

NUMERO SPECIAL

BULLETIN

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

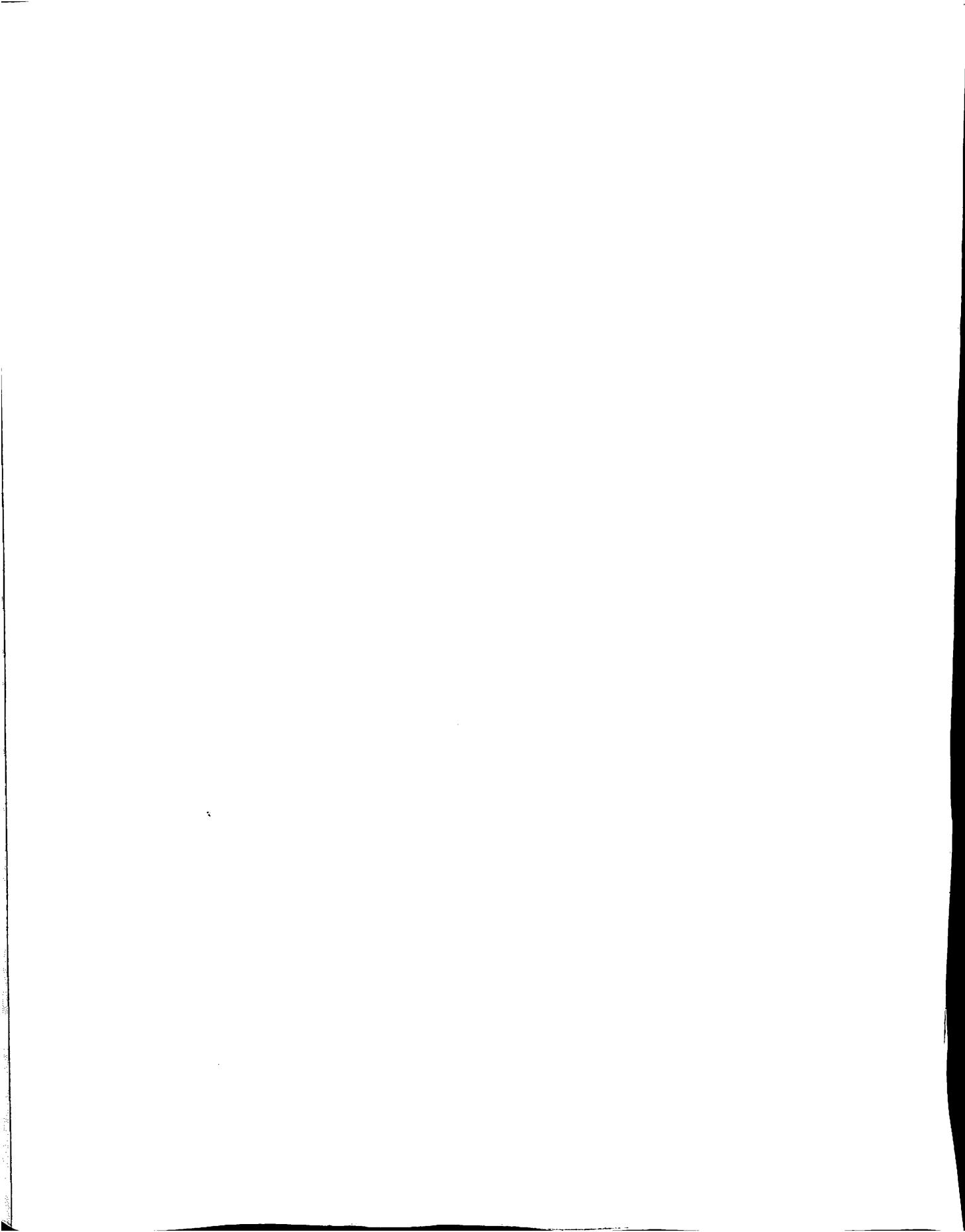
ASSOCIATION EUROPEENNE DE MEDECINE INTERNE D'ENSEMBLE
Deuxième Conférence, Bad Godesberg/Bonn, 3-5 mai 1973

EUROPÄISCHE GESELLSCHAFT DER GESAMTEN INNEREN MEDIZIN
Zweite Tagung, Bad Godesberg/Bonn, 3.-5. Mai 1973

EUROPEAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE
Second Conference, Bad Godesberg/Bonn, 3-5 Mai 1973

N° 2

Novembre 1973 - 110^e année



HERMAL INFORMATION

HERMAL-PRÄPARATE UND IHRE DATEN

HERMAL-CHEMIE
KURT HERRMANN
2057 Reinbek b. Hamburg
Danziger Straße 5

Zur Lokaltherapie bei
Herpes simplex-Infektionen
der Haut und des Übergangsepithels (Herpes labialis, Herpes genitalis)

VIRUNGUENT

Zusammensetzung

VIRUNGUENT	5-Jod-2'-desoxyuridin	0,2 g,
	Dimethylsulfoxid	1,8 g,
	Sorbitanmonolaurat	
	Polyäthylen-Paraffin-Grundlage	ad 100,0 g.
VIRUNGUENT P	5-Jod-2'-desoxyuridin	0,2 g,
	Dimethylsulfoxid	1,8 g,
	Prednisolon	0,2 g,
	Sorbitanmonolaurat	
	Polyäthylen-Paraffin-Grundlage	ad 100,0 g.

Kontraindikationen

Jodüberempfindlichkeit, Thyreotoxikose, Schwangerschaft. Wegen des DMSO-Anteils ist eine Anwendung im Augenbereich ebenfalls kontraindiziert.

VIRUNGUENT P: Varizellen, spezifische Hautprozesse, Vakzinationsreaktionen, Mykosen.

Handelsformen

VIRUNGUENT	O.P. Tube mit	7,5 g
	O.P. Tube mit	15 g
	Anstaltspackung mit	70 g
VIRUNGUENT P	O.P. Tube mit	7,5 g
	O.P. Tube mit	15 g
	Anstaltspackung mit	70 g

Anwendung

Mindestens dreimal täglich auf die befallenen Hautpartien auftragen.

Auch nach der Abheilung sollte VIRUNGUENT noch einige Zeit einmal täglich angewandt werden, um Rezidiven vorzubeugen.

Vertretung für Luxemburg:

Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois SA, Luxembourg, Case postale No. 2104

Numéro spécial

BULLETIN

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

ASSOCIATION EUROPEENNE DE MEDECINE INTERNE D'ENSEMBLE
Deuxième Conférence, Bad Godesberg/Bonn, 3-5 mai 1973

EUROPÄISCHE GESELLSCHAFT DER GESAMTEN INNEREN MEDIZIN
Zweite Tagung, Bad Godesberg/Bonn, 3.-5. Mai 1973

EUROPEAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE
Second Conference, Bad Godesberg/Bonn, 3-5 Mai 1973

N° 2

Novembre 1973 - 110^e année

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

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales

Président: Dr. R. Schaus

Secrétaire Général: Dr. J. Neuen

Membres: Dr. R. Koppes
Dr. E. Loos
Dr. J.-Cl. Schaack
Dr. G. Kayser
Dr. M. Schroeder
Dr. A. Kremer
M. P. Hippert

Bulletin de la Société des Sciences Médicales

Administration et Publicité

Secrétaire Général: Dr. J. Neuen
3, rue Conrad I^{er}, Luxembourg

Rédaction

Rédacteur en chef: Dr. J.-Cl. Schaack
35, avenue de la Faïencerie,
Luxembourg

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, 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 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 1973 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Sommaire

Avant-propos	R. SCHAUS	125
--------------	-----------	-----

DEUXIEME CONFERENCE DE L'ASSOCIATION EUROPEENNE DE MEDECINE INTERNE D'ENSEMBLE (Bad Godesberg/Bonn, 3-5 mai 1973)

President's Opening Speech	Sir JOHN RICHARDSON	129
Begrüßung	V. HARTH	133
Immunologie et médecine Interne		
Président de la séance: Prof. N. SVARTZ, Stockholm		
Immunologie: historique, aspect général des problèmes, nouveaux concepts	A. GOVAERTS	135
Homogeneous Antibodies: A Probe for the Problem of Antibody Diversity	D.G. BRAUN	147
Immunosuppressive Therapie in der Inneren Medizin	F. SCHEIFFARTH	157
Président de la séance: Prof. A. GOVAERTS, Bruxelles		
Immunologie des désordres auto-immunitaires	P. BERTHAUX	165
Immunological Aspects of the Pathogenesis of Virus Disease	C.E.G. SMITH	177
Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus	T.E.W. FELTKAMP	187
Auto-antibodies in Malignant Disease	J.M.A. WHITEHOUSE and G.H. FAIRLEY	197
Integration of Immunology in Internal Medicine	C. STEFFEN	205
		121

**Soins Intensifs et soins urgents en médecine Interne, hors de l'hôpital
et à l'hôpital**

Président de la séance: Dr. L. STUYT, La Haye

*
**

**The Challenges of Emergency Care to the Management of Departments
of Internal Medicine**

G. BIÖRCK 211

**Das Erkennen von Störungen der vitalen Funktionen in der Notfallsitu-
tion aus klinischer Sicht (vor dem Einsatz von Hilfsuntersuchungen)**

R. EMMRICH 217

Président de la séance: Prof. M. SANGIORGI, Rome

Acute Problems of Water and Electrolyte Metabolism in Internal Medicine

E. KERPEL-FRONIUS 227

Insuffisance hépatique et encéphalopathie porto-cave

M. IMLER 239

**Intensivpflege des akuten Myokardinfarktes im Rahmen einer Internisten
Abteilung**

H. JUST, K.F. LANG, P. LIMBOURG und P. SCHÖLMERICH 259

**Thérapeutique de la détresse respiratoire dans le cadre d'un service de
médecine interne**

G. DI MARIA 267

Emergency and Intensive Care of Acute Poisoning

H. MATHEW 277

Dans quel cadre doit être enseignée la médecine Interne ?

Président de la séance: Prof. Cl. LAROCHE, Paris

In Which Frame Must Internal Medicine Be Taught ?

M. KOSTER and M. FRENKEL 283

Dans quel cadre doit être enseignée la médecine interne ?

M. DORNER et J.G.L. DAGNELIE 291

**Wie sollte die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin in
Deutschland erfolgen ?**

M. BROGLIE 299

Remarques sur la médecine interne d'ensemble

J.G.L. DAGNELIE 307

Clôture de la Conférence

J. STAHL 309

• Emergency Care Outside Hospital

J. PANTRIDGE texte non reçu pour publication

** Intensive Care and Emergencies Inside Hospital

R. BRADLEY texte non reçu pour publication

**ASSOCIATION EUROPÉENNE DE MÉDECINE INTERNE D'ENSEMBLE
EUROPÄISCHE GESELLSCHAFT DER GESAMTEN INNEREN MEDIZIN
EUROPEAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE
ASSOCIAZIONE EUROPEA DI MEDICINA INTERNA**

1er avis

3^e Conférence Européenne de Médecine Interne

organisée par l'A.E.M.I.E.

La Haye (Pays-Bas)

3-5 mai 1975

1. Mitteilung

3. Europäische Tagung der gesamten Inneren Medizin

veranstaltet von der A.E.M.I.E.

Den Haag (Niederlande)

3.-5. Mai 1975

1st Announcement

3rd European Conference on Internal Medicine

organized by the A.E.M.I.E.

The Hague (Netherlands)

May 3-5, 1975

Nomenclature des Laboratoires et des Firmes

ayant annoncé dans le présent numéro

Abbott
Baudrihaye
Benelupharm
Ciba
Chemielux
Lab. Clin. Byla
Coles
Continental Pharma
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
 Auclair, Hermal-Chemie, Mack, Rowa-Wagner
Cosima
Lab. Eli Lilly
Hermal-Chemie
Hoechst Belgium
Houdé
Integral S.A., Luxembourg
 Blend-a-med, Madaus, Zwintscher
Janssen Pharmaceutica
Kass & Fils, Luxembourg
 Monda
Labaz
Merck, Darmstadt
Merieux
Etablissement Thermal Mondorf-les-Bains
Organon Belge S.A.
Pfizer
Pharbil S.I.D.
Philips
Prophac, Luxembourg
 Agpharm, Boehringer, Hausmann, Lepetit, Rentschler, Sapos
Roussel Labunis
Sanders
Sandoz
Sarva
Schaper & Brümmer
Laboratoires S.M.B.
Société Belge de Thérapeutique Expérimentale
Specia
Substancia
Union Chimique Belge
Union Pharmaceutique Belge
Union S.A.
Upjohn
Laboratoires Wolfs
Wülfing Belgium
Zyma-Galen

Avant-propos

La rencontre, dans ce numéro spécial, de l'Association Européenne de Médecine Interne d'Ensemble (A.E.M.I.E.) et de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg, section médicale de l'Institut Grand-Ducal, n'est pas fortuite. Elle découle, au contraire, d'une certaine logique inhérente à la nature des choses.

Du 3 au 5 mai 1973 a eu lieu à Bad Godesberg/Bonn, en Allemagne Fédérale et sous la présidence de Sir John Richardson (Grande-Bretagne), la deuxième Conférence de l'A.E.M.I.E. Le Comité organisateur était composé du Dr. J. Dagnelie (Bruxelles), du Professeur M. Dorner (Strasbourg) et du Dr. V. Harth (Bamberg). Des orateurs de onze pays se sont adressés en trois langues à des internistes venus de vingt-quatre pays européens.

Les organisateurs ont eu à cœur de couler dans une forme plus durable l'information et l'enseignement dispensés par tant d'éminentes personnalités médicales. On a aussi pensé tout particulièrement aux membres de l'A.E.M.I.E. empêchés de se rendre à Bad Godesberg.

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg n'a pas eu à modifier ses habitudes rédactionnelles pour publier des travaux en français, en anglais et en allemand. En outre, une entreprise si authentiquement internationale était destinée à rencontrer l'hospitalité spontanée de ce pays, dont la vocation européenne se manifeste ainsi au niveau de la médecine.

Les membres de l'A.E.M.I.E., aux quatre coins du continent, ne seront donc pas surpris outre mesure de recevoir ce volume battant double pavillon: celui de la grande Europe, et celui de la plus petite de ses parties constituantes.

Quant à nos lecteurs habituels, ils apprécieront l'occasion unique de se laisser baigner chez eux par l'atmosphère d'un

congrès international et de respirer l'air du large. Les efforts qu'on multiplie ici pour contribuer à leur formation continue s'enorgueillissent aujourd'hui, grâce à l'A.E.M.I.E., d'un de leurs plus beaux fleurons.

L'A.E.M.I.E. sait gré à la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché d'avoir accepté d'éditer le présent volume.

La Société des Sciences Médicales considère la mission dont elle a été chargée comme une marque de confiance, dont elle a essayé de ne pas se montrer trop indigne.

Ce qu'on trouvera de qualité dans ces pages reflète le mérite des organisateurs et des orateurs du Congrès de Bad Godesberg. Quant aux imperfections d'édition qui apparaîtront à la lecture de ce volume, elles relèvent de notre responsabilité personnelle.

Dr. R. Schaus

Président de la Société des Sciences Médicales

Membre du Conseil d'Administration de l'A.E.M.I.E.

MONDORF-LES-BAINS

STATION THERMALE DE L'ETAT



CONSERVATION, AMELIORATION,
RETABLISSEMENT DE LA SANTÉ.

Indications:

- * LES MALADIES DU FOIE
ET DE LA VESICULE BILIAIRE
- * LES TROUBLES DE LA NUTRITION
- * LES AFFECTIONS RHUMATISMALES
CHRONIQUES



Pavillon Source Kind

Renseignements Mondorf-Etat - Téléphone 6 70 11

ILOSONE®

ILOSONE®

ILOSONE®

ILOSONE®

ILOSONE®

(Estolate d'erythromycine)

Renseignements complémentaires
sur demande



DISTA Products Division
52 rue de l'Etuve - 1000 Bruxelles

President's Opening Speech

Sir John Richardson * (London)

It is a very great moment for one who has only been truly a European in name for some five months, however much before that a European in spirit, to stand before you as President of this Second Congress of our European Association for Internal Medicine. My only sadness is that I do so because of the death of my friend and colleague, Lord Rosenheim, who was also a great friend of this Association. It is fitting that your Bureau is recommending to the General Meeting that he should be made, posthumously, an Honorary Member, so that his name will be permanently linked with the Association.

Our Association is the brain-child of The Six, and in fact of the Committee that deals, through the U.E.M.S., with the Mono-specialty of Internal Medicine. As the problems of Internal Medicine were under review by this Committee, as they considered the definition of Internal Medicine itself and how it is taught in various countries, it became clear to them that the position of Internal Medicine was greatly, and in fact dangerously, threatened by the erosion of specialisation. It was therefore determined that physicians, as we would say in the United Kingdom, but internists as you would say and as we must learn to say, were co-opted from Switzerland (the late Professor Ludwig, a vice-President who served us so well and who is also to be, alas posthumously, an Honorary Member), from the United Kingdom, and eventually from Sweden in the person of that great lady of Internal Medicine, Professor Nanna Svartz, an Honorary Member who is happily still very much with us.

Following immediately on the co-option of these doctors it was decided that an internist from each of The Six, together with the three I have just mentioned, should personally sponsor the Association until it could be officially recognised. Such official recognition was achieved before our first Congress.

Now why is this Association so important; why did we feel it was so important? It was because of the researches into the position of this discipline by the work of the Mono-specialty to which I have referred. In the United Kingdom the danger of the disintegration or swamping of Internal Medicine has not been so acutely apparent as on the mainland of Europe. Part of the reason for this is that with our National Health Service, bringing

* F.R.C.P., Consultant Physician, St. Thomas's Hospital, London.

as it does a specialist service to all, whatever part of the country they may live in, it is not practical for a high degree of specialisation to be the rule, and thus there have to be those who are perfectly capable of acting in a specialist capacity over a wide field, in order to meet the Service commitments that the State requires.

But why, except for the instance of Great Britain where the Service needs have to be met, did we feel that it was so very important to defend the position of Internal Medicine? Well, the answer is very easy. Our consideration was only too obvious — that of the patient. None of us can fail to have seen, not once or twice but many times, disasters or near disasters, or at any rate horrible muddles resulting from the patient going to the wrong specialist, who pursued his own discipline, eventually finding that the patient's situation did not fall within it, but nevertheless having failed to find exactly how the situation should be met. This is so serious that it was unhesitatingly felt that it had to be faced, and you, by your presence here today, in happily such satisfactory numbers, are clearly endorsing our view.

I do not, however, wish to suggest that those deeply concerned in the maintenance and the practice of Internal Medicine, have any feeling that the progress of specialisation should be impaired. Specialisation is absolutely necessary, it is upon us, and anyhow we cannot do anything about it, but at least we can ensure that those who practise as specialists are aware that there are internists who are also expert in their work, but nevertheless take a very much broader view than they as specialists do, and that such men are of prime importance in the management of patients and in ensuring that the specialist's contributions are made with the maximum of effectiveness and benefit.

I am not suggesting either that internists should be exclusively concerned with the practice of Internal Medicine in a solely general sense. In some instances this will be the case, but in the vast majority even those who think they are practising solely Internal Medicine will have special interests within it, which they have developed during the practice of their profession. Others will feel that they wish to train as specialists, in say, gastroenterology or renal medicine, and yet wish to maintain their general approach to medicine and fulfil the functions of an internist.

It seems to me that this Association, like Europe itself, must have a very great future. Certainly we have extremely relevant functions. Firstly, I suggest that we must maintain the general approach to a patient at the highest level of the practice of sophisticated medicine. Secondly, we must see the patient and his situation as a whole. And thirdly, we must offer to the internist, not only the opportunity of meeting other internists from Europe, and of discussing mutual problems and advances, but also of learning of points of progress in specialised disciplines. This will not only keep us widely informed, but will allow spe-

cialist points of view to be discussed in the setting of the work of the internist. It will also allow him to examine the opportunities that exist for him, while remaining an internist, to learn about a specialty in some depth, thus enhancing the strength of internal medicine.

In all this we shall never seek for uniformity. We shall only wish to know what other people are doing and how they are doing it, how other people are thinking in technical terms and of their philosophy of the practice of medicine, so that each country can develop its own approach in the light of the contributions that we should be able to make to each other. This seems to me to be the true spirit of Europe.

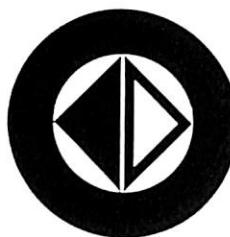
Hillerest Road 1
Ealing
London W5 2JL

Phlébothérapie sur base scientifique

Glyvenol®

phlébodynamique polyvalent

Capsules à 400 mg



combat la stase
préserve de l'inflammation

lors de troubles de la circulation veineuse
lors de syndrome variqueux et de ses complications

C I B A

Begrüßung

V. Harth * (Bamberg)

**Hohe Gäste,
liebe Kolleginnen und Kollegen !**

Zur 2. Europäischen Tagung für die gesamte Innere Medizin
heiße ich Sie in Bonn-Bad Godesberg herzlich willkommen.

Unser Ziel können wir als erreicht betrachten, wenn Sie trotz
des hohen wissenschaftlichen Niveaus dieses Kongresses auch
viel Praktikables mit nach Hause nehmen.

Mögen sich die persönlichen Kontakte zwischen den Kolle-
gen aus allen Ländern Europas vertiefen !

Ich wünsche Ihnen schöne Tage in Bad Godesberg und
hoffe, daß Sie sich bei uns wohl fühlen.

**Chers hôtes,
chers confrères,**

Je vous souhaite la bienvenue la plus cordiale à la 2^e
Conférence de l'Association Européenne de Médecine Interne
d'Ensemble.

Nous aurons atteint notre but si, tout en appréciant le ni-
veau scientifique élevé de ce Congrès, vous apprenez bien des
choses utiles pour votre travail quotidien.

Je formule le voeu que les contacts personnels entre les
confrères originaires des différents pays d'Europe puissent s'ap-
profondir !

Enfin, je vous souhaite un séjour agréable à Bad Godesberg,
et j'espère que vous vous sentirez à l'aise chez nous.

Dear guests and colleagues,

I should like to extend a cordial welcome to you at the 2nd
Conference of the European Association of Internal Medicine in
Bad Godesberg.

I think our aim will have been achieved if you succeed in
taking many practical hints along with you, the high scientific
standards of this congress notwithstanding.

May the personal contacts between the colleagues from all
European countries be intensified !

I express my best wishes to all of you for your stay in Bad
Godesberg and hope you will feel at home here.

* Président de la Section de Médecine interne de l'U.E.M.S.,
Präsident des Kuratoriums der internationalen Gesellschaft für Erforschung
der Grenzgebiete der Medizin (Wien)

Richtungweisend für die aktuelle Therapie der Koronarinsuffizienz . . .



... Nitroglycerin
in moderner
Langzeitwirkform

Nitro MACK Retard

- setzt Nitroglycerin während 10-12 Stunden kontinuierlich frei
- entlastet das hypoxiebedrohte Myokard
- verhütet stenokardische Beschwerden
- aktiviert die Kollateralenbildung

Indikationen:

**Dauertherapie und
Prophylaxe koronarer
Durchblutungs-
störungen**
Angina pectoris
**Rehabilitations-
behandlung**
nach Herzinfarkt

Zusammensetzung und Handelsformen:

Nitro Mack Retard (2,5 mg Nitroglycerin in langzeitwirksamer Form)
Packungen mit 20, 60 und 200 Kapseln

Seda Nitro Mack Retard (2,5 mg Nitroglycerin in langzeitwirksamer Form, 40 mg Phenobarbital).
Packungen mit 20 und 60 Kapseln
Kombipackung (enthält Nitro Mack Retard und Seda Nitro Mack Retard) mit 60 (je 30) Kapseln
Packung mit 60 Kapseln

Dosierung:

Im allgemeinen morgens und abends jeweils eine Kapsel Nitro Mack Retard bzw. Seda Nitro Mack Retard unzerkaut einnehmen

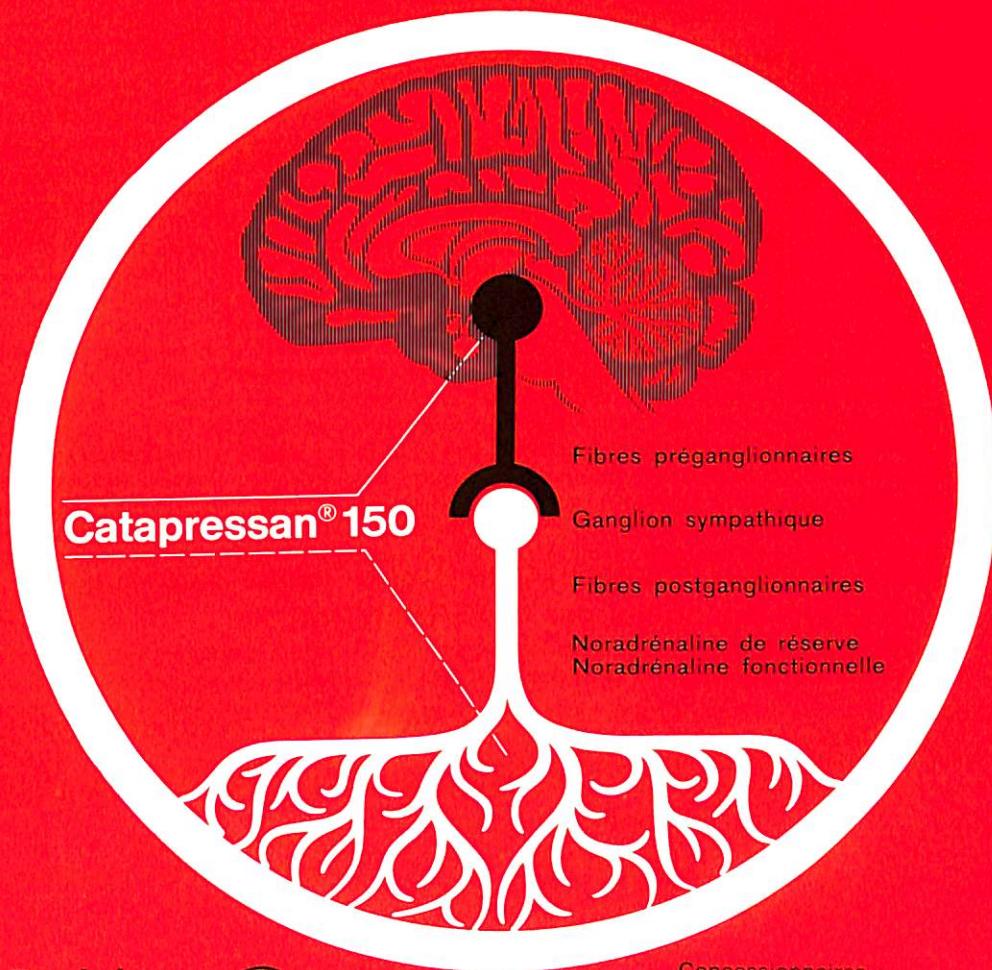


Heinrich Mack Nachf., 7918 Jllertissen/Bayern

Catapressan® 150

agit par
régulation centrale

abaisse la tension artérielle élevée
en fonction de la dose administrée
et ce, avec ménagement et de façon durable,
sauvegarde la faculté d'adaptation
du cœur et du système circulatoire
à l'effort et garantit l'irrigation
au niveau des organes essentiels

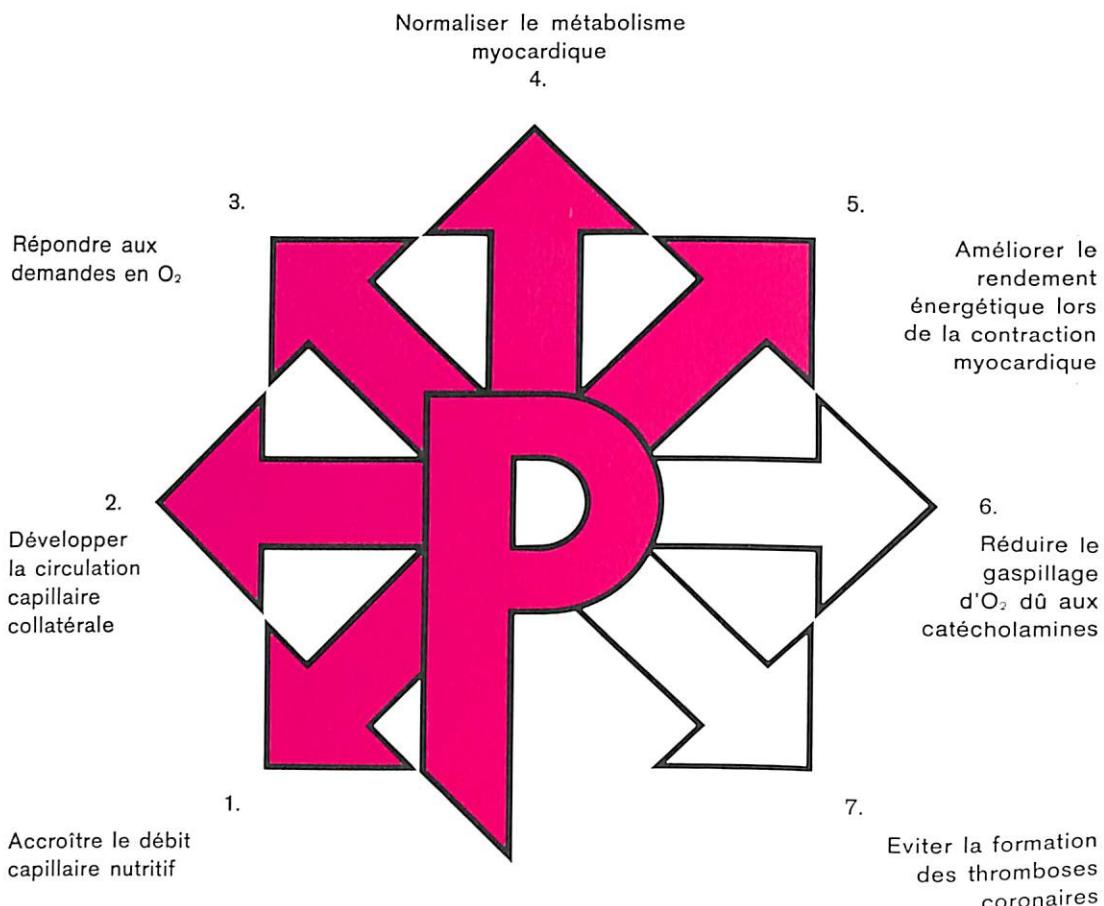


Boehringer
Ingelheim



Concessionnaires
Etablissements E. Baudrihaye
Verviers

Donnez à votre patient
Persantine® 75
pour lui éviter l'infarctus



Des **7** mesures thérapeutiques face au risque coronarien
5 sont apportées par la PERSANTINE **75** :

Composition

2,6-Bis(diéthanolamino)-4,8-dipipéridino-pyrimido(5,4-d)pyrimidine

Présentations

Persantine 75 mg
Flacon de 50 dragées
Conditionnement clinique de 250 dragées.

Commencer assez tôt

Doser assez fort

Continuer assez longtemps

**Boehringer
Ingelheim**



Concessionnaires :
Etablissements E. Baudrihaye
4800 Verviers

Immunologie: historique, aspect général des problèmes, nouveaux concepts

A. Govaerts * (Bruxelles)

L'histoire de l'Immunologie se confond, à ses débuts, avec celle de la Microbiologie et la première théorie cohérente, qui relève de ces deux disciplines, fut sans doute celle émise par Pasteur lorsqu'il réussit avec éclat la vaccination contre le charbon des moutons, 80 ans après que Jenner, avec un empirisme admirable, eut mis au point la vaccination anti-variolique. A la même époque, Metchnikoff observe que des cellules mésodermiques, et notamment les globules blancs, ingèrent des particules étrangères accidentellement introduites dans l'organisme; ces observations sont, en 1882, à la base de la théorie phagocytaire. Poursuivant ses études sur la phagocytose, Metchnikoff s'adresse, lui aussi, à la maladie charbonneuse et constate l'efficacité accrue des leucocytes chez le lapin vacciné: ainsi apparaît, pour la première fois, la dualité dans une même maladie des mécanismes de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire.

Pendant les 70 ans qui suivent c'est l'immunité humorale qui retient toute l'attention des chercheurs: les leucocytes demeurent confinés dans leur rôle de cellules nettoyeuses de l'organisme et les lymphocytes ne sont pas encore reconnus en tant que cellules immunologiquement compétentes. Par contre, le pouvoir antitoxique des sérum d'animaux immunisés contre le tétanos et la diphtérie est largement étudié et Roux obtient, en 1894, le serum antidiphétique de cheval dont l'efficacité thérapeutique s'avère considérable. Calmette prépare les premiers sérum antivenimeux et Jules Bordet, en 1895, provoque la première réaction d'agglutination et de lyse microbienne, celle du vibron cholérique par un serum anti-choléra. Bordet met en évidence le rôle de l'alexine, qui sera ultérieurement rebaptisé complément par Ehrlich, et vérifie la spécificité de la réaction. Il souligne la propriété que possède l'anticorps de ne reconnaître que l'antigène qui lui correspond, propriété qui est l'une des pierres angulaires de toute l'Immunologie, sur laquelle se fonde le sérodiagnostic, et qui est immédiatement exploitée par Widal pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Dès 1898, Bordet étend aux globules rouges la notion d'agglutination et de lyse spécifiques et il établit par l'étude des immuno-sérum hémolytiques, que les différentes espèces animales se distinguent par des caractères immunologiques de leurs cellules. En 1900, il décrit la réaction de fixation de l'alexine qui est utilisée par Wasserman pour le diagnostic de la syphilis. Au cours de la même année, Landsteiner reconnaît l'existence des groupes sanguins du système ABO chez l'homme, et Metchnikoff fournit un premier exemple d'auto-immunisation en obtenant, chez le cobaye, un serum spermotoxique autologue.

A l'aube du vingtième siècle, l'Immunologie est ainsi établie comme discipline autonome et les 70 années qui suivent ne feront que confirmer et accroître la richesse et la diversité de ses développements.

* Professeur d'immuno-hématologie, Service d'immunologie et de transfusion, Université libre de Bruxelles.

Dès 1901, Karl Landsteiner fonde l'immuno-hématologie en découvrant le système de groupes sanguins ABO qui va permettre l'essor de la transfusion sanguine, favorisé par la mise au point que fit Albert Hustin en 1914 de la solution anticoagulante à base de citrate-dextrose. Landsteiner fut d'ailleurs le grand maître des groupes sanguins puisqu'il découvre les systèmes MN et P en 1927, et avec son élève Wiener, le système Rhésus en 1940. Kabat élucide la structure chimique des antigènes A, B, H et Lewis, tandis que d'autres immunologistes reconnaissent les nombreux autres systèmes de groupe qui donnent à l'immuno-hématologie actuelle toute sa complexité et permettent à la transfusion sanguine d'intervenir avec l'efficacité qu'on lui connaît dans la réanimation médicale et chirurgicale, les leucémies, les aplasies de la moëlle osseuse provoquées notamment par la chimiothérapie du cancer, les maladies hémolytiques du nouveau-né et de l'adulte et de nombreux autres états pathologiques.

Depuis près de 20 ans, l'immuno-hématologie voit se développer un secteur dont l'étude théorique et les applications cliniques ont pris une importance considérable: celui de l'histocompatibilité qui, pour des raisons de commodité, utilise principalement les polynucléaires et les lymphocytes sanguins, plus récemment les plaquettes. Défriché par Jean Dausset qui en décrivit le premier antigène appelé Mac et ultérieurement rebaptisé HL-A2, le domaine de l'histocompatibilité s'est rapidement trouvé enrichi de nouveaux antigènes: on en connaît actuellement un peu plus de 30. Ces antigènes sont gouvernés par deux loci voisins situés sur une paire encore non identifiée de chromosomes somatiques. Le premier locus comporte ainsi une quinzaine de gènes alléliques qui sont mutuellement exclusifs, et le deuxième locus en compte près d'une vingtaine. Chaque individu est donc complètement défini par 4 antigènes d'histocompatibilité, un par locus pour chacun des chromosomes de la paire. À côté du 2^e locus il s'en trouve un 3^e qui contrôle l'aptitude qu'ont les lymphocytes de chaque sujet à reconnaître pour étrangers ceux qui proviennent de sujets génétiquement différents de lui. Cette capacité de reconnaissance peut être évaluée en cultivant ensemble *in vitro* 2 populations lymphocytaires dont chacune stimule la prolifération de l'autre, et en mesurant l'incorporation, par les lymphocytes de chacune d'elles, de précurseurs radiomarqués des acides nucléiques. Ces deux méthodes, la détermination des antigènes d'histocompatibilité et la culture lymphocytaire mixte, permettent de choisir le receveur optimal pour chaque organe qui s'offre à la transplantation. Elles n'ont, certes, pas résolu les problèmes immunologiques de la transplantation, car la découverte, pour chaque rein disponible, du malade antigéniquement idéal soulève des difficultés logistiques considérables, même au sein d'une organisation très structurée comme l'est Eurotransplant; mais elles ont porté le taux moyen de survie à un an de la transplantation de reins de cadavre de 42 % en 1966 à 70 % en 1972. Cette amélioration revêt une grande importance quand on se rappelle que plus de 12.000 transplantations rénales ont été faites dans le monde et que la survie la plus longue dépasse actuellement 16 ans.

L'étude immunologique du rejet des tissus greffés a conduit les chercheurs à prospecter un domaine dont les développements ont largement dépassé les objectifs initiaux, sans toutefois les avoir atteints: il s'agit de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes, dont le rôle paraissait obscur et la vie éphémère, jusqu'aux travaux de Gowans notamment, sont devenus les principales cellules immunocompétentes, recirculant longuement dans les organes lymphoïdes et le sang, séparables en deux populations dont l'une est contrôlée par le thymus, organe essentiel longtemps considéré comme inutile, et l'autre par la moëlle osseuse. Ces lymphocytes, et leurs nombreux médiateurs solubles, sont au centre même de tous les mécanismes de l'immunité, de la tolérance et du rejet, et ils sont responsables de nombreuses maladies par déficience immunitaire ou par auto-immunité.

Nous parlerons d'eux en détail plus loin.

Entretemps, et dès les années trente, un autre chapitre de l'Immunologie prenait un essor considérable: celui de l'immunochimie. Heidelberger et Kendall, de 1930 à 1935, étudiaient systématiquement la réaction de précipitation de l'antigène par l'anticorps, en fonction de leurs proportions respectives, et définissaient le point d'équivalence. Puis l'Immunochimie s'épanouissait: plutôt que de faire l'inventaire de ses principaux développements, j'évoquerai celui, prestigieux, qui a conduit à la connaissance précise de la structure des immunoglobulines. Le schéma de Porter prévoit 2 chaînes lourdes H et 2 chaînes légères L reliées par des ponts di-sulfure; l'extrémité N-terminale permet la fixation à l'antigène par ouverture des 2 branches de l'Y qui pivotent sur leur charnière, l'extrémité C-terminale assure la fixation du complément. La papaine brise les chaînes H en-deçà du pont disulfure, libérant 2 fragments Fab et le fragment Fc; la pepsine casse les chaînes au-delà du pont donnant le fragment Fc et le fragment F (ab)² qui conserve son activité anticorps. En microscopie électronique, on distingue clairement ces étoiles à trois branches lorsque 3 molécules d'anticorps s'associent par l'intermédiaire d'antigènes divalents et forment ainsi des triangles dont les sommets sont hérissés par les fragments Fc. Après action de la pepsine, les fragments Fc disparaissent et on observe des triangles parfaits. Ceci est l'image d'une IgG; l'IgM, elle, est pentavalente et est faite de 5 molécules semblables reliées par leurs fragments Fc, ce qui donne à l'ensemble l'aspect d'une étoile de mer.

L'étude précise de la séquence des acides aminés dans de nombreuses immunoglobulines monoclonales de myélome a montré que ces molécules comportent une partie constante, C-terminale identique pour toutes ces globulines et une partie variable faite de 110 à 120 acides aminés occupant l'extrémité N-terminale des chaînes lourdes et légères. Dans la partie constante des chaînes lourdes, Edelman qui l'année dernière reçut le Prix Nobel de Médecine en partage avec Porter pour leurs travaux sur les immunoglobulines, reconnaît trois régions distinctes qu'il qualifie d'homologues car chacune d'elles, ainsi d'ailleurs que la portion constante des chaînes légères, comporte, à certains endroits, des acides aminés identiques. Chacune de ces 6 portions, constantes et variables, possède un pont di-sulfure intra-caténaire qui assure la stabilité de la structure tertiaire de la protéine. Il n'existe, par contre, que 4 ponts di-sulfure inter-caténaires, un entre chaque chaîne légère et la chaîne lourde correspondante, deux entre les chaînes lourdes. Ces 4 ponts se trouvent ainsi situés très près du milieu des chaînes lourdes.

Les parties variables, N-terminales, des chaînes lourdes et légères constituent le site de reconnaissance et de fixation de l'antigène. La spécificité de la molécule d'anticorps est ainsi déterminée par la nature et la séquence des acides aminés qui forment l'extrémité des chaînes. On voit donc que le nombre maximum d'anticorps différents est égal au produit des variantes possibles dans ces régions variables des chaînes lourdes et légères. Ce nombre est extrêmement élevé et nous verrons tout à l'heure qu'il est parfaitement compatible avec ce que prévoit la théorie de la sélection clonale.

On estime actuellement que la région de la molécule qui intervient dans la fixation du complément est le segment C_H2 tandis que C_H3 assure la fixation de l'anticorps à la membrane lymphocytaire.

De telles études, poursuivies au niveau cellulaire et à l'échelle infra-moléculaire, indiquent bien la part essentielle que prend actuellement la biologie moléculaire dans la compréhension des mécanismes immunologiques. Par ailleurs, l'immunogénétique explorait l'origine et la diversité des cellules immunologiquement compétentes et analysait le contrôle qu'exercent les allèles de nombreux loci sur la synthèse protéique et enzymatique, ainsi que sur l'expression de très nombreux marqueurs génétiques du sang, tels que les antigènes des groupes érythrocytaires, les antigènes d'histocompatibilité et ceux qui sont spécifiques des plaquettes, les antigènes de groupes sériques et notamment les systèmes Gm

et Inv remarquablement étudiés par Ropartz et Steinberg, les nombreux allotypes enfin des protéines du plasma autres que les immunoglobulines.

En 1911, Von Pirquet créait le terme d'allergie, signifiant «autre réaction» consécutive à un premier contact avec un antigène, et englobait ainsi dans cette appellation l'immunité aussi bien que l'hypersensibilité. Le sens du mot s'est progressivement restreint et ne correspond actuellement plus, pour le clinicien, qu'à un état d'hypersensibilité de type le plus souvent immédiat, d'étiologie fréquemment difficile à démêler, et qui se montre habituellement rebelle au traitement. Pendant plusieurs décades l'intervention du médecin s'est ainsi empiriquement limitée à opérer des épreuves nombreuses de sensibilité cutanée et à tenter des désensibilisations plus ou moins spécifiques. Depuis 5 ans cependant nos connaissances se sont précisées, fondées sur de nombreux travaux expérimentaux *in vitro*, et peuvent être sommairement résumées de la manière suivante.

L'introduction de l'allergène induit la formation d'anticorps qui sont principalement des IgE, de poids moléculaire 190.000 environ, et qui se fixent par leur fragment Fc à la surface des leucocytes basophiles et des mastocytes. Ces cellules contiennent de nombreuses granulations cytoplasmiques riches en histamine et d'ailleurs leur teneur en histidine-décarboxylase, enzyme transformant l'histidine en histamine, est particulièrement élevée. Lors d'un nouveau contact avec l'allergène, celui-ci est capté par les IgE et on observe, au microscope à contraste de phase, une dégranulation brutale de la cellule qui libère son histamine, laquelle est responsable de la plupart des symptômes cliniques du choc anaphylactique et des réactions allergiques locales. D'autres médiateurs appelés «slow reacting substance», différentes kinines et des facteurs chémotactiques peuvent aussi être libérés, sur lesquels il serait trop long de s'étendre. La libération d'histamine est inhibée par l'accroissement de la concentration cellulaire en AMP cyclique dû à la stimulation de l'adénylcyclase qui est elle-même provoquée par l'épinéphrine et les substances β -adrénnergiques ainsi que par certaines prostaglandines. En bloquant l'AMP cyclique, le complexe allergène-IgE libère donc les grains d'histamine; par contre les catécholamines exercent un effet anti-histaminique en augmentant le taux d'AMP cyclique. On a pensé pouvoir fonder le diagnostic de l'état atopique sur le dosage radio-immunologique des IgE du sérum: cette technique fournit en effet des résultats précis habituellement compris entre 100 et 200 ng/ml; mais il est vite clairement apparu que, de même que le dosage global des IgG ne rend pas compte de l'immunité du sujet à l'égard d'un antigène particulier, de même le dosage des IgE sériques n'a qu'une valeur indicative, confirmant ou rendant peu probable l'existence d'une allergie suspectée. En réalité, les taux d'IgE les plus élevés sont observés chez des patients présentant une parasitose intestinale. Par contre, le dosage d'une IgE spécifique responsable d'une allergie particulière, est actuellement réalisable par la méthode de fixation sur radioallergosorbent; l'allergène est adsorbé sur un support inerte auquel on ajoute une quantité connue du sérum à doser puis d'un sérum anti-IgE marqué à l'iode radioactif. Après incubation, séparation et lavage du support, on compte la radioactivité résiduelle de l'anti-sérum marqué. Cette technique connaîtra certainement d'importants développements cliniques.

Au cours des 15 dernières années, l'auto-immunité a connu des développements et pris une importance clinique qui en font l'une des disciplines les plus fécondes et les plus envahissantes de la Médecine. Il serait vain de vouloir en faire une revue abrégée, et d'autant plus inapproprié que le Professeur Berthaux consacrera, cet après-midi, un exposé à ce sujet. Je me limiterai donc à quelques considérations générales sur les mécanismes de la réponse auto-immune.

