituelle : 2 à 6 par jour
suppositoires dosés à 155 mg d'amobarbitalate de dihydroquinidine
boîte de 6 - emballage clinique de 120
posologie habituelle : 1 à 3 par jour

laboratoires **houdé** 9 rue dieu paris 10
g. delforge & c° 197 avenue paul deschanel bruxelles 3 tél. 02/15.49.40

LES LIVRES

KLEINES DIAGNOSTIKON, par Max Bärschneider, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1964, 359 pages.

«Du symptôme au diagnostic» pourrait-on sous-titrer cet ouvrage de format cor. n. d. e que nous avons feuilleté avec intérêt. Il n'est pas destiné à être lu, car on ne lit pas un lexique, on le consulte au moment propice. Celui-ci survient lorsque devant un symptôme subjectif ou objectif on désire se donner la certitude qu'on envisage bien l'ensemble des possibilités de diagnostic. Comme on pense rarement à tout, on se servira avec profit d'un tel aide-mémoire. Les différents chapitres - il y en a 183 - sont groupés par ordre alphabétique, ce qui permet de les localiser rapidement. Lorsqu'on se reporte à l'article «Crampes», à titre d'exemple, on trouve 12 causes locales et 4 causes générales, elles-mêmes accomodées de subdivisions. Préfacé élogieusement par le Professeur L. Heilmeyer, de Fribourg, ce petit livre plein d'efficacité rendra service au praticien pressé.

(Ouvrage reçu le 15 novembre 1965)

Raymond Schaus

* * *

CALCIUM ET MALADIES MÉTABOLIQUES DES OS. TOME III. INTESTIN, REIN ET MÉTABOLISME DU CALCIUM, par A. Lichtwitz et R. Parlier, Expansion Scientifique Française, Paris, 1965, 456 pages.

Dernier volet du triptyque (Tome I, Os et métabolisme du calcium à l'état normal, et Tome II, Os et métabolisme du calcium à l'état pathologique), ce beau livre est le testament scientifique du regretté Lichtwitz qu'une fin prématurée a enlevé à la Médecine: du moins a-t-il eu la joie et la fierté d'achever son oeuvre qui fait honneur à la grande École du Centre Viggo-Petersen et, en particulier, au groupe d'études spécialisé dans le calcium. Comme le vieil Horace, il a été en droit de dire: *exegi monumentum*.

C'est tout un monde nouveau qu'il nous a découvert précisément dans la période où la Rhumatologie a absorbé la Pathologie Osseuse et une bonne part de la Biochimie. Il n'est pas douteux qu'il est et restera le bréviaire indispensable pour tous les chercheurs: en effet, il leur apporte une documentation de premier ordre, presque entièrement neuve, grâce à une très grande série de travaux personnels, constructifs et critiques, et à une connaissance approfondie de la littérature anglo-saxonne, en particulier américaine; elle était familière à Lichtwitz qui avait fait tant de séjours aux U.S.A. où il comptait beaucoup d'amis et où il se tenait au courant de toutes les nouveautés.

Il est difficile d'analyser une telle somme si l'on ne veut pas que les arbres nous cachent la forêt. Aussi ne pourrai-je qu'indiquer les grandes lignes et passer en revue les têtes de chapitres.

Introduction - Le métabolisme du Ca dépend d'un système régulateur délicat et complexe comportant le *squelette*, sujet des deux premiers tomes, *l'intestin* et *l'appareil rénal glomérulotubulaire*.

Pour l'un et l'autre système organique sont étudiés d'abord son comportement physiologique, puis ses troubles pathologiques; d'où la division de chacune de ces grandes sections en un chapitre de Physiologie et un autre de Pathologie, plan suivi tout au long de l'ouvrage.

I. Intestin et Ca.

A. État normal

Après avoir exposé et discuté les techniques d'examen employées, les A. précisent le mécanisme d'absorption intestinale du Ca: il est influencé par des facteurs métaboliques (électrolytes, substances organiques, etc.), viscéraux (estomac, intestin, hépato-pancréas, rein), vitaminiques (Vitamines D et A) et hormonaux (génitiaux, antéhypophyso-surrénalienne, parathyroïdiens, etc.): ici encore c'est le fil d'Ariane qui nous guidera dans le dédale des syndromes et des maladies.

B. État pathologique

Les A. passent d'abord en revue les *hypoabsorptions calciques*; c'est-à-dire le métabolisme phospho-calcique chez les gastrectomisés, dans les stéatorrhées, dans les cirrhoses du foie.

Puis c'est au tour des *hyperabsorptions*: hypercalciurie idiopathique du nourrisson, du myxoedème congénital, des buveurs de lait, syndrome de Burnett, de l'hypervitaminose D, de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann.

Rein et Ca.

A. État normal

Le débit calcique urinaire est réglé par des facteurs extra-rénaux (intestin, os) et rénaux; sont envisagés la filtration glomérulaire du Ca, sa réabsorption tubulaire, les facteurs métaboliques, tissulaires, vitaminiques et glandulaires qui peuvent interférer.