Le premier de ceux qui fut proposé se fonde sur l'absence de tolérance immunitaire à l'égard des auto-antigènes qui sont normalement séquestrés dans certains tissus, à l'abri de tout contact avec les cellules immunologiquement compétentes.

C'est le cas des spermatozoïdes et du cristallin par exemple; lorsque ce contact survient, accidentellement ou par le fait de l'expérimentateur, après que la période de tolérance est révolue, des anticorps sont élaborés. Ces circonstances sont rares; on avait cru pouvoir expliquer ainsi l'apparition d'anticorps anti-thyroglobuline mais on sait actuellement que cette protéine passe normalement, en petite quantité, dans la circulation sanguine et que ce mécanisme de séquestration ne peut donc être invoqué pour elle.

Une autre cause possible d'auto-immunisation est la modification de conformation d'une protéine autologue par des microbes, des virus, une tumeur, ou même des agents physiques tels que la chaleur, l'irradiation ou le mélange avec des adjuvants de Freund. L'antigène ainsi modifié est reconnu pour étranger et déclenche la formation d'anticorps qui donneront cependant des réactions croisées avec l'antigène normal. L'encéphalite auto-immune consécutive à la vaccination anti-rabique en est un exemple. Des antigènes étrangers porteurs de déterminants antigéniques analogues à ceux de l'animal injecté, peuvent aussi être causes d'auto-immunité: ainsi en est-il lorsqu'on injecte des extraits d'organes hétérologues, notamment la surrénale, le cœur et le rein mélangés à des adjuvants.

Enfin, des auto-anticorps peuvent apparaître par dérèglement du système immunitaire: les auto-anticorps sont normaux mais ne sont plus reconnus pour tels par une lignée lymphoïde envahissante qui présente une prolifération clonale, autonome, élaborant en grande quantité des anticorps d'une même spécificité. C'est le cas de nombreuses maladies auto-immunes et notamment des anémies hémolytiques acquises, du lupus érythémateux disséminé, de la maladie de Waldenström. Les causes tumorales sont les plus fréquentes: leucémies lymphoïdes, lymphosarcome et réticulosarcome . . . mais les virus interviendraient souvent aussi: mononucléose infectieuse, pneumonie atypique à mycoplasmes, etc. . . Enfin, la prédisposition génétique doit être attentivement considérée comme l'ont montré les nombreux travaux récents sur les souris NZB et sur leurs hybrides de première génération NZB/NZW qui développent spontanément, vers le 5e mois, une anémie hémolytique auto-immune avec réaction de Coombs positive et un syndrome lupique très semblable à celui que l'on connaît chez l'homme.

Il conviendrait maintenant de dire quelques mots de l'immunologie du cancer et de ses nombreux développements récents concernant la tolérance et la facilitation des tumeurs transplantables, le rôle des anticorps bloquants, la surveillance immunologique par les lymphocytes, l'importance actuellement mieux connue des virus oncogènes et notamment du groupe Herpès, des leucémies des mammifères, du lymphome de Burkitt . . . Ceci représente un très vaste domaine, aux applications thérapeutiques encore incertaines mais déjà fascinantes et qui sera exploré cet après-midi par les Drs Whitehouse et Fairley.

J'ai ainsi essayé d'évoquer, très sommairement, quelques-unes des principales orientations prises par l'Immunologie depuis un demi-siècle. J'espère avoir montré le rôle croissant qu'elle joue dans les différentes disciplines biologiques et médicales. Aussi voudrais-je maintenant insister quelque peu sur les deux concepts qui me paraissent avoir le plus profondément influencé la compréhension des mécanismes immunologiques pendant cette période: la théorie de la sélection clonale et la conception que l'on se fait actuellement de l'immunité cellulaire.

Jusqu'en 1955 la plupart des théories s'efforçant d'expliquer la formation des anticorps étaient dites «informatives» c'est-à-dire que l'antigène était considéré comme le modèle nécessaire à l'acquisition de la spécificité de l'anticorps. Pour les uns, l'antigène intervenait comme un moule sur lequel la molécule de γ -globuline s'applique étroitement ce qui lui confère une structure secondaire et tertiaire qui est le décalque de celle de l'antigène; elle lui correspond ainsi parfaitement, et est donc étroitement spécifique. Pour

d'autres, l'anticorps était synthétisé par un système enzymatique spécifiquement induit par l'antigène. Dans la formulation la plus récente, l'antigène apporte l'information nouvelle aux acides nucléiques de la cellule et induit donc secondairement la synthèse d'anticorps. Quoi qu'il en soit, l'antigène apporte les «instructions» nécessaires à la formation de l'anticorps.

En 1955, Jerne introduisit la notion de «sélection» réalisée par l'antigène, parmi un grand nombre de molécules d'anticorps préformées indépendamment de lui. Burnet apporta bientôt quelques modifications à cette conception et formula de 1957 à 1959 ce qui est depuis lors connu sous le nom de théorie de la sélection clonale. Cette théorie dispose qu'au cours du développement embryonnaire les immunocytes présentent un taux de mutation élevé et se diversifient fonctionnellement en synthétisant une grande variété

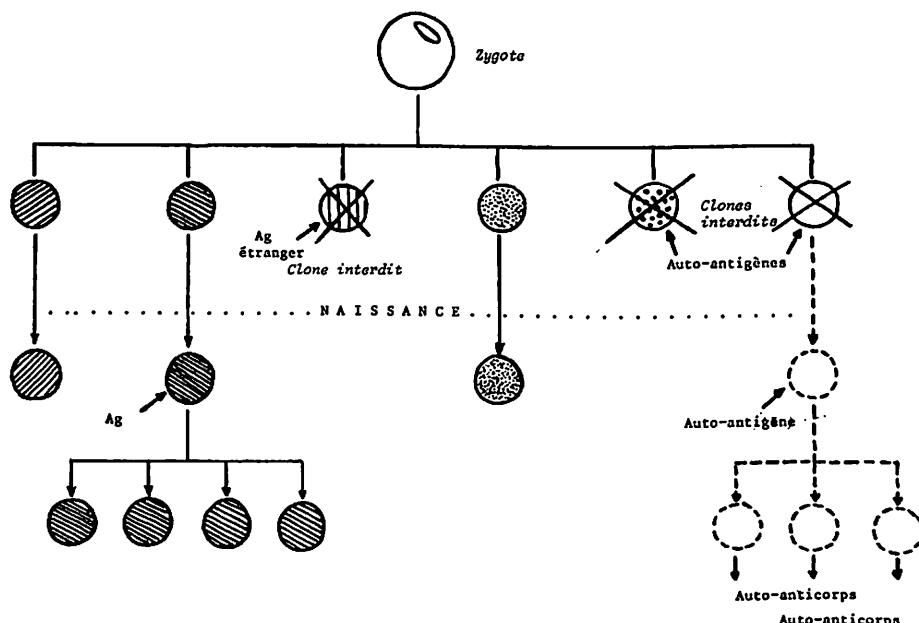


Fig. 1. Théorie de la Sélection Clonale.

d'immunoglobulines (voir figure 1). Chaque cellule cependant n'élabore qu'une seule spécificité d'immunoglobulines, comme Nossal et Lederberg l'ont montré, et celles qui correspondent aux antigènes propres à l'individu sont éliminées par destruction des cellules qui les élaborent: ce sont les clones interdits. Après la naissance, il subsiste ainsi un grand nombre de cellules immunologiquement compétentes capables de former les anticorps les plus variés et dont beaucoup correspondent à des antigènes que l'organisme n'a jamais rencontrés et qui, même, n'existent pas naturellement. Le rôle de l'antigène introduit à ce moment se limite alors à sélectionner, parmi toutes ces cellules productrices d'anticorps, celle dont l'immunoglobuline lui correspond. A ce stade post-natal, le contact avec l'antigène stimule la multiplication de l'immunocyte en un clone prolifique qui synthétisera l'anticorps en grande quantité.

Si cette théorie n'a, jusqu'à présent, été démentie par aucun fait expérimental incontestable, il est par contre fort difficile de la démontrer. La principale objection qui lui a été opposée est que l'on conçoit mal la possibilité pour un animal d'élaborer des anticorps contre tous les antigènes imaginables et en particulier contre ceux qui n'existent pas dans la nature, tels que, par exemple, la combinaison artificielle du groupement dinitrophényle et d'un polypeptide synthétique. A cela, on peut valablement répondre que si le site anticorps est constitué, comme Kabat l'a montré, d'une dizaine d'acides aminés à chaque extrémité Fab de la molécule, le nombre de combinaisons que peuvent réaliser les 20 aminoacides existants dans ces 10 positions du site anticorps est égal à 20^{10} soit à peu près 10.000 milliards de combinaisons possibles. Même si certaines des 10 positions sont, comme il semble bien, obligatoirement occupées par un acide aminé particulier, le nombre de combinaisons différentes possibles demeure extraordinairement élevé. Or il est bien démontré, par l'étude des hémoglobulines animales notamment, qu'une mutation ponctuelle conduisant au remplacement d'un seul aminoacide par un autre suffit à modifier profondément la spécificité de la molécule toute entière. S'il y a ainsi infiniment plus de possibilités de diversification qu'il n'est nécessaire pour réaliser tous les anticorps et si cette variation se fait au hasard, rien ne s'oppose à ce que certains anticorps correspondent à des antigènes artificiels que l'organisme n'a jamais pu rencontrer.

La théorie de la sélection clonale, outre qu'elle n'a jamais pu être expérimentalement réfutée, a le mérite d'expliquer plusieurs phénomènes immunologiques qui étaient mal compris dans le cadre des théories précédentes, et notamment la tolérance immunologique et l'auto-immunité. Des auto-anticorps peuvent en effet résulter du maintien d'une lignée «interdite» après la naissance: l'antigène autologue présent stimule alors la formation d'un anticorps au lieu de la réprimer. La tolérance, par contre, est due à l'introduction, en période d'immaturité immunologique, d'un antigène étranger qui éliminera ainsi définitivement la lignée susceptible de former des anticorps contre lui.

Cette théorie a profondément influencé le développement de l'immunologie théorique depuis 15 ans et a contribué à faire décerner le prix Nobel à son principal auteur Sir Mac Farlane Burnett.

Le rôle du système lymphoïde dans le développement de l'immunité, la diversité des cellules qui interviennent, et la part que chacune d'elles prend dans la réponse immunitaire constituent, me semble-t-il, l'acquisition la plus importante de l'immunologie au cours de ces 10 dernières années.

Au cours de l'embryogenèse, les premières cellules souches apparaissent dans les îlots sanguins primitifs et dans le sac vitellin. Elles migrent bientôt dans le foie foetal puis éssaiment dans la moëlle osseuse, le thymus et, chez les oiseaux, dans une glande juxta-cloacale appelée bourse de Fabricius. Elles se différencient aussi, dans le sens myéloïde ou lymphoïde; je ne parlerai ici que de ces dernières.

Les cellules lymphoïdes primitives colonisent donc les organes lymphoïdes dits «primaires» qui sont le thymus et la bourse de Fabricius, dont l'équivalent chez les mammifères n'est pas connu avec certitude mais semble bien être la moëlle osseuse. Ces organes sont lymphoïdes primaires se sont formés à partir d'une jonction ecto-endodermique; ils sont indépendante de toute stimulation antigénique; ils tendent à régresser à l'âge adulte. Leur ablation, pré- ou néo-natale, entraîne des troubles graves de la capacité immunitaire; après irradiation ils ne peuvent être repeuplés que par des cellules souches et non par des lymphocytes différenciés.

Vers le moment de la naissance ou probablement notamment plus tôt, les lymphocytes du thymus et de la bourse de Fabricius migrent vers les organes lymphoïdes secondaires:

rate, ganglions lymphatiques, plaques de Peyer intestinales, amygdales qui sont des formations d'origine mésodermique demeurant fonctionnelles pendant toute la vie et dans lesquelles les lymphocytes ne se multiplient guère spontanément mais seulement sous l'effet de stimulations antigéniques. Après destruction par irradiation, les cellules des organes lymphoïdes secondaires peuvent être remplacées par des cellules provenant des organes primaires.

La distribution des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires, est caractéristique de leur origine: les lymphocytes thymo-dépendants ou cellules T sont localisés aux régions paracorticales et inter-folliculaires des ganglions lymphatiques ainsi qu'aux manchons péri-artériolaires dans la rate; les lymphocytes B, dépendant de la bourse de Fabricius, constituent les follicules lymphoïdes des ganglions lymphatiques et les centres germinatifs de la rate.

Les lymphocytes T ont une durée de vie très longue, de 5 à 10 ans chez l'homme; ils quittent les ganglions lymphatiques, passent dans le canal thoracique, gagnent la circulation sanguine, retournent dans les ganglions et recirculent ainsi plusieurs fois. In vitro ils sont sélectivement stimulables par un extrait de haricots, la phytohémagglutinine, qui provoque leur transformation en cellules de grande taille, d'aspect lymphoblastique et fait apparaître de nombreuses mitoses. L'addition au milieu de culture d'un précurseur radio-marqué de l'ADN, tel que la thymidine tritiée, permet de mesurer cette activité de synthèse considérable. Les lymphocytes T sont aussi stimulables par des cellules allogéniques, c'est-à-dire provenant d'un sujet différent de la même espèce: cette transformation blastique observée en culture lymphocytaire mixte est génétiquement contrôlée par un locus très voisin de ceux qui gouvernent le système d'histocompatibilité HL-A. Chez la souris, on a pu isoler un antigène particulier aux lymphocytes T, l'antigène théta; l'anticorps correspondant permet d'éliminer sélectivement les cellules T d'une population lymphocytaire. Les récepteurs de membrane grâce auxquels les cellules T reconnaissent les antigènes étrangers sont encore mal connus: on a montré cependant que du sérum anti-chaîne légère kappa pouvait inhiber certaines propriétés des lymphocytes T, et notamment celle d'induire un réaction de greffe contre l'hôte dans des conditions expérimentales déterminées. Il se pourrait donc que le récepteur soit fait de chaînes légères d'immunoglobulines ou peut-être même d'immunoglobulines entières mais dont seules les chaînes légères émergeraient des replis de la membrane cellulaire et seraient donc accessibles à l'anti-sérum.

Les lymphocytes B, d'origine bursale ou médullaire, sont, avec les plasmocytes, les cellules productrices d'anticorps. Lors d'une stimulation antigénique, ils quittent les ganglions lymphatiques en grand nombre, passent dans la lymphe puis dans le sang et libèrent leurs immunoglobulines. Comme chaque cellule n'élabore qu'une seule variété d'immunoglobuline, il existe une grande diversité fonctionnelle de lymphocytes B, qui sont ainsi spécialisés dans la synthèse de chacune des sous-classes d'IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE. Certaines cellules B enfin possèdent des récepteurs pour la fraction C3 du complément; il est aisément de les repérer par une variante du test des rosettes. La distribution de ces variétés de cellules B dans les organes lymphoïdes dépend d'ailleurs quelque peu de leur spécificité: ainsi celles qui synthétisent des IgA prédominent dans les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques du tube digestif ainsi que dans les amygdales; celles qui élaborent des IgG sont plus nombreuses dans les ganglions lymphatiques extra-digestifs et la pulpe rouge de la rate. Les lymphocytes B représentent de 20 à 50 % des lymphocytes du sang circulant; ils ne se distinguent aucunement des lymphocytes T par leur aspect morphologique et peuvent se présenter comme des petits, de moyens ou des grands lymphocytes.

La réponse immunitaire implique le plus souvent une collaboration étroite entre les lymphocytes T et B.

Quelques antigènes, à vrai dire, échappent à cette obligation et peuvent stimuler directement les cellules B, sans l'intervention des cellules T. Ce sont essentiellement des polymères, qui reproduisent un très grand nombre de fois le même motif antigénique, tels que la polyvinylpyrrolidone ou encore la flagelline polymérisée. Leur efficacité dépend largement de la dose utilisée, certaines doses étant immunogènes et d'autres tolérogènes.

Mais pour la plupart des antigènes, la collaboration des cellules T et B est manifestement nécessaire: la cellule T reconnaît l'antigène et transmet l'information à la cellule B. La nature de cette information a toutefois été difficile à élucider. On a pensé tout d'abord que l'antigène était simplement concentré à la surface de la cellule T et transféré ensuite par contact direct avec la cellule B. Il apparut bien vite cependant que l'immunisation n'est aucunement entravée si les deux populations cellulaires, incubées avec l'antigène *in vitro*, sont placées dans deux compartiments séparés par un filtre Millipore imperméable aux cellules. Par ailleurs, ces expériences montrèrent qu'une 3e cellule est indispensable à l'immunisation par les antigènes T: c'est le macrophage, ou cellule dite «adhérente» parce qu'*in vitro* elle adhère aux surfaces de contact. L'addition de sérum anti-macrophage à la suspension lymphocytaire, ou l'élimination des cellules adhérentes supprime en effet toute immunisation par les antigènes T. L'hypothèse qui prévalut alors fut que l'antigène est phagocyté par le macrophage qui le métabolise de telle sorte qu'il accroît fortement son pouvoir antigénique pour le lymphocyte: il en fait ainsi un «super-antigène» qui serait dès lors capable de stimuler le lymphocyte T.

Mais des expériences très complètes de Feldmann et coll. ont très récemment démontré qu'il n'en est pas exactement ainsi et que la séquence des événements est la suivante: l'antigène est reconnu par les lymphocytes T et fixé à leur surface par des IgM monomères de constante de sédimentation 7S; le complexe antigène-IgM est alors libéré et s'adsorbe avec avidité à la surface de macrophages où il se trouve bientôt très concentré. Il est ensuite transféré sur la membrane des lymphocytes B qui viennent au contact des macrophages et déclenche ainsi la synthèse puis la libération de l'anticorps correspondant. Si, par contre, l'activation des lymphocytes T libère un nombre de molécules antigène-IgM si grand qu'il excède les possibilités de fixation des macrophages, ce complexe parvient directement aux lymphocytes B et induirait alors chez ceux-ci un état de tolérance. On sait en effet que l'injection à l'animal tout entier d'un complexe antigène-anticorps est une assez bonne méthode pour le rendre tolérant à l'antigène.

Il est enfin très probable que ce qui a ainsi été montré pour le macrophage s'applique à toutes les cellules dendritiques des follicules lymphoïdes et des centres germinatifs de sorte que ces formations pourraient être les lieux principaux de collaboration des lymphocytes T et B et donc de la synthèse des anticorps.

Cette conception générale du système immunitaire subira probablement encore quelques retouches, certains détails demandant confirmation, mais elle rend compte des faits essentiels et elle offre une théorie cohérente réunissant des notions jusqu'alors éparses.

J'ai ainsi parcouru, hâtivement et en opérant une sélection nécessairement arbitraire, les principaux domaines de la Biologie et de la Médecine dans lesquels l'Immunologie a pris une place importante.

J'espère avoir fait sentir comment, en intervenant dans ces différents domaines, elle confère à l'ensemble un mode d'approche et de pensée commun et justifie ainsi pleinement d'avoir été choisie comme premier thème de ce Congrès Européen de Médecine d'Ensemble.

rue Lincoln, 20
1180 Bruxelles

Dans les affections bucco-pharyngées: Merfen® Pastilles

*L'expérimentation clinique a montré
que la flore mixte du pharynx
n'offre pas de résistance bactérienne à Merfen Pastilles*

Formule

Phenylhydrargyri boras (DCI) 0,3 mg –
Sacchar. – Sacchar. lact. – Gelatin. –
Tragacantha – Gum. arabic. – Acid.
citric. – Aetherol. supercitra – Magnes.
stear. – Talc. pro compres. uno.

Indications

Angine – Stomatite – Gingivite –
Pharyngite – Muguet.
Prophylaxie des maladies infectieuses à
porte d'entrée bucco-pharyngée.
Odontologie: désinfection de la cavité
buccale après extractions et interventions
chirurgicales.

Posologie et mode d'emploi

1 pastille toutes les heures. Laisser
fondre lentement la pastille entre la joue
et la gencive. Même dose pour
les enfants.

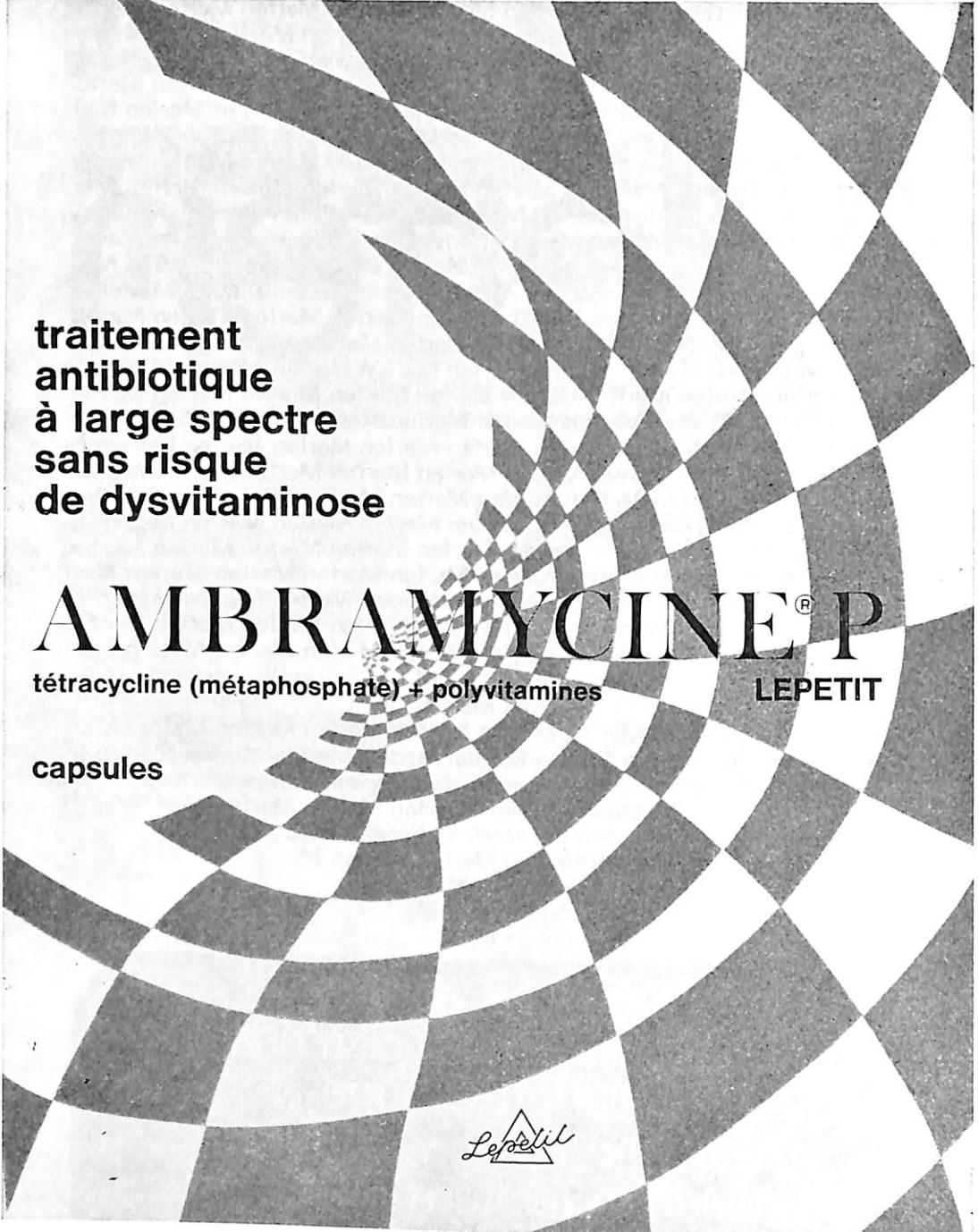
De goût agréable (arôme de citron)
et ne colorant pas les dents, les
pastilles Merfen sont très facilement
acceptées par tous, y compris par les
enfants, et n'irritent pas la muqueuse
buccale.

Présentation

Boîte de 36 pastilles.



Zyma-Galen SA, 209-213, rue De Wand, 1020 Bruxelles



**traitement
antibiotique
à large spectre
sans risque
de dysvitaminose**

AMBRAMYCINE® P

tétracycline (métaphosphate) + polyvitamines

LEPETIT

capsules



LEPETIT S.p.A. - MILAN (Italie)

PROPHAC Luxembourg - Tél. 48 24 82

Homogeneous Antibodies: A Probe for the Problem of Antibody Diversity

D. G. Braun * (Basel)

The antibody problem is to a large extent concerned with the origin of antibody diversity. In functional terms, this problem is apparent from the great variety of specificities which must find its correlate in the primary structure of the antibody molecules; at the genetic level, the question relates to the number of germ-line genes required for antibody synthesis in a given species.

The complexity of the machinery set in motion on the clonal level by an antigenic stimulus is well documented by the use of chemically simple immuno-determinants [1]. It remains, however, to be shown that such simple haptens, e.g. the 2,4-dinitrophenyl (DNP) group, are an appropriate tool for the understanding of the problem; for example, they require for their immunogenicity covalent linkage to a carrier protein. This is achieved via the available ε-amino groups of lysyl residues. Since the amino acid sequence within a peptide chain around the available lysyl residues is likely to be different for every such residue, the determinant DNP is located at different antigenic sites. As a result of this, at least as many different DNP-specific antibodies may be expected to be stimulated as there are immunogenic sites. Therefore, such an approach appeared to us too complex for studies dealing with the genetics of antibody diversity.

An alternative approach to this problem uses bacterial polysaccharide antigens for the stimulation of specific antibodies [2-4]. Their simple make-up of repetitive sugar moieties with a great structural rigidity results in low numbers of immuno-dominant groups which are presented to the recognition structures of the immune system. Immunogenic recognition is believed to be mediated by specific antibody molecules as receptors on the surface of the immunocompetent cells which clearly bind antigen [5].

Two systems have been most successfully used in the past five years: one employs streptococcal group antigens, the second pneumococcal type antigens for the induction of specific antibodies, in both cases presented on whole killed bacteria. Both systems aim at the stimulation of high and molecularly restricted antibody populations in the rabbit, and also in inbred mouse strains, recently. The extremely high levels of restricted antibody which may reach 50 mg/ml of antiserum and more are certainly unusual and reminiscent of a myelomatous condition; however, this condition is transient and entirely dependent on the presence of continuously intravenously administered antigen for several weeks. Apparently, circulating antigen is rapidly trapped within the small vessels by clotting mechanisms, forming lumen-filling thrombi and taking small circulation compartments out of the general circulation. Epithelioid cells, probably belonging to the macrophage series, are then invading these fibrin clots followed by lymphoid cells which are thought to be associated with immune recognition. This process, although systematic, is most dramatic in the lungs and in the spleen. The lungs may turn completely solid, in part due to a mas-

* Dozent, Basel Institute for Immunology.

sive intraalveolar macrophage desquamation. If these are removed by washing them out, proliferative perivascular foci dominate the picture, mainly composed of lymphoid and plasma cells [6].

This unusual situation is brought about without the use of adjuvants. It is interpreted as a result of an antigen with a high repetition of structurally unique determinants. Thus, more than 90 % of the total immunoglobulin in the immune sera may be antibody specifically directed to the polysaccharide moiety. If such antisera are analysed in greater detail, it becomes apparent that among a random population of rabbits, the majority responds with low and heterogeneous antibody levels, a small fraction shows high antibody levels of great structural heterogeneity, and only about 1 % of the rabbits respond with high levels of monoclonal or biclonal antibody. Because of this distribution, selective breeding was begun which resulted in the following observation; for the response to the streptococcal groups A, A-variant and C polysaccharides only two generations of selected matings were required to segregate four groups of rabbits: heterogeneous low and heterogeneous high responders, restricted low and monoclonal high responders [7, 8]. Since the immune response to a given antigenic determinant is controlled by one pair of alleles [9], the low number of generations achieving segregation of low from high responders to the streptococcal group carbohydrates is consistent with our knowledge from their antigenic determinants: the principal determinant of the group A antigen is the N-acetyl-glucosamine; for the group C polysaccharide it is the N-acetyl-galactosamine, and for the A-variant carbohydrate, it is a di- and trisaccharide of rhamnose [10].

Selective breeding for restricted and monoclonal high responder rabbits revealed additional information: 1) If restricted and monoclonal high responder rabbits are bred, more than 50 % of their progeny are likely to produce a response similar to their parents following immunization with the same streptococcal vaccine. There is suggestive evidence that high and restricted responsiveness to group C and A-variant polysaccharides are linked genetic traits within a family. 2) Progeny of such part-inbred colonies restrict their immune responses to similar antibody populations when immunized with the same antigen. It was therefore intriguing to attempt the stimulation of molecularly identical antibodies in different but closely related rabbits.

In the past three to four years, efforts were directed towards this promising approach to the problem of antibody variability; for it seemed that breeding for monoclonal antibodies might be associated with the expression of germ-line gene antibodies, or at least of antibodies which might be different from germ-line gene copies by only one or a few mutation steps. In the following, I shall summarize the current state of affairs in this matter. Three different approaches are still being used to unravel the problem: Isoelectric focusing patterns of monoclonal antibodies, idiotypic specificities, and amino acid sequence analyses of light and heavy polypeptide chains.

Isoelectric Focusing.

Analytical isoelectric focusing in polyacrylamide gels is a fast and rather sensitive method to compare the net charge of homogeneous antibodies occurring at significant levels in one immune serum or in antisera of different rabbits. If the method is combined with autoradiography, using radiolabelled group polysaccharide, the antigen specificity of individual monoclonal antibodies can be determined.

The question we wanted to investigate with this method was: would selective breeding from monoclonal high responder rabbits lead to a preferential expression of similar mono-

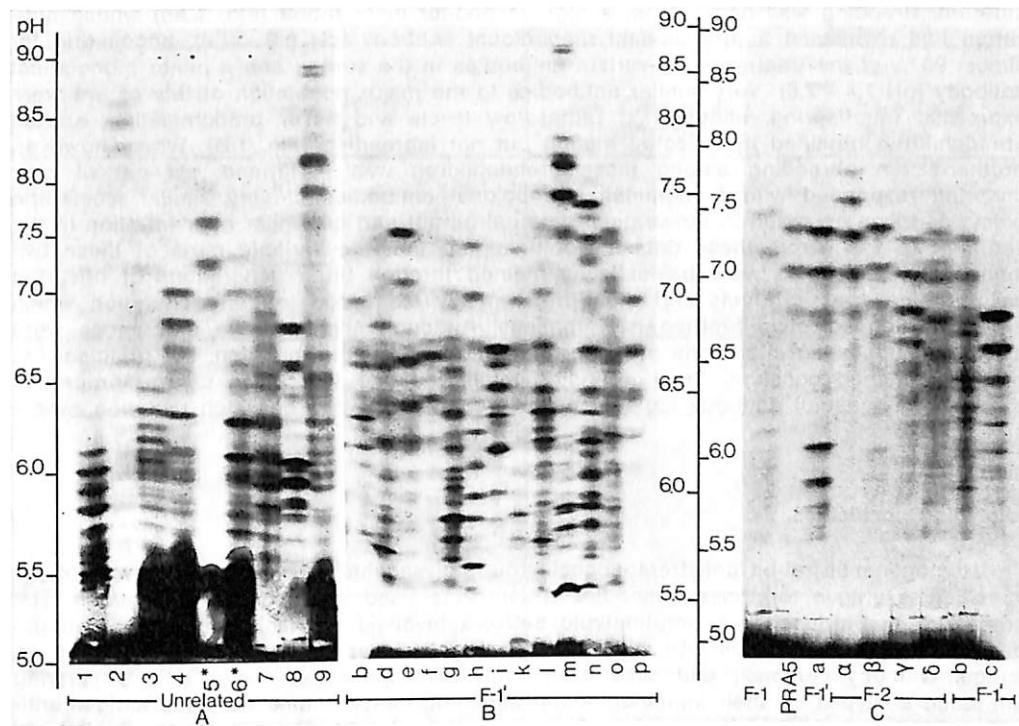


Fig. 1. IEF patterns of rabbit immune sera to the group A-variant polysaccharide (Av-CHO) of three different groups of rabbits developed by staining with bromophenol-blue.

A — Except for patterns No. 5* and 6*, (son [5] - mother [6] relationship) all patterns of restricted or monoclonal immune sera to Av-CHO were obtained from unrelated rabbits. Monoclonal antibodies (3-4 band patterns) focus differently in individual antisera. Pattern No. 5 was obtained with K 4820 ♂ antiserum, pattern No. 7 with K 4872 ♀ antiserum.

B — These are representative patterns obtained with immune sera from F-1' progeny (b-p) which are grand-children to K 4820, the offspring from the second generation of selective breeding but not in-breeding. Repetitive banding patterns at various pls are apparent (e.g. pH 6, 6-7, 3; e, h, k, o, p).

C — These are representative patterns of immune sera from F-2 progeny (F-2 α - δ) obtained by brother-sister matings within the F-1' generation. For direct comparison, the patterns of the parent from the random group K 4820 ♂ (PR A5) and of his son K 429-1 (F-1) as well as of the F-1' parental generation (F-1'a = K 107 ♀, F-1'b = K 108 ♀, F-1'c = K 106 ♂) were included. Great similarities of the monoclonal patterns in the average range of pH 7, 1-7, 2 are apparent (Fig. taken from [8]).

clonal antibodies in progeny antisera following immunization with the same antigen? Clearly, if the isoelectric focusing patterns obtained with restricted antisera from unrelated rabbits were compared, every antiserum expressed monoclonal antibodies not overlapping with those of other antisera (Fig. 1 A), suggesting that these restricted antibodies were all different. Breeding was begun from a high responder male rabbit (Fig. 1 A5) whose antiserum had expressed a predominant monoclonal antibody (pH 6.9 - 7.4), accounting for almost 90 % of the total group A-variant antibodies in the serum, and a minor monoclonal antibody (pH 7.4 - 7.8). Very similar antibodies to the major population of this parent were expressed in offspring, although at rather low levels and never predominating, and in grandchildren obtained by selected mating but not inbreeding (Fig. 1 B). When, however, brother-sister inbreeding among these grandchildren was performed, six out of nine offspring responded with predominant monoclonal antibodies of very similar isoelectric points as those observed in the original paternal parent and of similar concentration in the serum (Fig. 1 C). From these data it would appear that the variable parts of these two monoclonal antibodies were basically maintained through three generations of offspring as germ-line gene products and then preferentially expressed in that generation which arose through selective brother-sister matings. Although slight charge differences were apparent, suggesting alterations of the product, i.e. by somatic mutation, the principal net charge remained constant. Such a finding might indicate that basic charge properties of biologically useful antibody molecules are preserved, on top of which mutation events may occur.

Idiotypic Specificities.

Homogeneous rabbit antistreptococcal group-polysaccharide antibodies show idiotypic specificities unique for those antibodies which were used to raise them in rabbits. The procedure to produce such anti-idiotypic antisera involved the isolation of the homogeneous antibodies, their reaction with the homologous streptococcal vaccine to form an antigen-antibody complex, and several intramuscular immunizations of rabbits carrying the same allotypes on their immunoglobulin light and heavy chains with this antigen-antibody complex emulsified in complete Freund's adjuvant [11]. The resulting anti-idiotypic antisera reacted specifically in a precipitin reaction with their homologous idiotypes. Competition experiments of the idiotype anti-idiotype reaction with radio-labelled homologous polysaccharide antigen suggested that binding of the anti-idiotype to the idiotype blocked the antigen binding site of the idiotype [12]. This result is evidence for the fact that the idiotypic determinant was closely situated to or identical to the antigen combining site of the idiotype.

Although the anti-idiotypic antibodies did not react with normal rabbit immunoglobulin, experiments were designed to test for a possible cross-reaction with group A-variant specific antibodies raised in closely related rabbits. Two idiotypic systems were selected for this study: the anti-idiotypic antiserum to the monoclonal A-variant antibody raised in the original paternal parent described in the previous section (K 4820 = PR A 5; see Fig. 1 A and C) and the anti-idiotypic antiserum to the A-variant specific monoclonal antibody raised in son K 429-1 (see Fig. 1 C, F-1) of K 4820. Although these two anti-idiotypic antisera did not cross-react with each other, a considerable number of cross-reactions were observed in immuno-diffusion analyses (Table I) when tested against the A-variant specific antisera of 39 offspring, respectively siblings and half-siblings. In order to determine the degree of cross-reactions, crude immunoglobulin fractions containing group A-variant specific antibodies of similar net charge as antibody K 4820, were obtained from 36 progeny rabbits and tested for their inhibitory capacity in the two idiotype anti-idiotype systems. These

TABLE I

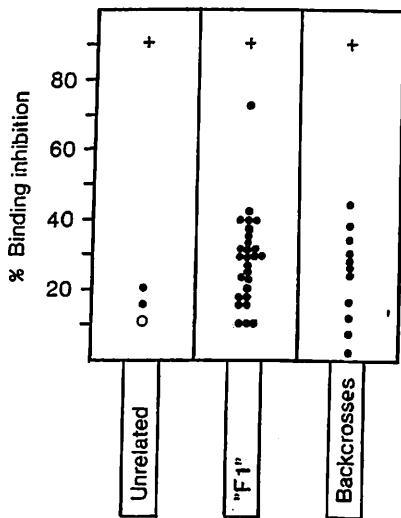
Frequency of cross-reactions observed in Immuno-diffusion analyses with antisera from F-1 generation progeny (A) and backcross offspring (B) of K 4820

No. of strept. antisera	Allotypes	Anti-idiotypic antisera	
		anti K 4820 (parent) idiotype	anti K 429-1 (son) idiotype
A.	5 a1/2 b4/4	1	1
	7 a1/3 b4/4	6	6
	6 a2/2 b4/4	4	4
	10 a2/3 b4/4	4	5
28		15	16
B.	1 a1/3 b4/4	—	—
	1 a2/2 b4/4	—	—
	7 a2/3 b4/4	2	1
	2 a3/3 b4/4	1	2
11		3	3

tests employed homologous ^{125}I labelled Fab-fragments of the idiotypes. Fig. 2 summarizes the results obtained as per cent binding inhibition of the homologous ^{125}I -labelled Fab-fragment. It is evident that inhibition of the idiotype anti-idiotype system of the F-1 progeny antibody K 429-1 with antibodies of closely related rabbits is clearly more efficient than that of the parental (K 4820) idiotype anti-idiotype system. This finding is suggesting that selective inbreeding for the occurrence of certain anti-polysaccharide antibodies is narrowing the spectrum of alternative antibodies. We therefore must assume that considerable stretches of the amino acid sequence of light and heavy chain variable regions are inherited. Nevertheless, two idotypically identical antibodies were not found in this series of experiments using the hemagglutination inhibition. With these and other studies no clear pattern has emerged as yet by which idotypic similarities are genetically conserved in the rabbit [11, 13].

Certain inbred mouse strains appear to express particular idiotypes preferentially in response to various antigens [14-16]. If, however, the stimulation of these idiotypes with antigen is inhibited by circulating anti-idiotypic antibodies, the antigen stimulus triggers specific antibodies which do no longer share idotypic specificities from one mouse to another of the same strain [17]. These data led to the speculation that anti-idiotypic antibodies may be one of the driving forces for the generation of antibody diversity [18].

ANTI-K4820 IDIOTYPIC ANTIBODY
K 4820 Ab Fab I¹²⁵



ANTI - K 429 - 1 IDIOTYPIC ANTIBODY
K 429-1 Ab Fab I¹²⁵

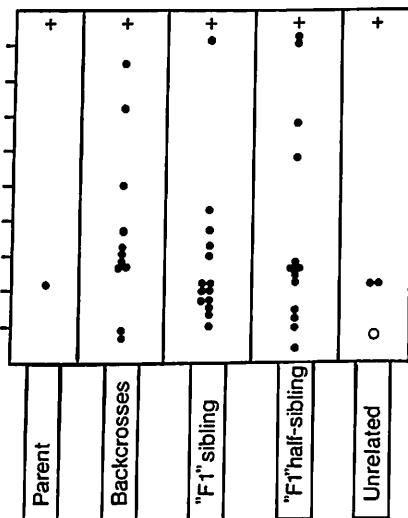


Fig. 2. Inhibition capacity of IgG fractions of group A-variant specific antisera from related rabbits in the binding inhibition assay. Degree of Inhibition by the homologous inhibitor is indicated by +. Dots represent single IgG fractions, circles pooled IgG (Fig. taken from [11]).

Amino Acid Sequence Analysis.

The ultimate solution of the problem of antibody diversity is hoped to emerge from amino acid sequence analyses performed with heavy and light chains of anti-streptococcal group antibodies raised in selectively bred rabbits. These can be induced in quantities large enough to warrant the determination of the full amino acid sequence of heavy and light chains. To date, only the amino-terminal 20-30 residues of antibody light chains derived from related rabbits are known which were immunized with the same antigen. Work is in progress which aims at the determination of the amino acid sequences of variable regions of antibodies from partly inbred rabbits similar net charges and idiotypic specificities.

In the following I wish to summarize what is known about the N-terminal amino acid sequence of antibody light chains. In contrast to human and mouse α light chains rabbit α light chains are characterized by the highest number of alternative amino acids in the N-terminal position 3 [4]. Nevertheless, rabbit, mouse and human α light chains are homologous. They share a prototype N-terminal sequence Asp-Ile-Val-Met-Thr-Gln and a number of residues further on in the N-terminal 27 positions. The prototype rabbit α light chain N-terminal sequence is characterized by an additional amino-terminal alanyl residue and is thus longer by one residue than human and mouse α chains. Rabbit α light chains can be divided into a minimum of six subgroups based on the sequence similarities of current sequence information. In contrast to previous observations on rabbit N-terminal α light chain

sequences [19] species-specific residues within this stretch are unlikely [20]. Rather, as a result of evolution, rabbit, mouse and human antibody light chains may have identical amino acid residues in homologous positions of the variable regions. Species-specific residues appear to be a function of the constant regions only.

The most interesting observation which came out until now from these amino acid sequence studies with antibody light chains is that the degree of homology of the light chain N-termini appears to be a function of the breeding relationship of individual rabbits. This was particularly striking for light chains of a rare subgroup starting with the N-terminal sequence Ile-Val-Met (Fig. 3). Rabbits of this family had drawn in a much higher proportion than random monoclonal responders antibody light chains from a similar «gene pool» expressed only at the 3 % level in pooled \times light chains [20]. Evidence was obtained that within this family subgroup-specific genes for light chains of anti-polysaccharide antibodies were inherited, and in this particular situation maintained for four generations.

This preferential existence of very similar copies of antibodies in related rabbits is thus demonstrable by all three techniques employed: isoelectric focusing, idiotypic specificity, and limited amino acid sequence analysis. To me this is suggestive evidence that a considerable part of antibody diversity in the rabbit in response to the streptococcal poly-

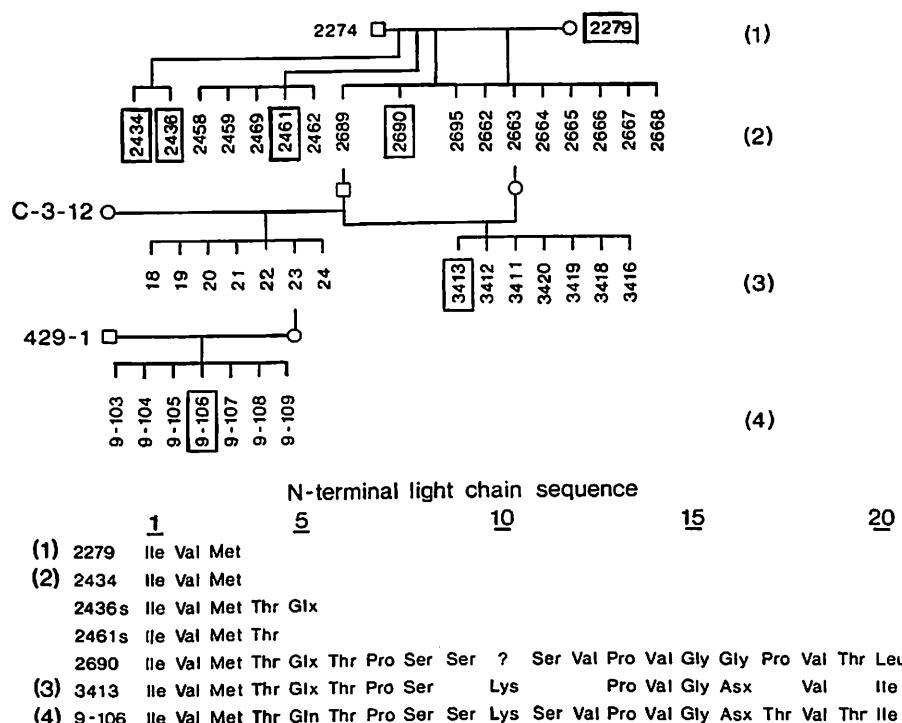


Fig. 3. Pedigree of rabbit family with the N-terminal light chain sequence of a rare subgroup present in high proportion. This sequence was identified in rabbits with boxed numbers. Numbers in () indicate generations (Fig. taken from [20]).

saccharide antigens might be maintained by germ-line genes as genetic polymorphism of the variable regions. Undoubtedly, this information for antibody synthesis is superimposed by somatic mutation processes, operating, e.g. by somatic recombination, somatic mutation, and/or episomal gene transfer. Another possibility for increasing diversity could be the formation of hybrid antibody molecules whereby the light chains are of maternal and the heavy chains of paternal origin and vice versa. Complete amino acid sequence analysis of anti-polysaccharide antibodies obtained with part-inbread rabbits are expected to provide a greater insight into this problem.

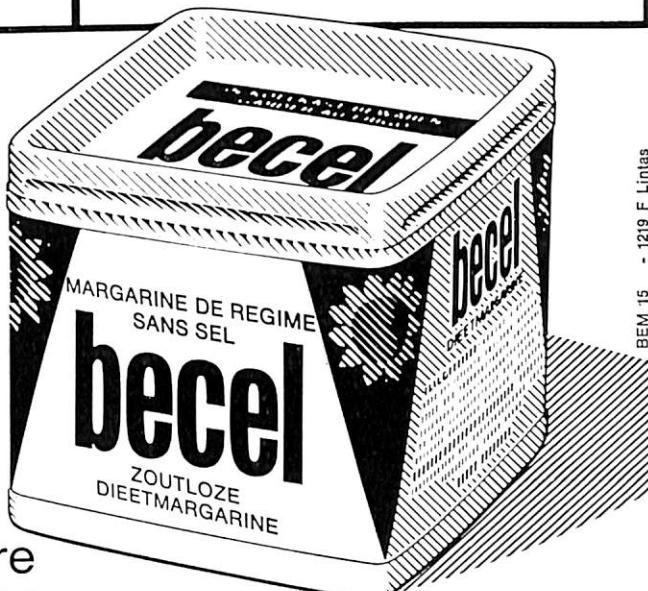
REFERENCES

1. Williamson, A.R. (1971). *Eur. J. Immunol.* 1:390.
2. Krause, R.M. (1970). *Adv. Immunol.* 12:1.
3. Haber, E. (1971). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190:285.
4. Braun, D.G. (1973). *Protides Biol. Fluids.* XX. Colloquium, Brugge 1973, in press.
5. Roelants, G. (1972). *Current Topics Microbiol. Immunol.* 59:135.
6. Braun G.G., and R.M. Krause. (1969). *Ztschr. Immunitätsforsch.* 139:104.
7. Eichmann, K., G.G. Braun, and R.M. Krause. (1971). *J. Exp. Med.* 134:48.
8. Braun, D.G., E. Kjems, and M. Cramer. (1973), submitted for publication.
9. McDevitt, H.O., and B. Benacerraf. (1969). *Adv. Immunol.* 11:31.
10. McCarty, M. (1971). *The Harvey Lectures.* 65:73.
11. Braun, D.G., and A.S. Kelus. (1973), submitted for publication.
12. Pink, J.R.L., D.G. Braun, and A.S. Kelus. In preparation.
13. Eichmann, K., and T.J. Kindt. (1971). *J. Exp. Med.* 134:532.
14. Kueftner, M.G., A. Wang, and A. Nisonoff. (1972). *J. Exp. Med.* 135:579.
15. Cosenza, H., and H. Köhler. (1972). *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 69:2701.
16. Eichmann, K. (1973). *J. Exp. Med.* 137:603
17. Hart, D.A., L.L. Pawlak, and A. Nisonoff. (1973). *Eur. J. Immunol.* 3:44.
18. Jerne, N.K. Personal communication.
19. Hood, L., K. Eichmann, H. Lachland, R.M. Krause, and J.J. Ohms. (1970). *Nature* 228:1040.
20. Braun, D.G., and J.-C. Jaton. (1973). *Immunochemistry*, in press.

Basel Institute for Immunology
Grenacherstrasse 587
4058 Basel

Des chiffres qui parlent

Composition des acides gras de Becel	Autres propriétés
poly-insaturés P ca 64 %	SANS ADJONCTION DE SEL Les traces de sodium dans Becel proviennent uniquement de l'eau et du lait écrémé qui entrent nécessairement dans sa composition. Becel est donc quasiment dépourvue de sel : elle contient au grand maximum 0,01 % de sodium.
mono-insaturés M ca 16 %	
saturés S ca 20 %	GOUT AGREABLE Bien que Becel soit très pauvre en sel, nous avons cependant réussi à lui donner une finesse de goût comparable à celle d'une excellente margarine de table.
rapport P/S = 3 garanti	



BEM 15 - 1219 F Lintas

Becel
est la meilleure
alliée de toutes
vos ordonnances hypcholestérolémiantes

Blickpunkt Leberzelle

LEGALON®



- bietet die Möglichkeit der protektiven und kurativen Beeinflussung der Leberzelle ohne Risiko von Nebenwirkungen.
- beeinflußt selbst schwerste toxische Schädigungen der Leberzelle.
- bessert klinische Symptome grundlegend und richtet leberspezifische biochemische Kriterien signifikant zur Norm aus.
- steigert als Membranstabilisator die Funktionstüchtigkeit und Leistungsfähigkeit der Leberzelle.

● restituiert, stabilisiert und schützt die Integrität der Elementarmembranen, der funktionstragenden und -vermittelnden Bau- und Strukturelemente der Leberzelle.
● bessert die Erfolgsaussichten der Lebertherapie.

Zusammensetzung:

1 Dragée enthält 35 mg Silymarin.

Indikationen:

Chronisch-persistierende und chronisch-aggressive Hepatitis, Leberzirrhose, toxisch-metabolische

Leberschäden (z.B. Fettleber);
als Leberzellenschutz bei Zufuhr
leberbelastender Stoffe.

Dosierung:
3 mal täglich 2-4, nach Besserung
1-2 Dragées.

Handelsformen: O.P. mit 80, 400
Dragées, Anstaltspackungen.

Dr. Madaus & Co., Köln am Rhein

INTEGRAL S. A.
25, rue d'Epernay,
Luxembourg



ja die Nebenwirkungen, insbesondere die Resistenzminderung gegenüber bakteriellen Infekten, Mykosen und auch Virusinfekten sowie die Unterdrückung der immunologischen Surveillance maligner Degenerationen.

Immunsuppressive Substanzen haben einen schlechthin hemmenden Effekt auf die Zellteilung sämtlicher Gewebe, das trifft insbesondere bei den rasch regenerierenden Systemen, der Haemopoiese, der Spermio- und Oogenese und auch bei der Regeneration des reticulo-histiozytären Systems zu. Das gleiche gilt für embryonales Gewebe im Sinne der Teratogenese.

Die Myelotoxität und Lymphotoxität zytostatischer Substanzen führt, wie schon erwähnt, zu Leuko- und Lymphopenie, aber auch zu lang anhaltenden Schäden der Erythro- und Thrombopoiese, was wir selbst in rund 50 % unserer langzeitig behandelten Patienten beobachten konnten. Während Leukopenie relativ rasch reversibel ist, sobald Immunsuppression unterbrochen wird, können aplastische Anämie und Thrombopenie nach allgemeiner Erfahrung sehr gefährlich und therapieresistent verlaufen.

Die Schädigung der Keimzellen durch Zystostatica ist schon lange bekannt, Ovarialinsuffizienz und Azoospermie werden dosis- und zeitabhängig in mehr als 50 % der Fälle beobachtet. Die Gefahr der mutagenen Effekte durch Chromosomenbrüche etc. ist experimentell erwiesen und klinisch beobachtet, weshalb Immunsuppression bei beabsichtigter Schwangerschaft ebenso kontraindiziert ist, wie sie es während einer Schwangerschaft zufolge der teratogenen Effekte ist, und im Falle einer schon angelauften Immunsuppression muss daher die Therapie abgebrochen werden, sofern — nach angemessenem mehrmonatigem Intervall — eine Konzeption gefahrlos erfolgen soll.

Der Charakter der Immunsuppression im Sinne des ubiquitären und unspezifischen Effektes tritt aber vor allem in zwei besonders gefährlichen Nebenwirkungen zutage, der Depression der Infektresistenz und der Onkogenese bzw. der Tumormobilisation. Hier liegen heute umfangreiche Erfahrungen vor, insbesondere seit der Organtransplantation und der dabei erforderlichen Immunsuppression ist dies wiederholt beobachtet worden. Zwar lassen sich bakterielle Infekte und auch Septicaemien, etwa bei Staphylokokkeninfektion, durch Antibiotica bis zu einem gewissen Grad abschirmen. Das führt aber paradoxe Weise bisweilen dazu, dass dann primär apathogene Mikroorganismen pathogen werden oder, dass vermehrt, in etwa 30 %, Mykosen, Candida- Aspergillus- und auch Nocardiainfektionen des Respirationstrakts, des Magen-Darm-Trakts und des Urogenitalsystems auftreten können. So sind beispielsweise auch Aspergilluspneumonien mit septischen Metastasen im Zentralnervensystem beobachtet worden. Relativ häufig werden Virusinfekte, z. B. auch Zosterinfektionen nach Organtransplantation, hier auch Serumhepatitis beobachtet. Die Schwere der Infektion mit B-Virus wird durch den immunsuppressiven Effekt begünstigt. Als gefahrhaft gilt aus Erfahrungsgründen eine Schutzimpfung mit Lebendvirus während einer Immunsuppression.

Die Frage der Aktivierung onkogener Viren durch Depression der immunologischen Surveillance ist noch nicht restlos gegenüber der Bedeutung einer de-novo-Genese von Tumoren durch Zystostatica geklärt. Immerhin sind in den jüngsten Jahren wiederholt Mitteilungen über eine Carzinogenese im Verlauf einer immunsuppressiven Langzeittherapie, vor allem unter Cyclophosphamidtherapie, bekanntgeworden. Mehrere Statistiken beweisen eine erhöhte Krebshäufigkeit bei immunsuppressiv behandelten Patienten. Penn hat eine solche Sammelstatistik aufgrund von 7.581 immunsuppressiv behandelten Nierentransplantierten, mit 75 nachgewiesenen malignen Entartungen veröffentlicht. Sein eigenes Material von 352 Fällen umfasst eine Carzinogenese in 16 Fällen, d. h. bei 4,5 %, z. T. sogar bereits nach wenigen Monaten. Gemessen an einer Tumorhäufigkeit bei der Durchschnittsbevölkerung von 0,058 % sind diese Zahlen bedenklich.

Es handelt sich um Tumoren epithelialen und mesodermalen Ursprungs. Am meisten sind die Cyclophosphamidverbindungen gefürchtet. Ihr anscheinend direkt carzinogener Effekt war schon in der Ära vor der Immunsuppression bekannt. Wenn man aber davon ausgeht, dass der immunsuppressive Effekt schlechthin zu einer Depression der immunologischen Schutzfunktion eines Organismus führt, so darf erwartet werden, dass jede immunsuppressive Langzeitbehandlung die Gefahr der Carzinogenese in sich birgt. Das alles beweist, dass der immunsuppressive Effekt nicht schlechthin spezifisch, d. h. selektiv gegen die Mechanismen der jeweils vorliegenden Immunopathie gerichtet sein kann, und es zwingt zugleich zu einer strengen Indikation dieser Behandlungsmethode im Hinblick auf das Ausmass der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Klinisches Indikationsgebiet der chemischen Immunsuppression ist die Gruppe der sog. Immunopathien, angefangen bei den Blutsystemerkrankungen über die generalisierten Mesenchymprozesse, die Kollagenosen, vom Typ Lupus erythematoses viszeralis oder Panarteriitis und Dermatomyositis bis zu den organlokalisierten Prozessen, der chronisch aggressiven Hepatitis, der chronisch Glomerulonephritis usw.

Wie Miescher für die autoimmunhaemolytischen Erkrankungen ausführt, hängt die Wahl der immunsuppressiven Substanz von der Natur des Antikörpers ab. Bei IgG-bedingter hämolytischer Anämie hat sich 6-Merkaptopurin bzw. Azathioprin in Einzeldosen bis zu 200 mg täglich in Kombination, mit kleinen Corticoiddosen bewährt. Die Behandlung muss über mindestens 3 Monate fortgesetzt werden, bis ein länger anhaltender Erfolg eintreten kann. Da es in vielen Fällen nach Abbruch der Therapie zu Rezidiven kommt, ist eine Langzeitbehandlung von über einem Jahr unvermeidlich, wobei die Erhaltungsdosen individuell bleiben müssen. Bei den durch IgM-bedingten autoimmun-hämolytischen Anämien scheinen sich nach allgemeiner Erfahrung die Alkylantien als wirksame Therapie in Kombination mit Glukocorticoiden bewährt zu haben. Bei chronischer Immunothrombopenie empfehlen die meisten Hämatologen zunächst die Splenektomie. Sie macht eine chemische Immunsuppression im allgemeinen gegenstandslos. Wo diese auch dann noch unvermeidlich ist, wird 6-Merkaptopurin bzw. Azathioprin empfohlen. Die Erfolge sind jedoch sehr unterschiedlich, vielfach kommt es nur zu einer Teilremission.

Wenngleich bei einzelnen Kollagenkrankheiten, so insbesondere bei Lupus erythematoses und auch der rheumatischen Arthritis, neuerlich wieder eine primäre Virusgenese auf dem Boden einer Infektion mit einem sog. Slow Virus für wahrscheinlich gehalten wird, so muss der eigentliche Pathomechanismus dieser Prozesse doch als immunpathologisch, und zwar bei Lupus erythematoses durch eine Immunkomplexreaktion oder, bei anderen Immunopathien, auch durch zytotoxische Immunphänome hervorgerufen, angesehen werden. Deshalb ist eine immunsuppressive Therapie hier grundsätzlich indiziert und sie ist, wie umfangreiche klinische Erfahrungen beweisen, in den meisten Fällen auch erfolgreich. So hat sich unter immunsuppressiver Therapie beispielsweise die bislang so fatale Prognose, insbesondere des Lupus erythematoses erheblich gebessert. Das gilt vor allem für die im Kindesalter bzw. im Jugendalter auftretenden Formen mit Nierenbefall, wo frühzeitige Behandlung mit zytostatischen Substanzen von lebensentscheidender Bedeutung sein kann. Durch die Immunkomplexreaktion kommt es ja bei Lupus erythematoses sehr rasch zu einer Niereninsuffizienz, weil der Glomerulusapparat zerstört wird. Frühzeitig einsetzende Immunsuppression scheint diese Schäden im Initialstadium reversibel zu machen, wobei eine Remission, je nach Schwere der Lupusnephritis, nach 6-12 Monaten eintritt.

Bis in die Gegenwart galt auch die Prognose der Polyarteritis nodosa zumeist als fatal, was natürlich u.a. vom Organbefall abhängig ist. Immunsuppressive Therapie der Polyarteritis nodosa scheint besonders bei Erkrankung des Zentralnervensystems und des peripheren Nervensystems erfolgreich zu sein. Bevorzugt werden bei Lupus erythematoses wie bei

Polyarteriitis und auch Dermatomyositis Azathioprin bzw. 6-Merkaptopurin. Bei der Dermatomyositis muss differentialdiagnostisch zwischen einer primären und einer paraneoplastischen Form unterschieden werden. Nur bei der primären Form ist Immunsuppression indiziert. Auch hier kommt es auf Früherkennung und Frühbehandlung an. Durch Frühbehandlung lassen sich schwere Schäden am Bewegungsapparat, Myositis ossificans und Gelenkkontrakturen erfolgreich behandeln.

Ob man eine rheumatoide Arthritis immunsuppressiv behandeln soll, ist, angesichts der eingangs erwähnten Tragweite der Nebenwirkungen einerseits und der Tatsache andererseits, dass die rheumatoide Arthritis, im Gegensatz zu den vorgenannten Kollagenosen, nicht zu den lebensbedrohlichen Erkrankungen zu rechnen ist, eine Frage der Gewissensentscheidung. Immerhin scheint dies, etwa bei Versagen anderer therapeutischer Möglichkeiten, oder bei sonst rasch progredienter Verlaufsweise, wie sie insbesondere bei der sog. lupoiden Arthritis oder bei Still-Syndrom beobachtet werden kann, gerechtfertigt. Wir selbst konnten sowohl mit Azathioprin- als auch mit Cyclophosphamidtherapie in Kombinationen mit Corticoiden und auch antiphlogistischen Substanzen vom Typ Indometazin in rund 50 % der Fälle Remissionen erzielen. Von 50 mit Azathioprin behandelten rheumatoiden Arthritiden verschiedener Stadien, haben zwischen 30 % und 60 % mit z. T. kompletter Remission reagiert. Bei der Cyclophosphamidbehandlung einer Gruppe von 30 Patienten war das Gesamtergebnis etwas schlechter, was am Stadium der Erkrankung lag. Als Maßstab des Therapieerfolges dienten neben der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit die ARA-Kriterien (Gelenkschwellungen, Durkschmerhaftigkeit, Morgensteifigkeit etc.).

Von den organlokalisierten Immunopathien seien die chronisch-aggressiven Hepatitis und die Glomerulonephritis erörtert. Die Rolle der zellulären Immunreaktion bei der chronisch-aggressiven Hepatitis und der mit ihr wesensverwandten kryptogenen Cirrhose kann heute als wahrscheinlich gelten. Das morphologische Substrat der intensiven Infiltration des periportalen Feldes mit mononukleären Elementen sowie deren Verschwinden unter Immunsuppression spricht für diese Rolle. Deicher hat im Rahmen eines Rundtischgespräches zur Immunsuppression, das im vergangenen Jahr auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, im Kreise von Experten veranstaltet wurde, über eine Gemeinschaftsstudie der Kliniken Göttingen, Mainz und Hannover, anhand eines Materials von 43 gesicherten Fällen von kryptogener Zirrhose berichtet. Von 43 Fällen chronisch-aggressiver Hepatitis trat eine Besserung bei 35 von 10 kryptogenen Leberzirrhosen immerhin bei 4 Kranken ein. Von anderen Arbeitsgruppen werden wechselnde Resultate bei der Behandlung der chronisch-aggressiven Hepatitis mitgeteilt. Zu den günstigsten Ergebnissen scheint die Kombination von Azathioprin und Prednison zu führen. Auch hier waren die Erfolge im Frühstadium, bei fehlendem oder nur geringem Organumbau, am besten. Erforderlich ist, nach bislang vorliegenden Erfahrungen, stets eine Langzeitbehandlung von mehr als 12 Monaten, zumal Behandlungsperioden von weniger als einem Jahr keine sichere Erfolgsbeurteilung erlauben. Maßstab des Therapieerfolges sind Biopsie, quantitative Immunglobulinbestimmung, Transaminasen und Bilirubin. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft bereitet z. Zt. eine prospektive Studie der Azathioprintherapie der chronischen Hepatitis vor, deren Ergebnisse in einigen Jahren zu erwarten sind.

Die Indikation immunsuppressiver Therapie von Nierenkrankungen betrifft hauptsächlich subchronische Glomerulonephritiden, und zwar sowohl die membranöse als auch die perimenbranöse und die proliferative Form sowie die sog. minimal change nephritis. Ungeeignet sind Endstadien mit weitgehender Nierenschrumpfung. Hier führt immunsuppressive Therapie nur zu schweren Intoxikationen. Die günstigsten Behandlungsergebnisse sind durch die Kombination von zytostatischer Therapie mit Corticoiden in einem möglichst frühen Stadium zu erzielen. Als Erfolgskriterien werden angeführt:

a) Im Sinne der Remission: die Normalisierung aller klinischen und biochemischer Parameter;

b) Im Sinne der Teilremission: die Normalisierung einzelner Parameter, etwa der Rückgang der Proteinurie und Haematurie, die Reduktion von Serum-Kreatinin, der Anstieg der Kreatinin-Clearance.

Die besonders guten Ergebnisse, die bei der minimal change nephritis beobachtet worden sind, werden im Hinblick auf die hohe Rate an Spontanremissionen zurückhaltend beurteilt.

Insgesamt stellt die immunsuppressive Therapie der hier aufgeführten Krankheitsgruppen nach heute vorliegenden Erfahrungen einen echten therapeutischen Fortschritt dar. Das muss bei allen Vorbehalten, die nach dem eingangs Gesagten angebracht sind, betont werden.

Der Entschluß zur immunsuppressiven Therapie sollte stets dann gefasst werden, wenn andere konservativ-therapeutische Behandlungsmöglichkeiten versagen oder wenn, wie im Falle der Corticoidtherapie, die Nebenwirkungen, etwa auf das Wachstum im Jugendalter oder auf Eiweiss und Kohlehydratstoffwechsel in jedem Lebensalter, u. a. so erheblich werden, dass sie einen Abbruch oder eine Dosis-Reduktion der Corticoide erforderlich machen.

Die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie muss unter klinischer Kontrolle erfolgen. Das ist im Hinblick auf die zu erwartenden, oft frühzeitig einsetzenden Nebenwirkungen unbedingt erforderlich, zumal in der Initialphase wesentlich höher dosiert werden soll, als bei der Langzeitbehandlung.

Die Anfangsdosis beträgt 3-5 mg/kg Körpergewicht sowohl für Azathioprin als auch für Cyclophosphamid. Die Erhaltungsdosen liegen durchschnittlich bei 1-2 mg/kg Körpergewicht. Die Langzeittherapie kann vom Hausarzt überwacht werden, wobei eine regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Transaminasen und Harn und die Überwachung etwa eintretender Infektreaktionen in Kontakt mit einer klinischen Institution erfolgen sollte.

Nachdem in der Vergangenheit eine Behandlungszeit von mindestens einem Jahr postuliert worden ist, und dies wohl auch für bestimmte Krankheitsprozesse, etwa die chronische Hepatitis oder auch die chronische Glomerulonephritis, nach wie vor gilt, wird neuerlich vereinzelt auch die Auffassung vertreten, es genüge eine kurzfristige Stosstherapie mit hohen Dosen, insbesondere im Hinblick auf die Gefahr der Nebenwirkungen, vor allem der Carzinogenese. Die Cyclophosphamid-Behandlung wird vielfach ganz abgelehnt. Man muss allerdings feststellen, dass die Cyclophosphamidverbindungen ggf. doch verwendet werden müssen, etwa wenn andere Zytostatika versagen. Es wurde bereits eingangs darauf hingewiesen, dass sie z. B. bei der Behandlung von IgM-bedingten Immunopathien am wirksamsten sind.

Ältere Erfahrungen mit der zytostatischen Therapie vor der Aera der Immunsuppression hatten bereits gelehrt, dass ein Organismus gegenüber einem Zytostatikum eine gewisse Resistenz entwickeln kann, sodass der Effekt eines solchen Chemotherapeutikums unter Umständen sehr bald nachlässt. Deshalb war es schon früher vielfach Geprägt, mehrere Zytostatika nacheinander zu verwenden. Das wird auch bei der Immunsuppression von einzelnen empfohlen. So verwendet beispielsweise Miescher alternierend Azathioprin und Amethopterin oder auch Cyclophosphamid und Amethopterin in Kombination mit Corticoiden.

Zusammenfassung

Die immunsuppressive Therapie beruht ihrem Wesen nach auf einem ubiquitär zytostatischen Effekt. Sie kann nicht als eine gezielte Immunsuppression gewertet werden. Sie hat eine Vielzahl von Nebenwirkungen, die dosis- und zeitabhängig, jedoch auch in einer gewissen Abhängigkeit von der gewählten zytostatischen Substanz auftreten, was insbesondere für die N-Lost-Derivate gilt. Zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen gehört die Resistenzminderung und die Carzinogenese. Deshalb sollten Immunsuppressiven, insbesondere als Langzeittherapie, nur dort angewendet werden, wo sie, im Hinblick auf die zugrunde-liegende Erkrankung absolut indiziert ist. Das gilt vor allem für den Lupus erythematoses, hier insbesondere die Lupusnephritis, und etwa auch für die Polyarteritis und Dermatomyositis. Auch bei organisierten Prozessen kann sie entscheidende Besserung herbeiführen wie chronisch aggressive Hepatitis und Glomerulonephritis zeigen.

Im ganzen darf immunsuppressive Therapie als echter Fortschritt in der Behandlung innerer Erkrankungen gewertet werden. Die Einleitung dieser Behandlung muss unter klinischer Kontrolle erfolgen. Als Langzeittherapie kann sie vom praktizierenden Arzt, in Zusammenarbeit mit einem klinischen Laboratorium, ambulant erfolgen.

Erforderlich für eine definitive Bewertung dieser Behandlungsmethoden werden prospektive Langzeitstudien bleiben, die zur Zeit in einzelnen Zentren in Vorbereitung sind.

Abteilung für Klinische Immunologie
Krankenhausstrasse 12
8520 Erlangen

Traitemetnt anti-algique par doses massives de Vitamine B1

Bétamine 500

Tolérance parfaite

Dose 3 à 6 dragées par jour

Aneurin. (Vit. B1) 474,5 mg — Amyl. — Sacchar. lact. — Gelatin. po tablette. compr. una — Cellulos. acetophthal. — Talc. — Sacchar. pro obducta.

Névrites — polynévrites — névralgies — douleurs rhumatismales — arthrites — arthroses — lumbagos — torticolis — zones — crampes gravidiques.

Flacons de 25 et 50 dragées

Remboursé par l'I.N.A.M.I.
I.N. 042/7306/39

Produit à conserver dans des conditions normales.

Durée de validité 3 ans.

BETAMINE est également disponible en ampoules pour injection intramusculaire:

boîte de 3 ampoules de 5 ml. — Aneurin. (Vit. B1) 94,9 mg — Sodii phosphas-dodecahydr. — Methyl. p. oxybenzoas — Propyl. p. oxybenzoas — Glycerin. Aq. pro inject. qs. ad 1 ml.

boîte de 3 ampoules de 5 ml. — Aneurin. (Vit. B1) 47,4 mg — Sodii phosphas-dodecahydr. — Methyl. p. oxybenzoas — propyl. p. oxybenzoas — Glycerin. — Aq. pro injec. qs. ad 1 ml.

Remboursé par l'I.N.A.M.I.
I.N. 042/7306/39

Produit à conserver dans des conditions normales.

Durée de validité 2 ans.



Laboratoires WOLFS s.p.r.l.

Haantjeslei, 70 2000 Antwerpen

Die akute Galerie der täglichen Praxis



»Schlimm Schlimm« braucht Codipront®

Codipront®

Antitussivum mit Langzeitwirkung

Zusammensetzung:

Kapseln:
1 Kapsel enthält
30 mg Codein anhydricum und
10 mg Phenyltoloxamin [2-(β -Dimethyl-
aminoethoxy)-diphenylmethan], beide
als Resinate, d. h. gebunden an
Ionenaustauscher.

Saft:
100 g enthalten
200 mg Codein anhydricum und
66 mg Phenyltoloxamin, beide als
Resinate, d. h. gebunden an Ionenaustauscher.

Indikationen:

**Akuter und chronischer Reizhusten,
Husten bei akuten und chronischen
Bronchitiden, Husten bei Grippe
sowie allergisch und infektös
bedingten Entzündungen der
Luftwege.**

**Dosierung:
Erwachsene:**
morgens und abends 1 Kapsel oder
morgens und abends 1 Esslöffel Saft

Dosierung:

Kinder:
im Alter von 1-3 Jahren
morgens und abends ½ Teelöffel Saft
im Alter von 3-6 Jahren
morgens und abends 1 Teelöffel Saft
im Alter von 6-12 Jahren
morgens und abends 2 Teelöffel Saft

Ab dem 12. Lebensjahr kann – je nach
der körperlichen Entwicklung – bis zur
Erwachsenendosis gegangen werden.
Codipront-Saft ist auch für Diabetiker
geeignet.

Handelsformen:

CODIPRONT-Kapseln
O.P. mit 10 Stück

CODIPRONT-Saft
O.P. mit 100 g



Heinrich Mack Nachf.,
7918 Jüttissen/Bayern

Es gibt nur ein Codipront

Immunologie des désordres auto-immunitaires

P. Berthaux* (Paris)

L'étude immunologique de l'auto-immunisation offre à l'interniste:

- a) des techniques biologiques lui permettant d'évoquer ou de confirmer un diagnostic clinique,
- b) des données physiopathologiques qui permettent de mieux comprendre le remaniement des cadres classiques de la nosologie.

L'étude des phénomènes d'auto-immunisation suit les progrès rapides de l'immunologie. Notre but est de tenter de préciser ce qu'ont apporté à cette étude:

- les progrès sur la physiologie des populations lymphocytaires, et en particulier sur l'immunisation cellulaire ou seulement cellulaire, propriété de la population des T-lymphocytes,
- les notions récentes sur l'origine de l'auto-immunisation.

Auto-immunisation avec anticorps et auto-immunisation cellulaire

La production d'anticorps spécifiques a été longtemps le seul aspect connu de l'immunisation; la mise en évidence d'autoanticorps, en circulation ou au niveau des lésions, étant le seul moyen d'étudier l'auto-immunisation.

Actuellement, on connaît le rôle important de l'immunisation seulement cellulaire et l'on peut étudier la réactivité en présence de l'antigène des petits lymphocytes qui en sont le produit spécifique.

La réaction immunitaire cellulaire intéresse seulement la population des T-lymphocytes, ou lymphocytes thymo-dépendants dont la constitution nécessite la présence d'un thymus actif. Elle paraît ainsi être fondamentalement distincte de la réaction avec production d'anticorps puisque ceux-ci sont produits par des cellules de morphologie plasmocytaire ou lymphocytaire appartenant à la population lymphoïde thymo-indépendante (B-lymphocytes).

* Professeur à l'Université de Paris VI, Service d'immunologie, Pitié-Salpêtrière.

L'immunisation cellulaire a pour produit des «lymphocytes effecteurs» possédant des sites spécifiques de l'antigène et doués d'une réactivité très remarquable en présence de celui-ci:

- activité cytotoxique lorsque l'antigène est cellulaire ce qui est habituel dans l'auto-immunisation,
- sécrétion ou «libération» de lymphokines, substances solubles certainement multiples mais dont l'inventaire et les diverses activités biologiques sont actuellement très incomplets,
- sécrétion d'un «facteur de transfert» de la réactivité spécifique de l'antigène à d'autres T-lymphocytes.

Le rôle de l'immunisation cellulaire dans la réaction de rejet des greffes et des transplantations est bien connu; il était logique d'étudier son rôle dans l'auto-immunisation humaine que suggère l'analyse des faits expérimentaux connus sous le nom de maladie auto-allergique expérimentale.

A. Techniques

a) Les méthodes mettant en évidence les anticorps anti-organes sont très nombreuses:

- précipitation, hémmaglutination passive, fixation du complément, peuvent utiliser des antigènes purifiés et, par conséquent, permettre d'en préciser la nature;
- les réactions d'immunofluorescence indirectes permettent de localiser, sur une coupe de tissu, les structures cellulaires qui fixent les auto-anticorps.

Ces deux groupes de techniques sont, par conséquent, complémentaires pour l'analyse de l'antigène en cause dans l'autoimmunisation.

Lorsqu'elle peut être pratiquée sur biopsie du tissu ou de l'organe malade, l'immuno-fluorescence permet de rechercher la fixation d'immunoglobulines et de complément au niveau des lésions. Dans ce cas, la méthode utilisée ne prouve habituellement pas que l'antigène correspondant est un auto-antigène; des complexes immuns circulants peuvent être déposés et fixés dans le tissu étudié. On sait, en particulier, le rôle de cette pathologie par complexes immuns passivement déposés au niveau des capillaires glomérulaires à côté de celle qui est liée à des autoanticorps spécifiques du glomérule.

b) Les méthodes mettant en évidence l'immunisation cellulaire sont de pratique plus récente. La plupart nécessitent l'emploi d'antigènes solubles.

L'intradémo-réaction est peu utilisée, malgré la spécificité et la sensibilité remarquables qu'elle possède dans la sensibilisation à la tuberculine, le premier et le mieux connu des phénomènes d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

Les autres réactions, telles qu'elles peuvent être appliquées à l'exploration clinique, s'adressent à la population de cellules lymphoïdes circulantes; elles doivent donc être pratiquées dans les heures qui suivent le prélèvement sanguin (sur un anticoagulant non toxique). Elles ne permettent pas de conserver les prélèvements pour des études systématiques ou de les faire parvenir à grandes distances à des laboratoires spécialisés. Cette exigence empêche leur application à des séries de cas aussi nombreux que la recherche des auto-anticorps.

— La réaction d'immuno-cytadhérence compte les lymphocytes capables d'agglutiner autour d'eux des hématies sur lesquelles des antigènes d'organe ont

été fixés (formation de «rosettes»). Elle n'est pas spécifique de l'immunisation cellulaire, les B-lymphocytes sécrétors d'anticorps ou leurs précurseurs, comme les T-lymphocytes, peuvent former des «rosettes».

- La réaction de «transformation blastique» sanguine étudie la prolifération des lymphocytes circulants en présence de l'antigène. Elle traduit la libération d'une «lymphokine», le facteur mitogène par quelques lymphocytes spécifiques de l'antigène. La grande majorité des lymphocytes «transformés» ne sont ici que les indicateurs de la sécrétion de facteur mitogène.
- La réaction d'inhibition de migration des leucocytes du sang circulant traduit la libération d'une autre lymphokine, le MIF, par quelques lymphocytes spécifiques en présence de l'antigène. Le MIF dont l'action biologique a d'abord été étudié expérimentalement sur des macrophages, inhibe la migration de la couche leucocytaire hors d'un tube capillaire.
- L'étude de la mobilité électrophorétique des lymphocytes sensibilisés (Field et Casperson).
- Les tests de cytotoxicité des lymphocytes in vitro sont peu utilisés; cependant, ils sont théoriquement la démonstration la plus directe de l'effet pathogène de la réaction cellulaire. Mais ils sont techniquement difficiles et la démonstration d'un effet pathogène in vivo ne peut être qu'imparfaite avec des résultats obtenus dans une culture cellulaire.

B. Résultats

Au Laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Pitié-Salpêtrière sont utilisées les techniques de:

- transformation blastique des lymphocytes avec comptage au microscope des lymphocytes transformés, ou comptage radioisotopique de l'incorporation de la thymidine dans l'A.D.N.,
- inhibition de la migration des leucocytes hors d'un tube capillaire selon une technique dérivée de Bendixen et Soborg [1].

La technique comporte un lavage des cellules blanches du sang éliminant les anticorps circulants. Les cellules du culot leucocytaire placées en tube capillaire sont ensuite mises en chambre de culture pour 24 heures avec ou sans les antigènes testés. La lecture par agrandissement permet alors de déterminer un index de migration:

$$I.M. = \frac{Mx \text{ (surface de migration avec l'antigène)}}{Mo \text{ (surface de migration sans antigène)}}$$

Pour chaque antigène, il est nécessaire d'étudier la valeur de cet index chez des témoins normaux; il est habituellement entre 0,6 et 1,1. Les résultats sont considérés comme positifs lorsque l'index est inférieur à 0,6. Il n'est pas rare d'observer chez les malades des index supérieurs à 1,1 c'est-à-dire un accroissement de la migration. Ce phénomène a été observé par d'autres auteurs et paraît traduire une sécrétion faible mais significative de «MIF». Il souligne la nécessité d'utiliser plusieurs dilutions de chaque antigène.

1. Maladies endocriniennes

a) Affection thyroïdienne

Les antigènes utilisés furent un extrait thyroïdien bovin total (E.T.) et un antigène microsomial humain (A.M.) obtenus à partir de pièces opératoires d'hyperthyroïdiens.

Résultats positifs dans 33 % (E.T.) et 31 % (A.M.) des hyperthyroïdiens.,
dans 56,5 % (E.T.) et 81 % (A.M.) des hypothyroïdiens primaires.

Dans ce dernier cas, le test d'immunisation cellulaire est plus souvent positif que la présence d'anticorps antithyroglobuline recherchée par une hémagglutination passive.

b) Insuffisance surrénale (I.S.)

L'antigène utilisé fut un extrait salin de surrénales de singe.

Résultats positifs dans 11 cas sur 13 d'I.S. apparemment idiopathique,
et dans 1 cas sur 9 d'I.S. apparemment tuberculeuse.

Rappelons que Nerup et Bendixen ont obtenu 14 fois sur 30 une réaction positive dans l'I.S. idiopathique alors que la réaction de transformation blastique est toujours négative.

Les résultats publiés sur les recherches des auto-anticorps colligés par Mornex et Pousset en 1971 par les méthodes d'immunofluorescence ou de fixation de complément sont positifs 238 fois sur 464 (51 %) dans l'insuffisance surrénale par rétraction corticale (idiopathique) et 15 fois sur 153 (10 %) dans l'insuffisance surrénale apparemment tuberculeuse.

c) Insuffisance parathyroïdienne (I.P.)

L'antigène utilisé était un extrait parathyroïdien. Résultats positifs dans 6 cas sur 10 d'I.P. idiopathique et le test était également positif 4 fois sur 10 chez ces malades en utilisant un antigène surrénalien.

2. Maladie de Biermer

L'antigène utilisé était un extrait de muqueuse gastrique d'agneau.

Résultats positifs dans 18 cas sur 19 de Maladie de Biermer, et dans 19 cas sur 36 d'hypothyroïdie.

3. Polyradiculonevrites (P.R.N.)

Résultats chez les malades vus au cours des 10 premiers jours de la maladie: 10 résultats positifs sur 13;

Résultats chez les malades vus à la 5^e semaine: 14 résultats positifs sur 20.

Ainsi dans les P.R.N. inflammatoires dont les lésions consistent en un infiltrat péri-vasculaire de lymphocytes, le test établit une immunisation cellulaire dès les premiers jours de la maladie trois fois sur quatre. L'étude des cas vus tardivement indique que la réaction cellulaire semble s'éteindre lorsque la guérison survient alors qu'elle reste habituellement présente en cas de séquelles sensitivomotrices.

Il est intéressant de signaler que le test est en règle négatif dans d'autres neuropathies périphériques mais qu'il a été positif 11 fois sur 60 dans la sclérose en plaques.

Ces résultats sont comparables à ceux qui ont été obtenus par Currie et Knowles avec la méthode de transformation blastique et par Caspary, Currie et Field par l'étude de la mobilité électrophorétique des macrophages stimulés. Ils s'accordent avec les résultats de l'étude de l'immunisation cellulaire au cours des névrites allergiques expérimentales.

4. Myasthénie

Les antigènes utilisés ont été un extrait salin de muscle de singe et de muscle d'homme ainsi qu'un extrait de thymus humain.

Résultats positifs dans 68 cas sur 69 avec un ou plusieurs des antigènes utilisés. Le diagnostic de myasthénie a pu être éliminé dans le seul cas rapporté comme négatif. Cette méthode à plusieurs antigènes donne des résultats qui sont, par conséquent, très habituellement positifs. Elle a déjà permis le diagnostic précoce de myasthénie dans plusieurs cas avant l'apparition des signes électromyographiques.

5. Sclérose en plaques

L'antigène a été un extrait myélinique de cerveau humain.

Résultats positifs 46 fois sur 85 dont 16 fois sur 18 au cours des poussées aiguës de la maladie.

6. Maladies lupiques

L'antigène a été un A.D.N. hautement polymérisé provenant de poisson (Biotabylex) ou de thymus de veau (Worthington).

Résultats positifs dans 16 cas sur 21 de maladie lupique spontanée et dans 7 cas (sur 7) de maladies lupiques iatrogènes. Le même test utilisant comme antigène le médicament présumé responsable a été positif dans 4 cas de syndrome lupique à la diphenylhydantoin et à la pénicillamine.

Polymorphisme de la réaction immunitaire cellulaire

Il semble fréquent d'observer une discordance entre les résultats des tests cellulaires effectués avec des petits lymphocytes et des tests cutanés ou entre les tests cellulaires eux-mêmes.

En particulier, les intradermo-réactions que nous avons pratiqués dans les thyroïdites en utilisant, à doses variables, les antigènes pour lesquels les réactions *in vitro* étaient positives ont été constamment négatives même en l'absence d'anticorps circulants envers l'antigène. Cette précision est importante puisqu'il est, en effet, possible que la présence d'anticorps circulants explique, dans un certain nombre de cas, la négativité des intradermoréactions comme elle peut expliquer la négativité des tests utilisant des lymphocytes *in vitro*.

De même, on doit souligner la fréquence avec laquelle les résultats des deux tests (T.T.L. et T.M.L.) sont dissociés, enfin la difficulté que l'on éprouve à montrer la réalité

d'un effet cytotoxique sur les cellules cibles, difficulté qui ne semble pas due seulement à des problèmes techniques.

Il est actuellement vraisemblable que la réaction immunitaire cellulaire, caractérisée par la propriété des petits lymphocytes effecteurs, n'a pas l'unicité qu'on lui attribuait jusqu'ici. Selon l'antigène et selon la réactivité propre du sujet, elle peut produire des lymphocytes dont l'activité n'est pas identique, et qui pourrait en particulier libérer des lymphokines différentes. De telles dissociations des réactions à la tuberculine ont par exemple été observées dans les syndromes de déficits secondaires de l'hypersensibilité retardée (maladie de Hodgkin, sarcoidose, candidose généralisée). Cette hétérogénéité de la réaction immunitaire cellulaire est probablement comparable à celle des immunités biologiques des immunoglobulines de la réaction avec anticorps.

Rôle pathogène de la réaction cellulaire

Certaines molécules d'immunoglobulines anticorps ont des propriétés remarquables, en particulier de fixation du complément, qui permet leur cytotoxicité et déclenche une réaction inflammatoire. Cette propriété n'appartient pas à toutes les immunoglobulines; de telles molécules inertes se fixent alors sur les sites antigéniques des cellules. Ce «blocage» du site par l'anticorps peut avoir un effet d'immuno-suppression en masquant l'activité antigénique de la cellule ou en la protégeant contre l'action d'immunoglobulines pathogènes ou des petits lymphocytes effecteurs.

Les propriétés biologiques du petit lymphocyte effecteur: action cytotoxique, sécrétion de lymphokines en présence de l'antigène, mobilité, pouvoir de traverser les parois de la microcirculation sanguine et lymphatique et même le cytoplasme cellulaire (empéripolèse) suggèrent déjà que malgré sa nature cellulaire, c'est-à-dire son volume, le petit lymphocyte est mieux armé que les immunoglobulines pour atteindre les antigènes cellulaires et léser les cellules qui les portent.

L'étude des maladies auto-immunes expérimentales montre qu'il est habituellement nécessaire de créer une immunisation cellulaire vis à vis d'un antigène d'organe pour qu'apparaissent des lésions de celui-ci. Injecté seul ou avec un adjuvant non bactérien, l'antigène suscite seulement l'apparition d'anticorps. Par contre avec un adjuvant bactérien le développement des lésions d'organe est souvent remarquablement parallèle à l'apparition de l'immunisation cellulaire. Enfin, c'est habituellement avec des suspensions cellulaires contenant des petits lymphocytes que la maladie expérimentale peut être transférée à un donneur sain.

En clinique, lorsque l'étude de l'auto-immunisation avec anticorps et celle de l'auto-immunisation cellulaire a été faite simultanément, on n'observe pas une corrélation obligatoire entre les deux types de réaction. Nous avons obtenu des résultats plus souvent positifs avec le T.M.L. qu'ils ne sont retrouvés par la recherche d'auto-anticorps, en particulier dans les hypothyroïdies et la myasthénie. Certes l'absence d'anticorps circulants ne prouve pas l'absence de réaction immunitaire avec anticorps puisque ceux-ci peuvent avoir été fixés au niveau des lésions.

Cependant, il n'est pas actuellement possible d'affirmer que la corrélation des lésions d'organe est meilleure avec les tests d'immunisation cellulaire qu'avec la recherche des auto-anticorps.

Nous ne savons pas dans quelle mesure il est d'ailleurs légitime de donner une expression quantitative au phénomène d'immunisation cellulaire, ni quelle est la sensibilité des tests utilisés; il faut rappeler enfin qu'ils peuvent être négatifs *in vitro* par l'existence d'anticorps si un soin suffisant n'a pas été apporté au lavage de la suspension leucocytaire. Même avec cette précaution, l'existence d'anticorps cytophile peut probablement inhiber la réaction.

Cependant, plusieurs arguments permettent de donner un rôle important de la réaction cellulaire. Par exemple, L. G. Anderson et coll. ont récemment montré que, dans le syndrome de Sjögren où les canalicules salivaires, supports de l'autoimmunisation, sont accessibles par biopsie labiale, il paraît exister une relation inverse entre l'existence de l'autoanticorps et l'infiltration lymphocytaire des canalicules. On peut citer aussi, d'autre part, la fréquence des manifestations probables d'auto-immunisation (polyarthrite, dermatomyosite, etc . . .) dans les hypoimmunoglobulinémies et en particulier dans la maladie de Bruton. Ces faits suggèrent que l'existence d'auto-anticorps peut, au moins dans certains cas, protéger les organes cibles contre les conséquences de l'immunisation cellulaire.

L'auto-immunisation comme trouble de la régulation immunitaire

La terme de régulation immunitaire désigne ainsi les mécanismes mal connus qui orientent l'intensité et la qualité des réactions immunitaires en particulier l'importance relative des réactions avec anticorps et seulement cellulaire.

Le phénomène d'immuno-déviation, inhibition par les anticorps du développement de l'immunisation cellulaire, montre la réalité de cette régulation réciproque. Cependant, il peut être difficile de distinguer si les anticorps inhibent le développement de la réaction immunitaire cellulaire proprement dite ou seulement son expression, c'est-à-dire la réaction cutanée *in vitro* qui la met en évidence.

Hellstrom et Hellstrom ont, par exemple, démontré *in vitro* l'action inhibitrice des anticorps sur l'effet cytotoxique des lymphocytes spécifiques étudié par le développement des colonies de cellules du papillome du lapin. Cette démonstration peut être considérée comme un schéma expérimental traduisant l'explication «efférente» du phénomène de facilitation.

Ainsi, comme dans les réactions de greffe, les deux réactions immunitaires peuvent être nocives simultanément mais la réaction avec anticorps peut aussi protéger contre l'effet pathogène de la réaction cellulaire comme dans le phénomène de facilitation.

A l'inverse, il est possible que la réaction cellulaire ait un rôle protecteur sur l'effet pathogène des anticorps, en particulier dans la pathologie par complexes immuns. C'est ainsi que la thymectomie néonatale qui supprime la population de T-lymphocytes aggrave ou accélère la maladie des souris NZB ou la thyroïdite spontanée des poulets obèses. On a pu, dans ces cas, invoquer le rôle de T-lymphocytes «bloquants» analogue aux anticorps bloquants. Cependant, il nous paraît plus vraisemblable que la thymectomie joue un rôle comme dépresseur de l'immunité et permet une aggression prolongée par une infection virale responsable de l'autoimmunisation.