B. État pathologique

Ici je dois faire usage de plusieurs têtes de chapitre.

a) Insuffisance rénale: les ostéodystrophies rénales de l'enfant et de l'adulte; l'hypocalciurie glomérulaire; la physiopathologie des troubles phospho-calciques dans l'insuffisance rénale, avec des facteurs intestinaux, osseux, rénaux.

Les résultats des explorations avec le Ca 45 sont fidèlement rapportés.

b) Tubulopathies: diabète phospho-gluco-aminé, rachitisme et ostéomalacie des diabètes phosphorés avec hypophosphatémie et vitamino-résistance, métabolisme phosphocalcique et acidoses tubulaires.

c) Diabète calcique avec la clinique, les résultats des tests et la physiopathologie des désordres.

d) Altérations rénales consécutives aux maladies du squelette avec hypercalcémie: syndrome de Burnett, sarcoïdose, myélome, hyperparathyroïdies primitives.

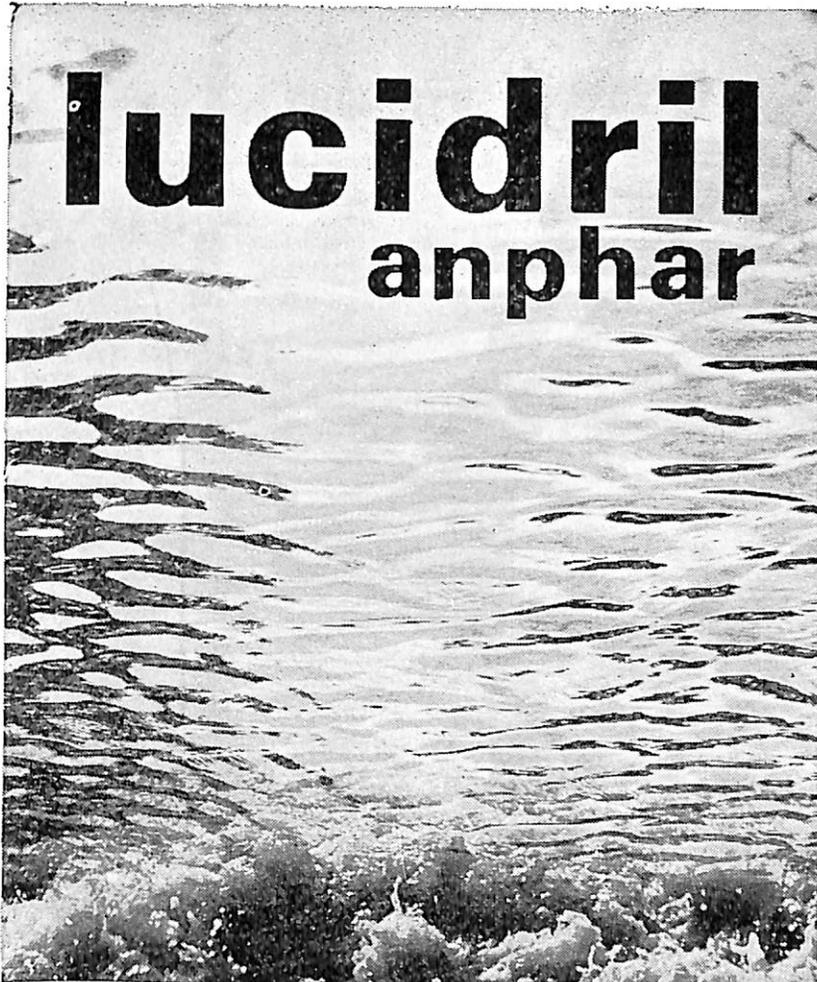
Dans tout l'ouvrage se déploie un très grand effort d'analyse et de synthèse, de clarté aussi: sous une perspective nouvelles il déploie devant nous un panorama qui intéresse une bonne partie de la Pathologie et il déborde de partout les frontières de la Rhumatologie. Mais Clinique et Thérapeutique gardent tous leurs droits et partout se font jour des déductions pratiques.

Ce livre marque une étape capitale dans nos connaissances: il vient à son heure alors que le Ca est au premier plan des préoccupations des médecins et de leurs malades. Une Table des auteurs et des matières en facilite singulièrement l'usage.

François Françon

lucidril

anphar



ASTHENIE PSYCHO-SOMATIQUE DES VIEILLARDS

4 à 6 comprimés par jour - 25 jours par mois.

CONFUSIONS SENILES

4 à 6 comprimés par jour - 25 jours par mois.

GERIATRIE

4 à 6 comprimés par jour

INVOLUTION SENILE

4 à 6 comprimés par jour - 25 jours par mois.

Laboratoires ANPHAR - 71, Av. Laplace - ARCUEIL (Seine)

Etablissements Georges KOTTENHOFF

54, rue des Alliés - BRUXELLES 19 - Tél. (02) 43.01.24



Rompez
l'étreinte
de la
douleur
angineuse
par

ANGITRIT LEO

(trolnitrate phosphate 10 mg)

I.N. 042/6512/15

Vasodilatateur coronaire pour la prophylaxie
et le traitement de l'angine de poitrine.