Déclenchement de l'auto-immunisation

Pour certains antigènes, l'autoimmunisation est attribué à une réaction naturelle, sans rupture de tolérance. C'est la théorie classique de l'antigène exclu. L'organisme réagit vis-à-vis de lui comme vis-à-vis d'un antigène étranger lorsqu'il passe dans la circulation générale ou est injecté expérimentalement. Cette théorie paraît rarement satisfaisante étant donné la diffusibilité probable de la plupart des antigènes, en particulier on sait que de faibles doses de thyroglobuline peuvent être mises en évidence dans la circulation dès la 25^e semaine de la vie foetale.

Il est plus vraisemblable que l'autoimmunisation est habituellement une rupture de tolérance. Encore faut-il préciser que des antigènes modifiés ne peuvent rompre véritablement la tolérance à des auto-antigènes; ils entraînent seulement l'apparition temporaire d'une réaction immunitaire vis-à-vis des déterminants distincts.

Ainsi si des processus pathologiques, ischémiques par exemple, modifient les structures et par conséquent l'antigénicité tissulaire, ils ne peuvent entraîner qu'une immunisation temporaire.

De même des agents exogènes modifiant les structures tissulaires ou possédant eux-mêmes des déterminants antigéniques croisés ne peuvent créer qu'une immunisation temporaire à moins qu'ils ne persistent au sein de l'organisme. C'est ainsi que l'on interprète, par exemple, la maladie cardiaque rhumatismale aiguë due à un antigène streptococcique.

Une immunisation plus prolongée, chronique ou subaiguë, coïncidant avec des symptômes cliniques prolongés évoque:

- soit l'autoentretien des lésions par un mécanisme immunitaire, c'est-à-dire la production d'antigènes croisés par la lésion immunitaire elle-même,
- soit la persistance d'une infection chronique, persistance de la bactérie ou du virus.

On explique ainsi combien la notion de «virus lent» a paru une explication satisfaisante aux phénomènes d'autoimmunisation durable. Les arguments sont cependant surtout expérimentaux: rôle d'un agent pathogène dans la maladie des souris NZB, particules d'aspect viral dans les cellules thyroïdiennes des poulets obèses développant une thyroïdite spontanée, phénomènes d'autoimmunisation et en particulier glomérulopathie de type lupique consécutive à l'infestation par le virus de la chorioméningite chez les souris rendues tolérantes à ce virus.

Auto-immunisation et déficit immunitaire

Le rôle d'un agent pathogène étranger est rendu vraisemblable par la coïncidence fréquente d'un déficit immunitaire et de l'autoimmunisation. C'est ainsi que la thymectomie néonatale expérimentale s'accompagne fréquemment de manifestations autoimmunes (néphropathies, anémies hémolytiques, etc...) qui sont prévenues par l'élevage des animaux en milieu germfree. De même, Fudenberg et Coll. ont montré que l'apparition de la glomérulopathie chez des souris irradiées et thymectomisées était retardée par des injections quotidiennes d'interféron.

Ces arguments semblent indiquer qu'il ne s'agit pas ici de l'absence de T-lymphocytes «bloquants» au sens où ce terme a été évoqué plus haut, mais d'un déficit de la défense antivirale.

Allant plus loin, Fudenberg suggère que des déficits spécifiques de la réactivité à certains antigènes, phénomènes dont la réalité a été bien établie chez la souris et le cobaye, pourrait expliquer le caractère apparemment génétique de nombreuses formes d'auto-immunisation.

Conclusions

L'étude immunologique des désordres auto-immunitaires s'est récemment enrichie des procédés d'étude de l'immunisation cellulaire, propriété des T-lymphocytes.

L'étude physiologique des T-lymphocytes montre l'importance d'effets qui peuvent être pathogènes et rend vraisemblable leur aggressivité dans l'auto-immunisation. Les auto-anticorps dont l'effet pathogène n'est pas discutable dans certains cas peuvent, ailleurs, avoir un effet protecteur contre le développement ou les conséquences de l'auto-immunisation cellulaire. L'apparition de symptômes d'auto-immunisation peut probablement être étudiée comme une anomalie de l'équilibre normal entre les deux réactions immunitaires. Les phénomènes durables d'auto-immunisation paraissent souvent la conséquence d'un déficit immunitaire qui peut porter électivement sur quelques antigènes et permettre la persistance d'un agent dont la présence n'est pas toujours pathogène par elle-même, mais qui conditionne l'auto-immunisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Bendixen et M. Soberg. A leucocyte migration technique for the in vitro detection of cellular hypersensitivity in man. *Dan. Med. Bulletin* (1969) **16**, 1.
2. P. Berthaux, J.M. Goust, R. Moulias, et A. Devillechabrolle. Etudes des anomalies antérieures dans 70 cas de myxoedème idiopathique. *Ann. Méd. Interne* (1972) **123**, 1063-1068.
3. E.A. Calder, D. Mc Leman, E.W. Barnes et W.J. Irvine. The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin. Exper. Immunology* (1972) **12**, 421-438.
4. P. Castaigne, P. Berthaux, P. Brunet, R. Moulias, J.M. Goust, et F. Delrieu. Polyradiculonévrite inflammatoire et immunité cellulaire. *Nouv. Presse Méd.* (1972) **1**, 2445-2449.
5. G. Delepierre, J. Duchateau, H. Collet, A. Govaerts et P.A. Bartenne. Lymphocyte transformation with thyroglobulin in thyroid diseases. *Clin. Exp. Immunology* (1972) **12**, 439-445.
6. R. Moulias, J.M. Goust, P. Reinert, A. Devillechabrolle, C.N. Muller-Berrat, G. Heneman et P. Godeau. Le test de migration des leucocytes en présence d'ADN au cours du lupus erythémateux disséminé. *Nouv. Presse Méd.* (1972) **1**, 1403-1407.

Laboratoire d'Immunologie
U.E.R. Pitié-Salpêtrière
91, boulevard de l'Hôpital
75 Paris, 13e

**donner de la vie
aux années**



En complément d'une thérapie médicamenteuse efficace: «On a constaté qu'il ne suffisait pas de soigner les maladies de la vieillesse avec des remèdes; il est nécessaire, chaque fois que la maladie le permet, de stimuler spirituellement et corporellement le patient.» (Prof. Dr. B. Steinmann, Bernedans «Donner de la vie aux années», Editions Sandoz, Bâle, 1972.)

HYDERGINE®, activateur du métabolisme cérébral en traitement de longue durée, agit efficacement sur les symptômes de l'ar-

térosclérose cérébrale au niveau des fonctions mentales, des activités journalières, des manifestations physiques, de l'attitude et de l'humeur.

Hydergine*: 1 comprimé ou 30 gouttes 3 fois par jour pendant 3 mois.

Composition: 1,5 mg dihydroergocornine, -ergocristine, -ergokryptine à parts égales, sous forme de méthanesulfonate. Indications: troubles circulatoires cérébraux. Contre-indications: aucune con-

nue. Effets secondaires: aucun connu. Présentation: comprimé 1,5 mg: 30 et 100; gouttes (30 gouttes = 1,5 mg): 15, 50 et 100 ml; tous les conditionnements sont admis par les caisses-maladie. Information complémentaire: voir mémento.

303 73/2

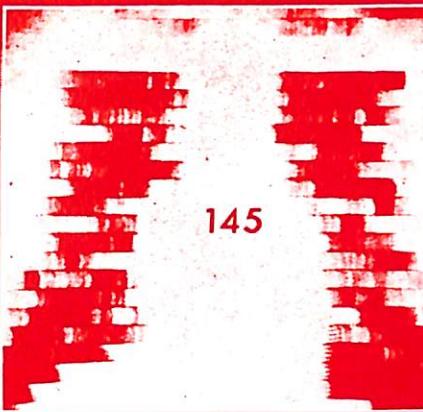
SANDOZ SA, Département pharmaceutique, Division Suisse, Holleistrasse 87, 4015 Bâle, 061 39 48 95

SANDOZ

PERITRATE DIMINUE LE TRAVAIL CARDIAQUE



AVANT PERITRATE



APRES PERITRATE
(60 mg) 140 minutes

« Les kymoradiogrammes chez 6 malades debout et chez 6 malades de contrôle ont montré une diminution moyenne de 5 mm du diamètre transverse sous Peritrate. Il n'y a pas de modification chez les malades de contrôle.

En moyenne, le débit cardiaque et la pression sanguine ont diminué ou sont restés inchangés alors que le rythme cardiaque augmentait légèrement.

« Ces modifications suggèrent un travail cardiaque diminué. »

1. Travis Winsor

“ Effects of nitrates on the peripheral circulation. ”

2. “ The study of the systemic, coronary and myocardial effect of nitrates. ” - G.G. Gencini, 1972.

Indications

Crises d'angor, troubles de la circulation coronarienne, manifestations douloureuses cardiaques et précordiales, troubles ischémiques et anoxiques.

Poseologie

Afin d'obtenir l'effet thérapeutique optimum dans chaque cas particulier, la posologie est de 3 ou 4 comprimés et ceci sans risque d'effets secondaires. Toutefois, la posologie d'entretien peut être ramenée dans certains cas de 3 à 2 comprimés par jour.



Composition

Comprimé à deux couches, l'une à action immédiate contenant 20 mg, l'autre libérant progressivement 60 mg de tétranitrate de pentaérythritol pour assurer une protection totale de 10 à 12 heures.

Précautions

Peritrate ne sera administré qu'avec précaution aux malades souffrant de glaucome.

Présentation

Flacons de 100 comprimés.
Remboursé par l'I.N.A.M.I. IN/043/7305/135



SUBSTANTIA S.A.
Avenue Wielemans-Ceuppens 45
1190 - BRUXELLES
Tél. : (02) 44.49.00
Associated with WARNER-LAMBERT Cy.

P
E
R
I
T
R
A
T
E

DEPRONAL

1 A 2 CAPSULES
MATIN ET SOIR
= 24 heures de soulagement

Le dextropropoxyphène a été choisi
par les médecins de la NASA
comme antalgique
accompagnant les cosmonautes
lors d'expéditions APOLLO.



Antalgique très puissant, DEPRONAL agit électivement dans l'arthrose et les désordres musculo-squelettiques. Associé aux anti-inflammatoires, son action décontracturante et analgésique intense permet de contrôler les poussées inflammatoires douloureuses des affections rhumatismales chroniques. Grâce à sa longue durée d'action, sa posologie est réduite à 1 à 2 capsules toutes les 12 heures. Sa parfaite tolérance et son manque absolu de contre-indications en font le traitement de choix à long terme.

Indications

Arthrites - arthroses - névralgies - myalgie - lombalgie.

Composition

Chlorhydrate de dextropropoxyphène
dosé à 150 mg par capsule.

Présentation

Flacon de 30 capsules.

Posologie

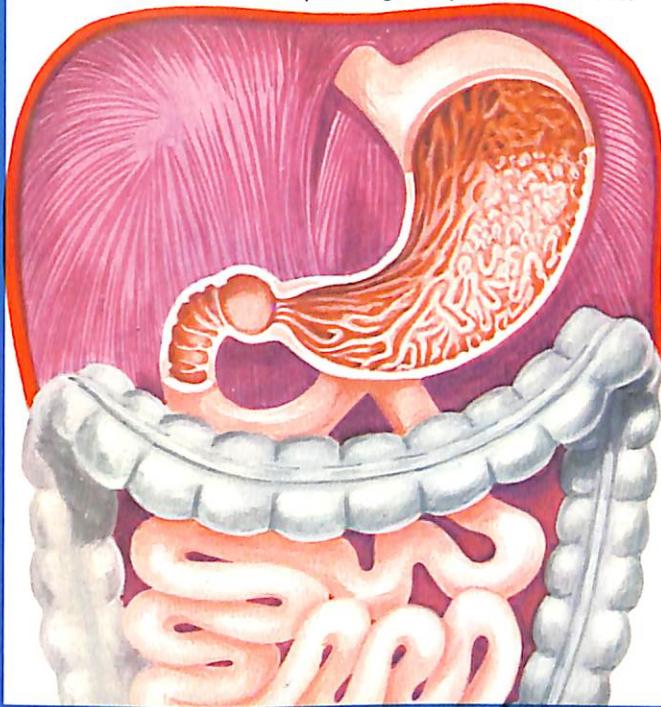
1 à 2 capsules le matin et le soir,
au coucher.
Avaler sans croquer.
A déconseiller aux enfants de moins
de 12 ans.



SUBSTANTIA S.A.
Avenue Wilemans-Ceuppens 45
1190 - BRUXELLES
Tél. : (02) 44.49.00
Associated with WARNER-LAMBERT Cy.

GELUSIL

Les anti-inflammatoires peuvent irriter la muqueuse gastrique et duodénale.



Gelusil a une action analgésique immédiate.

Gelusil couvre la muqueuse d'un double gel protecteur.

Gelusil neutralise l'hyperacidité en maintenant un pH physiologique.

Contrairement à la plupart des pansements gastriques, Gelusil n'a pas d'effet constipant.

Pour protéger vos patients contre l'action agressive des anti-inflammatoires, prescrivez **Gelusil** ou **Gelusil-Lact.***

Gelusil n'est pas radio-opacifiant

* et ne nécessite pas l'arrêt du traitement avant chaque examen radiographique de contrôle.

« Il convient de souligner l'action curative et préventive de Gelusil-Lact sur les accidents gastro-duodénaux d'origine médicamenteuse et plus particulièrement au cours de la corticothérapie.

La prescription systématique au cours de toute corticothérapie nous paraît indiquée ». M. CACHIN. Etude clinique d'une médication protectrice en pathologie gastro-duodénale. Semaine des Hôpitaux (Thérapeutique), 45, 10:985-986, déc. 1969.

Indications

Prévention des complications gastriques de la corticothérapie et des gastralgies secondaires aux médicaments mal tolérés - Gastralgies : brûlures, crampes épigastriques - Ulcères gastro-duodénaux - Gastrites, hyperchlorydries - Séquelles de gastrectomie - Prévention des gastralgies tardives de l'ulcère du bulbe - Hernie hiatale - Pyrosis de la grossesse.

Composition

GELUSIL : gel colloïdal d'hydroxyde d'aluminium, trisilicate de magnésium, phosphate de calcium tribasique.
GELUSIL-LACT : gel colloïdal d'hydroxyde d'aluminium, trisilicate de magnésium, poudre de lait dégraissé.

Présentation

GELUSIL - comprimés : boîtes de 50 ou 100.
GELUSIL-LACT - Comprimés : boîtes de 40 ou 100.
GELUSIL-LACT : poudre : flacons de 256 gr.



SUBSTANTIA S.A.
Avenue Wilemans-Ceuppens 45
1190 - BRUXELLES
Tél. : (02) 44.49.00
Associated with WARNER-LAMBERT Cy.

HEXTRIL COLLU-HEXTRIL

POUR LE TRAITEMENT
DES AFFECTIONS
BUCCO-PHARYNGEES.

Hextril est directement analgésique

L'hexétidine (principe actif de Hextril et Collu-Hextril) réduit de moitié le besoin de pastilles anesthésiques post-opératoires. (Résultats de l'expérimentation réalisée par P. Plath et E. Otten. « Etude de l'hexétidine dans les maladies aigües de la bouche et de la gorge et après amygdalectomie. » Thérapie Woche 19, 35, 1365/1969). *

Hextril est un adjuvant antibactérien local à action prolongée

132 prélevements de salive et autant de décomptes de bactéries ont permis de constater que : immédiatement après un bain de bouche à l'Hexétidine, il y a une diminution de 94 % des bactéries, qui se prolonge malgré les déglutitions.

Après 10 heures, cette diminution est encore de 28 %. (Résultats de l'expérimentation réalisée par Howard E. Lind et Coll. Brooks Hospital. Brooklyn Mass. - U.S.A.) *

Hextril est antifongique

Le pouvoir fongicide de l'hexétidine a été démontré dans une étude portant sur 47 souches de candida albicans. Leur croissance fut inhibée lorsqu'ils furent mis en contact pendant une minute avec une solution 0,0025 % d'hexétidine.

(Studies on bacterial action of hexétidine » by S. Nakao and Coll. Osaka, Shika Igaku, nr. 23 (5), 25th oct. 1960.) *

Hextril permet une cicatrisation deux fois plus rapide

L'hexétidine accélère la cicatrisation au point qu'au 7^e jour, celle-ci est fréquemment comparable sur le point clinique à celle observée au 14^e jour chez les patients utilisant un bain de-bouche salé.

(M. Simring, DDS et Coll. Brooklyn Jewish Hospital - U.S.A. « Deodorization and Healing : Hexétidine in Periodontal Surgery. » Orol Surg. 16 : 1432-42 Dec. 1963.) *

* Textes in extenso envoyés sur demande.

Indications

Angines, pharyngites, glossites - Aphtes et stomatites, gingivites Mycoses, pyorrhées, périodontites - Soins pré- et post-opératoires en oto-rhino-laryngologie ou en stomatologie - Mauvaise haleine.

Composition

HEXTRIL : 1-3 bis (beta-éthylhexyl) - 5 - méthyl - 5 amino hexahydropyrimidine (hexétidine) 0,100 g - excipient hydro-alcoolique aromatisé et coloré pour 100 g.

COLLU-HEXTRIL : 1-3 bis (beta-éthylhexyl) - 5 méthyl - 5 amino hexahydropyrimidine (hexétidine) - solution aromatisée hydro-alcoolique à 2 %.

Présentation

HEXTRIL : flacons de 200 ml.
COLLU-HEXTRIL : flacons nébuliseurs pressurisés de 40 ml.

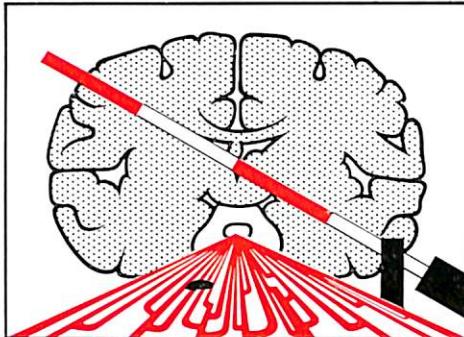


SUBSTANTIA S.A.
Avenue Wielemans-Ceuppens 45
1190 - BRUXELLES
Tél. : (02) 44.49.00
Associated with WARNER-LAMBERT Cy.

Cosaldon® retard

1 à 2 dragées par jour

réactivation
énergétique cérébrale



restauration de l'activité cellulaire cérébrale

restauration fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique

restauration d'une circulation cérébrale adaptée

	troubles de l'irrigation et du trophisme cérébral	troubles de la circulation oculaire
TRAITEMENT INITIAL		
matin	()	()
midi		()
soir	()	()
TRAITEMENT D'ENTRETIEN		
matin	()	()
midi		
soir		()

céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles

- diminution de la mémorisation
- diminution de l'observation
- diminution du pouvoir de concentration
- fatigabilité précoce
- sommeil perturbé, perte de l'énergie
- irritabilité, isolement etc...

présentations : flacons de 50 dragées, 200 dragées (cliniques)



Albert-Pharma s.a.

rue Saint Bernard 20-26, 1060 Bruxelles tél. 02/37.12.70 (20 l.)

H213 Cl.



Disménol

en alliant l'action spasmolytique puissante de l'acide p-sulfaminobenzoïque à l'action analgésique de la diméthylaminophénazone, constitue le médicament de choix dans le traitement symptomatique de la dysménorrhée.

AGPHARM AG LUZERN PROPHAC S.A.R.L Luxembourg

Immunological Aspects of the Pathogenesis of Virus Disease

C.E.G. Smith * (London)

The importance of allergic reactions in microbial pathogenicity is by no means a new idea, although its generality is often not appreciated. As early as 1920, von Pirquet considered that many of the overt manifestations of acute infectious disease — length of incubation period, fever, exanthemata and other constitutional symptoms — were due to rising antibody production or allergy, the altered state of specific reactivity (Wagner [53]). Today there is an increased understanding of the allergic reactions and the ways in which they cause tissue damage are well known so that their involvement can be recognised both pathologically and clinically. Experimental evidence comes from observations on the different responses to infection in normal animals, in previously allergised animals, in specifically tolerant animals or in non-specifically immuno-suppressed animals. It must be remembered that although any infecting organism liberates *in vivo* several, and often many, antigenic substances, probably only a few of these act as immunogens in the strict sense of the word. The tissue-damaging antiphylactic reactions may well be caused by allergic reactivity against antigens (non-immunogens) which are without significance as regards immunity, e.g. non-structural viral proteins.

At least some virus infections in animals can persist for a prolonged period without evident disease (a carrier state) provided that allergic responses to the virus antigens are absent or minimal. Disease is caused by destruction or dysfunction of cells due to various combinations of (a) Direct lysis by virus multiplying in them. (b) Allergic lysis by antibody or allergised cells reacting with virus antigens expressed on the surface of infected cells (e.g. myxoviruses, arboviruses: «budding viruses»). Cell-mediated cytotoxicity is associated with the release of the mediators of delayed hypersensitivity and with mononuclear infiltration (e.g. allergic encephalomyelitis. (c) Effects of allergic reactions (e.g. oedema) on cell nutrition and respiration. (d) Allergic reactions involving virus-determined antigens including non-structural proteins such as enzymes. Allergic reactions which cause increased vascular permeability permit the diffusion of antibody and the local formation of immune complexes in tissue and hence further inflammatory changes and effects: severe inflammatory changes (Arthus-type reactions) may occur when viral antigens are shed into an environment containing appropriate antibodies. Prolonged viraemia or antigenaemia is likely to lead to immune complex disease.

As antibody responses develop, localisation and deposition of the complexes is probably determined by one or more types of allergic reaction in the vasculature, especially where the virus multiplies in vascular endothelium. Failure to clear immune complexes from the circulation may be due to failure of cell-mediated lytic activity against the infected cells producing antigen and/or to the production of low rather than high-affinity antibody (Soothill and Steward [49]). Complement activation by antigen-antibody reactions normally

* C.B., M.D., F.R.C.P., F.R.C.Path., Dean, The London School of Hygiene and Tropical Medicine.

has only local effects; in some circumstances, however, the activation is too intense for the homeostatic mechanisms and may lead (a) to activation of Platelet Factor 3 and disseminated intravascular coagulation or (b) to the production of anaphylatoxins from C3 and C5 which can cause shock and oedema. This tends to occur when there is substantial release (perhaps by allergic cytolysis) of viral antigens in people who have or are developing high antibody titres (c.f. dengue shock syndrome or haemorrhagic fever).

These events are complex and the outcome of a particular infection in any tissue, as well as in the whole animal, depends very much on the quantitative and temporal relationships between the rates of virus multiplication, of production and release of virus-determined antigens and of the various allergic responses to them. In the following illustrative examples, the precise nature of the events cannot yet be taken as proved, mainly because of the technical difficulties posed by their complexities.

Lymphocytic choriomeningitis (LCM) provides the best worked example of a virus infection in which disease depends on immunocompetence of the host to the virus antigens and on its genetics. An adult mouse infected intracerebrally with LCM has convulsions and dies within 6-8 days; the central nervous system (CNS) shows mononuclear infiltration and much virus antigen in the meninges, ependyma and choroid plexus (Cole et al., 1971 [12]). In contrast, a large proportion of mice infected shortly after birth become life-long carriers with high virus titres in blood, brain and other tissues but without visible disease; low antibody levels develop, circulating immune complexes are formed and persist to cause glomerulonephritis after several months (Oldstone and Dixon [39]); virus antigen is detectable in the meninges and widespread in the brain substance, but there is little evidence of CNS disease (Cole et al. [12]). These authors induced a chronic carrier state in adult mice by intracerebral infection followed by a single dose of cyclophosphamide three days later; administration, up to 330 days later, of spleen cells from immunised syngeneic mice precipitated acute CNS disease similar to that in adult mice intracerebrally infected. Passive administration of antibody failed to do so and neither antibody nor allergised spleen cells induced CNS disease in neonatally-infected carrier mice. The encephalomyelitis thus appears to depend on the presence of allergised lymphocytes; the rate and incidence of immune-complex disease probably depends on genetic factors governing the amount of virus multiplication and the amount and affinity of antibody produced; macrophage competence and the sharing of antigens between the virus and the host may also play roles (c.f. hepatitis).

Serum (Type B) hepatitis is much less understood, mainly because the virus cannot yet be isolated, but may have several features of pathogenesis in common with LCM. It occurs as an inapparent «carrier state», or as acute, subacute or chronic disease, characterised by hepatitis-B antigen (HBA or Australia antigen) in the patient's serum at some stage. The virus may possibly be rhinovirus-like with an outer coat of HBA (Dane et al. [16], Almeida et al. [4]). The carrier state can persist for up to 20 years (Zuckerman and Taylor, 1969) without hepatitis at any stage. Serum HBA concentrations tend to be inversely correlated with the severity of the liver disease (Dudley et al. [18]), and there may be more HBA in the apparently normal livers of carriers than in chronic hepatitis and cirrhosis, in which HBA was also detected in Kupffer cells (Hadziyannis et al. [30]). They suggested that in carriers, virus multiplies in the liver cells so that HBA but little mature virus is produced with little disturbance of cell morphology or metabolism; in liver disease however, assembly and maturation of the virus results in cell death.

Dudley et al. [19] have discussed the incrimination of cell-mediated allergic reactions in the pathogenesis of the hepatitis. In renal dialysis clinics, patients tend to have depressed cell-mediated reactions and generally have mild, asymptomatic or anicteric hepatitis followed by persistent antigenaemia; whereas the staff, immunologically normal, usually

have acute hepatitis with rapid blood clearance of HBA. HBA also persists in other conditions with impaired cell-mediated responses, e.g. lepromatous leprosy, some leukemias and lymphomas. Yeung Laiwah [54] has reported transformation of lymphocytes from patients known to have had type B hepatitis by serum containing a high concentration of HBA, but not of lymphocytes from one patient with persistent antigenaemia. Giustino et al. [28] studied phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation in 38 patients with HBA: transformation rates were significantly higher in patients who had had prolonged acute hepatitis and had subsequently cleared HBA from their circulations, than in other types of hepatitis or in carriers. Plasma from all patients with circulating HBA enhanced lymphocyte transformation by phytohaemagglutinin.

Thus, cell-mediated responses may be important both in the pathogenesis of hepatitis and in terminating HBA production; their integrity may determine whether the infection is self-limited or persists with varying degrees of liver damage. If a serum hepatitis virus antigen is expressed on the surface of infected hepatocytes then cell-mediated cytolysis may cause varying degrees of liver damage, depending on the relative rates of the spread of infection in the liver and of the production of specifically allergised lymphocytes. In the absence of a sufficient cell-mediated response, the infection would persist with negligible damage, while, presumably, a rapid and efficient response would terminate infection at an early stage.

When antibody appears (perhaps only with active disease) either the circulating antigen is cleared or immune complex disease may develop, probably depending on the relative rates of production of HBA and antibody, and also on the qualities of the antibody, especially its affinity (Soothill and Steward [49]). Circulating HBA-antibody complexes were demonstrated electron microscopically by Almeida and Waterson [2] and by Almeida et al. [2], who suggested that they might cause the liver damage. Prince and Trepo [44], however, studied 58 chronic carriers and could find no correlation between the presence of immune complexes and either chronic active hepatitis or the degree of liver damage. However, HBA immune-complex disease probably accounts for associated serum-sickness-like symptoms (Alpert et al. [5]), polyarteritis with deposition of HBA, IgM and C3 in vessel walls (Gocke et al. [29]); Prince and Trepo [44] and glomerulonephritis (Conrad et al. [14]). Onion et al. [40] described cases in which arthritis preceded the onset of hepatitis and subsided as antibody appeared, as circulating HBA disappeared and as jaundice and other signs of hepatitis developed. Kater et al. [34] consistently found immune complexes in liver biopsies from patients with serum hepatitis. However Prince and Trepo [44] pointed out that the polymorphonuclear response characteristic of reactions involving immune complexes is not notable in either acute or chronic hepatitis, and that both have been recorded in patients with agammaglobulinaemia (Gatti and Good [26]). The only likely role of antibody in the liver damage is in antibody-mediated lysis of infected cells.

In chronic active hepatitis auto-allergy probably also plays a role: virus infection of liver cells may reveal or alter cell components so that they become antigenic. The presence of antinuclear factor is significantly correlated with that of HBA and its presence seems to indicate persistent disease or a relapse (Farrow et al. [20]). Holborow [31] suggests that smooth-muscle antibody arises in hepatitis because liver (and other) cells contain an antigen resembling smooth-muscle actomyosin. Smooth-muscle antibody is also generated in hepatitis due to infectious mononucleosis and possibly in yellow fever: it may thus characterise liver infections with «budding viruses» of which hepatitis-B may be one. The cellular antigen involved may participate in antibody- or cell-mediated allergic cytolysis.

Blumberg et al. [6] suggest that in some populations, susceptibility to chronic serum hepatitis virus infections is inherited as a simple autosomal recessive trait, and Vermylen

et al. [52] report that two histocompatibility (HLA) antigens have been detected on HBA and that the chronic carrier state is commonest in persons carrying these antigens.

Dengue shock syndrome or haemorrhagic fever, an epidemic disease of children in South and South-east Asia, (see Symposium Bull. World. Hlth. Org., 1966) is thought to be due to a second infection with a dengue virus, six months to five years after a first infection with an antigenically related virus (Fischer and Halstead [23]). A febrile illness is followed in 2-4 days by hypotensive shock and sometimes haemorrhages including melena, haematemesis etc. There is a very rapid antibody response in the early stages of the disease and a sharp fall in circulating complement at the onset of shock. The shock is probably attributable to a massive release of virus antigens in the presence of rapidly increasing antibodies to them — massive antibody-mediated cytolysis may be the first event as dengue viruses are «budding» viruses. Both shock and haemorrhage are probably due to massive complement activation (as discussed above) and to anaphylatoxin production or to acute disseminated intravascular coagulation respectively.

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the commonest and most important causes of acute respiratory disease in young children and many infants acquire a high level of passive antibody to it from their mothers. The disease is most severe during the first two months of life and Chanock et al. [11] suggested that the severe pneumonitis is a widespread Arthus-type reaction in the lung between large amounts of virus and viral antigens and maternally-derived antibody. Antigen release may be accelerated by antibody-mediated cytolysis of infected cells. That antibody generated by immunisation can cause similar lesions is suggested by the more severe disease which followed natural infection in children previously given a poorly immunogenic RSV vaccine than in unvaccinated controls (Parrot et al. [42]). This is an important warning about vaccines which cause antibody production but not immunity. Gardner et al. [25] point out that while virus is abundant in the lung tissue in RSV pneumonitis, it is scanty in the bronchial lesions where IgG deposits and virus were similarly distributed; they suggest that the bronchiolitis is an anaphylactic reaction to a second infection with RSV and the frequency of RSV infections in infancy certainly makes repeat infections probable. Neligan et al. [36] observed that the disease was mild in an outbreak among the newborn and suggested that severe disease was due to a second infection rather than to reactions involving maternally-derived antibody. Ross et al. [47] reported that children under six months had relatively slow antibody responses to RSV infection and suggested that the severe disease was due to lack of protection from maternal antibody and to immunological immaturity. Whether all or only some of these immunopathogenic mechanisms are involved still requires elucidation.

In measles the rash is probably a generalised cell-mediated allergic reaction and immunity to the disease also depends on cell-mediated responses. The disease follows a normal course in agammaglobulinaemia but, where the thymus-dependent system is eliminated (e.g. in cortisone-treated acute leukaemia) it presents as a fatal giant-cell pneumonia without rash (Burnet, 1968 [10]). Giant-cells arise because measles infection modifies the cell surface so that it can fuse with another cell and the infection can spread intracellularly. Possibly giant-cell pneumonia occurs when cell-mediated cytolytic reactions fail to arrest continued intracellular spread of virus multiplication. Infected lymphocytes circulate and initiate new foci especially in lymph nodes; Burnet suggests that it is not until allergised T-lymphocytes lyse such cells that sufficient amounts of antigen are released to activate B-lymphocytes to produce antibody. The acute phase of measles is associated with a general loss of delayed skin reaction. Abnormally severe and clinically abnormal measles occurred in children naturally infected after vaccination with inactivated measles vaccine, (Fulginiti et al. [24]; Scott and Bonnano [48]), an Arthus-like situation similar to that described above with respiratory syncytial virus.

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) appears to be (see Symposium: Neurology [37]) a rare complication of measles, occurring up to 17 years after the initial disease. The mean age of onset is 7.2 years and over half have had measles under 2 years of age (Brody et al. [8]). There is a slow, probably intercellular, spread of infection in neuronal and glial cells in the face of abundance of antibody and antibody-producing cells (Connolly et al. [13]; Gerson and Haslam [27]), although the process of multiplication of the virus from the brain in SSPE is different from that of wild or vaccine strains of measles virus (Oyanagi et al. [41]; Ter Meulen et al. [50]). Failure of the host to arrest this infection may be due to lack of specific cell-mediated responses though the normality of the preceding measles attacks suggest that reactivity was normal at that time. Burnet [10] has suggested that this specific immunological defect could be accounted for by a persistent measles infection of the thymus dating from the initial disease: indeed such a persistent measles infection has recently been detected in biopsied lymph nodes from cases of SSPE (Horta-Barbosa et al. [33]). The lymphocyte response depressive factor described by Field and Caspary [22] could also play a role. The demonstration of circulating immune complexes (Dayan and Stokes [17]; Phillips [43]) has led to suggestions that a genetically determined change in the allergic responsiveness of the host — perhaps linked to histocompatibility genes (McDevitt and Bodmer [35]; Bodmer [7]) — may account for the disease (c.f. the hepatitis-B carrier state). The precise mechanisms responsible for SSPE and similar CNS diseases remain in considerable doubt and progress may depend on the development of more reproducible animal models to elucidate the present conflicting reports. Multiple sclerosis may also turn out to be a chronic virus infection of the SSPE type (Ter Meulen et al. [51]; Field et al. [21]). These prolonged CNS infections, particularly with budding viruses which incorporate host lipoproteins into their outer coats, may become overlaid by auto-allergic processes (Allison et al. [1]). Chronic destruction alone of a particular tissue may yield altered host antigens capable of generating auto-allergic responses, but in addition chronic virus infections may cause antigenic changes in cells which may render them antigenic to their hosts (Holtermann and Majde [32]; Bryere and Williams [9]; Robertson and Black [46]).

Infections in utero. Allergic phenomena also play a role in the pathogenesis of *in utero* virus infections, at least in experimental animals, and may do so in man. In experiments in mice, and sheep, Richards and Cordy [45] showed that the type of foetal disease depended on the stage of pregnancy at which live blue-tongue virus vaccine was given: when vaccine was given at various stages of gestation, a change from destructive to inflammatory encephalitis in the foetus was seen between the 10th and 13th weeks, corresponding to the development of cell-mediated competence as indicated by homograft rejection about the 11th week. A similar correlation was found in mice.

Conclusions

These examples demonstrate beyond doubt the importance of allergic factors in virus diseases and, although the precise mechanisms remain in doubt, they can be expected to be elucidated before very long especially where satisfactory laboratory animal models can be found. The outcome clearly depends on genetically determined characteristics of both the host and the virus and on the relative rates of viral replication and of the allergic responses to it.

REFERENCES

1. Allison, A.C., Denham, A.M., and Barnes, R.D.: (1971) Cooperating and controlling functions of thymus-derived lymphocytes in relation to autoimmunity. *Lancet* 2, 135.
2. Almeida, J.D., and Waterson, A.P.: (1969) Immune complexes in hepatitis. *Lancet* 2, 983.
3. Almeida, J.D., Zuckerman, A.J., Taylor, P.E., and Waterson, A.P.: (1969) *Microbios*, 1, no 2.117.
4. Almeida, J.D., Rubenstein D. and Stott, E.J.: (1971) New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet* 2, 1225.
5. Alpert, E., Isselbacher, R.J., and Schur, P.H.: (1971) The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. Complement-component studies. *New Eng. J. Med.*, 285, 185.
6. Blumberg, B.S., Sutnick A.I., and London, W.T. (1970) Australia antigen as a Hepatitis Virus. Variation in Host Response. *Amer. J. Med.* 48, 1.
7. Bodmer, W.F.: (1972) Evolutionary significance of the HL-A system. *Nature* 237, 139.
8. Brody, J.A., Detels, R., and Sever, J.L.: (1972) Measles-antibody titres in sibship of patients with subacute sclerosing panencephalitis and controls. *Lancet* 1, 177.
9. Bryere, E.J., and Williams, L.B.: (1964) Antigens associated with a Tumor Virus: Rejection of isogenic skin grafts from Leukemic mice. *Science* 146, 1055.
10. Burnet, F.M.: Measles as an index of immunological functions. *Lancet* 2, 610.
11. Chanock, R.M., Smith, C.B., Friedewald, W.T., Parrott, R.H., Forsyth, B.R., Coats, H.V., Kapikian, A.Z. and Charpue, M.A.: (1967) In: *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man*, Pan American Health Org. Scientific Publ. No. 147, Washington, p 53.
12. Cole, G.A., Gilden, D.H., Monham, A.A. and Nathanson, N.: (1971) Lymphocytic chloromeningitis virus pathogenesis of acute central nervous system disease. *Fed. Proc.* 30, 1831.
13. Connolly, J.H., Allen, I.V., Hurwitz, L.J. and Muller, J.H.D.: (1967) Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1, 542.
14. Conrad, M.E., Schwartz, R.D. and Yound, M.A.: (1964) Infectious hepatitis: a generalized disease. A study of renal, gastrointestinal and hematologic abnormalities. *Amer. J. Med.* 37, 789.
15. Combes, B., Stastny, P., Storey, J., Eigenbrodt, E.H., Barrera, A., Hull, A.R., and Carter, N.W.: (1971) Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 2, 234.
16. Dane, D.S., Cameron, C.H., and Briggs, M.: (1970) Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. *Lancet* 1, 695.
17. Dayan, A.D., and Stokes, M.T.: (1972) Immune complexes and visceral deposits of measles antigens in subacute sclerosing panencephalitis. *Brit. med. J.* 2, 374.
18. Dudley, F.J., Fox, R.A. and Sherlock, S.: (1971) Relationship of hepatitis-associated antigen (HAA) to acute and chronic liver injury. *Lancet* 2, 1.
19. Dudley, F.J., Fox, R.A. and Sherlock, S.: (1972) Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. *Lancet* 1, 723.
20. Farrow, L.J., Holborrow, E.S., Johnson, G.D., Lamb, S.G., Stewart, J.S., Taylor, P.E., and Zuckerman, A.J.: (1970) Autoantibodies and the hepatitis-associated antigen in acute infective hepatitis. *Brit. med. J.* 2, 693.
21. Field, E.J., Bell, T.M. and Carnegie, R.P.: (1972) Editors of *Multiple Sclerosis Progress in Research* — Amsterdam/London.
22. Field, E.J. and Caspary, E.A.: (1971) Lymphocyte response depressive factor in multiple sclerosis. *Brit. med. J.* 4, 529.
23. Fischer, D.B. and Halstad, S.B.: (1970) Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. V. Examination of age specific sequential infection rates using a mathematical model. *Yale J. Biol. Med.* 42, 329.
24. Fulginiti, W.C., Eller, J.J., Downie, A.W. and Kempe, C.H.: (1967) Altered reactivity to measles virus. A typical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *J.A.M.A.* 202, 1075.



REVITALOSE

VITAMINE C 1000

athogenesis in death from
ed. Clin. N. Amer., 54, 281.
es in SSPE. New Eng. J.

hocyte function in patients
ian, C.: (1970) Associations
ytoplasmic localisation of

R. Soc. Med. 65, 481.
e chronically infected with
ature (London) 223, 624.
(1971) Subacute sclerosing
biopsies. Science 173, 840.
n viral hepatitis. Lancet 1,

mune responsiveness and
ry syncytial virus infection
anencephalitis». 18, 1234.
associated with persistent
production to disease in

associated with persistent
nphocytic choriomeningitis
exp. Med. 131, 1.
s associated with Australia

on of subacute sclerosing
ol. 7, 176.
, J.F.L., Jensen, K.E. and
an. Pan. American Health

in inflammatory myopathy.

H Antigen in Pathogenesis
ogic responses of nervous
V40-virus cells. Proc. Soc.
respiratory syncytial virus
-virus vaccine in children
ance of the heterogeneity
cephalitis. A review. Curr.

REVITALOSE C 1000

REVITALOSE C 1000, le médicament dynamogène par excellence.

PRESENTATION

Boîte de 6 ampoules jumelées de 5 + 5 ml.
Coffret de 14 ampoules jumelées de 5 + 5 ml.

POSOLOGIE

1 à 2 ampoules jumelées par jour dans un peu d'eau, de préférence le matin pendant 12 jours.

INDICATIONS

Convalescences, asthénies, sénescence, adjuvant de la corticothérapie.

FORMULE

Ampoule I :	Extrait de cortico-surrénaale	1,33 g.
	Extrait de glande orbitique	3,00 g.
	Substance grise	3,00 g.
Ampoule II : Vitamine C		1,000 mg.

SBTE, rue du Progrès 1 - Nivelles.

1. Allison, A.C., Derived lymphocytes in the peripheral blood of patients with hepatitis. *Transplantation* 1967; 5: 101-105.
2. Almeida, J.D., and Almeida, J.D., Zinc and copper in the sera of patients with acute hepatitis. *Transplantation* 1967; 5: 101-105.
3. Almeida, J.D., Zinc and copper in the sera of patients with acute hepatitis. *Transplantation* 1967; 5: 101-105.
4. Almeida, J.D., Zinc and copper in the sera of patients with acute hepatitis. *Transplantation* 1967; 5: 101-105.
5. Alpert, E., Isselbacher, K.J., and Katz, S., Hepatitis. *Complex diseases*. New York, Academic Press, 1973, p. 101-105.
6. Blumberg, B.S., Alter, H.I., and迈耶, M., The discovery of hepatitis B antigen in the saliva of carriers. *Lancet* 1970; ii: 551-552.
7. Bodmer, W.F.: (1970) Autoantibodies in Host Response to Antigen. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
8. Brody, J.A., Detection of antibodies to hepatitis B surface antigen in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
9. Bryere, E.J., and Lutz, R., Skin grafts from patients with hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
10. Burnet, F.M.: Medical virology. London, Academic Press, 1970.
11. Chanock, R.M., Shattock, D.J., and Charpue, M., The hepatitis virus. *Advances in Health and Medical Sciences*. London, Academic Press, 1970.
12. Cole, G.A., Glider, J., and Glider, J., The pathogenesis of hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
13. Connolly, J.H., and Lutz, R., Autoantibodies in subacute sclerosing panencephalitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
14. Conrad, M.E., Sacks, J., and Schreiber, R., A study of renal, hepatic, and intestinal changes in the rat after hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
15. Combes, B., Staubach, P., and Glomerulonephritis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
16. Dane, D.S., Cameron, C., and Horwitz, J., Australia-antigen in the human hepatitis virus. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
17. Dayan, A.D., and Lutz, R., Autoantibodies in subacute sclerosing panencephalitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
18. Dudley, F.J., Fowlis, D.J., and Lutz, R., Autoantibodies in acute and chronic hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
19. Dudley, F.J., Fowlis, D.J., and Lutz, R., Autoantibodies in acute and chronic hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
20. Farrow, L.J., Holman, R.T., and A.J.: (1970) Autoantibodies in hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
21. Field, E.J., Bell, J., and Lutz, R., Autoantibodies in hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
22. Field, E.J. and Lutz, R., Autoantibodies in hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
23. Fischer, D.B., and Lutz, R., Autoantibodies in hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.
24. Fulginiti, W.C., and Lutz, R., Autoantibodies in hepatitis. *Transplantation* 1970; 10: 101-105.

25. Gardener, P.S., McQuillin, J. and Court, S.D.M. (1970) Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection. *Brit. med. J.* 1, 327.
26. Gatti, R.A. and Good, R.A.: (1970) The immunological deficiency diseases. *Med. Clin. N. Amer.*, 54, 281.
27. Gerson, K.L. and Haslam, R.H.A.: (1971) Subtle immunologic abnormalities in SSPE. *New Eng. J. Med.* 285, 78.
28. Giustino, V., Dudley, F.J. and Sherlock, S.: (1972) Thymus-dependent lymphocyte function in patients with Hepatitis-associated antigen. *Lancet* 2, 850.
29. Gocke, D.H., Hsu, K., Morgan, C.L, Bombardieri, S., Lockshin, M. and Christian, C.: (1970) Associations between Polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 2, 1150.
30. Hadziyannis, St., Mousouros, A., Vissoulis, Ch. and Afroudakis, A.: Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver. *Lancet* 1, 976.
31. Holborow, E.J.: (1972) Selection of Clinical Immunology and Allergy. *Proc. R. Soc. Med.* 65, 481.
32. Holtermann, O.A. and Madje, J.A.: (1969) Rejection of skin grafts from mice chronically infected with Lymphocytic choriomeningitis virus by non-infected syngeneic recipients. *Nature (London)* 223, 624.
33. Horta-Barbosa, L., Hamilton, R., Witting, B., Fucillo, D. and Sever, J.L.: (1971) Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of suppressed measles virus from lymph node biopsies. *Science* 173, 840.
34. Kater, L., Borst-Ellers, E. and van Gorp, L.H.N.: (1972) Immune complexes in viral hepatitis. *Lancet* 1, 447.
35. McDevitt, H.O. and Bodmer, W.F.: (1972) Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to disease. *Amer. J. Med.* 52, 1.
36. Neilligan, G.A., Steiner, H., Gardner, P.S. and McQuillin, J.: (1970) Respiratory syncytial virus infection of the newborn. *Brit. med. J.* 3, 146.
37. Neurology (1968) Symposium on: «Measles virus and subacute sclerosing panencephalitis». 18, 1234.
38. Oldstone, M.B.A. and Dixon, F.J.: (1970) Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. 1. Relationship of antibody production to disease in neo-natally infected mice. *J. exp. Med.* 129, 483.
39. Oldstone, M.B.A. and Dixon, F.J.: (1970) Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. 12. Relationship of the anti-lymphocytic choriomeningitis immune response to tissue injury in chronic choriomeningitis disease. *J. exp. Med.* 131, 1.
40. Onion, D.K., Crupacker, C.S. and Gilliland, B.C.: (1971) Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen. *Ann. intern. Med.* 75, 29.
41. Oyanagi, S., Ter Meulen, V., Katz, M. and Koprowski, H.: (1971) Comparison of subacute sclerosing panencephalitis and measles viruses; an electron microscope study. *J. Virol.* 7, 176.
42. Parrott, R.H., Kim, H.W., Arrobo, J., Canchola, J.G., Brandt, C.D., DeMelo, J.F.L., Jensen, K.E. and Chanock, R.M.: (1967) in: Vaccines against Viral Rickettsial Disease of Man. Pan. American Health Org. Sci. Publ. No 147, Washington p. 35.
43. Phillips, P.E.: (1972) Vascular deposits of Immunoglobulin and complement in inflammatory myopathy. *New Eng. J. Med.* 286, 333.
44. Prince, A.M. and Trepo, C.: (1971) Role of immune complexes involving SH Antigen in Pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. *Lancet* 1, 1309.
45. Richards, W.P.C. and Cordy, D.R.: (1967) Blue tongue virus infection: pathologic responses of nervous system in sheep and mice. *Science* 156, 530.
46. Robertson, H.T. and Blick, P.H.: (1969) Changes in surface antigens of SV40-virus cells. *Proc. Soc. exp. Biol.*, NY 130, 363.
47. Ross, C.A.C., Pinkerton, I.W. and Assaad, F.A.: (1971) Pathogenesis of respiratory syncytial virus diseases in infancy. *Arch. Dis. Child* 46, 702.
48. Scott, T.F., McN F. and Bonanno, D.E.: (1967) Reactions to live-measles-virus vaccine in children previously inoculated with killed-virus vaccine. *New Eng. J. Med.* 277, 248.
49. Soothill, J.F. and Steward, M.W.: (1971) The immunopathological significance of the heterogeneity of antibody affinity. *Clin. exp. Med.* 9, 193.
50. TerMeulen, V., Katz, M. and Muller, D.: (1972a) Subacute sclerosing panencephalitis. A review. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 57, 1.

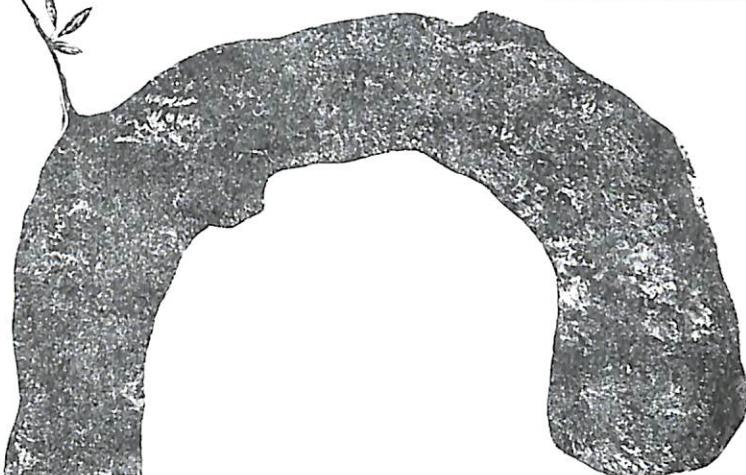
51. TerMeulen, V., Koprowski, H., Iwasaki, Y., Kacknell, Y.M. and Muller, D.: (1972b) Fusion of cultured multiple sclerosis brain cells with indicator cells: presence of nucleocapsids and virions and isolation of parainfluenza type virus. *Lancet* **2**, 1.
52. Vermylen, C., Goethals, Th. and Van de Putte, I.: (1972) Healthy carrier state and Australia antigen liver disease. *Lancet* **1**, 1119.
53. Wagner, R.: (1968) Clemens von Pirquet. His life and work. The Johns Hopkins Press, Baltimore, Maryland v. Pirquet, C. (1906) Allergie. *Münch. med. Wochenschr.* **30**, 1457.
54. Young Laiwah, A.A.: (1971) Lymphocyte transformation by Australia antigen. *Lancet* **2**, 470.
55. Zuckerman, A.J. and Taylor, P.E.: (1969) Persistence of the serum hepatitis (SH-Australia) antigen for many years. *Nature* **223**, 81.

London School of Hygiene and Tropical Medicine
Keppel Street
London, W.C. 1E 7HT



Urbason® retard 8 mg

6- α -méthylprednisolone



Urbason® Dépôt 60 mg

6- α -méthylprednisolone



**HOECHST
PHARMA**

Hoechst Belgium s.a.
chaussée de Charleroi 111-113
1060 Bruxelles tél. 02/37.12.70

iCl.

Sedierung ohne Probleme mit den pflanzlichen **Nervobaldon®** Dragées

Indikationen: nervöse Störungen, Übererregbarkeit, Unruhe- und Spannungszustände
Gegenindikation: Glaukom, Dosierung: 2 × 2 Dragées am Tage + 3 Dragées abends, Packung: OP 50 Dragées
Zusammensetzung: Valeriana D2 35 mg, Viscum alb. D2 25 mg,
Lupulus D2 25 mg, China D2 25 mg, Scopolamin. hydrobrom. D4 140 mg



INTEGRAL S.A., 25, rue d'Epernay, Luxembourg

Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

T.E.W. Feltkamp * (Amsterdam)

Although the etiology of systemic lupus erythematosus is unknown, which is the reason why the disease has been placed among the idiopathic autoimmune diseases, some suggestions may be made [35]. When discussing the etiology of idiopathic autoimmune diseases it is always assumed that either the immunological system is defective in its tolerance to auto-*logous* antigens or that alterations occurred in these antigens.

Immunological system

It cannot be excluded that aberration of the so-called clonal selection, possibly due to somatic mutations of stem cells, is the principal cause of SLE. However, firm indications for such a mechanism are still poor [12, 18]. More information is available about a possible partial impairment of cellular immunity (T cells) together with a partial hyperreactivity of humoral immunity (B cells). Most of this information is based on the study of NZB-mice. It seems very likely that such an immunological imbalance is of main importance for the development of generalized idiopathic autoimmune diseases [3, 8, 15, 40, 49, 60, 87].

The existence of an impaired immunological system is strongly indicated by the multiple autoimmune phenomena of SLE, and by the overlap with other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, scleroderma, discoid lupus erythematosus, autoimmune hepatitis, Sjögren's syndrome, myasthenia gravis and, although to a less extent, with the so-called organ-specific autoimmune diseases such as autoimmune thyroiditis, -gastroesophageal reflux and -adrenalitis [31, 32, 45, 52]. The observed serological and clinical overlap with these diseases supports the existence of one central aberration, probably localized in the immunological system.

Finally, it may be supposed that in SLE the catabolism of nucleic acids is impaired. Persistence of these nucleic acids may stimulate the general humoral immunity, since it is known that nucleic acids can act as a non-specific adjuvant during immunization procedures [39, 58, 70].

Not excluding the possibility of impairment of the immunological system, I would like to support the suggestion that a combined effect of genetic predisposition on the one hand and certain exogenous factors on the other may cause SLE. These exogenous factors might be ultraviolet light, certain drugs, or viral infections.

* Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion.

Genetic predisposition

The low frequency of SLE of about 10 new cases per one million subjects, hampers genetic investigations [61, 83, 84]. Nevertheless an increased frequency of serological aberrations has been found in relatives of SLE-patients [61, 62]. Six pairs of identical twins with SLE have been reported in contrast to one discrepant report [49].

Very interesting are the publications about a relationship between certain histocompatibility antigens (HL-A) and SLE, although the results of these studies are far from uniform [10, 16, 24, 43, 85, 95]. Extention of such investigations with family studies may overcome these difficulties [34]. From studies in mice it became evident that histocompatibility antigens are linked to the susceptibility for certain viruses, and that also the specific immunological response to defined antigens is related to histocompatibility antigens [68].

Exogenous factors

Ultraviolet irradiation or sunlight are, already for a long time, known to be triggers for the onset of SLE [26, 37, 53, 82]. More recent studies have learned that in contrast to the impossibility to evoke antibodies to native or double stranded DNA (ds-DNA), DNA which is irradiated with ultraviolet light (UV-DNA) becomes a very good antigen [63]. This irradiation alters the structure of DNA by dimerization of adjacent thymine groups.

Irradiation with UV-light of mice showed the formation of UV-DNA in the hairless areas of the skin [90]. Although immunization with UV-DNA, only leads to the formation of antibodies to UV-DNA, there are indications that in mice UV-irradiation also stimulates the formation of antibodies to normal nuclear antigens [92]. Normally UV-DNA is repaired to native DNA within a few hours. There are no indications that the repair mechanism is disturbed in SLE patients [21a, 67].

D r u g s . Several drugs have been reported to induce SLE after prolonged administration [4, 42]. Although the role of hydralazin, procainamide and isoniazid is obvious, it is clear that also other drugs like α -methyldopa and chlorthalidone are able to induce anti-nuclear antibody (ANA) production [6, 17, 19, 28, 33, 59, 73]. Many authors pointed to cases of lupus being activated by anticonvulsants. Since epilepsy may be the initial symptom of SLE, it is not always sure whether these drugs are responsible [4, 5].

We recently found in three distinct inbred strains of mice that orally given hydralazin, isoniazid, chlorthalidone, procainamide and α -methyldopa can induce increased ANA frequencies and SLE-like complexglomerulonephritis [93]. The drug-induced ANA frequency proved to be correlated with the spontaneous ANA frequency in each strain of mice. This suggests a genetic predisposition, and supports the previous theory that lupus diathesis in man can be triggered by certain drugs [4].

It has been suggested that SLE and ANA might be evoked by oral contraceptives [77, 79]. The results of these studies, however, are not conclusive [55, 69, 91].

It is still unknown whether the drugs inducing SLE have an influence on the immunological system or whether they alter nuclear antigens which may lead to the production

of antibodies cross-reacting with native nuclear antigens. Some findings point to the latter possibility [6, 7].

Viruses. Viral infections might alter autologous antigens or disturb the immunological system [94]. The presence of antibodies to double stranded RNA (ds-RNA) seemed to suggest anti-RNA-virus activity [81, 88]. However, ds-RNA has not only been demonstrated in certain viruses, but also in mammalian and normal human tissues [23, 46, 66, 86]. The presence of «paramyxovirus-like» tubular structures in various cells of patients with SLE also supports a viral theory [9, 11, 36, 38, 44, 47, 54, 72]. Although it is now known that these structures are also present in patients with other diseases, a significant relation with the presence of ANA is demonstrated [36, 47, 71, 78]. The viral origin of the structures is never proven [76]. Nevertheless their presence stimulated further studies on frequencies and titres of anti-viral antibodies in SLE. Antibodies to measles virus, and other viruses i.e. para-influenza type I and rubella virus were found to be increased [27, 51, 65, 74].

Important suggestions for a viral genesis come from observations on SLE in dogs and the SLE-like Aleutian disease in minks [13, 21, 64]. These diseases are probably caused by an infectious (viral?) agent.

Pathogenesis

It is highly improbable that a direct effect of ANA is of any importance, since ANA cannot penetrate into living cells [14, 30]. The most important aberrations in SLE, i. e. the vascular lesions, are probably caused by circulating immune complexes, which are soluble in a situation of antigen excess. Immune complexes consisting of DNA/anti-DNA are generally considered to be the most dangerous in this respect, as they tend to result in renal lesions, probably because of their potency to persist and the large size of the antigen. Experiments in rabbits by Cochrane [22] showed that immune complexes to which complement is bound may cause platelet aggregation leading to the liberation of vasoactive amines. In a situation of antigen excess platelet aggregation may also be induced by a platelet aggregating factor (PAF) which is secreted by basophile granulocytes. These granulocytes might have been stimulated by the binding of the antigen to IgE which is present on the cell surface.

Anyway with or without interference of complement, the presence of immune complexes may stimulate the liberation of vasoactive amines from platelets. The locally increased vascular permeability may cause a deposition of the immune complexes on the filtering basement membrane.

After the deposition of immune complexes on the basement membrane, neutrophile granulocytes may be attracted under the influence of the third or following complement components. During the process of phagocytosis of these complexes lysosomal enzymes are freed from the neutrophiles. This may cause local cell necrosis which is a part of the vasculitis [48].

Germuth et al. [41] and Dixon et al. [25] revealed that in experimental chronic serum sickness, glomerulonephritis occurs mainly at the time of antigen excess. In patients with SLE, however, an excess of antibodies to DNA is generally described to be correlated with renal impairment [20, 50, 56, 57, 75, 80, 89]. To study this discrepancy we recently modified the Farr-technique for the demonstration of anti-DNA [29, 96]. It proved

to be very important to use DNA highly purified from proteins, and of a constant length, as the antigen [1]. By means of an inhibitory radio-immunoassay DNA can be determined down to a concentration of 5 ng/ml [2]. By a combined test both DNA and anti-DNA can be determined. Studying 39 patients with SLE who showed at least once during the observation period circulating antibodies to DNA, we could demonstrate a significant relation between a decline of the amount of free anti-DNA and a rise of the serum creatinin level. This might suggest that also in SLE immune complexes occurring in an excess of antigen may lead to the development of immune-complexnephritis.

Summary

The etiology of SLE is unknown. It seems likely that multiple factors are involved. These factors may be:

1. genetic predisposition
2. partially disturbed balance between cellular (T cell) and humoral (B cell) immunity
3. disturbed catabolism of nucleic acids
4. susceptibility for exogenous factors as ultraviolet light, certain drugs or certain viral infections
5. female predisposition.

For the pathogenesis of the main lesion in SLE. i. e. vasculitis, the deposition of immune complexes is of greatest importance. These complexes probably consisting of nucleic acids and antibodies to nucleic acids are deposited at sites of increased vascular permeability. A situation of antigen excess is possibly one of the conditions for the development of complex vasculitis.

REFERENCES

1. Aarden, L.A. and Lakmaker, F. Immunology of DNA I. Reaction conditions influencing the anti-DNA determination with the Farr-assay. (in preparation)
2. Aarden, L.A. and Lucas, C.J. A sensitive method for the quantitative determination of nucleic acids. 1971, Abstr. Commun., 7th Meet. Eur. Biochem. Soc., p. 276.
3. Abe, T. and Homma, M. Immunological reactivity in patients with systemic lupus erythematosus. 1971, Acta rheum. scand. 17, 35.
4. Alarcon-Segovia, D. Drug induced lupus syndrome. 1969, Mayo Clin. Proc. 44, 664.
5. Alarcon-Segovia, D., Fishbein, E., Reyes, P.A., Diés, H. and Schwadsky, S. Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. 1972, Clin. exp. Immunol. 12, 39.
6. Alarcon-Segovia, D., Fishbein, E. and Betancourt, V.M. Antibodies to nucleoprotein and to hydrazide-altered soluble nucleoprotein in tuberculous patients receiving isoniazid. 1969, Clin. exp. Immunol. 5, 429.
7. Alarcon-Segovia, D., Fishbein, E. and Alcala, H. Isoniazid acetylation rate and development of anti-nuclear antibodies upon isoniazid treatment. 1971, Arthr. Rheum. 14, 748.
8. Allison, A.C., Denman, A.M. and Barnes, R.D. Co-operating and controlling functions of thymus-derived lymphocytes in relation to autoimmunity. 1971, Lancet, II, 135.

VITE GUERIR SANS NUIRE

erythro[®]
cine



ERYTHROCINE[®]
ANTIBIOTIQUE
SELECTIF

VITE GUERIR SANS NUIRE

ERYTHROCINE®

ANTIBIOTIQUE SELECTIF

- n'affecte pas les entérobactéries et n'est donc pas impliquée dans le problème dramatique des résistances transférables
- est active à 95 % dans les infections les plus courantes
- remarquablement tolérée, elle ne provoque quasi jamais d'effets secondaires.



Comprimés à 250 mg : flacons de 16 et de 25
Granulé « 200 » pour préparation extemporanée de 60 ml
de suspension à 200 mg par cuillerée
Formes injectables I.M. et I.V.



ABBOTT S.A.
Rue Defacqz 115 • 1050 Bruxelles

9. Andres, G.A., Spiale, H. and McCluskey, R.T. Virus-like structures in systematic lupus erythematosus. 1972, In: *Progress in Clinical Immunology* 1, 23. R.S. Schwartz (ed), Grune & Stratton, New York/London.
10. Arnett, F.C., Bias, W.B. and Shulman, L.E. HL-A antigens in systemic lupus erythematosus (SLE). 1972, *Arthr. Rheum.* 15, 428.
11. Barletty, J., Amor, B., Raban, A., Balafrej, J.L. and Delbarre, F. Ultrastructural anomalies in mononuclear cells of peripheral blood in SLE: presence of virus-like inclusions. 1971, *Rev. Europ. Etudes Clin. Biol.* 16, 715.
12. Barnett, E.V., North, A.F., Condemi, J.J., Jacox, R.F. and Vaughan, J.H. Antinuclear factors in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. 1965, *Ann. Intern. Med.* 63, 100.
13. Barnett, E.V., Kantor, G., Bickel, Y.B., Forsén, R. and Cormick, H.C. Systemic lupus erythematosus. 1969, *Calif. Med.* 111, 467.
14. Beck, J.S. and Hughes, P. In-vivo nuclear localisation of human anti-nuclear antibodies in mice with carbon tetrachloride- and thioacetamide-induced hepatic necrosis. 1970, *J. Path.* 101, 11.
15. Bitter T. A clinical investigation of the pathogenesis of autoimmunity. 1971, In: *Rheumatoid arthritis. Pathogenic mechanisms and consequences in therapeutics.* (Eds. Müller, Harwerth, Fehr), Acad. Press, London/New York.
16. Bitter, T., Mottironi, W.D. and Terasaki, P.I. HL-A antigens associated with lupus erythematosus. 1972, *New Engl. J. Med.* 286, 435.
17. Breckenridge, A., Dollery, C.T., Worledge, S.M., Holborow, E.J. and Johnson, G.D. Positive direct Coombs tests and antinuclear factor in patients treated with methyldopa. 1967, *Lancet*, II, 1265.
18. Burnet, F.M. Autoimmunity and autoimmune disease. 1972, *Med. Techn. Publ. Co. Ltd.*, Lancaster.
19. Cannat, A. and Seigmann, M. Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid. 1966, *Lancet*, i, 185.
20. Carr, R.I., Koffler, D., Agnello, V. and Kunkel, H.G. Studies on DNA antibodies using DNA labelled with actinomycin-D (^{3}H) or dimethyl (^{3}H) sulphate. 1969, *Clin. exp. Immunol.* 4, 527.
21. Cheema, A., Henson, J.B. and Gorham, J.R. Aleutian disease of mink. Prevention of lesions by immunosuppression. 1972, *Amer. J. Path.* 66, 543.
- 21.a Cleaver, J.E. DNA damage and repair in light-sensitive human skin disease. 1970, *J. invest. Derm.* 54, 181.
22. Cochrane, C.G. Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues. 1971, *J. exp. Med.* 134, 75 S.
23. Colby, C. and Duesberg, P.N. Double stranded RNA in vaccinia infected cells. 1969, *Nature*, 222, 940.
24. Dausset, J. Correlation between histocompatibility antigens and susceptibility to illness. 1972, In: *Progress in Clinical Immunology* 1, 183. R.S. Schwartz (ed), Grune & Stratton, New York/London.
25. Dixon, F.J., Vasquez, J.J., Welgle, W.O. and Cochrane, C.G. Pathogenesis of serum sickness. 1958, *Arch. Path.* 65, 18.
26. Dubois, E.L. (ed). Lupus erythematosus. 1966, Mc Graw Hill Book Cy., New York.
27. Evans, A.S., Rothfield, N.F. and Niederman, J.C. Raised antibody titres to E.B. virus in systemic lupus erythematosus. 1971, *Lancet* I, 167.
28. Fabius, A.J.M. and Gaulhofer, W.K. Systemic lupus erythematosus induced by psychotropic drugs. 1971, *Acta rheum. scand.* 17, 137.
29. Farr, R.S. A quantitative immunochemical measure of the primary interaction between I* BSA and antibody. 1958, *J. infect. Dis.* 103, 239.
30. Feltkamp, T.E.W. and Kruyff, K. Penetration of the antinuclear factor (ANF) into chicken red cells. 1963, *Vox Sang.* 8, 302.
31. Feltkamp, T.E.W. Idiopathic autoimmune diseases. A study of their serological relationship. 1966, Thesis, Amsterdam.
32. Feltkamp, T.E.W. and Van Rossum, A.L. Antibodies to salivary duct cells, and other autoantibodies, in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases. 1968, *Clin. exp. Immunol.* 3, 1.

33. Feltkamp, T.E.W., Dorhout Mees, E.J. and Nieuwenhuis, M.G. Autoantibodies related to treatment with chlorthalidone and α -methyldopa. 1970, *Acta med. scand.* 187, 219.
34. Feltkamp, T.E.W., Van den Berg-Loonen, E., Nijenhuis, L.E., Oosterhuis, H.J.G.H., Engelfriet, C.P., Van Rossum, A.L. and Van Loghem, J.J. Relations between HL-A antigens, myasthenia gravis and autoantibodies. 1973, *Proc. Int. Symp. on Quantitative Methods of Investigations in the Clinics of Neuromuscular Diseases*, Giessen (in press).
35. Feltkamp, T.E.W. and Ten Veen, J.H. Systemic lupus erythematosus (SLE). Some aspects of the aetiology, pathogenesis and therapy. In: *Scientific basis of Rheumatology*. 1973, P.J.L. Holt (ed), Churchill Inc., London (in press).
36. Feltkamp-Vroom, Th.M. and Helder, A.W. Tubular structures, antinuclear antibodies and renal disease. 1973, *Proc. V Int. Congr. Nephrol.*, Mexico (in press).
37. Freeman, R.G., Knox, J.M. and Owens, D.W. Cutaneous lesions of lupus erythematosus induced by monochromatic light. 1969, *Arch. Derm.* 100, 677.
38. Fresco, R. Tubular (myxovirus-like) structures in glomerular deposits from cases of lupus nephritis. 1968, *Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 27, 170.
39. Frost, P.G. and Lachmann, P.J. The relationship of desoxyribonuclease inhibitor levels in human sera to the occurrence of antinuclear antibodies. 1968, *Clin. exp. Immunol.* 3, 447.
40. Fudenberg, H.H. Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of «autoimmunity» and lymphoid neoplasia. 1971, *Amer. J. Med.* 51, 295.
41. Germuth, F.G., Senterfit, L.B. and Pollack, A.D. Immune complex disease. I. Experimental acute and chronic glomerulonephritis. 1967, *Johns Hopkins Med. J.* 120, 225.
42. Godeau, P., Herremans, G., Sicard, D. and Imbert, J.C. Iatrogenic lupus. 1972, *Gazetta Sanitaria*, 21, 51.
43. Grumet, F.C., Coukell, A., Bodmer, J.G., Bodmer, W.F. and McDevitt, H.O. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus: a possible genetic predisposition to disease. 1971, *New Engl. J. Med.* 285, 193.
44. Györky, F. and Sinkovics, J.G. Microtubulus of systemic lupus erythematosus. 1971, *Lancet*, I, 131.
45. Halberg, P., Bertram, U., Söborg, M. and Nerup, J. Organ antibodies in disseminated lupus erythematosus. 1965, *Acta med. scand.* 178, 291.
46. Harel, L. and Montagnier, L. Homology of double stranded RNA from rat liver cells with the cellular genome. 1971, *Nature New Biol.* 229, 106.
47. Helder, A.W., Blomjous, F.J., Feltkamp-Vroom, Th.M. and Van Loghem, J.J. Microtubulus of systemic lupus erythematosus. 1971, *Lancet*, I, 1183.
48. Henson, P.M. Interaction of cells with immune complexes: Adherence, release of constituents and tissue injury. 1971, *J. exp. Med.* 134, 114 S.
49. Horwitz, D.A. Impaired delayed hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. 1972, *Arthr. Rheum.* 15, 353.
50. Hughes, G.R.V. Significance of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. 1971, *Lancet* II, 861.
51. Hurd, E.R., Dowdle, W., Casey, H. and Ziff, M. Virus antibody levels in systemic lupus erythematosus. 1972, *Arthr. Rheum.* 15, 267.
52. Hijmans, W., Donlach, D., Roitt, I.M. and Holborow, E.J. Serological overlap between lupus erythematosus, rhematoid arthritis and thyroïd auto-immune disease. 1961, *Brit. méd. J.* 2, 909.
53. Jessar, R.A., Lamont-Havers, R.W. and Ragan, C. Natural history of lupus erythematosus disseminatus. 1953, *Ann. Intern. Méd.* 38, 717.
54. Kawano, K., Miller, L. and Kimmelstiel, P. Virus-like structures in systemic lupus erythematosus. 1969, *New Engl. J. Med.* 281, 1228.
55. Kay, D.R., Bole, G.G. and Ledger, W.J. Antinuclear antibodies, rheumatic factor and C-reactive protein in serum of normal women using oral contraceptives. 1971, *Arthr. Rheum.* 14, 239.
56. Koffler, D., Agnello, V., Thoburn, R. and Kunkel, H.G. Systemic lupus erythematosus: prototype of immune complex nephritis in man. 1971, *J. exp. Med.* 134, 169 S.
57. Koffler, D., Carr, R., Agnello, V., Thoburn, R. and Kunkel, H.G. Antibodies to polynucleotides in human sera: Antigenic specificity and relation to disease. 1971, *J. exp. Med.* 134, 294.

- 58 Lachmann, P.J. Allergic reactions, connective tissue and disease. 1967, *Scientific Basis of Medicine*, Annual Revue, p. 36.
59. Ladd, A.T. Procainamide-induced lupus erythematosus. 1962, *New Engl. J. Med.* **267**, 1357.
60. Lancet. Control of humoral immunity by T cells. 1972, *Lancet I*, 133.
61. Leonhardt, T. Family studies in systemic lupus erythematosus. 1964, *Acta med. scand.* **176**, Suppl. 416.
62. Leonhardt, E.T.G. Family studies in systemic lupus erythematosus. 1967, *Clin. exp. Immunol.* **2**, 743.
63. Levine, L., Seaman, E., Hammerschlag, E. and Van Yunakis, H. Antibodies to photoproducts of desoxyribonucleic acids irradiated with ultraviolet light. 1966, *Science*, **153**, 1666.
64. Lewis, R.M. and Schwartz, R.S. Canine systemic lupus erythematosus. 1971, *J. exp. Med.* **134**, 417.
65. Lucas, C.J., Brouwer, R., Feltkamp, T.E.W., Ten Veen, J.H. and Van Loghem, J.J. Measles antibodies in sera from patients with autoimmune diseases. 1972, *Lancet I*, 115.
66. Lucas, C.J. and Aarden, L.A. Immunological evidence for the presence of double stranded RNA in nucleoli of normal cells. 1972, *Abstr. Commun Meet. Fed. Eur. Biochem. Soc.* **8**, p. 1033.
67. Lucas, C.J. Personal communication.
68. McDevitt, H.O. and Bodmer, W.F. Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to disease. 1972, *Amer. J. Med.* **52**, 1.
69. McKenna, C.H., Wieman, K.C. and Shulman, L.E. Oral contraceptives, rheumatic disease and auto-antibodies. 1969, *Arthr. Rheum.* **12**, 313.
70. Merritt, K. and Johnson, G. Studies on the adjuvant action of bacterial endotoxins on antibody formation. VI. Enhancement of antibody formation by nucleic acids. 1965, *J. Immunol.* **94**, 416.
71. Müller-Hermelink, H.K., Lennert, K. and Schlaack, M. Virus-like structures in peripheral leucocytes encountered in systemic lupus erythematosus. 1971, *Klin. Wschr.* **49**, 661.
72. Norton, W.L. Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus. 1969, *J. Lab. clin. Med.* **74**, 369.
73. Perry, H.M. and Schroeder, H.A. Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (apresoline). 1954, *J. Amer. med. Ass.* **154**, 670.
74. Phillips, P.E. and Christian, Ch.L. Myxovirus antibody increases in human connective tissue disease. 1970, *Science*, **168**, 982.
75. Pincus, T., Schur, P.H., Rose, J.A., Decker, J.L. and Tatal, N. Measurement of serum DNA-binding activity in systemic lupus erythematosus. 1969, *New Engl. J. Med.* **281**, 701.
76. Pincus, T., Blacklow, N.R., Grimley, P.M. and Bellanti, J.A. Glomerular microtubulus of systemic lupus erythematosus. 1970, *Lancet II*, 1058.
77. Pimstone, B.L. Systemic lupus erythematosus exacerbated by oral contraceptives. 1966, *S. Afr. J. Obstet. Gynaec.* **4**, 62.
78. Pruneras, M., Grupper, C., Durepaire, R., Bourgeois-Spinasse, J. and Edelson, Y. Inclusions in acute and chronic dermatomyositis. 1971, *Presse méd.* **79**, 1463.
79. Schleicher, E.M. L.E. cells after oral contraceptives. 1968, *Lancet I*, 821.
80. Schur, P.H. and Sandson, J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. 1968, *New Engl. J. Med.* **278**, 533.
81. Schur, P.H., Stollar, B.D., Steinberg, A.D. and Tatal, N. Incidence of antibodies to double-stranded RNA in systemic lupus erythematosus and related diseases. 1971, *Arthr. Rheum.* **14**, 342.
- 82 Shearn, M.A. and Pirofsky, B. Disseminated lupus erythematosus; analysis of 34 cases. 1952, *Arch. intern. Med.* **90**, 790.
83. Siegel, M. and Lee, S.L. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: Results of a population study in New York City. 1968, In: *Population studies of the rheumatic diseases*. Proc. III Int. Congr. Series 148. Excerpta Medica Found., p. 245.
84. Siegel, M., Holley, H.L. and Lee, S.L. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus: Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956-1965. 1970, *Arthr. Rheum.* **13**, 802.
85. Stastny, P. The distribution of HL-A antigens in black patients with systemic lupus erythematosus (SLE). 1972, *Arthr. Rheum.* **15**, 455.

86. Stollar, V. and Stollar, B.D. Immunochemical measurement of double stranded RNA of uninfected and arbovirus infected mammalian cells. 1970, Proc. nat. Acad. Sci., 65, 993.
87. Talal, N. Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. 1970, Arthr. Rheum. 13, 987.
88. Talal, N., Steinberg, A.D. and Daley, G.G. Inhibition of antibodies binding polyinosinic polycytidylic acid in human and mouse lupus sera by viral and synthetic ribonucleic acids. 1971, J. clin. Invest. 50, 1248.
89. Tan, E.M., Schur, P.H., Carr, R.I. and Kunkel, H.G. Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in serum of patients with systemic lupus erythematosus. 1966, J. clin. Invest. 45, 1732.
90. Tan, E.M. and Stoughton, R.B. Ultraviolet light alteration of cellular deoxyribonucleic acid in vivo. 1969, Proc. nat. Acad. Sci., 62, 708.
91. Tarzy, B.J., Garcia, C.R., Wallach, E.E., Zweiman, B. and Myers, A.R. Rheumatic disease, abnormal serology and oral contraceptives. 1972, Lancet, II, 501.
92. Ten Veen, J.H. and Lucas, C.J. Induction of antinuclear antibodies by ultraviolet irradiation. 1970, Ann. rheum. Dis. 29, 556.
93. Ten Veen, J.H. and Feltkamp, T.E.W. Studies on drug induced lupus erythematosus in mice. I. Drug induced antinuclear antibodies (ANA). 1972, Clin. exp. Immunol. 11, 265.
94. Van Loghem, J.J. Viral infection and idiopathic autoimmune diseases. 1965, Vox Sang. 10, 1.
95. Waters, H., Konrad, P. and Walford, R.L. The distribution of HL-A histocompatibility factors and genes in patients with systemic lupus erythematosus. 1971, Tissue Antigens. 1, 68.
96. Wold, R.T., Young, F.E., Tan, E.M. and Farr, R.S. Deoxyribonucleic acid antibody; a method to detect its primary interaction with deoxyribonucleic acid. 1968, Science, 161, 806.

Central Laboratory of the Netherlands
Red Cross Blood Transfusion Service
P.O. Box 9190
Amsterdam

le bien-être du rhumatisant **MERVAN®**

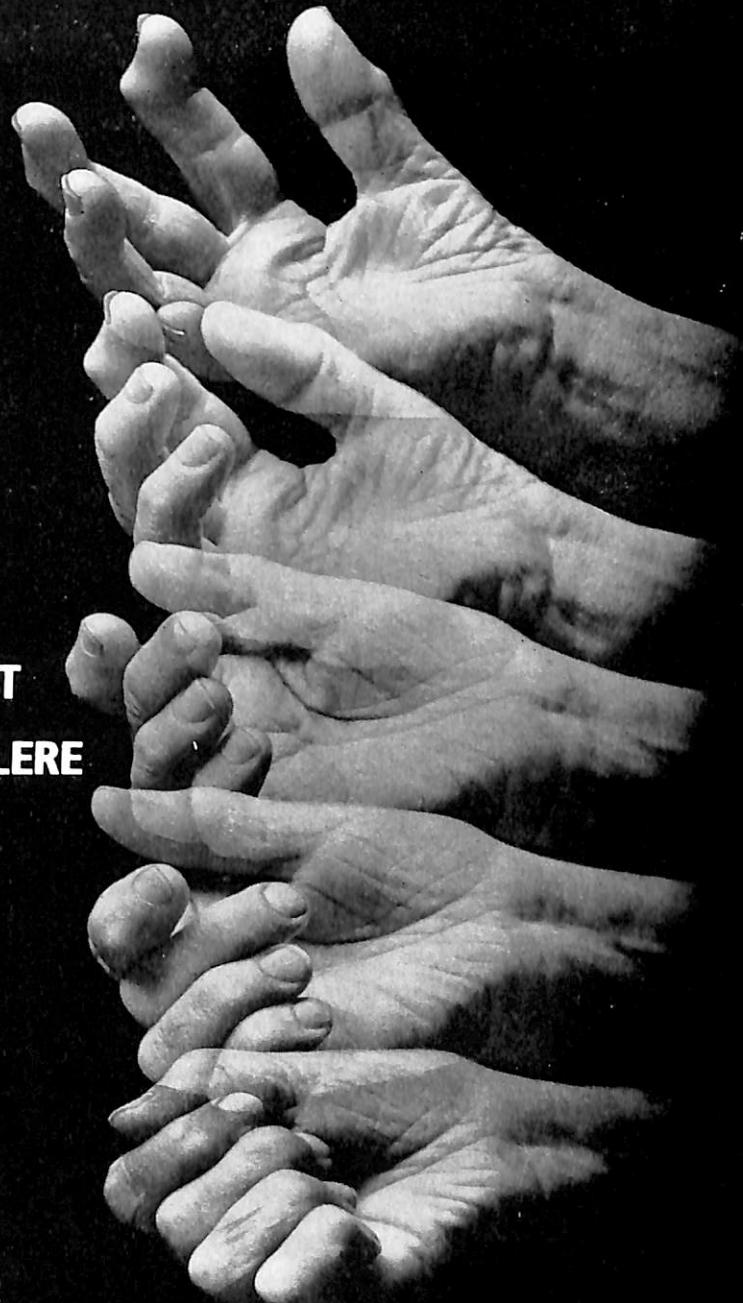
ANTIRHUMATISMAL PUISSANT
ANTIRHUMATISMAL BIEN TOLERE
et de plus
MERVAN AGIT VITE

COMPRIMES / SUPPOSITOIRES / AMPOULES

Une découverte belge
des Laboratoires de Recherches

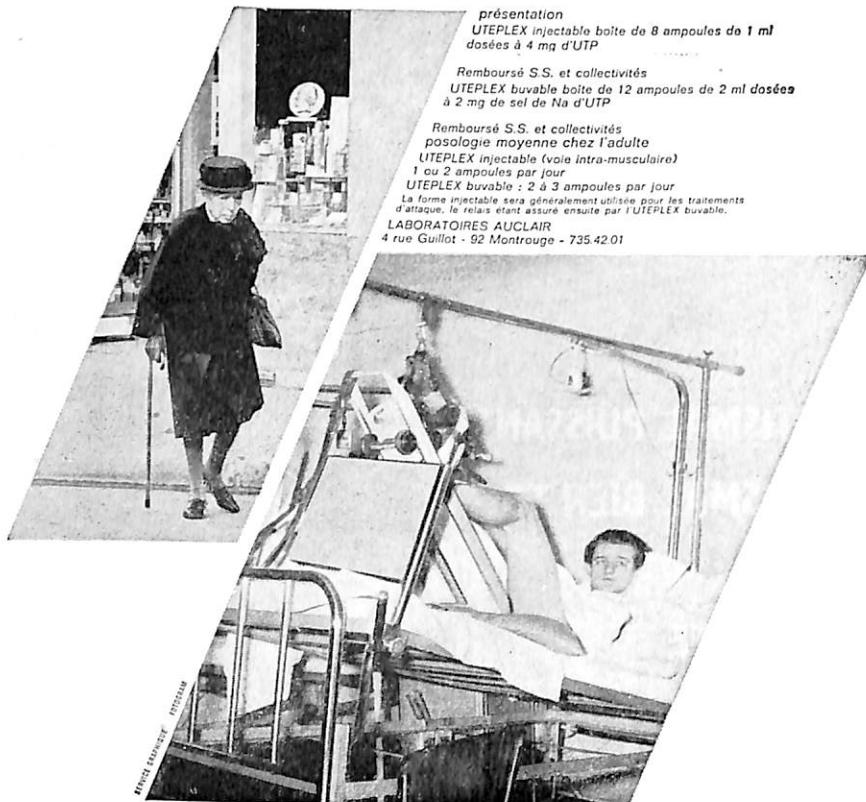


CONTINENTAL PHARMA



uteplex

*atrophies musculaires post-lésionnelles
syndromes musculaires dégénératifs
syndromes involutifs de 3^e âge*



Concessionnaire exclusif pour le Grand-Duché:

Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois S. A.

Auto-Antibodies in Malignant Disease

J.M.A. Whitehouse * and G. Fairley ** (London)

In theoretical terms the immune mechanism provides a system which is capable of restraining and possibly rejecting a tumour. To exert any influence on the tumour, however, the immune system must recognise the existence of this as «foreign» tissue. This presumes the expression by the tumour cells of antigens which are either not present on normal cells of the tissue of origin, or of a qualitative difference between the antigens of the tumour and the normal tissue. While animal studies have demonstrated that tumours of varying antigenicity exist (Baldwin [1]), the identification of «tumour specific» antigens in human tumours has proved more difficult. Indeed, for obvious ethical reasons, the majority of human studies must be made *in vitro* and the interpretation of results obtained from such studies, complicated as they are by the many variables involved, may bear little relationship to the host's reaction to the tumour *in vivo*. *In vitro* studies of cell-mediated immunity, principally involving the lymphocyte, have suggested the presence of common antigens shared by a particular tumour type (Hellstrom [6]). Such antigens appear qualitatively different from those present in normal tissue, but it is possible that quantitative differences also exist. Such quantitative differences in antigens are exemplified by the carcino-embryonic antigen (CEA) described by Gold and Freedman, which although present in very small amounts in some normal tissues is present in greatly increased amounts in certain tumours.

The role of any tumour-directed antibody is ill understood. Many animal studies suggest that the effect of anti-tumour antibody on tumour growth is unpredictable. Gorer [5] reported that the passive transfer of anti-tumour antibody may have no effect on some animal tumours, may enhance others, while others may show evidence of regression.

In man, the identification of antibodies to so-called «tumour specific» antigens has proved to be a considerable problem, and the influence of any such anti-tumour antibody, either directly or indirectly, on tumour growth is far from clear. Some studies have ascribed to antibody the role of a potential blocker of lymphocyte cytotoxicity by demonstrating that pre-incubation of tumour cells with patients' serum may impair lymphocyte killing of the target tumour cells previously demonstrable in the absence of that serum (Hellstrom et al. [6]). Other work has demonstrated that a serum factor capable of inhibiting lymphocyte cytotoxicity is antigen which may do so by combining with the lymphocyte (Currie [2]). Vigorous washing of lymphocytes which separates the antigen from their surface restores the cytotoxic ability of the lymphocyte against the tumour cell.

* M.A., M.B., M.R.C.P., Department of Medical Oncology, Imperial Cancer Research Fund, The Royal Hospital of St. Bartholomew, London.

** DM., F.R.C.P., Professor of Medical Oncology, The Royal Hospital of St. Bartholomew, London.

A malignant tumour may result in a humoral immune response to:

- 1) Antigens present in normal tissue
- 2) Foetal antigens
- 3) True tumour-specific antigens

For the purpose of classification, antibodies to any of these may be regarded as «tumour associated» antibodies.

While a number of techniques exist for the demonstration of antibodies, the indirect immunofluorescent technique introduced by Coons and later modified by others, lends itself to the screening of multiple serum samples for antibodies to antigens present in a variety of different tissue substrates. A number of workers have used this technique to look for antibodies to melanoma tissue in the sera of patients with this condition. (Morton et al. [9]; Oettgen et al. [11], Lewis et al. [8]; Muna et al. [10]; Romsdahl [12]). They used imprints of malignant melanoma, and cell suspensions obtained by mechanical separation of the tumour cells which were then examined either in suspension or as fixed smears. Fixed melanoma cells grown in tissue culture were also used. The incidence of antibodies to components of melanoma cells varies in these reports, but a majority of workers found such antibodies in 60 % to 65 % of melanoma patients *and between 10 % to 20 %* of the controls. No explanation could be given for the finding of anti-melanoma antibodies in the healthy controls.

Antibodies to surface components of melanoma cells have been reported, (Morton et al. [9]; Lewis et al. [8]) but the results vary considerably in those series available for study. The methods used are fraught with technical and practical problems and the variability of the results emphasise the unreliability of this method. We have tried to improve the methods for examining sera by indirect immunofluorescence for antibodies to surface components of living cells, but our results are not yet ready for presentation.

In an attempt to categorise some of the antibodies occurring in cancer patients we screened for auto-antibodies 113 sera from patients with untreated malignancies (hypernephroma, malignant melanoma, carcinoma of the ovary, bronchus and breast and neuroblastoma) and 46 sera from healthy individuals having the same age range as the test sera (Whitehouse and Holborow [13]) (Table I). The sera were examined by the indirect immunofluorescent technique on 6 micron thickness cryostat sections of rat stomach, liver and kidney. This system has been found to be useful for demonstrating smooth muscle antibody, ANF and antibodies to mitochondria, gastric parietal cells and renal tubules in human sera. Sera containing smooth muscle antibody stains smooth muscle fibres between the gastric glands, the muscularis mucosa, the arterial walls, an area between the polygonal cells of the liver and a component of renal glomeruli. In the sera tested, antibodies to mitochondrial, renal tubules and gastric parietal cells were noted very infrequently. Anti-nuclear factor was found in 27 % of the cancer sera, but was notable for its absence in the sera of patients with neuroblastoma; 2 % of the control sera contained ANF; 68 % of sera from cancer patients and 20 % of controls contained SMA. In the majority of sera the antibody was of the IgG class, although IgM antibody was present in lower titre in many. In a few sera the antibody was of the IgM class alone.

In seven of the 21 neuroblastoma sera examined, a high titre IgG antibody was found which stained very distinctly the luminal surface of the gastric glands and of some renal tubules, a component of bile canaliculi, the renal glomeruli and a constituent of arterial walls which appeared distinct from the smooth muscle coat. Smooth muscle antibody was found in 16/21 neuroblastoma sera and despite the fact that the two antibodies occurred together in those containing the other antibody, the smooth muscle antibody titred out at a maximum dilution of 1/40, while the other antibody continued to show staining of the

TABLE I
Cancer sera positive for S.M.A. and A.N.F.

	S.M.A.	A.N.F.
Malignant melanoma (63)	41	18
Hypernephroma (8)	6	4
Neuroblastoma (16)	12	0
Ca. bronchus (6)	4	1
Ca. ovary (8)	7	2
Ca. breast (12)	7	6
Controls (46)	9	1
Total positive %	S.M.A.	A.N.F.
Cancer	68	27
Controls	20	2

features described up to dilutions of 1/320. More recent work suggests that the antibodies staining the glomeruli, although of the same antibody class and of similar titre, may be distinct from the antibody staining the other features described.

Much of the experimental work on antibodies to tumours in human malignant disease, has involved a study of antibodies reacting with tumour cells. If certain auto-antibodies are capable of reacting with cells, it is obviously essential to exclude these before conclusions may be reached as to the tumour specificity of demonstrable antibodies in the sera of cancer patients. For this reason a preliminary study was carried out on 25 sera from patients with untreated malignant melanoma, 15 sera from patients with recurrent melanoma and 16 sera from healthy individuals. These sera were examined by indirect immunofluorescence for antibodies reacting with extranuclear components of:

- 1) Melanoma cells in six micron thickness frozen sections of malignant melanoma.
- 2) Melanoma cells grown in tissue culture and subsequently fixed in acetone.
- 3) Human foetal lung (HFL) cells grown in tissue culture and fixed in acetone.

The sera were also screened for auto-antibodies. All the sera were tested at a 1/10 dilution and all the slides were coded and read independently by two observers. IgG antibodies reacting with the tissues or cells were infrequently found and have not been analysed.

No attempt is made here to distinguish between different patterns of cytoplasmic staining.

Of the 25 sera examined from primary malignant melanoma patients, 32% reacted with HFL cells grown in tissue culture, 47% with the melanoma cells grown in tissue culture, and 56% with the melanoma cells in the sections. SMA was present in 20% and ANF in 40% of these sera. Of the 15 sera from patients with recurrent melanoma, 33% contained antibodies reacting with HFL cells, but 62% of these sera reacted with the melanoma

cells in tissue culture and 60 % with the melanoma cells in the frozen sections. SMA was present in 20 % and ANF in 26 %. None of the control sera contained IgM, SMA or ANF. 25 %, however, contained antibodies to HFL cells, 30 % to the melanoma cells in culture, and 13 % to the melanoma cells in the frozen sections (Table II).