Présentation : comprimés „sustained release”,
à action prolongée pendant 12
heures.

Flacons de 25 et de 100 comprimés.

Remboursé par l'I.N.A.M.I.



LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Distributeur exclusif pour la Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg :
LABORATOIRES WOLFS s.p.r.l. - 70, Haantjeslei - Anvers

PRODUITS MACK

Forapin

l'antirhumatismal à teneur standardisée en
venin d'abeilles Pommade
Liniment
Ampoules

Apifortyl

Produit à base de gelée royale dont les
principes actifs ont été relevés au 10 000ième
de leur valeur normale. A recommander dans
les états de fatigue et d'épuisement de genèses
différentes, la sénescence et les reconvalences
Boîte de 30 capsules

Miramel

Calmant pour enfants nerveux sous forme de
miel à base d'extraits spéciaux de plantes à
action sédante, renforcé par du méthylparafynol.
Verre à 100 gr.
gts "forte" 10 cc

Colpan

Combinaison optimale pour le traitement du
flueur vaginal bactériel ou essentiel, flueur à
trichomonas, traitement pré- et postopératoire
en cas de flueur.

Ulcumel

Composition médicamenteuse conçue dans le but
d'interrompre le cercle "douleur-tonicité" dans
l'ulcère gastrique et duodénal, les gastrites, les
dyskinésies des voies biliaires. Egalement indiqué
dans la dystonie végétative et l'hyperemesis gra-
vidarum.

5 ampoules 10 cc
50 comprimés

Prontopyrin

analgésique diurne d'une tolérance particulière.
Action rapide, fidèle et persistante. Tubes de
10 et 20 comprimés.

LITTÉRATURE ET ÉCHANTILLONS :

Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois

S. A.

23, Coin rue Mercier et rue Wedel

Alerte et plein de confiance avec

MYSOLINE

Marque Déposée

Primidone B. P.

★

Bénéfique pour toutes les formes d'épilepsie

Parmi les anticonvulsifs d'usage courant MYSOLINE se distingue par son excellente tolérance, son action rapide, son activité thérapeutique élevée et ses possibilités d'usage étendues dans les diverses formes d'épilepsie (Viparelli, 1955).

MYSOLINE ne provoque pas d'hypertrophie des gencives. Si dans les cas où cette complication est apparue, on substitue MYSOLINE au traitement courant, il s'ensuit fréquemment un rétablissement sans que l'on ne doive recourir à la chirurgie.

(Staple, 1955; Bradford, 1956; Trott, 1958.)

★

Conditionnement de 50 et 100 comprimés à 250 mg

Pour la clinique: bocaux de 1.000 comprimés

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Pharmaceuticals Division

Alderley Park, Macclesfield, England

Pour la Belgique et le Grand-Duché:

PHARMA-UNION S.A., Destelbergen

PROPHAC - 125, rue Ad. Fischer - Luxembourg

**Pour plus de sécurité
en Corticothérapie**

BIOCORT

Metacortandrolone 5 mg }
Methandriol (mad) 12,5 mg } par comprimé

Le BIOCORT évite tous les inconvénients de la corticothérapie prolongée; action catabolisante, perte en potassium, calcium et phosphore, effets indésirables sur la croissance, sur la glycémie, sur l'estomac, sur le métabolisme du sel et surtout sur le freinage de l'axe hypophyso-surrénalien.

- 1.- Le mad augmente et prolonge l'action de la Métacortandrolone, ce qui permet d'en réduire la dose utile.
- 2.- Le mad, facteur d'épargne des protéines compense les effets catabolisants de la cortisone.
- 3.- L'activation et la prolongation d'action obtenues grâce à l'association au mad permet d'administrer une dose unique par 24 heures. Il en résulte que l'effet frénateur sur l'antéhypophyse et sur les surrénales devient négligeable.

Littérature et échantillons sur demande

THERABRUX s. p. l.

35, rue Souveraine, BRUXELLES 5

Dépositaire pour le Grand Duché de Luxembourg :

COMPTOIR PHARMACEUTIQUE Luxembourgeois

23, rue Mercier, LUXEMBOURG

Ausgezeichnet verträglich
hochwirksam - bewährt



Zwintscher- Arzneimittel

aus Arzneipflanzen:

Arteriozet bei Hypertonie, Arteriosklerose, zur Apoplexieprophylaxe

Basofer zur wirklich **kausalen** Therapie aller Formen der Gastritis, des Ulcus duodeni et ventriculi

**Nervo-
baldon** bei nervösen Störungen als Tagessedativum; rein pflanzl. Ataracticum
Tropfen und Kapseln

Zetagall bei Dysfunktion der Leber- und Gallenwege und chron. Gallenerkrankungen

Zet 26 bei chronischer habitueller Obstipation
Kräutertabletten

Alfred Zwintscher, Heidelberg

Integral S. A. Luxembourg 61, rue de Strasbourg