TABLE II
Malignant melanoma (IgM antibodies)
% incidence

	Primary	Recurrent	Controls
S.M.A.	20 (5/25)	20 (3/15)	0
A.N.F.	40 (10/25)	26 (4/15)	0
H.F.L. cells (fixed)	32 (8/25)	33 (5/15)	25 (4/16)
Me cells (G) fixed	47 (8/17)	62 (5/8)	30 (3/10)
Me 304 sections	56 (14/25)	60 (9/15)	13 (2/16)

These results suggest that although there are antibodies in the sera of healthy individuals and in those with malignant melanoma which cross-react with HFL cells, the sera of patients with malignant melanoma appear to contain antibodies with a greater affinity for melanoma tissue than may be found in healthy individuals.

Smooth muscle antibody has been reported to react with a component of certain cells (Farrow et al. [4]). The incidence of this antibody in cancer sera parallels that of the antibody described by Morton and others in the sera of melanoma patients which reacted with melanoma cells. It was therefore decided to examine the staining produced by sera containing SMA on human cells in tissue culture in an attempt to exclude the involvement of SMA as a tumour-reacting antibody. Smooth muscle antibody in high titre is reported to occur in infectious mononucleosis (Holborow [7]). 16 sera of patients having the clinical features of infectious mononucleosis and in whom the Paul Bunnell test was positive, and 16 sera from healthy individuals were screened for smooth muscle antibody. These same sera were then examined by indirect immunofluorescence for antibodies to components of human foetal lung cells in tissue culture which had been sub-cultured onto glass slides for 24 hours and then fixed and washed in acetone. In 2 out of 16 control sera and 13 out of 16 infectious mononucleosis sera, an IgM antibody was found which produced a very distinctive pattern of staining of filamentous structures which appeared confined to the cytoplasm of the cell. Examination of individual cells showed that these structures were not seen in the nuclear area but appeared most dense in the perinuclear area form which they radiated out to the periphery of the cell. Smooth muscle antibody of the IgG class was found in 7 out of 16 of the infectious mononucleosis sera and 2 out of 16 of the control sera. One of the infectious mononucleosis sera did not contain smooth muscle antibody but stained the structures in the human foetal lung cells and other infectious mononucleosis sera contained smooth muscle antibody but did not stain the cells. The effect of Vinblastine, Colchicine and low temperature on the cytoplasmic structures stained by the antibody found in the infectious mononucleosis sera has led us to believe that they are closely related to cytoplasmic microtubules, and for ease of description we have called the antibody producing this characteristic pattern of staining «anti-microtubular» antibody.

(Whitehouse et al. — In Press). Although anti-microtubular antibody appears to occur fairly frequently in those sera containing smooth muscle antibody, there is no evidence that smooth muscle antibody alone is capable of cross-reacting with human foetal lung cells prepared in the manner described. Subsequent experiments have shown that infectious mononucleosis sera containing the anti-microtubular antibody are capable of cross-reacting with a wide variety of cells. Furthermore, a significant number of cancer sera also contain this antibody, and are undoubtedly responsible for some of the cross-reactions seen, both in the melanoma and control sera on the HFL cells. It seems likely that some of the antibodies to the melanoma cells are also of this type.

It is clear that a number of different antibodies may appear in the sera of cancer patients, and that many others may yet be demonstrated by more sensitive techniques. While it may ultimately prove possible to document these in some detail, the stimulus to their production is as yet unexplained. Such antibodies as ANF might be expected to occur as a result of tumour necrosis. However, in primary malignant melanoma the lesions are often small, yet the incidence of ANF is approximately 40 %. SMA has previously been reported principally in infectious hepatitis (Farrow et al. [3]) and chronic active hepatitis (Doniach and Walker 1969), and might therefore be taken to indicate hepatic metastasis, but this antibody is also found in a significant number of patients with primary malignant melanoma (60 %). Some other stimulus to the production of this antibody must therefore be postulated. Possibly the stimulus to their formation is high cell loss from the tumour. It is possible, however, that auto-antibodies may result before the development of the tumour as an early manifestation of a disordered immunity.

The antibody found in some neuroblastoma sera is a good example of an auto-antibody occurring at high titre to somewhat specialised structures, apparently as a result of the tumour. Certainly, of the limited studies carried out so far this is the only tumour known to be associated with a significant incidence of this antibody. The total absence of ANF from these sera is also unusual when compared with other malignancies.

Presumably, it is the antibodies to cell surface antigens which are more likely to be capable of influencing tumour growth. However, it is apparent that in malignant disease antibodies may occur to a variety of different tissue antigens and to certain intracellular components of cells. However, those auto-antibodies which are found in cancer sera are limited in type and are not representative of those which might be expected to occur from release of intracellular cytoplasmic components. While the demonstration of an antibody in the sera of patients with malignant melanoma with a slightly higher affinity for melanoma tissue than is found in normal sera, is not entirely unexpected, the usefulness of such an antibody to the patients in influencing his own tumour growth (unless, of course, the antigen is expressed on the surface of the tumour cell and for the moment we have no evidence that this is so) is debatable. For the moment, humoral immunity in malignant disease must be regarded as a confused subject and, although certain avenues of promise have appeared, there is, as yet, no evidence that antibodies serve any useful function to the tumour bearing patient.

Summary

In theoretical terms the immune mechanism provides a system which is capable of restraining and possibly rejecting a tumour. In order to promote an immunological reaction in the host, the tumour must express antigens which identify it as foreign tissue. A number of antibodies have been identified in some cancer sera. Of these, some appear to react with tissues, and others react with cellular components. One of these — a new antibody called

«anti-microtubular antibody» — is capable of cross-reacting widely with many different cell types. Sera from melanoma patients also contain antibodies which show greater affinity for melanoma tissue than do sera from healthy controls. For the moment, humoral immunity in malignant disease must be regarded as a confused subject in which there is, as yet, no evidence that antibodies serve any useful purpose to the tumour bearing patient.

REFERENCES

1. Baldwin, R.W. (1972)
2. Currie, G.A. (In Press — 1973)
3. Farrow, L.J. et al. (1970). Brit. Med. J. 2, 693.
4. Farrow, L.J., Holborow, E.J., Brighton, W.D. (1971). Nature New Biol. 232, 186.
5. Gorer, P.A. (1960) Cellular Aspects of Immunity (Churchill) p. 330.
6. Hellstrom, I., Sjögren, H.O., Warner, G., Hellstrom, K.E. (1971). Int. J. Cancer. 7, 226.
7. Holborow, E.J. (In Press)
8. Lewis, M.G., Ikonopisov, R.L. et al. (1969). Brit. Med. J. 3, 547.
9. Morton, D.L., Malmgren, R.A., Holmes, E.C., Ketcham, A.S. (1968). Surgery 64, No. 1.233.
10. Muna, N.M., Marcus, S., Stuart, C. (1969). Cancer 23, 88.
11. Oettgen, H.F., Aoki, T., Old, L.J. et al (1968). J.N.C.I. 41, 827.
12. Romsdahl, M.M., Cox, I.S. (1970). Arch. Surg. 100, 491.
13. Whitehouse, J.M.A. and Holborow, E.J. (1971). Brit. Med. J. 4, 511.

Department of Medical Oncology
The Royal Hospital of St. Bartholomew
West Smithfield
London EC1A 7BE

venalot®

gegen



Entzündung, Ödem, Schmerz
Phlebitis/Thrombophlebitis
und die obligate Lymphangitis

1 Kapsel
Cumarin (5,6-Benzo- α -pyron) 5 mg
Rutin 25 mg

1 Ampulle zu 2 ml:
Cumarin (5,6-Benzo- α -pyron) 3 mg
Rutinschwefelsäureester-Natriumsalz 50 mg

100 ml Liniment:
Cumarin (5,6-Benzo- α -pyron) 500 mg
Heparin 5000 I.E.

Packungen:
30 Kapseln
75 Kapseln
Ampullen zu 2ml 5 Stück
40 ml Liniment
70 ml Liniment

Zur Langzeittherapie Venalot® Depot

die 1 Dragee pro Tag —
die 1 Dragee pro Nacht-Therapie

1 Depot-Dragee:
Cumarin (5,6-Benzo- α -pyron) 15 mg
Tri-(hydroxyethyl)-rutin 90 mg

Packungen:
20 Dragees
50 Dragees
Anstaltspackungen



Schaper & Brümmer
Salzgitter-Ringelheim

Dépôt:
Pharmacie LEGROS
52, Grand-rue, Luxembourg

Calonat wenn Grippe naht



Mittel gegen Erkältungen und Grippe. CALONAT aktiviert die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers, bekämpft Infektion, Entzündung und Fieber und wirkt gleichzeitig entgiftend und schmerzlindernd.

PROPHAC Luxembourg - Tél. 48 24 82

Integration of Immunology in Internal Medicine

C. Steffen * (Vienna)

Immunology has shown an impetuous development in the last decades. While it was in its splendid early phase a science derived from medical microbiology, it has grown out now to an independent discipline. A discipline of such extensive knowledge, that it already divides into distinct specialities such as basic immunology, immunopathology, immunochemistry, cellular immunology, clinical immunology, transplantation immunology or tumour immunology.

The specification of these fields of intensive experimental research makes it already easy to understand that concepts and methods of immunology infiltrate extensively into the vast area of internal medicine. To report about the integration of immunology in internal medicine is a task which would be suitable for a textbook and all what will be said in the short time of to-day's presentation, will carry the signs of incompleteness and shortness. Lack of details should be overcome however by the attempt to give a comprehensive synopsis.

If one considers the pathways on which immunology infiltrates and influences the sciences of internal medicine and their practical application, two main directions are to be mentioned:

I. Observations and concepts, derived from basic research, which point to a closer knowledge of etiology and pathogenesis of diseases.

II. Experience and skill in immunological methodology, which are of use for research in internal medicine as well as for its diagnostic and prognostic purposes.

I. If one turns to the first point, let us consider introductory those fields of internal medicine in which immunology plays a distinct role (Table I).

This survey, not claiming completeness, appears to be overwhelming, since it shows the extensive influence of immunologic rules and mechanisms in internal medicine. This influence puts the specialist in general medicine as well as its subspecialist before two distinct tasks:

A) First, to acquire a general knowledge about immunological mechanisms [1-6], since their effect is not limited to certain organs. It is our personal conviction, that there exists only a small and limited number of immunological mechanisms, which induce pathogenic immunophenomena, that means clinically spoken diseases — and that the diversity and variety of many symptoms and of organs or tissues affected, are only dependent on the localization where these mechanisms are activated as well as of their quantitative activity in defined time.

* Chief, Institute of Immunology, University of Vienna

TABLE I

Autoallergic Diseases
Immunohematologic Disorders ; Rheumatoid Arthritis, LE, Collagenoses, Rheumatic Fever, Chron. Rheumatic Heart Disease, Lupoid Hepatitis, Hashimoto Thyroiditis, Pernicious Anemia, Addison's Disease, Idiopathic Hypoparathyroidism, Myasthenia Gravis, Colitis Ulcerosa.
Kidney Diseases
Chron. Glomerulonephritis Followed by Kidney Transplantation, Tissue Typing; Immune Complex Disease.
Allergic Disorders In Internal Medicine
Bronchial Asthma, Drug Induced Allergies and other Allergic States.
Immunologic Deficiencies
Agammaglobulinemia of Different Types; Nezelof — Breton — Digeorge Types; Ataxia Telangiectasia, Aldrich Syndrome; Hodgkin's Disease, Multiple Myeloma, Macroglobulinemia.
Infectious Diseases
Pathogenesis of Virus Diseases and Other Infectious Diseases.
Malignant Diseases
Malignant Melanoma, Burkitt Lymphoma, Primary Hepatoma, Carcinoma of the Colon and Other Malignancies.

A few examples: antigen-antibody interaction together with complement activation destroys red cells in immune hemolysis or in paroxysmal hemoglobinuria, destroys myelin sheaths and destroys also foreign cells of different sort.

Soluble antigen-antibody complexes injected intravenously induce shock, injected intracutaneously induce wheal and erythema reactions, injected intravenously together with antihistaminics induce temporary or progressive glomerulonephritis and injected retrogradely into biliary ducts induce a cirrhosis-like phenomenon.

This general knowledge should integrate immunological thinking into reflections of internal medicine as shown in the following examples:

Existence of two forms and products of immune answer in man and their role in phylogenetic immune phenomena (humoral and cellular immunity) and in pathogenetic immune phenomena (immunoglobulin- and cell-mediated allergy).

Existence of distinct mechanisms, inducing in association with and in addition to antigen-immune reactions cytotoxic lesions of cells or tissue either directly or by means of mediators.

Existence of immune aggregates with pharmacologic activity, which are formed in connection with a distinct quantitative relation between concentration of antigen and antibody. That means under in-vivo conditions between amount of antigen applied or produced and activity of antibody production.

B) Secondly, to acquire a special knowledge about the manifestations of immunological mechanisms in the area of personal interest, as well as to gain experience and skill in immunological methods, concerned with research and diagnosis in this field.

Again a short example: rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Role of streptococci as initiating agent; existence of antibodies reacting with antigens of heart, partially cross-reacting with streptococci in man and in experimental models; skill in

preparative, in serologic and in immunofluorescent techniques concerned with this scope, and in estimation of their results in comparison with clinical observations.

II. With this last remark one turns now to the second pathway of integration, the immunological methodology. Several aspects are to be considered here:

1. Technical aspects.
2. Diagnostic and prognostic aspects.
3. Aspects of research intentions.
4. Aspects of therapy.

From the technical point of view a large assortment of methods has been developed in basic and applied immunology. Each method needs, however, when presupposed for routine use, a careful training, if reliable and reproducible results are wanted. This needs time. The immunologist can give no better advice here, than warning against autodidactic underestimation. A survey will show the broad spectrum of choice and additionally the high degree of experience needed, if one expects to be fully conversant with only part of this selection (Table II).

TABLE II

Methodology In Clinical Immunology

Serologic Methods. Agglutination, Precipitation, Gel diffusion, Radial diffusion, Passive Hemagglutination, Antiglobulin-Consumption, Complementtiter — Complement Fixation, Carrier Reactions and Different Variants.

Immunofluorescent. Direct — Indirect.

Radioimmunoassays.

Cellular Methods. Pha-Stimulation, Sheep Red Cell Rosettes, Migration — Inhibition, Mif — Production, ³H — Thymidin - Incorporation.

Cytotoxicity Methods. Antibody Cytotoxicity Tests, Cell-Mediated Cytotoxicity to Isolated / Cultured Target Cells, ⁵CR — Release.

In — Vivo Methods. Skin Tests for Immediate and Delayed Reactions.

A special field of immunology, the scope of clinical immunology, is concerned with the diagnostic and prognostic application of these methods and the evaluation of their results. Here closest integration of immunology into internal medicine has occurred. Special laboratories are in development in internal clinics. When asked for it, the immunologist would give here advice in several directions:

1. In the case that a clinically orientated, fully equipped department of immunology exists in the nearer neighbourhood, it seems recommendable to centralize routinely used tests there, and tests used for clinical investigations in the clinic.
2. If such institutions are not available, centralization of clinical immunology seems to be recommendable in a Faculty of Medicine, best in the zone of an internal clinic. In this case, however, the person responsible for proper technical performance of the work of this unit should be an experienced immunologist. His advice for and collaboration with the staff members will be of great value. If, however, such a person is not at hand, the specialist of internal medicine, who is in this position, should have passed through a

solid immunologic training. Here again warning against autodidactic underestimation should be mentioned.

3. In any case, close collaboration between immunologists and specialists of internal medicine, especially in research, is recommended. Further recommendable appears a one-year immunological training in the postgraduate curriculum of doctors, who wish to become specialists in internal medicine, especially if they plan an academic career.

Aspects of therapy are finally to be discussed, as far as integration of immunology is concerned. Under the supposition of general knowledge already mentioned, certain fields of medical treatment appear to be influenced by immunological rules, mechanisms and concepts:

Evaluation of degree and duration of immunosuppressive therapy in general.

New reflections on degree and duration of cytostatic and radiologic therapy in regard to the concept of immunity to cancer.

Evaluation of degree and immunoglobulin class in substitution therapy of immunologic deficiency states.

As far as autoallergic disorders are regarded, a personal sceptic comment in regard to the possibility of a strictly specific therapy in the nearer future should be allowed. Under the assumption that autoantibodies or autoimmune cells are responsible for the lesions and symptoms observed, only neutralization or desensitization with autoantigenic structures seem here to be imaginable as specific treatment. The difficulties to isolate and define such structures is obvious. Two examples should be mentioned: first the effect of prophylactic treatment by rhesus antisera in parturition, neutralizing and inhibiting rhesus antigens; secondly the inhibiting effect to encephalitogenic basic protein onto the development of experimental autoallergic encephalomylitis.

In closing and summarizing this certainly incomplete and more in headings than in details compiled survey, it should be stressed that integration of immunology into general medicine is not only desirable but also a necessity for future development. The best effect of this fusion of sciences as a weapon against sickness of mankind will, however, be obtained if closest collaboration and team-work between immunologists and clinicians develop in future.

REFERENCES

1. Gell, P.G. and R.R. Coombs ed.: Clinical Aspects of Immunology, Blackwell, Oxford 1964.
2. Good, R.A. and D.W. Fisher ed.: Immunobiology, Sinauer Ass. Inc., Stanford 1971.
3. Humphrey, J. and R. White: Immunology for Students of Medicine, Blackwell, Oxford 1965 (Kurzes Lehrbuch der Immunologie, G. Thieme, Stuttgart 1971).
4. Miescher, P.A. and H.J. Müller-Eberhard ed.: Textbook of Immunopathology, Grune & Stratton, N.Y. 1969.
5. Steffen, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunopathologie, sowie ihre klinische Anwendung, G. Thieme, Stuttgart 1968
6. Weir, D.M. ed.: Handbook of Experimental Immunology, Blackwell, Oxford 1964.

Institut für Immunologie der Universität Wien,
Borschegasse 8a,
1090 Wien

Fett in der Diätetik

Neue biochemische und klinisch-experimentelle Untersuchungen haben zu gesicherten Empfehlungen hinsichtlich des Fettanteiles in verschiedenen Diät- und Schonkostformen wesentlich beigetragen.

Ernährung bei Erkrankungen des Verdauungs- Apparates

In der Diät und Schonkost bei Erkrankungen des Verdauungsapparates sind besonders wichtig die leichte Verdaulichkeit und gute Bekömmlichkeit von Fetten. Daher wird die Art der verwendeten Fette immer mehr beachtet: Linolsäurerreiches Keimöl wird gut resorbiert und ausgenutzt. Darüber hinaus übt die essentielle Linolsäure verschiedene wichtige Funktionen im Leberstoffwechsel aus. Sie reguliert außerdem den auch bei Erkrankungen des Verdauungsapparates häufig gestörten Cholesterin- und Neutralfettstoffwechsel.

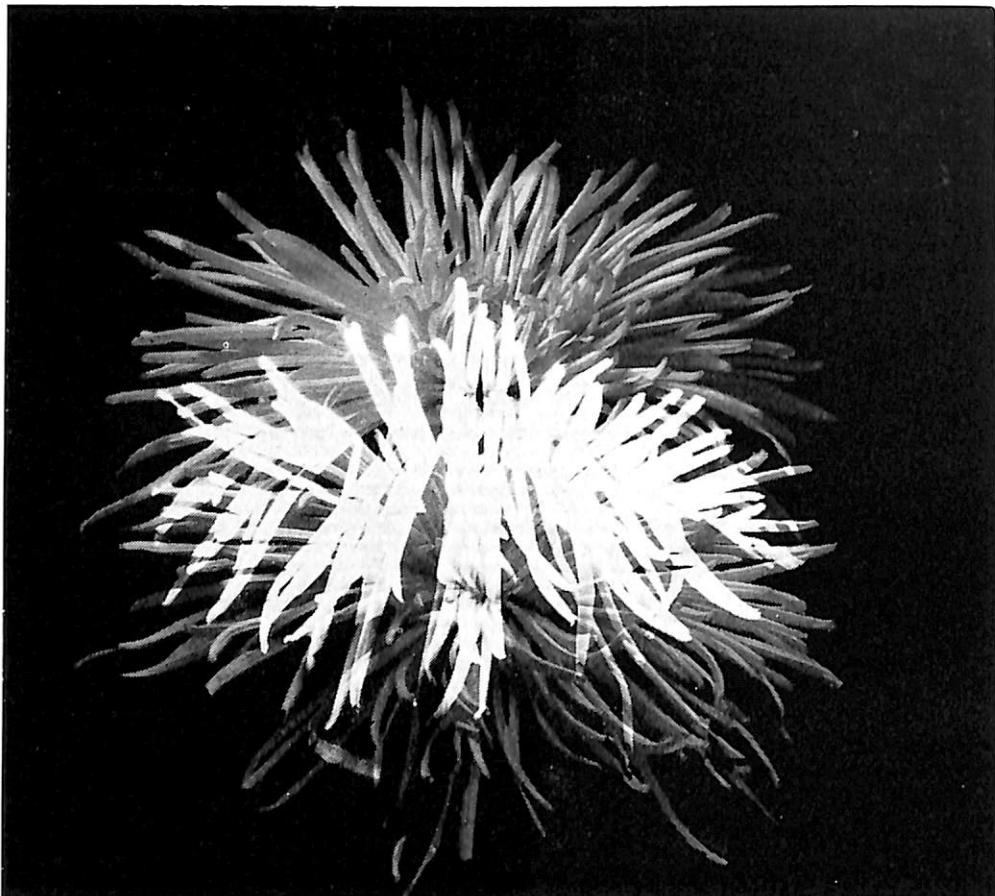
Mazola®
ECHTES KEIMÖL

Reines, unter schonenden Bedingungen gepréßtes Maiskeimöl mit besonders hohem Gehalt an der essentiellen Linolsäure, Ausgeglichener Gehalt an Vitamin-E-wirksamen Tocopherolen. Durch experimentelle und klinische Forschung erwiesene Wirkung, u. a. schnelle Lipämieklärung, keine Beeinflussung der Blutgerinnung, Senkung bzw. Normalisierung erhöhter Serumcholesterin- und Serumtriglyceridspiegel. Milder, angenehmer Geschmack, ausgezeichnete Verträglichkeit, vielseitige küchentechnische Verwendbarkeit.

DEUTSCHE MAIZENA WERKE GMBH
2000 HAMBURG 1, MAIZENAHaus



Literatur, Muster und Diätvorschläge auf Anfrage.



Vibramycine® doxycycline

- Pénétration tissulaire exceptionnelle
- Aucune accumulation sérique en cas d'insuffisance rénale
- Efficacité thérapeutique maximale assurée 24 heures sur 24 avec une prise par jour

PRESENTATIONS :

Capsules à 100 mg — boîtes de 5 et de 10
Sirop à 50 mg/5 ml — flacons de 20 et de 60 ml

POSOLOGIE QUOTIDIENNE :

1er jour

Adultes : 2 capsules à 100 mg *Jours suivants*
Enfants : 4 mg/kg 1 à 2 capsules selon la gravité de l'infection

L'administration se fera de préférence au cours d'un repas.

Pfizer Département pharmaceutique - rue Léon Théodor 102 - 1090 Bruxelles - T. (02) 26.49.20

The Challenges of Emergency Care to the Management of Departments of Internal Medicine

G. Biörck * (Stockholm)

The subject of our discussion to-day is a very important one, for many reasons. I am aware of the fact that medical care, and hospitals, are organized in different ways in our countries. Each one of us speaks more or less from his own local post of observation. The problems and their solutions will differ in details, but I believe that the major issues will present themselves in a similar way to most of us.

Fifteen years ago, when I became head of the Department of Medicine at the Serafimer hospital, Sweden's oldest hospital (1752), in the very center of the City of Stockholm, the proportion of patients admitted to our wards as emergency cases was roughly 10 per cent of the total number of admissions. Now, and since several years, this figure has risen to 70-80 per cent, and most Swedish departments of medicine — in urban or rural areas — report similar figures. These figures are in clear contrast to the experience of the surgeons: only about $\frac{1}{3}$ of their admissions to the wards are acute cases; the majority is made up by patients undergoing planned, elective surgery. (Table I)

Which are the factors behind this rapid development? In our case, at least, there are two major explanations. One is the ageing of the population with concomitant increase of cardiovascular emergencies such as myocardial infarction and various arrhythmias, in combination with a social process, in which elderly people are living alone and without continuous supervision and help by members of their family, thus, having to find shelter and care in the hospital instead. Another one is the increase in the number of intoxications, mostly with sedatives, hypnotics and other psychopharmacological drugs, but, of course, not infrequently in combination with alcohol as well. These two groups dominate the picture in our urban hospitals, whereas I believe that intoxications are less frequent in rural areas.

During the 1960's the increasing demand on acute medical care in hospitals has been met by various organisational devices. Intensive care units developed in connection with special units for post-operative care, generally under the direction of anaestesiologists. Gradually, an increasing number of medical patients were referred to the intensive care units, and to-day probably half of the patients in an intensive care unit are medical rather than surgical.

In the latter half of the 1960's coronary care units were increasingly established in many larger hospitals, either within the department of medicine, or in conjunction with, or as a part of, an intensive care unit. (In some instances, an intensive care unit was subdivided in two sectors — one for «intensive care», the other for «intensive observation».)

* M.D., F.R.C.P., Professor of Medicine, Karolinska Institutet, Head of the Department of Medicine, Serafimerlasarettet, Stockholm, President of the A.E.M.I.E.

TABLE I
Changes in admission over 14 years
Department of Medicine, The Seraphimer Hospital, Stockholm

Number of beds :	March 1958		March 1972	
	180		190	
	male:	female:	male:	female:
Total number of admissions:	103	91	184	150
of which as acute cases:	22	18	102	87
their mean ages:	50 yrs	57 yrs	62 yrs	68 yrs
number of deaths:	1	2	8	8
Diagnosis on admission:				
Heart disease	4	5	36	25
Stroke	2	3	10	13
Diabetes, thyroid, gastrointestinal diseases	2	1	4	7
Intoxications	6	2	6	4
Pneumonia, asthma	—	2	11	13
Liver cirrhosis	1	1	8	2
Other	7	4	27	23

Increase in numbers 500 per cent. Increase in mean age 11-12 years.
Increase in percentage of total admissions: 270 per cent.

GB 1973

Furthermore, many hospitals found it convenient to establish an acute admission unit for patients being admitted after the regular «office hours», in order not to interfere with, and cause inconvenience to, the scheduled work (and night rest) in general wards. Patients in such acute admission units may be admitted for a variety of reasons other than those of urgent medical care: viz., «observation» and «social causes». A considerable proportion of these patients can be released the next morning while those needing continued medical attention will be transferred to general wards.

Furthermore, it should be mentioned that special service units have been developed in connection with departments of medicine, such as dialysis units and pacemaker service units, which in addition to scheduled performances also may have to handle acute cases.

Some of the overall effects of these changes in the type of patients admitted to our departments, and the machinery to deal with them, are:

1. a displacement of less acute cases to other medical resources, particularly out-patient care;
2. decreased facilities for planned in-hospital studies of patients with serious and complicated diseases but in a non-acute phase;

3. an accumulation of post-acute patients in need of care for the chronically ill, waiting for a bed in some institution for such patients, or for the arrangement of sufficient after-care at home;
4. not infrequently a forced dismissal of not sufficiently treated or investigated patients to give room for an acute overload;
5. an increase in the mean age of the in-patients with consequently increased demand on primary nursing care.

It is quite clear also, that this situation has caused a shift in the proportions of disease groups in the clinical material, and made the patient material in the departments of medicine less representative for the conditions met with in ambulant practice, be it in the out-patient departments or in private practice. This has a particular bearing on the teaching of medicine to students (and student nurses), because a great number of conditions will now mainly be handled on an out-patient basis and rarely appear in the wards.

A special problem arises in hospital with departments, or divisions, of sub-specialities of internal medicine, such as endocrinology, metabolic diseases, allergology, rheumatology etc. Many of these divisions have sliced their beds out of the general medical department's cake. Many of these divisions claim a superior right of ear-marking their beds for their particular patients, and of assigning beds to their patients for diagnostic work-up according to their own waiting lists and time-tables. The consequences of this have been that a gradually reduced number of beds in the department of medicine proper will have to carry the burden of almost all of the medical emergencies and of their after-care, while comparatively little of this is handled by the subdivisions.

To this is added the problem of medical competence and training. We are now passing through a very difficult phase in the management of departments of medicine. Those of us who had our training in subordinate positions in the 1930's, 40's and 50's have had much less first-hand experience with the modern handling of medical emergencies than our present junior assistants, on whom the greatest burden of emergency room service, night calls and instantaneous action in the infarction unit falls. Of course, we saw such cases in our junior days, but we had comparatively little to offer, fewer gadgets and less opportunity to choose, with regard to diagnosis and therapy, which in a way means that we had more limited decisions to make. The demand on speed in action was probably also less.

Ours was another world: that of making «clinical», i.e. more or less intuitive, diagnoses; probably more of reasoning on the basis of insufficient evidence in the case in question, but with more reference to what we could remember of similar cases, from our own memory or from the literature. Treatment also became more of an art, where careful observation of the patient from day to day had more to tell than the scanty information on the pharmacodynamics of drugs.

In a way, therefore, I believe we are in the midst of a «generation gap», where many of us know and practice a medicine, for which the number of clients in our departments are dwindling, while a junior staff is acting as life-savers behind our back, or while we are asleep, only to present their cases, neat and clean and well done, to us next morning on our ward rounds — or else to the pathologist.

The situation I have presented to you is, perhaps, somewhat overstretched. It pertains to a generation gap between those in their fifties or sixties as contrasted to those in their thirties or forties, because most of the latter ones have grown up during the period with increasing emphasis on emergency medicine and will probably know that by heart also if and when they take the command of a medical department and are relieved from being on night duty. However, there is a rapid turn-over of methods and equipment in that area and one's knowledge soon becomes obsolete, unless it is reinforced in the daily routine.

Many of us have probably been forced to deal with this situation in a personal way. My surgical colleague felt that his main duties have to be discharged into the intensive care unit and its surroundings. «Everything that is really serious and important will pass through there», he says. On the other hand, he has almost entirely given up ward-rounds in his department other than to his own patients. I have taken the opposite view. I feel that my senior collaborators (Oberärzte) are more close to the acute medicine than I am myself nowadays (although my training was as a cardiologist), while I believe that my «experience», for what it may be worth, should be used preferentially in the systematic decisionmaking and management of patients with severe, complicated and «controversial» diseases. In this connection I will also try to apply a «holistic» approach to the patient and his problems and counteract the always prevailing tendencies to overdependence on laboratory data and neglect of what the patient himself has to tell.

The majority of those who pass through our departments as students or as assistants are not going to end up as hospital physicians. Even in a country like mine, where the emphasis has been on hospitals rather than practitioners for thirty years, economy is putting an end to this development. I can see no likelihood that the number of acute medical emergencies will diminish in the future. They cannot be «prevented» by preventive medicine, only postponed, and the more of them strike older people or very old people, the more urgent will the demand for hospital services become, as such people will have no family setting to back them up. As far as I can see, we have passed the optimum of hospital services in the modern society, in as much as reduction of working hours + increased salaries + more demand on «round the clock»-attention to more severe cases is making hospitals «the most rapidly failing enterprise» in our time. There is not enough taxmoney to support what we already have, and at the same time there is not enough individual savings to secure private care. As a consequence, I can foresee our «general» hospital will become more and more acute-oriented, while the custodial care of the chronically ill and very infirm will be taken care of by special institutions. Inbetween those extremes, most medicine — and that goes for internal medicine as well — will be handled in ambulant practice, one way or the other. Even a room in a de luxe hotel will always be cheaper than a bed in a hospital, as long as a person does not need medical attention for his activities of daily life.

This is a challenge that we will have to face with regard to the teaching of the future physicians and the training of the future internists. While I will refrain here from envisaging how this should be handled, in practical terms, I am, however, convinced that our teaching and our training will put a much greater emphasis on more or less programmed decision-making than hitherto, and that our problem-solving will be influenced by experiences from operational analysis in general. We are going to — and simply — have to — become more efficient than merely by a trial-and-error technique. The intellectual and managerial methods in these endeavours, however, will not be different in principle, only with regard to time-constants, for hospitalized patients and ambulant ones. I am convinced that we are to see in the next few years an abundance of flow-charts for handling diagnostic situations as well as for the management of even rather complex therapies. After all, the physician, as much as the surgeon, is a man of action — often of «action this day», as Winston Churchill phrased it in the War Cabinet — and it is not unreasonable to train him for the decisionmaking that we can rarely escape, and should not unnecessarily postpone.

Serafimerlasarettet,
Hantver Kargatan 2
112 83 Stockholm K

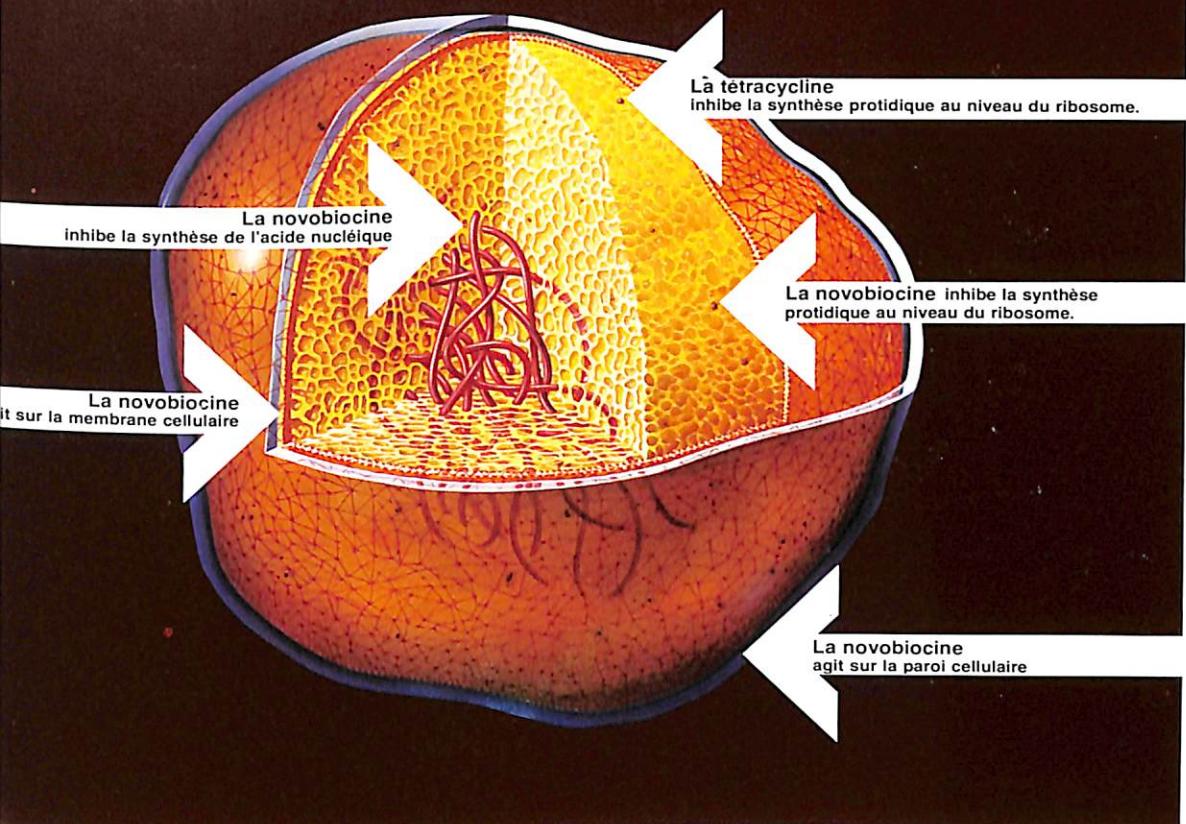
pour avoir plus de chance de réussir dans des infections où le développement de la résistance est une menace permanente...

orient

Albamycin T

tétracycline renforcée par la novobiocine

exerce une attaque polyvalente en de multiples parties de la cellule bactérienne



en:
IN®

:hwer-
ngen.
t eine
dlung.
stives,
olyti-
mkeit
nmer
tätig-
rden.

Indications

- Infections de l'appareil respiratoire
- Infections cutanées et des tissus mous, oïques, génito-urinaires, intestinales, oculaires
- Bactéries

Posologie - Capsules - Adultes : Dans la plupart des infections, 2 capsules toutes les 12 heures ; dans les infections graves 2 capsules trois à quatre fois par jour. - Enfants : La dose minimale est de 15 mg par kg de poids et par jour, en deux ou quatre prises fractionnées.

Suspension orale - La dose minimale est de 0,6 ml par kg de poids et par jour, en deux ou quatre prises fractionnées. Dosage usuel en pédiatrie

Poids de l'enfant	Dose quotidienne minimale
8 kg	1 cuillerée à café (5 ml)
16 kg	2 cuillerées à café (10 ml)
32 kg	4 cuillerées à café (20 ml)

Tolérance
De faible toxicité, l'Albamycin T est cliniquement très bien tolérée. Les effets secondaires

sont rares et consistent principalement en de légères nausées et des crampes abdominales. Exceptionnellement fut signalée une éruption urticarienne ou maculopapuleuse. Des dyscrasies sanguines et un syndrome leucopénique ont été rapportés. La dyschromie dentaire n'est susceptible de survenir qu'à la condition d'une administration prolongée à très hautes doses durant le dernier trimestre de la gestation, dans la période néonatale et la prime enfance. En cas d'atteinte rénale, même l'administration des doses orales ou parentérales usuelles peut provoquer une accumulation excessive du médicament dans l'organisme et être toxique pour la foie. Il est alors indiqué d'administrer des doses inférieures aux doses usuelles. Lorsque le traitement est prolongé, il peut être bon de déterminer la teneur du sérum en tétracycline.

Présentations

Capsules : Conditionnements de 16 et 100 capsules.
Suspension orale : Flacon de 60 ml après mélange.
Le pharmacien réalisera la suspension extemporanément en ajoutant 50 ml d'eau aux granulés en agitant énergiquement. La suspension ainsi préparée peut être conservée à la température ambiante durant une semaine, sans perdre de son activité. Période de validité : 36 mois.

Upjohn ad curandum conceptum... accurate productum

UPJOHN S.A. 2670 PUURS

728 REGISTERED TRADEMARK : ALBAMYCIN B 6716 1



dans les poussées inflammatoires de l'arthrite traitement intermittent avec le

Depo-Medrol injectable

Indications : - Voie intramusculaire :

- Les indications de la corticothérapie générale.
- Les indications de la corticothérapie ne répondent pas au traitement oral ou pour lesquelles la voie parentérale est requise ou préférée.

Voies intra- et périarticulaires : Arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, arthrose, rhumatismes abdombinaux, algies diverses.

Voies intra- et sous-lésionnelles : Les lésions bien déterminées, peu étendues et bien circonscrites justifiaables de la corticothérapie locale.

Voie rectale : Colite ulcéreuse : 3 à 7 administrations par semaine sous forme de lavement à garder ou en goutte-à-goutte rectal.

Avertissements et précautions : Conserver à la température ambiante. Bien agiter lors de l'emploi. Lors de l'administration du Depo-Medrol une asepsie stricte sera de règle. Les injections intramusculaires de Depo-Medrol seront faites profondément dans le muscle fessier et la technique usuelle de l'aspiration avant injection sera respectée en vue d'éviter une administration intravasculaire. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée des doses recommandées pour la voie intramusculaire.

Le patient sera averti du fait qu'il reçoit un glucocorticoïde. Étant donné son effet sur la fibroplasie, il est possible que la méthylprednisolone, comme tout autre corticoïde, masque les symptômes d'une infection à son début et favorise la généralisation des germes. Chez tous les patients traités à la méthylprednisolone, le début de tout phénomène infectieux sera recherché.

Les infections intercurrentes seront traitées énergiquement. Elles peuvent constituer d'ailleurs une contre-indication absolue (voir plus loin).

Il est nécessaire de tenir compte du fait que la méthylprednisolone, au même titre que les autres glucocorticoïdes, inhibe la fonction endogène de la surrenale.

Cette inhibition qui peut être plus ou moins importante, est en fonction de la posologie et de la durée du traitement, et de plus varie de cas en cas. Le traitement sera donc toujours arrêté progressivement. Eventuellement on veillera à remettre en marche en fin de traitement, la fonction surrenaliennne par l'ACTH, ou au moins contrôlera-t-on le taux de cortisol plasmatique et l'évolution de la courbe du rythme circadien. Le patient suivra une diète pauvre en sodium et sa tension sanguine sera contrôlée régulièrement.

Les glucocorticoïdes oraux ne seront administrés que sous contrôle médical. Les diabétiques feront l'objet de contrôles minutieux.

Précautions particulières : Chez les enfants les corticoïdes ne seront utilisés qu'avec prudence étant donné la fréquence des infections virales (vaccine, varicelle et divers exanthèmes).

Contre-Indications absolues : Sauf en cas d'urgence exceptionnelle, le Depo-Medrol unique titre que tout autre corticoïde, est absolument contre-indiqué en cas d'infection locale ou généralisée dont le traitement spécifique paraît difficile ou impossible et où

il existe une possibilité d'essaimage.

Ces cas comprennent entre autres la vaccine, la varicelle, certaines mycoses, l'hémophilie, la tuberculose latente, aiguë ou incomplètement stabilisée. Il faut tenir compte malgré tout, du fait que l'administration de corticoïdes et de tuberculostatiques peuvent sauver la vie des patients atteints de tuberculose pulmonaire ou méningée. Les corticoïdes peuvent être administrés que dans les cas où l'on possède la certitude que les bacilles n'ont pas de sensibilité à l'antibiothérapie.

La grossesse constitue également une contre-indication absolue. Autour ou au sein d'une lésion infectée (abcès, infection cutanée, etc.) il ne sera jamais pratiquée d'injection.

Contre-Indications relatives : Ostéoporose, déséquilibre psychique, ulcère gastrique, infections aiguës ou chroniques comprenant mycoses et exanthèmes, prédisposition aux thrombo-embolies, diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, hypertension artérielle, diabète sucré etc ...

Effets secondaires : 1. La tolérance locale est généralement bonne. En cas d'injections sous-cutanées répétées dans le tissu graisseux une atrophie locale tant cutanée que du tissu graisseux est possible. 2. Des effets secondaires généraux peuvent se manifester. Ceux-ci apparaissent rarement dans les traitements courts, mais doivent néanmoins être recherchés, ce qui est vrai pour toute corticothérapie et n'est pas conséquent pas lié à un produit en particulier. Les effets secondaires généraux possibles sont : facies lunaire, hirsutisme, stries, acné, dyspepsie, convulsions, aggravation de l'hypertension artérielle, infections, oedèmes, boulimie et augmentation pondérale. Pétéches ou purpura, insomnies, érythème facial, réveil d'un ulcère peptique latent, pellagra, déshydratation et hémorragie, modifications psychiques, insuffisance surrenaliennne relativement au cortisol, déséquilibre du métabolisme glucidique, augmentation de la tension intra-oculaire, l'apparition de cataractes postérieures subcapsulaires, menstruations irrégulières, atrophie musculaire, inhibition de la croissance chez l'enfant.

Posologies moyennes : Dose moyenne 1 ml (40 mg) tous les 7 à 10 jours.

Voie intramusculaire : Dose moyenne 1 ml (40 mg) tous les 7 à 10 jours. Dans certains cas une dose supérieure est recommandée. Toutefois une dose de 3 ml (120 mg) ne sera pas dépassée.

Voies intra- et périarticulaires : La dose peut varier de 0,1 à 1,5 ml (4 à 60 mg), suivant l'étendue et l'évolution de la lésion.

Voies intra- et sous-lésionnelles : 1 à 4 injections de 0,5 à 1,5 ml (20 à 60 mg), suivant l'étendue et l'évolution de la lésion.

Voie rectale : En lavement à garder ou en goutte-à-goutte rectal de 1 à 3 ml (40 à 120 mg) dilués dans 30 à 300 ml d'eau, 3 à 7 fois par semaine.

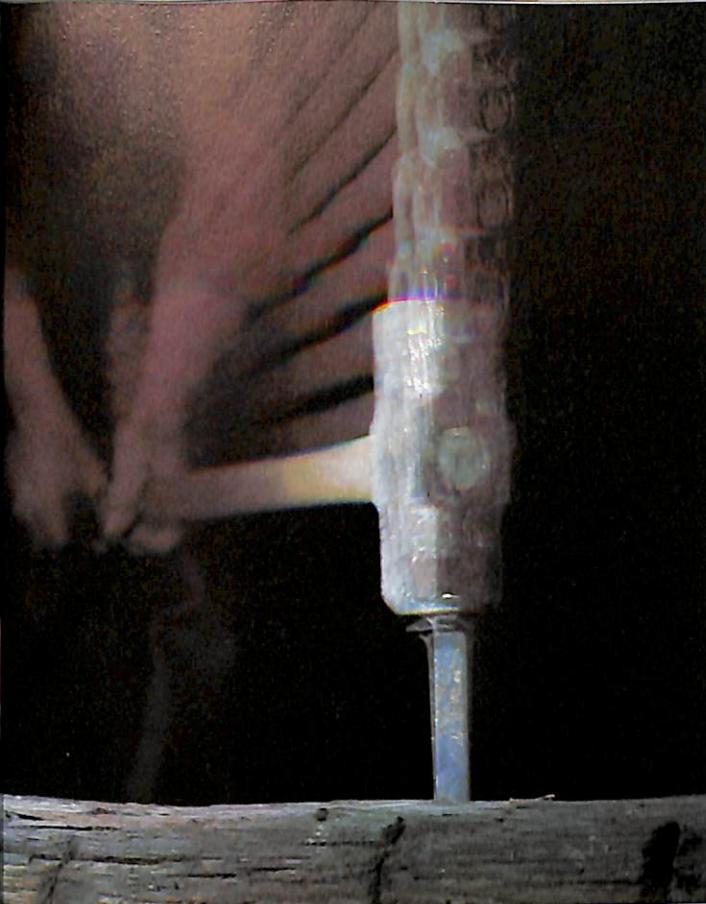
Présentations : Val de 1 ml, contenant 40 mg d'acétate de méthylprednisolone par ml.

— Seringues prêtées à l'emploi de 1 ml et de 2 ml, contenant 40 mg d'acétate de méthylprednisolone par ml.

Upjohn ad curandum conceptum ... accurate productum

UPJOHN S.A./2670 PUURS

REGISTERED TRADEMARKS : MEDROL, DEPO-MEDROL B 7023.1



L'IMPACT

torien

dans la pharyngite, la
Dalacin C
réalise
l'impact
antibactérien nécessaire
pour prévenir les
infections récidivantes

en:
IN[®]

:hwer-
nigen.
t eine
dlung.
stives,
holysi-
mkeit
nmer
:tägt
orden.

Indications

La Dalacin C est particulièrement indiquée en cas d'infections à streptocoques, staphylo-coques et pneumocoques.

Les infections suivantes peuvent faire l'objet d'un traitement à la Dalacin C :

	Durée moyenne des traitements
— Infections de l'oreille moyenne : otite	4 - 10 jours
— Infections des voies aériennes supérieures : sinusites - amygdalites	4 - 10 jours
— Infections des voies respiratoires : pharyngites - bronchopneumonies* pneumonies lobaires	6 - 10 jours
— Infections des tissus mous : furonculeuse - abcès infections des plaies post-opératoires - acné vulgaire	4 - 6 jours
— Infections des tissus osseux : ostéites et ostéomyélites aiguës et chroniques	30 jours et plus
— Infections gingivo-dentaires et alvéolites :	4 - 6 jours

Remarque : les infections à streptocoques B hémolytiques nécessitent un traitement d'au moins 10 jours afin de limiter les risques du R.A.A. (rhumatisme articulaire aigu) et de la glomérulonéphrite.

Contre-Indications

Il est conseillé de ne pas utiliser la Dalacin C chez les patients qui se sont avérés être allergiques à la lincomycine, des allergies croisées pouvant exister. Faute de données statistiques suffisantes sur l'inocuité de la Dalacin C pendant la grossesse, l'utilisation de cette médication pendant cette période n'est pas conseillée.

Effets secondaires

La Dalacin C est normalement bien tolérée. De rares cas de troubles gastro-intestinaux ont été signalés.

Précautions

Bien qu'aucune anomalie n'ait été signalée, jusqu'ici, il est conseillé d'effectuer des

contrôles sanguins et hépatiques en cas d'administration très prolongée de la Dalacin C. Au défaut de données statistiques suffisantes, il n'est pas indiqué d'administrer la Dalacin C aux nourrissons.

L'administration de Dalacin C se fera avec prudence et sous contrôle médical strict chez les patients atteints d'affections allergiques graves, en particulier le mal asthmatique grave ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique graves.

Posologie et administration

— Enfants

Infections légères : 8 à 12 mg/kg/jour en 3 à 4 prises fractionnées

Infections sévères : 16 à 25 mg/kg/jour en 3 à 4 prises fractionnées

— Adultes :

Infections légères : 150 mg toutes les 6 heures

Infections sévères : 300 mg ou plus toutes les 6 heures

Dose moyenne journalière :

Poids en kg	Infections légères	Infections sévères
-------------	--------------------	--------------------

— Enfants

10 1 1/2 cuillère à café *

20 3 cuillères à café

30 4 cuillères à café ou

4 capsules à 75 mg

— Adultes

4 capsules à 150 mg 8 capsules à 150 mg

* Une cuillère à café ou une mesure (5 ml) contient 75 mg de clindamycine.

Présentations

— Capsules : Dalacin C - conditionnements de 16 caps. à 150 mg

Dalacin C PEDIATRIE - conditionnements de 16 caps. à 75 mg

Période de validité : 3 ans

— Sirop : Dalacin C palmitate - flacon de 80 ml après préparation.

Période de validité : 2 ans.

Upjohn ad curandum conceptum accurate productum

UPJOHN S.A. 2670 PUURS

REGISTERED TRADEMARKS : DALACIN, DALACIN C B 6025 3



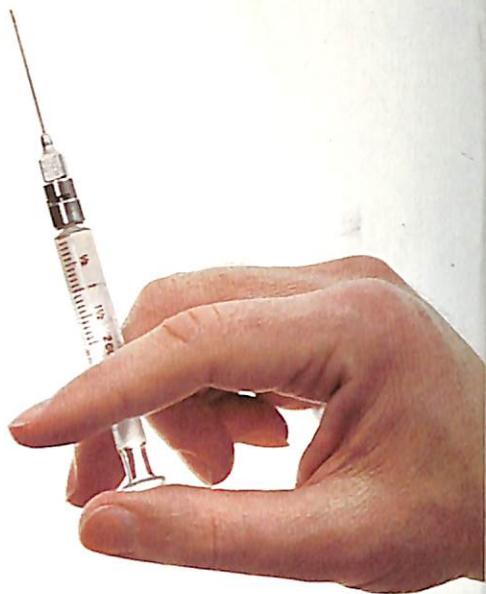
l'efficacité contre les staphyloques "problèmes" est une bonne raison de recourir au

Lincocin

en solution stérile
pour les traitements hospitaliers

Le Lincocin n'étant pas inactivé par la pénicillinase, il agit contre les staphyloques, tant sur les souches productrices de pénicillinase que sur les autres. Des 3200 souches de staphyloques qui ont été isolées dans deux grands hôpitaux généraux, 40 seulement se sont révélées résistantes au Lincocin et ces quelques souches appartenaient toutes à un seul type de phage.

Duncan, I.B.R. et coll. (1965) Canad. Med. Assn. J. 93 : 685



Upjohn

ad curandum conceptum ... accurate productum

UPJOHN S.A. 2670 PUURS

734 REGISTERED TRADEMARK : LINCOCIN B 6219.2

Indications

Infections à germes gram-positifs, et plus particulièrement les infections à staphyloques, pneumocques et streptocques du système osseux du système respiratoire et de ses annexes, du tractus uro-génital et des COGS. Par son action sur le *Corynebacterium diphtheriae*, le LINCOCIN constitue un adjvant favorable de la sero-antioxydante dans le traitement de la diphtérie.

Posologie et administration

Per os : Enfants : 30 à 60 mg/kg/jour en 3 à 4 prises.
Adultes : 500 mg ou plus, 3 à 4 fois par jour.
Voie intramusculaire : Enfants : 10 mg/kg/jour toutes les 12 à 24 heures.
Adultes : 600 mg/kg/jour toutes les 12 à 24 heures.

En perfusion intraveineuse

Ajouter le contenu de l'ampoule à 250 ml ou plus de serum glucose ou physiologique et administrer en perfusion.
Enfants : 10 à 20 mg/kg/jour, répartis en 2 à 3 doses, en perfusion à 8 ou 12 heures d'intervalle.
Adultes : 600 mg ou plus en perfusion toutes les 8 à 12 heures.

Précautions :

Dans les infections dues au streptocoque beta-hémolytique, il est indiqué de poursuivre l'administration du LINCOCIN durant 10 jours au minimum, pour reduire les risques d'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu. Faute de données statistiques suffisantes sur l'innocuité du LINCOCIN dans la période néo-natale, il ne devrait pas être administré systématiquement à des nouveau-nés.

Présentations :

Capsules : 500 mg de lincomycine par capsule, emballage alvéole de 16 capsules.
Période de validité : 3 ans.
Sirope : 50 mg/ml de lincomycine, flacon de 60 ml avec cuiller doseuse.
de 5 ml. Période de validité : 2 ans.
Solution stérile : 300 mg/ml de lincomycine : vial de 2 ml et boîtes de 3 et 6 ampoules-seringues de 2 ml.
Période de validité : 3 ans.



Zusammensetzung:

1 Dragee bzw. 1 Zapfchen enthält:
Extr. Sabal serr. sicc. 25 mg
Extr. Echinaceae sicc. 30 mg
Azoniaspiro-(3a-benzoyloxy-nortropan-8,1'-pyrrolidin)-chlorid 2 mg

Dosierung:

3 x 2 Dragees täglich nach den
Mahlzeiten (in leichteren Fällen
3 x 1) oder 3 x 1 Zapfchen täglich.

Indikationen:

Schmerzhafte Miktionsstörungen
und Tenesmen bei Prostatitis,
Prostataadenom I. und beginnen-
des II. Stadium, Prostataneurose,
Reizblase, Zystitis, Urethritis.

Kontraindikationen:
Akute Harnverhaltung,
Prostatageschwülste mit
primärer Operationsindikation
(hoher Restharn);
Glaukom

Handelsformen:

Spasmo-Urgenin-Dragees

O.P. mit 40 Dragees

O.P. mit 100 Dragees

Anstaltspackungen

Spasmo-Urgenin-Suppositorien

O.P. mit 10 Supp.

Anstaltspackung

Miktionsbeschwerden: **SPASMO-URGENIN®**

Dragées und Suppositorien

Spasmo-Urgenin behebt dysurische Beschwerden und reguliert vegetative Fehlsteuerungen. Spasmo-Urgenin unterstützt und ergänzt eine antibakterielle oder hormonelle Behandlung.

Spasmo-Urgenin ist ein antikongestives, antiphlogistisches Uro-Spasmolyticum, dem prompte Wirksamkeit und Verträglichkeit immer wieder bestätigt werden.



Dr. Madaus & Co., Köln am Rhein
INTEGRAL S.A.
25, rue d'Epernay, LUXEMBOURG

DrRentschler



Vertebran®

Ampullen – Suppositorien – Dragees – Tropflösungen

Spezifikum zur Behandlung
vertebragener Syndrome.
Ausgeprägte sympatholytische,
parasympatholytische, spasmolytische,
entzündungshemmende und
durchblutungsfördernde Eigenschaften.
Pathologisch gesteigerter Muskeltonus
und Muskelspasmen – Hartspann –
werden gelöst und die Voraussetzungen
zur aktiven Bewegung gefördert.

Spezielle Indikationen:
Bandscheibenschäden und deren
Folgeerscheinungen, insbesondere
Osteochondrosen, Spondylosen,
Spondylarthrosen mit zervikalem,
thorakalem und lumbalem Syndrom;
Brachialgien, Lumbalgien
und Ischialgien.
Überzeugen Sie sich durch Ärztemuster!
Dr. Rentschler & Co., 7958 Laupheim

Das Erkennen von Störungen der vitalen Funktionen in der Notfallsituation aus klinischer Sicht (vor dem Einsatz von Hilfsuntersuchungen)

R. Emmrich * (Leipzig)

Notfallsituation heißt für den Arzt immer: Erste Hilfe leisten. Er kann nur dann zweckmäßig und richtig handeln, wenn er erkennt, welche Funktionen, insbesondere welche vitalen Funktionen gestört sind. Der Internist steht vor dieser Situation während eines Hausbesuches, seines Einsatzes im Notarztwagen bzw. zur dringlichen medizinischen Hilfe (DMH), seiner Tätigkeit auf einer internistischen Wachstation (Intensiveinheit) oder auch während seines Dienstes auf Station.

Mit der Entwicklung der Intensivmedizin haben sich neue Aspekte für eine bessere Erstversorgung ergeben. Ganz allgemein hat es die Intensivmedizin mit akuten krankhaften Zuständen zu tun, die eine unmittelbare Bedrohung vitaler Funktionen darstellen. Dazu gehören Störungen der Zirkulation, des alveolaren Gasaustausches, des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes, des Stoffwechsels und der Nierenfunktion. Zur Überwachung und Behandlung gefährdeter Patienten, d.h. wenn die eine oder andere Vitalfunktion elementar gefährdet ist, steht heute ein großer Apparat an Kontrollmaßnahmen und das gesamte klinisch-therapeutische Rüstzeug zur Verfügung. Im Vorfeld der Versorgungskette kommt jedoch der Erstdiagnose eine besondere Bedeutung zu.

Die Erstdiagnose ist in der Regel eine Diagnose auf den ersten Blick. Bemühen sich bereits medizinisches Personal oder Laienhelfer um den Kranken? Was ist geschehen? Liegt eine Verletzung vor, welche Funktionen sind gestört? Ist eine sofortige Entscheidung zu treffen: erste Hilfemaßnahmen? Klinikeinweisung?

Bewußt oder unbewußt stellt sich die Frage nach der Zeit, die für eine Erstdiagnose zur Verfügung steht. Unter den Störungen vitaler Funktionen ist der akute Herzstillstand stets am bedrohlichsten, da für die erforderliche Soforttherapie keine Zeit, nicht einmal Minuten verlorengehen dürfen. Eine schlagartig einsetzende Blässe mit Bewußtseinsverlust, Pulslosigkeit und fehlender Herzaktion kennzeichnen das Bild. Der fehlende Herzschlag ist auch nach 6-8 Minuten noch kein sicheres Zeichen des Todes, die Herztöne können so leise sein, daß sie nicht zu hören sind. Bei akutem Herzstillstand sind Asystolie und Kammerflimmern (Kammerflattern) ohne EKG nicht zu unterscheiden. Man weiß aber, daß Kammerflimmern öfter vorkommt als die Asystolie, das Pumpversagen. Myokardinfarkt und vorausgehende Rhythmusstörungen sind die häufigsten Ursachen des akuten Herzstillstandes. Differentialdiagnostisch kommt die akute Lungenembolie in Betracht, die in 4/5 der Fälle mit einer Schocksymptomatik einhergeht und als Besonderheiten aufweist: plötzliche Dyspnoe, Thoraxschmerz, zentrale Zyanose und in etwa 10% blutiger Auswurf.

* Direktor, Bereich Medizin, Medizinische Universitätsklinik, Karl-Marx-Universität, Leipzig.

Atmung und Zirkulation sind funktionell auf engste miteinander verbunden, das Versagen einer dieser beiden Funktionen führt zwangsläufig zum Zusammenbruch der anderen. Die Atemwege müssen frei sein, auch ohne Hilfsmittel ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der physiologischen Alveolarbelüftung Voraussetzung eines jeden Erfolges. Nach Ingangsetzen der Atmung — die nur wenig Zeit in Anspruch nehmen darf — bzw. gleichzeitig sollte die Wiederherstellung der Zirkulation eingeleitet werden. Die Erstdiagnose beginnt daher mit der Beobachtung der Atmung: Besteht noch eine Spontanatmung, sind Atemexkursionen des Thorax zu erkennen, beschlägt ein vorgehaltener Spiegel? Zugleich interessiert das Verhalten des Kreislaufes: Puls, Bewußtsein, Farbe von Haut und Schleimhäuten, Füllung oberflächlicher Venen, Unruhe, Motorik.

Steht dem Arzt entsprechende Zeit zur Verfügung, so ist unter Beschränkung auf das Notwendigste die Diagnose zu vervollständigen. Ausgehend von Leitsymptomen und einem gezielten Untersuchungsgang, wird über weitere Maßnahmen entschieden. Bei 618 Einsätzen eines Notarztwagens in Ludwigshafen (Gillmann [6]) ergaben sich verschiedene Diagnosen (s. Tabelle I).

TABELLE I

Diagnosen bei 618 indizierten Einsätzen des Notarztwagens

Schwerer Herzinfarkt mit und ohne kardiogenem Schock bzw. Herzstillstand	149	24,4 %
Intoxikationen mit Bewußtlosigkeit	108	17,6 %
Compressio cerebri	42	6,8 %
Apoplexie	41	6,7 %
Schock bzw. Kollaps (außer Herzinfarkt)	39	6,8 %
Fraktur mit Schock oder Blutung	37	5,9 %
Commissio cerebri	35	5,6 %
schwere Herzrhythmusstörungen	32	5,2 %
bedrohliche Blutungen	30	4,9 %
akut dekomprimierte Herzinsuffizienz	25	4,0 %
zerebrale Krampfanfälle	23	3,7 %
akutes Abdomen, Urämie	17	2,8 %
hypoglykämischer Schock	12	1,9 %
Notgeburt	10	1,6 %
Coma diabeticum	6	0,9 %
Status asthmaticus	5	0,8 %
Lungenembolie	4	0,6 %
ertrunken	3	0,4 %
		618

Der erhebliche Anteil internistischer Notfälle wird auch von uns bestätigt. Die Wagen der Dringlichen Medizinischen Hilfe wurden im Stadt- und Landkreis Leipzig interdisziplinär bei sämtlichen akuten Notfallsituationen eingesetzt. Jährlich werden 4.000-5.000 Einsätze gefahren, davon ca. 1.000 bei lebensbedrohlichen Situationen. So betrafen 53 % der Indikationen zum Einsatz der DMH den chirurgischen Fachbereich — vorwiegend Unfälle — und 47 % internistische Krankheitsgruppen — vorwiegend kardiovaskuläre Notfälle und Intoxikationen (Zeumer [12]). Nur wenige Fahrten entfielen auf den gynäkologisch-geburtshilflichen und den pädiatrischen Bereich. Je nachdem, ob Notarztwagen und DMH mehr bei chirurgischen oder mehr internem Krankengut eingesetzt werden, sind die prozentualen Anteile verschieden, im Prinzip dürften sie etwa gleich sein.

Die akute Notfalldiagnostik umfaßt eine große Gruppe dringlicher Krankheitsbilder, deren typische Krankheitssymptomatik, Ursachen und Differentialdiagnose rasch zu klären sind. Versucht man, im Sinne einer Rangfolge zu unterscheiden, so stehen Krankheitsbilder obenan, die unmittelbar zu Störungen vitaler Funktionen führen — mit anderen Worten diejenigen, die intensiv-medizinisch anzugehen sind (s. Tabelle II).

TABELLE II

Krankheitsgruppen mit erhöhter Gefährdung vitaler Funktionen

1. Herzinfarkte und ihre Komplikationen (Rhythmusstörungen, Schock).
2. Akute kardiale Insuffizienz anderer Ursache, weitere Schockformen.
3. Bewußtlosigkeit (zerebrale Störungen verschiedener Genese, Komata, Vergiftungen).
4. Respiratorische Insuffizienz.
5. Akute Blutungen (Verdaunungsstrakt, pulmonal; hämorrhagische Diathesen).
6. Schwere Störungen des Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes verschiedener Ursache.
7. Akutes Nierenversagen.

Aus klinischer Sicht sind vorrangig zu erkennen: Ateminsuffizienz, akute kardiale Insuffizienz, Schock (Kreislaufinsuffizienz), Blutverluste, Komata und Intoxikationen (Bewußtseinsverlust), Anfälle (Krampfanfälle, Synkopen). Von Patienten im Schock — chirurgisches Krankengut — sterben ca. 70 % an respiratorischen Komplikationen (Rittmann und Mitarb. [10, 11]). Kombinationen von Störungen lebenswichtiger Funktionen sind häufig anzutreffen, z.B. bei intrakraniellen Blutungen die Atmungs- und Kreislaufinsuffizienz. Ursachen für das Versagen lebenswichtiger Funktionen sind vor allem die in Tabelle III angeführten Krankheitsbilder.

Die akute Niereninsuffizienz gehört gleichfalls zu den bedrohlichen Zuständen mit Störungen vitaler Funktionen. Oligurie und Anurie kennzeichnen das Nierenversagen, das als prärenal und renal bedingte Niereninsuffizienz (auch Niere im Schock und «Schockniere») abzugrenzen ist vom postrenalen Nierenversagen bei Behinderungen des Harnabflusses. Die überfüllte Blase und Miktionstörungen dürfen nicht übersehen werden. Obwohl Patienten mit akutem Nierenversagen einem Dialysezentrum zugeführt werden, besteht zumeist keine unmittelbare vitale Bedrohung, es sei denn, die in Tabelle III genannten Störungen stehen im Vordergrund.

Störungen der Atmung. Zunächst muß darauf geachtet werden, daß die Luftwege frei sind, dann werden Frequenz, Tiefe und Rhythmus der Atmung beobachtet. Übersteigt die Atemfrequenz 30 Atemzüge/min., so entsteht die Dyspnoe. Die oberflächliche hechelnde Atmung mit einer Frequenz bis zu 50/min. gilt als prognostisch ungünstig, z.B. bei Pneumonien. Die Ursachen der Dyspnoe und somit auch der Frequenzsteigerung der Atmung sind vielfältig: Linksherzinsuffizienz, Sauerstoffmangel (pulmonale Erkrankungen, mechanische Behinderung der Atemwege, Höhenkrankheit u.a.), Schädigung des Atemzentrums (Apoplexie, Vergiftung, Trauma), Stoffwechselstörungen (Fieber, Hyperthyreose), Azidose bei Störungen des Säure-Basenhaushaltes. Für die Expiration ist es wichtig zu wissen, ob sie erschwert oder verlängert erfolgt (Asthma bronchiale, Emphysem). Sauerstoffmangel läßt die Atmung tiefer werden, zumeist mit Verlängerung und Erschwerung des Exspiriums auf Kosten des Inspiriums. Besondere Veränderungen des Atemrhythmus von stets schwerwiegender Bedeutung sind die folgenden Atemtypen:

Cheyne-Stokes'sche Atmung: Zerebrale Erkrankungen, Vergiftungen, Coma uraemicum, Schädigung des Atemzentrums ganz allgemein — ähnlich auch bei Greisen im Schlaf.

Biot'sche Atmung: Zerebrale Erkrankungen, Meningitis, Hirntumor, Arteriosklerose, Agonie.

Keuch- und Schnappatmung: Organische Schädigung des Atemzentrums, Enzephalitis, Hirntumor, Apoplexie.

Kußmaul'sche große Atmung (Azidose-Atmung): Coma diabeticum, Coma uraemicum.

TABELLE III

Häufige Ursachen der Störungen vitaler Funktionen

A Funktionsstörungen

1. Respiratorische Insuffizienz	Schock (Kreislauf-Insuffizienz)	akute kardiale Insuffizienz	Komata (Verlust des Bewußtseins)
---------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	----------------------------------

← Kombinationen →

B. Klinik

Lungenödem	kardiogener Schock	schwere Rhythmusstörungen	Coma diabeticum
Entzündliche Prozesse	hämmorrhagisch., hypovolämischer Schock	Kammerflimmern u. -flattern	Coma hepaticum
Obstrukt.		Asystolie	Coma uraemicum
Emphysem		Adams-Stokes-Anfälle	Coma cerebrale (Apoplexie)
Status asthmaticus	Schock bei Infektionen und Infektionskrkh.	av-Block (II. u. III. Grades)	Coma basedowicum
Pneumothorax		gehäufte ventrikuläre Extrasystolen	Coma Addisonii
Pleuraergüsse	allergischer Schock	Tachykardien (Tachyarrhythmien)	Coma hypoglycaemicum
akutes u. chron. Cor pulmonale		Bradykardien (Bradyarrhythmien)	Coma hypothyreotica
Verlegung der Atemwege	hämolytischer Schock		Coma hypercapnicum
zentrale Atemlähmungen	neurogener Schock		
	Insulin-Schock		
	Schock bei Lungenembolie, bei akut. Pankreatitis		

← Kombinationen →

C. Pathophysiologie

Dyspnoe	art. Hypotonie,	Dyspnoe; Zyanose	quantitative Bewußtseinsstörungen:
Hypoxämie unter 70 % O ₂ -Sättig.	Hypoxämie, Tachykardie, Hypovolämie;	(peripher); Venenstauung;	Somnolenz-Sopor-koma;
Hyperkapnie über 70 Torr	Zentralisation, Azidose, Mikrothrombose	mechan. und/ oder biochem. bedingte Herz-Insuffizienz	qualitative: Verwirrtheit — Delirium;
Zyanose (zentral)			metabolische Enzephalopathie

Eine Dyspnoe mit zentraler Zyanose findet man bei chronischem Cor pulmonale, eine Hypo- und Bradypnoe im Coma hypercapnicum, wobei der Kranke mit hochgradiger dunkelgraublauer Zyanose komatos im Bett liegt. Leicht übersehen wird der Pneumothorax, bei dem die mechanische Behinderung der Atmung und die respiratorische Insuffizienz zur Dyspnoe führen. Bemerkenswert ist, daß der Bewußtsein-Getrübte (Vergiftung, Coma hypercapnicum, schwerer Schockzustand, Agonie) eine sichtlich erschwere Atmung als solche nicht empfindet, während höhere Grade der Dyspnoe, z.B. als Asthma cardiale oder auch Asthma bronchiale, als äußerst quälend empfunden werden.

Im Schock wird die metabolische Azidose zu einem die Schocktiefe bestimmenden Faktor. Kompensatorisch tritt eine Shockhypopnoe auf, die den lebensbedrohlichen Zustand der Azidose anzeigt. Sind die Pupillen bei der Erstuntersuchung weit, und verengen sie sich unter ca. 1/2 stündiger Reanimation nicht, oder werden sie erst unter der Behandlung weit und lichtstarr und setzt während dieser Zeit die Herzaktion nicht wieder ein, so sind weitere Bemühungen zwecklos. Besteht jedoch bei ausreichender Herzaktion lediglich eine Atemlähmung, dann muß die künstliche Beatmung über Stunden fortgesetzt werden — im Notarztwagen und in der Klinik.

Bewußtsein. Im Gegensatz zum Schlafenden, ist der Bewußtlose nicht erweckbar, er reagiert nicht auf äußere Reize wie Schmerz, optische und akustische Reize, oder aber er reagiert nur unvollständig. Das Coma wird zumeist über den an Tiefe zunehmenden Schlaf erreicht. Im Schockzustand kann das Gehirn auch bei niedrigen Blutdruckwerten um 70 bis 50 Torr oder/und bei erheblichen Volumenverlusten als Folge der Zentralisation noch ausreichend durchblutet sein, so daß das Bewußtsein erhalten bleibt. Eine Trübung des Bewußtseins, kombiniert mit motorischer Unruhe (erethischer Schock), spricht für die beginnende Dekompensation der Hirndurchblutung. Andererseits treten Trübung und Verlust des Bewußtseins auch bei normalen oder relativ erhöhten Blutdruckwerten auf, so bei Herztamponade, Lungenembolie, respiratorischer Insuffizienz mit Hypoxie und bei Hyperkapnie. Stenosierende Prozesse der Zerebralarterien führen frühzeitig zu lokalen zerebralen Durchblutungsstörungen und häufig zur progressiven Trübung des Bewußtseins. Auch bei häodynamisch bedingter Minderdurchblutung des Gehirns mit Abfall des Perfusionsdruckes kommt es sehr bald zu Bewußtseinstörungen. Zwischen plötzlichem Bewußtseinsverlust (Adams-Stokes-Anfälle, Synkopen) und völliger Klarheit gibt es im Schockzustand, insbesondere im kardiogenen Schock, Übergänge, je nach Herzminutenvolumen, Blutdruck und zerebraler Durchblutung.

Herz-Kreislauf. Zur Beurteilung des Herz-Kreislaufsystems sind anamnestische Angaben über eine mögliche Vorschädigung des Herzens, über Blutdruck und Vorbehandlung, über Atemnot und Herzschmerz gleich wichtig wie die Ergebnisse der einfachen Untersuchung. Der schwere Angina pectoris-Anfall, plötzlich auftretende Herzrhythmusstörungen und das Schocksyndrom lassen immer an den Herzinfarkt denken. Tritt der Tod plötzlich ein oder innerhalb einer Stunde nach Beginn der Symptome, so sind 80-90 % der plötzlichen Todesfälle auf eine Krankheit des Herz-Kreislaufsystems zu beziehen; davon wiederum zu etwa 90 % auf die ischämische (koronare) Herzkrankheit (Biörck u. Wiklund [3]). Die häufigste Todesursache ist dann nicht die Koronarthrombose, sondern die Rhythmusstörung, vor allem das Kammerflimmern. Ein typischer Herzinfarkt liegt in diesen Fällen außerhalb der Klinik meist nicht vor (Blömer [4]). Aber auch bei dem klassischen «außerhalb» der Klinik sind neben kardiogenem Schock und akutem Lungenödem akute frischen Herzinfarkt und Herzrhythmusstörungen die häufigste Todesursache.

Der Beschwerdenkomplex der Angina pectoris hält in der Regel 3-5 min. an, kann sich jedoch in kürzeren Abständen wiederholen. Bleibt er länger als 10-15 min. bestehen, so ist ein Herzinfarkt wahrscheinlich. Schweißausbruch, Tachykardie, auch Bradykardie; Blutdrucksteigerung und Blutdruckabfall, verfallenes Aussehen kennzeichnen den schweren

Angina pectoris-Anfall wie auch den Herzinfarkt. Die Entscheidung bringen erst EKG und Serumenzym-Bestimmungen. Im Zweifelsfall ist ein Herzinfarkt anzunehmen und entsprechend zu verfahren. Hochgradig gefährdet ist der Patient im kardiogenen Schock, der durch folgende Trias charakterisiert wird: Abfall des systolischen Blutdruckes unter 90 Torr (arterielle Hypotonie), Einengung der Blutdruckamplitude und Anstieg der Pulsfrequenz. Allerdings stellt diese Trias häufig nur den Beginn des Schocksyndroms dar.

Zur Erkennung der Elementargefährdung von Seiten des Herz-Kreislaufsystems gehören Symptome einer Veränderung der arteriellen wie der venösen peripheren Durchblutung, aber auch einfache Meßwerte von Puls und Blutdruck. Blässe bei ungenügender arterieller Durchblutung, Zyanose der Akren bei übermäßiger Sauerstoffausschöpfung des Blutes, die blaßgraue, oft marmorierte Farbe der Haut bei Mischung von Blässe und Zyanose sind untrügliche Zeichen einer darniederliegenden Zirkulation. Bestehen mechanische Hindernisse, höhergradige Stauungen im kleinen Kreislauf, so ist die Zyanose an Gesicht und Hals auffallend stark ausgeprägt, die Halsvenen sind prall gefüllt; bei Trikuspidalinsuffizienz ist der Plesch'sche Druckversuch positiv.

Wenn der Volumenverlust mehr als 30 % beträgt, sinken Haut- und Muskeldurchblutung beträchtlich ab, die Kreislaufzentralisation wird an der Blässe und Kühle der Haut erkennbar. Oft kommt es infolge zunehmender Sympathikotonie zu starken Schweißausbrüchen. Die Linkssuffizienz des Herzens mit einem ungenügenden Schlagvolumen führt fast immer zu einer peripheren Engstellung von Arterien und Arteriolen. Weit gestellt ist die Peripherie im infektiös bedingten schweren Schockzustand (z.B. Grippe). Zur Beurteilung der peripheren Zirkulation eignet sich die «Fingernagelprobe», zur Unterscheidung der zentralen und peripheren Zyanose der «Ohrläppchentest».

Besonderer Beachtung bedürfen Herzfrequenz und Herzrhythmus. Hochgradige Tachykardien und Tachyarrhythmien, Bradykardien und Bradyarrhythmien, salvenartige (ventrikuläre) Extrasystolen sind stets bedrohlich, jederzeit kann der akute Herzstillstand infolge einer Tachysystolie (Kammerflimmern) oder Asystolie eintreten. Sind Adams-Stokes'sche Anfälle vorausgegangen und/oder liegt ein totaler Herzblock mit sehr niedriger Frequenz vor, ist der Patient unverzüglich einer kardiologischen Wachstation zuzuführen.

Die Tachykardie ist oft das Frühzeichen eines drohenden Schocks, bei Anstieg der Pulsfrequenz muß an eine Hypovolämie gedacht werden, noch bevor der arterielle Blutdruck abfällt. Die Tachykardie kann jedoch auch anders bedingt sein: Herzinsuffizienz, Infekt, Hyperthyreose, Thrombophlebitis, motorische Unruhe, Störungen des Gasaustausches. Aus den beiden Meßwerten Pulsfrequenz und Blutdruck kann nach Allgöwer [1] unter Bildung des Quotienten $\frac{P}{RR}$ (systol. Blutdruck) ein Index errechnet werden, der in dringenden Fällen die vorliegende Kreislaufsituation anzeigt, ohne daß dieser Index die genaueren Messungen des zentralen Venendruckes, der zirkulierenden Blutmenge wie überhaupt die sorgfältige Kreislaufanalyse ersetzt. Ein Schockindex von 0,5 ist normal; steigt er über 1,0 an, so besteht eine unmittelbare Gefährdung, z.B. bei Blutverlusten von 20-30 %.

In gewisser Weise zeigen die arteriellen Blutdruckwerte das Verhältnis zwischen dem Herzzeitvolumen und dem gesamten peripheren Widerstand an. Volumenverluste stärkeren Ausmaßes führen zu einer arteriellen Hypotonie. Diese kann anfänglich ausbleiben, wenn die Zentralisation des Kreislaufes wirksam wird und die Herzfrequenz ansteigt. Systolische Druckwerte unter 80 Torr gelten immer als ein Schockkriterium. Der diastolische Wert ist dann schon nicht oder kaum mehr meßbar, so daß eine Aussage über die Blutdruckamplitude nicht mehr möglich ist. Im allgemeinen gilt die Verkleinerung der Amplitude durch einen Anstieg des diastolischen Druckes als ein Zeichen erhöhten Gefäßwiderstandes und

indirekt einer Verminderung des Schlagvolumens. Zu beachten ist, daß bei einer vorbestehenden Hypertonie ein Abfall des systolischen Blutdruckes auf «normale» oder noch erhöhte Werte sehr wohl den Schock und die kardiale Insuffizienz anzeigen kann und daß bei verschiedenen anderen Schockformen, z.B. traumatischer Schock, nervaler Schock, die Blutdruckwerte im normalen Bereich liegen können.

H y p o v o l ä m i e . Jeder Patient mit einer inneren Blutung oder mit größeren Plasmaverlusten bedarf der sorgfältigen Beobachtung. Verschlechtert sich der Allgemeinzustand in Richtung Präshock oder Schock: Tachykardie von 100-200/min, arterielle Hypotonie um 100 Torr und darunter: Hautblässe, kalter Schweiß, kalte Extremitäten, Atemnot, Unruhe, Sehstörungen, Trübung des Bewußtseins oder auch Bewußtlosigkeit und Krämpfe, so ist die sofortige Auffüllung des Gefäßsystems mit Blutersatzflüssigkeit, bei schwerer Ausblutung mit Plasmaexpander oder Blut indiziert. Ein Sistieren der Blutung erkennt man daran, daß die erhöhte Pulsfrequenz wieder abfällt, die Atmung ruhiger wird und der arterielle Blutdruck nicht weiter absinkt. Nach Möglichkeit ist die Blutungsquelle bzw. die Blutungsursache herauszufinden. Folgt im schweren hypovolämischen Schock der Kreislaufzentralisation ein vasodilatatorischer und vasoattonischer Zustand — ohne oder auch trotz Flüssigkeitszufuhr, so nähern sich die Veränderungen allmählich denjenigen Störungen, die bei dem septisch-toxischen Schock von Anbeginn an im Vordergrund stehen: oberflächliche Venen weit gestellt, Hautfarbe livid bis zyanotisch, Schleimhäute feucht und nicht trocken wie bei der tonischen Kreislaufinsuffizienz, das Leerdrücken bei der Fingernageldruckprobe ist nicht möglich. Kommt es zur Azidose, so tritt mehr oder weniger ausgeprägt eine Schockhyperpnoe auf.

Es steht außer Zweifel, daß bei den verschiedenen Störungen vitaler Funktionen die Hilfe um so wirksamer ist, je früher sie einsetzt. Organisatorisch sollten die schnellstmögliche ärztliche Erstversorgung und ein rascher Transport in die nächtgelegene Intensivseinheit gewährleistet sein, darüber hinaus aber auch eine zweckmäßige Aufklärung der Bevölkerung erfolgen. Bis sich der Patient oder seine Angehörigen entschließen, einen Arzt zu rufen, geht oft viel Zeit verloren, die Anfahrt des Notarztwagens (DMH) und der Transport stellen weitere Verzögerungsfaktoren dar. So ist es schwierig, die Verzögerungszeiten nach Beginn von Infarktsymptomen auf durchschnittlich etwa 1 Stunde zu senken (Pantridge [9]; Baumann [2]; Krosch und Teichmann [8]; u.a.). Mobile Wachstationen haben sich bewährt (Pantridge [9]; Cazov und Mitarb. [5]; u.a.), während die Einrichtung einer Satelliten-Koronar-Einheit in einem industriellen Großbetrieb — sie war täglich von 8-17 Uhr aufnahmefähig — die in dieser Zeit plötzlich auftretenden Todesfälle an akutem Herzinfarkt nicht vermindern half (Goldstein und Mitarb. [7]).

Frühdiagnose und Frühbehandlung im Vorfeld der Intensiv-Einheiten bleiben eine unerlässliche Forderung unserer Zeit.

Zusammenfassung

Im Vorfeld der Versorgungskette von Kranken mit Störungen vitaler Funktionen kommt der Erstdiagnose und daraus abgeleitet ersten therapeutischen Maßnahmen eine große praktische Bedeutung zu. Zu den unmittelbaren Bedrohungen vitaler Funktionen gehören Störungen der Zirkulation, des alveolaren Gasaustausches, des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes, des Stoffwechsels und der Nierenfunktion. Dabei kann eine einzige Störung der Elementarfunktionen vorherrschen, zumeist jedoch liegt ein ineinandergreifen verschiedener und im Schweregrad unterschiedlicher Störungen vor. Es geht dann sowohl um die Elementarfunktionen als auch um deren Ursachen, das Erkennen typischer, akut

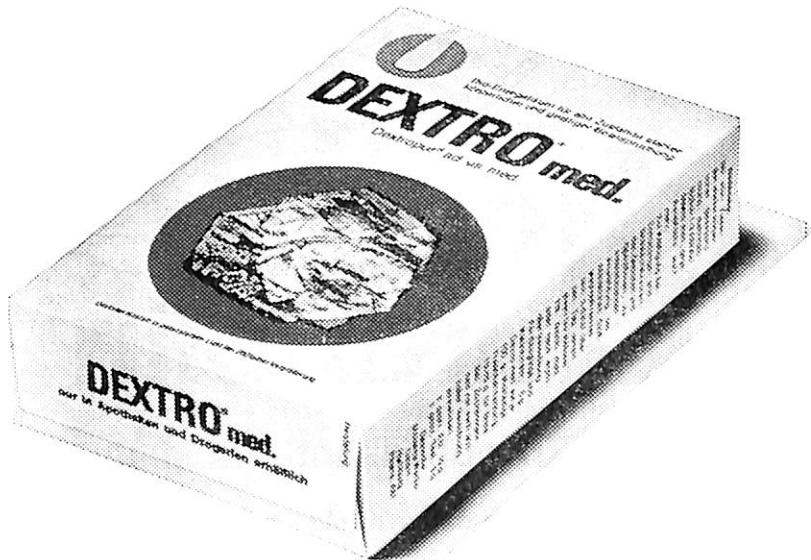
bedrohlicher Krankheitsbilder. Wenn sich aus dem momentanen Krankheitsbild ein Plan für Sofortmaßnahmen ergibt, so ist dieser fortlaufend zu vervollständigen, zu korrigieren und zu ergänzen. Hinsichtlich der Elementargefährdung — ihre Erkennung und erste Hilfeleistung — ist der Zeitfaktor richtungweisend.

LITERATUR

1. Allgöwer, M. und C. Burrl, Schockindex, Dtsch. med. Wschr. 92, 1947 (1967).
2. Baumann, P.C., Die Vorspitalphase des akuten Myokardinfarktes, Schweiz. med. Wschr. 102, 1810 (1972).
3. Blörck, G. und D. Wiklund, Sudden Death — What are we talking about ? Circulation 45, 256 (1972).
4. Blömer, H., Klinisches Spektrum der koronaren Herzkrankung, Internist 13, 353 (1972).
5. Cazov, F.J., G. A. Rezvesova, J. Shavacabaja, L.B. Sapiro, A.S. Smetnev., N.A. Stankuzevic und D.B. Zilvermann, Experience of the specialized emergency care service for myocardial infarction in the USSR, in: The role of mobile coronary care units. World Health Org., Kopenhagen 1970.
6. Gillmann, H. und H. Kohlmaier, Einjährige Erfahrungen mit dem Einsatz des interdisziplinären Ludwigshafener Notarztwagen, Dtsch. med. Wschr. 97, 1114 (1972).
7. Goldstein, S., A.J. Moss und W. Greene, Sudden Death in acute myocardial infarction, Arch. Intern. Med. 129, 720 (1972).
8. Krosch, K.H., und W. Teichmann, Erfahrungen mit der schnellen Hilfe beim Herzinfarkt und Vorschläge für die Therapie im Haus und während des Transports, in: Tagung der Bezirks- und Kreiskardiologen der DDR, Berlin 1972.
9. Pantridge, J.F., Mobile coronary care, in: Modern British cardiac care supplement to hospital management. July/Aug. 1970, p. 318.
Mobile coronary care units in Belfast, in: The role of mobile coronary units. World Health Org., Kopenhagen, 1970.
10. Rittmann, W.W. und U.F. Gruber, Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Schock, Langenbecks Arch. klin. Chir. 329, 640 (1971).
11. Rittmann, W.W., U.F. Gruber und M. Allgöwer, Die posttraumatische respiratorische Insuffizienz, Langenbecks Arch. klin. Chir. 330, 1 (1971).
12. Zeumer, G., Zur Organisation der Dringlichen Medizinischen Hilfe (DMH) bei unterschiedlichen regionalen Bedingungen, Dtsch. Ges. wesen 28, 1642 (1971).

Medizinische Universitätsklinik,
Karl-Marx-Universität,
Johannisallee, 32
Leipzig

**Es ist an der Zeit,
sich auf DEXTRO med. umzustellen.**



**DEXTRO med.
Das neue Dextrose-Spezialpräparat.
Speziell für Klinik und Praxis.**

- Weiterentwickelt aus dem bekannten Dextropur
- von unübertroffener Reinheit
- entspricht den im DAB 7 vorgesehenen Reinheitsanforderungen

Dextro med. - Bio Energetikum für alle Zustände starker körperlicher und geistiger Beanspruchung.

Packungsgrößen: 250 g, 400 g, 1000 g für Klinikbedarf: 2,5 kg, 25 kg

Deutsche Maizena Werke GmbH., Hamburg 1, Spaldingstraße



*la synthèse des protéines...
n'est plus un témoignage de la vie
mais la vie elle-même*

Hugonot

deca durabolin



l'anabolisant

active la synthèse protidique
en cas de :

- faiblesse
- phénomènes de sénescence
- ostéoporose
- cancer mammaire
- infections
- immobilisation
- traitements spécifiques
mais catabolisants
- interventions chirurgicales

1 et 4 orgajects de 1 ml à 25 mg
1 et 2 orgajects de 1 ml à 50 mg

Acute Problems of Water and Electrolyte Metabolism in Internal Medicine

E. Kerpel-Fronius * (Budapest)

The great syndromes to be briefly discussed are dehydration, concentration changes of sodium and of potassium, acidosis and alkalosis.

Let us first attempt to analyze the relation between the extent of electrolyte disturbances and the severity of the ensuing clinical conditions.

Total losses endangering life

Fig. 1 shows the extent of water and of electrolyte losses, respectively, which in our experiments on rabbits and dogs represented the limit of tolerance.

It appears that acute losses reaching 30 to 40 % of the total amount of water, of e.c. fluid, of blood plasma, of sodium and of potassium, respectively, represent just about the limits of survival, while chloride losses are better tolerated.

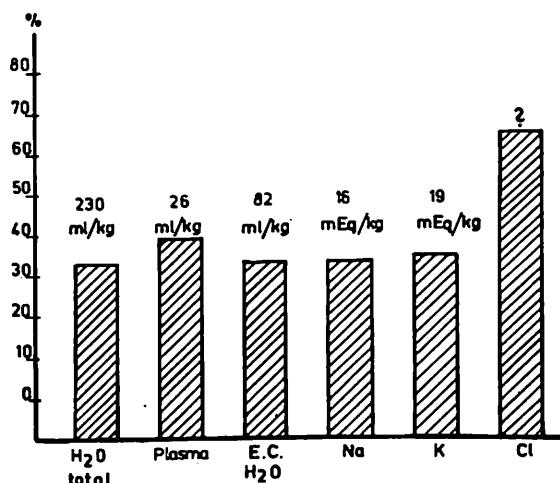


Fig. 1. Maximal tolerable losses of electrolyte and of water,
respectively.

* Professor of Paediatrics, University of Budapest.

Concentration changes endangering life.

The extent of changes in the concentration of electrolytes which depend not only on the magnitude of the losses, may also limit the chances of survival.

Extreme values observed in experimental or clinical material but still ending in ultimate recovery are shown in Fig. 2.

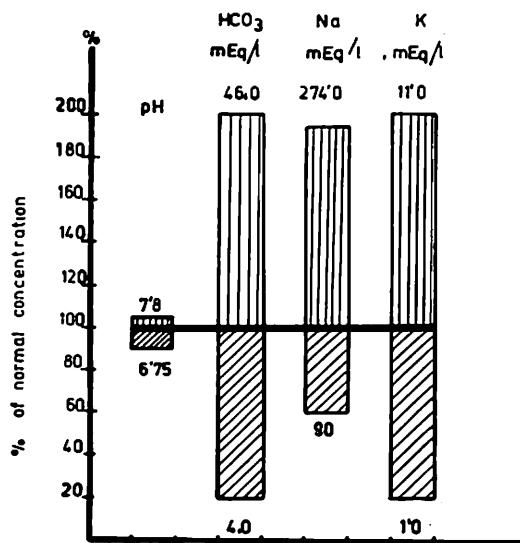


Fig. 2. Maximal reversible changes in concentrations

(Kerpel-Fronius [6]). 100 % = normal concentrations. Columns up — and downward show changes as percents of the normal concentrations. Figures above or below the columns: observed maximal or minimal concentrations in mEq/l.

The range of concentration changes that can be tolerated in rather exceptional situations is impressively broad.

The outcome of any change, however, is also depending on a time factor. Gradually induced changes permit adaptive processes to take place, on the other hand, hyperacute changes, even if extreme, but immediately relieved by treatment, may sometimes be astonishingly well tolerated.

May I quote two examples of extreme changes of short duration with fortunate outcome: the fantastically high value of serum sodium of 274 mEq/l was found by Finberg [5] in a newborn baby, the victim of an accidental salt poisoning, who was saved by immediate peritoneal dialysis. Na values between 190-210 proved to be fatal in acute animal experiments and such values are exceptional in clinical practice; pH values down to 6.6 were observed by Clowes in acute experiments in dogs, at these values EEG-potentials disappear, and — again an example of the time factor — if this condition persisted for less than twenty minutes resuscitation was still possible.

Symptomatology of the homeostatic disturbances.

This aspect of our problem is important from the point of view of the practitioner. Fig. 3 summarizes the haemodynamic changes found in our cases of severe dehydration due to diarrhoeal disease. Although the data have been obtained in infants, this information should be also valid for adults.

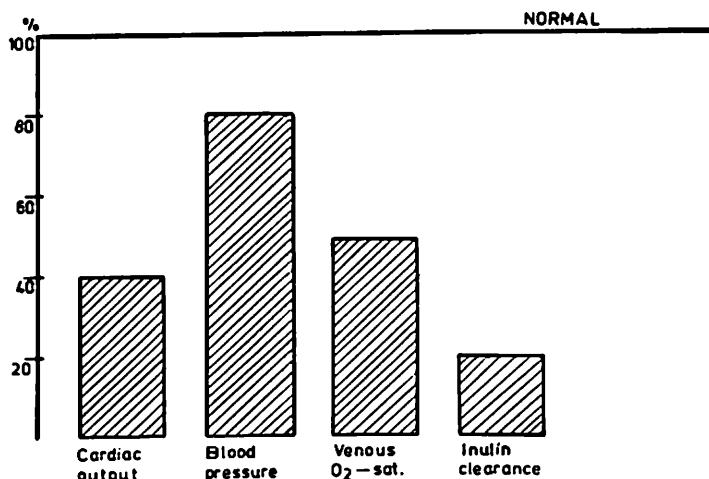


Fig. 3. Haemodynamic changes in diarrhoeal dehydration (Kerpel-Fronius [6]). Columns in % the normal values (= 100 %) of each parameter.

The loss of about one third of the total amount of e.c. fluid leads to a great decrease in cardiac output, the central phenomenon triggering the main pathological events, stagnant anoxia and functional renal insufficiency.

These functional changes go far to explain the clinical picture: the pulse-rate is high, the heart small, the blood pressure low, and facies Hippocratica appears. Stagnant anoxia in cerebral venous blood brings about the clouding of cerebral functions, while low renal blood flow is followed by renal shut-down. The latter, in turn, is responsible for the increase of acidosis, for hyperkalaemia, and the retention of waste products. If not relieved promptly, the risk of iatrogenic damage is augmented. Dehydration superimposed on already damaged kidneys may precipitate frank uraemia.

Hypernatraemia, often iatrogenic in origin, causes — if the individual is conscious — tormenting thirst, hyperthermia, and nervous excitation. **Hyponatraemia**, which again is often iatrogenic, may cause nausea, muscular cramps, convulsions.

Hyperkalaemia may induce cardiac arrest. **Hypokalaemia** damages the three types of muscles and the kidney, causing, in turn, muscular weakness, abdominal distension, and myocardial damage. Potassium nephropathy is characterized by pitressin-refractory hyposthenuria accompanied by polyuria and polydipsia. This varied symptomatology of hypokalaemia explains that in chronic cases the patients are often referred to the neurologist, to the gastro-enterologist, to the nephrologist until the simple and reversible aetiology of the picture is clarified. In all these cases of concentration changes the correlation between plasma values and clinical symptoms is not very close. The same

holds true for acidosis, the correlation between pH values and symptoms, tabulated here serves only for a rough orientation. (Table I)

TABLE I

Clinical symptoms and pH values	
pH	Symptoms
7,2	Acidotic breathing
7,0	Clouding of consciousness
6,9	Myocardial disturbance
6,9	Respiratory compensation failing
6,73	Limit of survival in man
6,6	EEG potentials = zero in acute animal experiments

Causes and pathomechanism of electrolyte losses

Diarrhoea

Diarrhoea is still a mass disease in the greater part of the World. According to WHO statistics about 5 million infants and children die yearly from diarrhoea, and in 1971 nearly 180.000 cases of cholera were reported. To discuss the mechanism of diarrhoeal electrolyte losses, I have chosen as one of the models, the extreme form, cholera.

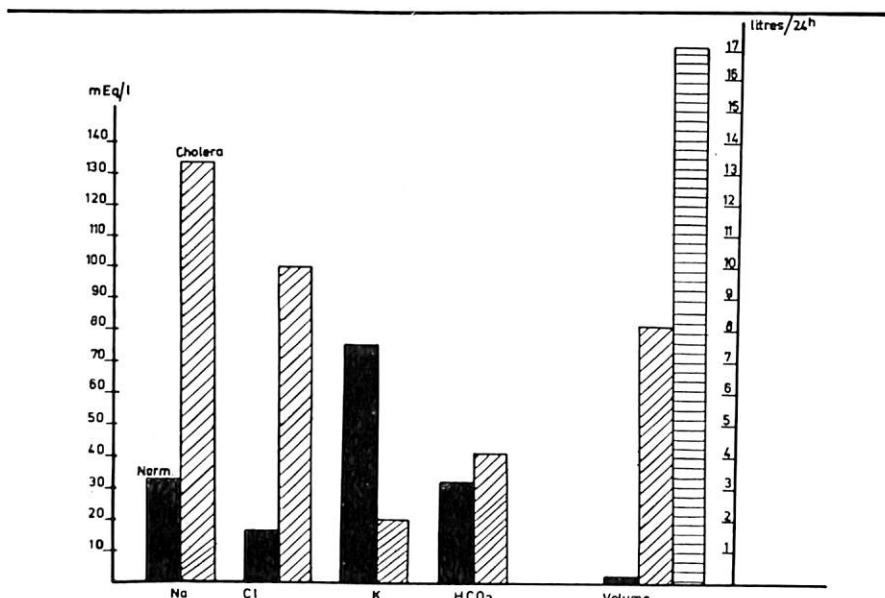


Fig. 4. Changes in the electrolyte concentrations of stools in cholera. Based on data of Banwell et al. [1], Wrong et al. [17] and Watten et al. [15]. For details see text.

Fig. 4 based on data of Banwell [1], Wrong [17] and Watten [15] illustrates the changes in electrolyte composition of the stools when stool volume increases eightyfold, to 8 liters/day, the volume observed in more severe cholera cases.

The noteworthy changes compared to normal stools are the increase of Na and Cl concentrations to approximately those found in blood plasma, accompanied by a considerable decrease in potassium concentration. Concentrations are clearly flow-dependent: sodium and chloride concentration being the higher the greater the stool volumes, while potassium concentration decreases.

The total amount of electrolytes and water lost in the stools in cholera cases with daily stool volumes up to 8 l and to 17,5 l, respectively, are compared with the output in normal stools, and, on the other hand, with the respective total content of the body of normal men (Fig. 5).

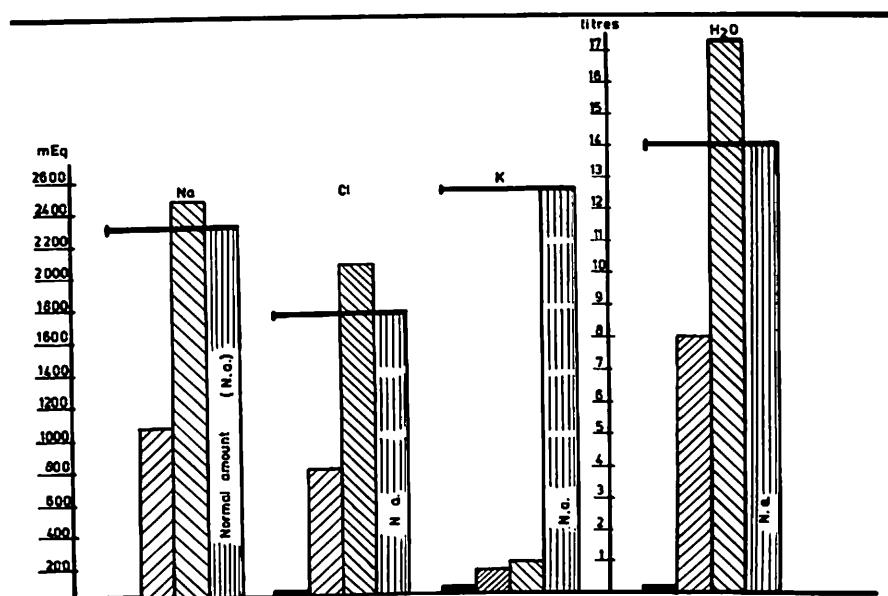


Fig. 5. Total amount of electrolytes and water lost in stools compared to that in normal stools; and to the total contents of the body. Data on cholera based on figures of Watten et al. [15].

For details see text.

Sodium loss increases in the case exhibiting a stool volume of 8 l more than 300 fold, in the extremely severe case almost 800 fold, while potassium loss increases only somewhat over twentyfold in both cases.

Compared to the total content the body, losses are enormous: in the first case about half of the total exchangeable sodium capital of the body is lost, in the second somewhat more than its entire total content. Potassium loss is moderate as compared to sodium and chloride losses: it reaches in both cases only about 16 % of the total exchangeable potassium content of the body. Water loss exhausts in the first case more than half of the

total amount of the extracellular fluid of the body, while in the second case more than the total amount of this fluid is lost.

Of course, survival with such losses is only possible by the intravenous administration of enormous amounts of fluid: in the first case 13, in the second 21 liters/24 h have been given.

Since, as discussed already, the loss of about one third of the total amount of e.c. fluid leads to a critical situation, the second case would have died without fluid replacement therapy in about six hours, and the first case within 12 hours of the beginning of the diarrhoea.

The data discussed raise the question of the pathomechanism of the water and electrolyte losses. It is common knowledge that the daily amount of digestive juices is estimated to 7-8 liters, i.e. to about half the amount of e.c. fluid. These electrolyte solutions are secreted in the higher segments of the digestive tract and are being reabsorbed in the more distal parts. A simple and didactically usefull hypothesis was that diarrhoea results from decreased reabsorption of these digestive juices due to increased peristalsis. This conception, however, is untenable since daily stool volumes may reach the double of the daily production of digestive secretions. We have obviously to start from the facts, brought to light since the pioneer tracer studies of Vischer [13] back to 1944. Net absorption from the gut is the result between two opposite fluxes of salt solution. Between e.c. fluid and gut about 50-60 l. of salt solutions may be exchanged in 24 hours. Small changes in any of these fluxes, i.e. an increase in the blood-to-gut, or a decrease in the gut-to-blood flux must result in diarrhoeal salt and water losses. Love et al [8] have shown in a recent work that during the acute phase of the disease cholera toxin leads to a reduction in the bidirectional flux of sodium movement across the mucosa. The flux from lumen to plasma, however, was more depressed, resulting in net accumulation of Na in the lumen, leading, in turn, to watery diarrhoea.

Fluid and electrolyte losses of comparable magnitude as in cholera were described in connection with pancreatic cell adenoma. In Matsumoto's [9] case daily stool volumes up to 10 l have been found. The term «pancreatic cholera» seems to be justified in such cases.

In most cases of infectious diarrhoea electrolyte and water losses are less stormy.

Since sodium concentration in stool is flow-dependent, with smaller stool volumes and lower Na concentrations, severe dehydration shall appear only after some days of untreated diarrhoea. Not all forms of diarrhoea originate according to the pattern described for cholera. There are forms in which osmotic effects in the gut interfere with the absorption of water and electrolytes. This is the case in all forms of congenital or acquired malabsorption of carbohydrates (Torres-Pinedo et al [12]). The latter are frequent in infectious diarrhoea. The mechanism is an osmotic inflow of water in the lumen decreasing net absorption of water, sodium and potassium. In such cases Na concentration in stool water is considerably lower, and K concentration higher than in cholera. We observed recently a curious form of osmotic diarrhoea in a 13 years old boy after subtotal resection of the small bowel. Loading with glucose increased Na, water and especially K excretion. Loading with NaCl doubled water and potassium losses (Fig. 6).

A further example of osmotic diarrhoea is congenital or acquired chloridorrhoea. Villous tumors of the rectum may cause daily fluid losses up to 3 l a day containing sodium and chloride — as contrasted to other diarrhoeal states — in about the same proportions. In Shamblin's [11] case Na concentration was 140 mEq/l; Cl = 139 mEq/l and K = 32 mEq/l.

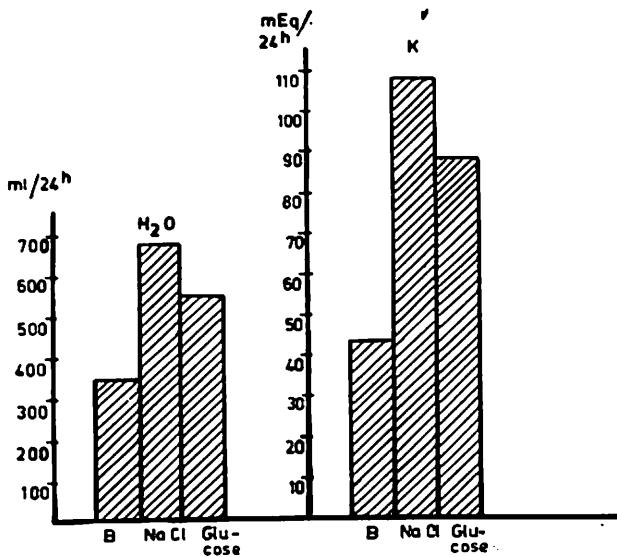


Fig. 6. Osmotic diarrhoea following subtotal resection of the small Intestine. Based on data of Kerpel-Fronius and Miltényi [7].

Stool volume and potassium excretion is greatly increased by oral loading with 256 mM of NaCl and 300 mM of glucose, respectively.

Vomiting

The well-known difference between vomiting and diarrhoea is the peculiar ratio of Na to Cl in the vomited material, leading, in turn, to hypochloraemic alkalosis often associated with hypokalaemia.

Instead of going into further details, reviewed many times in the literature, only the curious form of electrolyte deficit in cases of personality disorders shall be mentioned.

Self-induced surreptitious vomiting often combined with the abuse of purgatives and diuretics may result in blood plasma changes comparable to those found in cases of duodenal stenosis. Wallace et al. [14] described cases exhibiting plasma Cl values down to 36 mEq/l and in Wolff's [16] cases hypokalaemia was the rule. The obvious difficulty in such cases is the revealing of the aetiology, i.e. the fact that the severe depletions are not due to organic disease but that they are self-induced.

Iatrogenic disturbances

Any account of the acute problems of electrolyte metabolism would be incomplete without mentioning the possibility of iatrogenic disturbances.

Erroneous assessment of the extent of the electrolyte disturbance, overestimation of the functional capacity of the regulatory mechanisms, and failure to eliminate the primary cause of the electrolyte disturbance are mainly responsible for iatrogenic disturbances.

The most common disorders are concentration changes. Hyponatraemia or water intoxication is the oldest of the known disturbances. It results mostly from overloading with hypotonic saline or glucose solutions in the presence of oliguria due to functional or organic renal insufficiency or to increased antidiuretic effects. Hyponatraemia may also arise during the dietary «homeostatic» treatment of chronic renal failure. Patients on low protein diet can be controlled without dialysis in patients with creatinine clearances as low as 5 ml/min, and dialysis requirements can also be decreased of those on the machine (David et al. [3]). These patients should, however, receive the maximum tolerable amount of water, hyponatraemia or congestion is thus a danger one has to avoid by careful surveillance. A peculiar form may be seen in oedematous patients submitted to diuretic procedures. This hyponatraemia is «paradoxical» since it coexists with a very high total sodium content of the body.

Hypernatraemia arises by overloading with salt solutions, leading to the «hypertonic expansion» of extracellular fluid. Another form is due to water deprivation when the fluid requirements of unconscious, weak or cerebrally damaged patients, in whom the sensation of thirst is lacking, remains uncovered by the nursing staff. Feeding by gavage with concentrated solutions is a frequent cause of this type of hypernatraemic water depletion (Paduart et al. [10]). The risk of hyperkalaemia arises when potassium replacement is begun before the correction of acidosis, shock and renal shutdown. The common cause of hypokalaemia is the abuse of laxatives, of diuretics, overcorrection of acidosis with bicarbonate in diabetic, in ketotic or in diarrhoeal acidosis.

Therapeutic overhydration with consecutive congestion, even death due to pulmonary oedema is a real danger in severe malnutrition. It should be remembered that

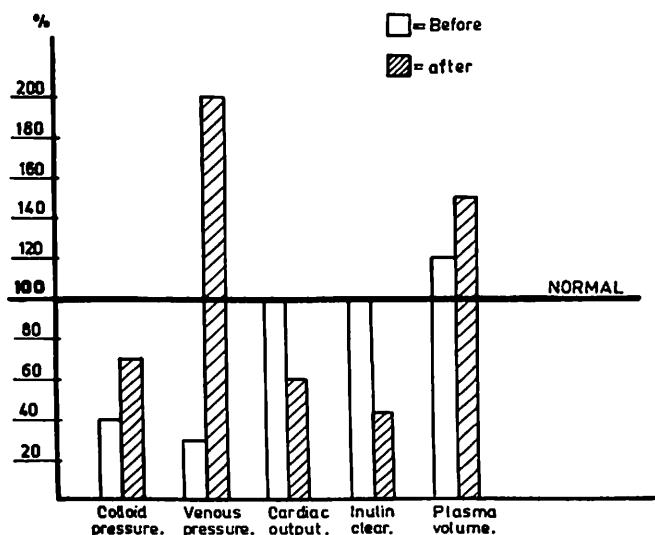


Fig. 7. Circulatory Inadequacy following plasma Infusion In oedematous malnutrition. (Kerpel-Fronius (1960), J. of Pediatrics, 56, 829).

Height of columns parameters in % of the normal values (= 100 %).
For details see text.

the myocardium is not spared by the wasting process affecting all tissues in cachexia, and thus the weakened heart can be overburdened by a sudden expansion of blood volume. Fig. 7 shows that in a case of oedematous malnutrition the infusion of blood plasma, although raising colloid pressure, increased all other oedema promoting factors: venous pressure rose, cardiac output and clearances fell.

The risk of iatrogenic damage is minimized by controlling the effects of treatment also for possible unexpected side-effects. The saying of Elkinton [4] should be kept in mind that the most carefully planned fluid therapy is a shot in the dark.

Summary

Acute losses of 30-40 % of the total amount of water, of extracellular fluid, of blood plasma, respectively, represent the limits of survival. The ranges of concentration changes still reversible in rather exceptional cases were the following: pH:6, 73-7,8; HCO₃:46-4 mEq/l; Na: 190/274/- 90; K: 11-1,0;

Extracellular fluid losses reaching 30 % of the total volume lead to shock with stagnation hypoxia and renal shut-down. The origin of fluid losses is discussed on the model of cholera: Na concentration in the stools is approaching blood plasma concentration. With stool volumes up to 17,5 litres/24 h more than the total amount of extracellular fluid may be lost. Without fluid replacement therapy such patient would be lost within six hours of the onset of diarrhoea. Losses are due to a change in the balance in the fluxes of salt water between extracellular fluid and gut amounting normally to about 50-60 litres/24 h. «Osmotic diarrhoea» is demonstrated on a case of subtotal resection of the small intestine: loading with salt or with glucose increased water and K losses. Iatrogenic disturbances are discussed. The danger of overburdening the atrophic myocardium in cases of cachexia by overzealous fluid administration is demonstrated.

Zusammenfassung

Verluste von etwa 30-40 % der totalen Menge von Wasser, extracellulär Flüssigkeit, Blutplasma, Na oder K sind lebensgefährlich.

Konzentrationsveränderungen zwischen: pH: 6,73-7,8; HCO₃: 46-4 mEq/l; Na: 190/274/-90; K: 11-1,0 waren in klinischen Fällen noch reversibel. Bei e.c. Wasserverlusten von etwa 30 %, kommt es zu Kreislaufschock mit stagnierender Anoxie und Niereninsuffizienz. Die Genese der Elektrolytverluste bei Durchfall wird am Modell der Cholera diskutiert: die Na-Konzentration im Stuhl nähert sich bei heftigem Durchfall jener des Blutplasmas. Es kann bei Vermehrung des täglichen Stuhlvolumens bis 17,5 l zu e.c. Flüssigkeitsverlusten, die die Gesamtmenge der e.c. Flüssigkeit des Körpers überschreiten, kommen. Ohne Flüssigkeitszufuhr müsste der Tod innerhalb von 6 Stunden eintreten. Die Verluste entstehen durch Gleichgewichtsstörung des täglich etwa 50 l Salzwasser betragenden Flüssigkeitsaustausches zwischen e.c. Flüssigkeit und Gastrointestinaltrakt. Ein Fall von «osmotischer Diarrhoe» wird nach subtotaler Resektion des Dünndarmes demonstriert: Salz- oder Zuckerkbelastung führte zu Wasser- und K-Verlusten. Die Genese von iatrogenen Störungen wird kurz besprochen. Bei Cachexie kann das atrophische Herz durch zu grosse Flüssigkeitszufuhr überlastet werden.

Résumé

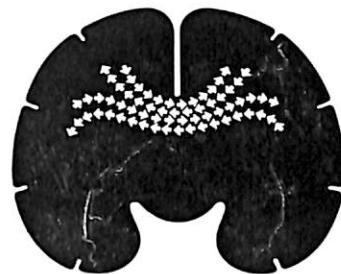
Des pertes de 30-40 % du capital total du corps en eau, en liquide extracellulaire, en plasma sanguin, en Na ou K représentent les limites de tolérance. Les altérations de concentration observées et encore reversibles sont les suivantes: pH: 6,73-7,8; HCO₃: 46-4 mEq/l; Na: 140/274-90; K: 11-1,0. Des pertes en liquides extracellulaires au-dessus de 30 % provoquent le choc circulatoire accompagné d'hypoxie stagnante et d'insuffisance rénale. Le mécanisme des pertes aqueuses dans les diarrhées est discuté selon le modèle du choléra. La concentration du Na dans les selles approche celle du plasma sanguin. La quantité des selles peut atteindre 17,5 litres en 24 heures, ce qui est supérieur au capital total du corps en liquides extracellulaires. Sans remplacement des pertes, la mort devrait survenir en six heures dès le commencement de la diarrhée. L'origine des déperditions aqueuses peut être expliquée par le dérangement de l'équilibre des échanges aqueux entre le liquide extracellulaire et le tube digestif. Le volume de ces échanges peut être estimé à 50 litres par 24 heures à l'état normal. Un cas de «diarrhée osmotique» après résection subtale jejunoo-ileale est discuté: les charges de NaCl ou de glucose ont été suivies de l'augmentation des pertes aqueuses et potassiques. En discutant les dérangements iatrogéniques, la prudence est recommandée dans la réhydratation des individus cachectiques dont le myocarde est affecté par la dénutrition.

REFERENCES

1. Banwell J.G. et al. J. clin. Invest., 49, 183, 1970.
2. Clowes, G.H.A., Hopkins, A.L., Simeone, F.A.: Ann. Surg., 142, 459, 1955.
3. David, S. David, A.L. Rubin, E. Hochgelerent, K.H. Stenzel: Lancet, II, 34, 1972.
4. Elkinton, J.R. and Danowski, T.S.: The Body Fluids. Williams and Wilkins, Baltimore, 1955
5. Flinberg, L., Kiley, J. and Luttrell, Ch.N.: J.A.M.A., 184, 187, 1963.
6. Kerpel-Fronius, E.: XII. Intern. Congress of Pediatrics. Mexico City, 1968,
7. Kerpel-Fronius, E., and Miltényi M.: Dgestion, 3, 20, 1970.
8. Love, A.M.C., Phillips, R.A., Rohde J.E. and Veall N.: Lancet, II, 151, 1972.
9. Matsumoto, K.M., Peter J.B., Schultze R.G., Hakim A.A. and Frank P.: Gastroenterology, 50, 231, 1968.
10. Paduart, P., Cormil A., et J.C. Demanet: La nouvelle Presse Médicale, II, 159, 1973.
11. Shamblin, J.R., Huff, J.F., Waugh, J.M. and Moertel C.G.: Ann. Surg., 156, 318, 1962.
12. Torres-Pinedo, R., Rivera C. and Rodriguez, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 176, 284, 1971.
13. Visscher, M.B., Varce, R.H., Carr, C.W., Dean, R.B. and Erickson D.: Amer. J. Physiol., 141, 488, 1944.
14. Wallace, M., Richards P., Chesson E., and Wrond O.: Quart. J. Med., 37, 577, 1968.
15. Walten, R.H., Morgan, F.M., Soughkla, Y.N., Vanikati B., and Phillips R.A.: J. Clin. Invest., 38, 1879, 1959.
16. Wolff, H.P., Vecsel, P., Brown, J.J., Düsterdieck, G.O., Lever, A.F. and Robertson J.I.S. Lancet I, 257, 1968.
17. Wrong O., and Metcalf-Gibson A.: Proc. Roy. Soc. Med., 58, 1007, 1965.

Cyrenek Klinika
Tüzoltó u 7
Budapest IX

1^{ER} NOOTROPE



NOOTROPIL

**ACTIVE, PROTEGE et RESTAURE
le METABOLISME de
la CELLULE CEREBRALE**

PIRACETAM

GELULES - AMPOULES

Le NOOTROPIL ou piracétam (2-pyrrolidone-acétamide) agit sélectivement au niveau du télencéphale, dont il améliore les fonctions associatives. Il augmente le rendement énergétique de la cellule cérébrale et active ses potentialités neurophysiologiques, particulièrement dans les situations déficitaires. Pratiquement atoxique, il est exempt d'activité stimulante, sédative ou neurovégétative.

INDICATIONS

L'activité du NOOTROPIL en fait chez le vieillard une médication d'appoint sérieuse dans la correction de l'asthénie, des troubles de la vigilance, de l'attention et de l'activité psychomotrice. Il permet par conséquent une meilleure adaptation au milieu. Il n'est pas actif dans les démences constituées.

CONTRE-INDICATION

Le NOOTROPIL n'a pas révélé de toxicité à ce jour.

POSOLOGIE

- **Vole orale** : au début, prendre trois fois par jour deux gélules à 400 mg; après obtention de l'effet désiré, cette dose sera ramenée progressivement à une gélule trois fois par jour.
- **Vole parentérale** : injection intraveineuse ou intramusculaire d'une ampoule à 1 g, trois fois par jour.

DUREE DU TRAITEMENT

En général, l'amélioration commence à se manifester vers la troisième semaine. Afin de la parfaire et de la maintenir, il convient de poursuivre le traitement au-delà de cette période suivant l'avis du médecin traitant.

CONSERVATION DES GELULES

Ne pas dépasser 25°C.

PEREMPTION DES AMPOULES

Assurez-vous que la date limite d'emploi, qui figure sur l'ampoule et l'emballage, n'est pas dépassée.

PRESENTATIONS ET FORMULES

60 gélules à 400 mg :
2-pyrrolidon. acetamid. 400 mg, Acid. silicic. part. methyl., Magnes. stear., Sacchar. lact.
q.s. pro capsul. gelatin. un. cum Titan. dioxyd. color. cum Erythrosin. et Tartrazin.
12 ampoules injectables à 1 gramme :
2-pyrrolidon. acetamid. 1 g, Natr. acet., Acid. acet., Aqua : q.s. ad ml 5.



s.a. ucb

**division pharmaceutique
rue Berkendael 68 - 1060 BRUXELLES**

amoquine houdé



levet kraemer 65

Laboratoires H O U D É

Avenue
Lacomblée
1040 Bruxelles

**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

DACTIL PIPTAL CANTIL

trois pipéridols à indications électives

DACTIL

spasmes
œsophago-gastriques

PIPTAL

ulcus
gastro-duodénaux

CANTIL

colites
spasmodiques



LAKESIDE LABORATORIES, INC.
Remboursés par l'I.N.A.M.I.

DACTIL



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 : boîte de 20 comprimés à 0,05 g + 16 mg Phénobarbital.

PIPTAL



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 spasmotiques 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



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 spasmotiques et douloureuses.

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

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

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

IN 076/6912/06

Remboursés par l'I.N.A.M.I.



LAKESIDE LABORATORIES, INC.

Documentation :

BENELUPHARM, rue Philippe de Champagne 52 - 1000 Bruxelles.

Traitemen^tt d'urgence du coma hépatique et de l'encéphalopathie porto-cave

M. Imler * (Strasbourg)

Le coma hépatique s'observe avant tout au cours de l'évolution des cirrhoses mais complique également l'insuffisance hépatique aiguë qui peut survenir à l'occasion d'une hépatite grave d'origine virale ou toxique [16, 46, 55]. Les autres étiologies de coma hépatique, telles que le cancer secondaire du foie, le syndrome de Budd-Chiari ou la thrombose portale, sont beaucoup plus exceptionnelles. Le coma hépatique constitue par conséquent une urgence relativement fréquente dans l'exercice de la Médecine Interne. Nous en envisagerons le traitement en nous basant avant tout sur l'expérience acquise dans ce domaine dans le service du Prof. Stahl à Strasbourg où ce problème est à l'étude depuis de nombreuses années.

Dans le cas des comas hépatiques des cirrhotiques, il faut avant tout souligner qu'une cause déclenchante (hémorragie digestive, traitement diurétique, infection, régime hyperprotidique, urémie, etc...) se trouve très souvent à l'origine des troubles comateux [24, 46, 88] et que le traitement efficace de ce facteur déclenchant est un élément essentiel de la thérapeutique et même de la prévention du coma. Nous pensons en particulier à l'importance primordiale chez le cirrhotique du contrôle d'une hémorragie digestive ou d'une infection et de l'utilisation prudente des médications diurétiques.

Rappel pathogénique

Le traitement du coma hépatique résulte directement des connaissances acquises sur sa pathogénie. Actuellement, la théorie ammoniacale est encore l'explication pathogénique la plus satisfaisante qui a été adoptée par la grande majorité des auteurs qui ont étudié ce problème [5, 14, 16, 24, 46, 55, 88, 98, 109, 112, 116]. Cette théorie fait jouer un rôle essentiel, sinon exclusif, à la toxicité cérébrale de l'hyperammoniémie (Fig. 1). Dans la cirrhose, l'hyperammoniémie résulte avant tout du passage dans la circulation générale, au travers des réseaux anastomotiques porto-caves, de l'importante production intestinale d'ammoniaque [108]. D'où la dénomination d'encéphalopathie porto-systémique ou porto-cave donnée par Sherlock et coll. [87] au coma hépatique des cirrhotiques. Il s'y ajoute cependant également, ainsi que l'ont montré Stahl et coll. [93] en 1952, un shuntage trans-hépatique du sang portal qui est le résultat des anomalies vasculaires (micro-anastomoses porto-sus-hépatiques) et de l'insuffisance fonctionnelle du foie cirrhotique. Dans le cas particulier

* Professeur agrégé à la Clinique Médicale B (Directeur: Prof. J. Stahl), Centre Hospitalier Universitaire, Strasbourg.

du coma hépatique par hépatite grave virale ou toxique, l'insuffisance hépato-cellulaire est seule responsable de la non-métabolisation hépatique de l'ammoniaque d'origine intestinale et de l'hyperammoniémie qui en résulte [37].

Cette théorie a cependant souvent été critiquée, en raison notamment de l'absence d'une corrélation entièrement satisfaisante entre les taux d'ammoniémie et l'intensité des troubles comateux. Il a néanmoins été démontré que cette corrélation est meilleure, sans être parfaite, si l'on tient compte de l'ammoniémie artérielle qui rend seule compte de la concentration qui irrigue le cerveau [88, 98]. Le taux d'ammoniémie est en effet toujours plus bas dans le sang veineux périphérique que dans le sang artériel, en raison d'une métabolisation musculaire de l'ammoniaque plus ou moins efficace [5, 98]. D'autre part, les relations entre les valeurs d'ammoniémie artérielle et les manifestations comateuses sont plus compréhensibles si l'on tient compte d'un certain décalage dans le temps entre

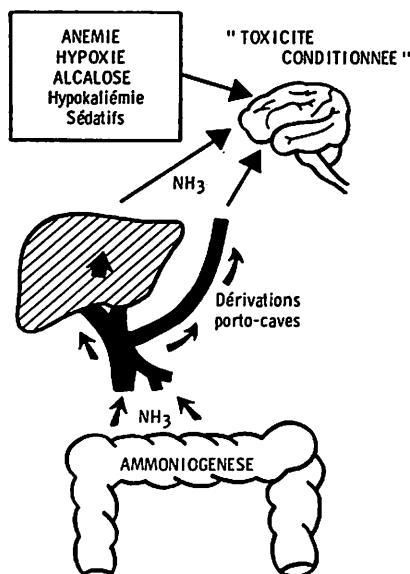


Fig. 1. Schématisation de la théorie ammoniacale du coma hépatique avec intervention des facteurs favorisant la toxicité cérébrale de l'ammoniaque.

les modifications biologiques et cliniques; en effet, l'élévation de l'ammoniémie survient habituellement avant l'installation du coma et sa régression précède parfois l'amélioration clinique [37, 98, 109]. Mais la théorie ammonicale devient surtout plus cohérente si l'on introduit la notion d'une «toxicité conditionnée de l'ammoniaque» qui fait intervenir certains facteurs comme l'anémie, l'hypoxie ou l'alcalose qui potentialisent l'action毒ique de l'ammoniaque au niveau des centres nerveux [37, 95, 96, 98]. L'existence de l'une ou l'autre de ces anomalies biologiques explique en effet, comme on le verra plus loin, qu'une hyperammoniémie soit plus ou moins bien tolérée suivant les cas. Il est vraisemblable que certains sédatifs, comme les opiacés, les barbituriques ou le diazépam, administrés à l'occasion

d'un épisode d'agitation, au stade précomateux, puissent également favoriser la toxicité cérébrale de l'ammoniaque [14, 47, 109]. C'est dire la nécessité de n'utiliser ces produits qu'avec prudence chez les hépatiques.

Dans la pathogénie du coma hépatique, il n'est cependant pas possible d'éliminer actuellement l'intervention conjointe d'autres substances toxiques d'origine intestinale, telles que certains composés phénoliques [58], des acides gras volatils [50] ou certaines amines [21]. Ces substances toxiques aboutiraient au cerveau par le même chemin que l'ammoniaque. Il y a quelques années, nous n'avons pourtant constaté aucune corrélation satisfaisante entre l'évolution des taux de la phénolémie et l'intensité des manifestations d'encéphalopathie porto-cave [34]. On a également évoqué depuis longtemps le rôle pathogénique joué par le déficit d'une substance hépatique indispensable au fonctionnement cérébral [26] et on a notamment suggéré qu'il pourrait s'agir d'un précurseur de la sérotonine [8].

Ces considérations pathogéniques expliquent qu'à l'heure actuelle les bases rationnelles du traitement du coma hépatique comportent essentiellement la réduction de l'hyperammoniémie et la correction des anomalies métaboliques qui peuvent favoriser la toxicité cérébrale de l'ammoniaque.

Réduction de l'hyperammoniémie

Action sur l'ammoniogenèse intestinale.

La réduction de l'hyperammoniémie dans le coma hépatique s'obtient avant tout par la diminution de l'ammoniogenèse intestinale qui constitue la principale source d'ammoniaque de l'organisme. Pour ce faire, on dispose de moyens thérapeutiques très divers. La suppression des apports protidiques et les lavements évacuateurs sont des moyens simples qui limitent les résidus azotés au niveau du côlon; en cas d'hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes, l'arrêt du saignement à l'aide de la sonde de Blakemore et l'évacuation du sang accumulé dans le côlon jouent le même rôle. Mais ce sont surtout les antibiotiques à tropisme intestinal qui diminuent l'ammoniogenèse intestinale en agissant sur la flore microbienne protéolytique riche en uréase [19, 90]. On peut utiliser plusieurs antibiotiques dont l'efficacité semble identique [94, 99]; la néomycine, la paromomycine et la kanamycine ne peuvent être employées que par voie ou par sonde gastrique aux doses de 2 à 6 g/24 h., sans que les fortes posologies aient fait la preuve d'une meilleure efficacité; la chlor- et l'oxytétracycline ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie intraveineuse chez les malades comateux (0,5-1 g/24 h.). L'antibiothérapie n'entraîne que très rarement des accidents secondaires, tels que des entérocolites staphylocoques observées avec les tétracyclines et des syndromes de malabsorption qui n'ont été signalés qu'après des posologies élevées et prolongées de néomycine [40].

A côté des antibiotiques, on a récemment proposé, et beaucoup recommandé, l'administration par voie orale ou rectale d'un sucre non absorbable, le lactulose [6, 20, 43, 80]; on l'utilise habituellement à raison de 80 à 150 ml d'une solution aromatisée contenant 50 % de lactulose; son mécanisme d'action demeure mal connu; il agirait soit en favorisant le développement de la flore de fermentation qui s'accompagne d'une action laxative et d'une inhibition de la flore protéolytique, soit en acidifiant le milieu colique, ce qui entraînerait la transformation de l'ammoniaque intestinal en ions ammoniums beaucoup moins diffusibles [6]. On a également essayé des traitements à base de préparations de bactéries

lactiques [52, 74], de résines fixatrices d'ammoniaque [117], d'inhibiteurs de l'uréase bactérienne [119], d'immunisation contre l'uréase [102] ou de substances acidifiant le côlon [70]; les premiers résultats ont été souvent encourageants, mais ils n'ont pas encore été confirmés sur une grande échelle.

En réalisant une étude comparative de l'action des antibiotiques, du lactulose et des bactilles lactiques sur l'hyperammoniémie de comas hépatiques d'origine cirrhotique, nous avons cependant constaté que l'action des bactilles lactiques était incertaine et que les antibiotiques ont une efficacité plus constante, plus rapide et plus complète que le lactulose, à la fois sur l'ammoniémie artérielle, sur les troubles neuro-psychiques et sur les altérations de l'E.E.G. [36]. D'autre part, le lactulose entraîne parfois des diarrhées importantes qui peuvent être génératrices d'hypokaliémie. Dans quelques cas, l'efficacité des antibiotiques sur l'hyperammoniémie demeure cependant incomplète et nous avons parfois observé que l'association d'antibiotiques et de lactulose était supérieure à l'administration isolée de chacun de ces produits [36].

Il faut remarquer que si les antibiotiques entraînent habituellement une diminution importante de l'hyperammoniémie des comas hépatiques des cirrhotiques, ils sont néanmoins quelquefois incapables de la normaliser entièrement et durablement [36, 99]. En effet, les antibiotiques n'inhibent pas complètement l'ammoniogénèse intestinale. C'est ce qui ressort bien d'une étude expérimentale que nous avons réalisée récemment chez le rat [39]. Chez plusieurs lots de rats normaux qui recevaient une alimentation identique, nous avons évalué l'intensité de l'ammoniogénèse intestinale en dosant l'ammoniémie dans la veine mésentérique supérieure. Nous avons ainsi constaté que l'administration par sonde gastrique pendant 4 jours de fortes posologies d'oxytétracycline, de néomycine ou de lactulose diminuait, d'environ 50 % par rapport aux animaux témoins, le taux d'ammoniémie dans la veine mésentérique. Dans cette étude, l'association de néomycine et de lactulose n'a cependant pas donné de meilleurs résultats. Mais la persistance chez tous les animaux traités d'une hyperammoniémie 5 fois plus élevée dans la veine mésentérique que dans le sang systémique montre bien que ces traitements ne suppriment pas totalement l'ammoniogénèse intestinale. Des progrès thérapeutiques dans ce domaine pourraient par conséquent certainement améliorer les résultats du traitement de l'hyperammoniémie des comas hépatiques.

L'hyperammoniémie d'origine rénale.

A côté des hyperammoniémes d'origine intestinale, ou entéro-gènes, il existe dans certains comas hépatiques, des hyperammoniémes dont l'origine est rénale. Ceci s'observe dans les comas hépatiques avec hypokaliémie qui sont le plus souvent secondaires à l'administration de diurétiques chez des cirrhotiques. La déperdition potassique est en effet à l'origine d'un déversement excessif d'ammoniaque par le rein dans les veines rénales qui vient se surajouter à la production intestinale d'ammoniaque pour déterminer une hyperammoniémie [23, 35]. Il a en effet été montré que l'administration à des cirrhotiques de diurétiques hypokaliémiants, comme les thiazides, la chlorthalidone, l'acétazolamide, le furosémide, l'acide éthacrylique ou les composés mercuriels, entraîne simultanément une hypokaliémie et une hyperammoniémie qui est beaucoup plus marquée dans le sang veineux rénal que dans le sang artériel ou dans le sang veineux sus-hépatique [2, 35, 63, 64]. Une hyperammoniémie veineuse rénale identique s'observe également à la suite d'hypokaliémies par dénutrition ou par diarrhée et sa réduction ne s'obtient que par la correction de l'hypokaliémie [35]. Il est par conséquent toujours indispensable de corriger une éventuelle hypokaliémie au cours du coma hépatique, ce qui nécessite habituellement l'administration de fortes doses de chlorure de potassium. L'expérience nous a cependant

montré que dans les comas hépatiques post-diurétiques des cirrhotiques l'association des antibiotiques à la correction de l'hypokaliémie accélère la diminution de l'hyperammoniémie en raison d'une action simultanée sur les productions intestinale et rénale d'ammoniaque [38].

Stimulation de la métabolisation ammoniacale.

En association avec les mesures thérapeutiques qui viennent d'être exposées, et qui sont dirigées contre les productions intestinale et rénale d'ammoniaque, on a également tenté de réduire l'hyperammoniémie des comas hépatiques par l'administration de substances qui activeraient la métabolisation de l'ammoniaque dans l'organisme. Dans ce but, on a successivement préconisé l'acide glutamique qui fixerait l'ammoniaque sous forme de glutamine [110], l'Arginine [59] et l'Ornithine [114] qui stimulent l'uréogénèse hépatique, la Lysine [48] et l'acide aspartique [22] dont les mécanismes d'action sont mal connus, enfin, des associations d'Arginine et d'acide malique [10] ou d'Ornithine et d'acide alpha-cétoglutarique [53] qui agiraient simultanément sur l'uréogénèse et au niveau du cycle tricarboxylique de Krebs. Ces divers produits sont indiscutablement efficaces sur l'intoxication ammoniacale expérimentale chez des animaux dont le foie est normal [31, 54]. Par contre, dans le traitement de l'hyperammoniémie du coma hépatique, après des premiers résultats très encourageants signalés avec chacun de ces produits, on s'est aperçu que leur efficacité était en réalité le plus souvent incomplète et transitoire et, dans l'ensemble, assez décevante [76, 114]. La figure 2 montre bien que l'administration successive de 25 g

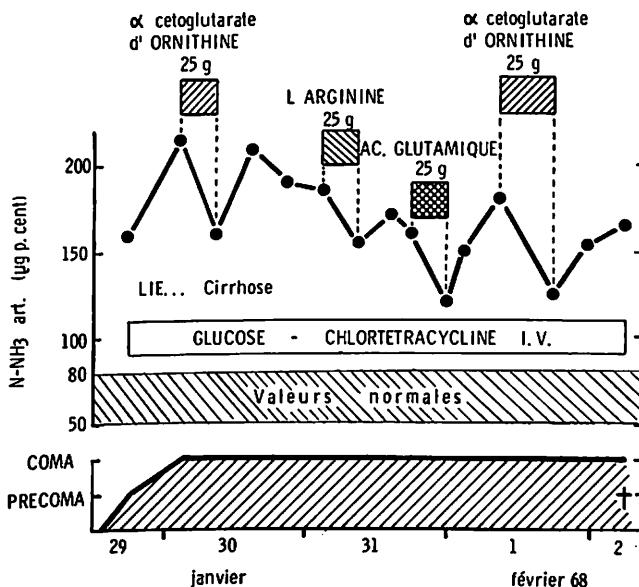


Fig. 2. Action passagère et incomplète sur l'hyperammoniémie artérielle d'un coma hépatique de diverses substances stimulant la métabolisation de l'ammoniaque.

d'alphacétoglutarate d'Ornithine, de 25 g d'Arginine et de 25 g d'acide glutamique n'a eu qu'une action partielle et très passagère sur l'hyperammoniémie artérielle d'un coma hépatique dont l'évolution a été défavorable. L'arrêt de ces médications est en effet habituellement suivi d'une réascension immédiate de l'ammoniémie. On pourrait en déduire que ces produits doivent être administrés à plus forte posologie et surtout de manière continue. En pratiquant de la sorte, il demeure néanmoins très difficile d'apprécier leur valeur thérapeutique réelle, en raison de l'impossibilité de les administrer isolément. C'est

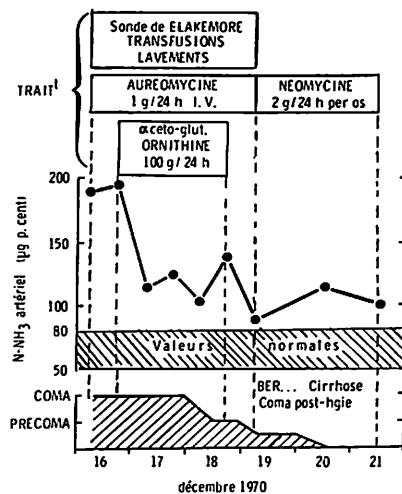


Fig. 3. Ensemble des mesures thérapeutiques qui ont contribué à la guérison d'un coma hépatique post-hémorragique chez un cirrhotique.

ainsi que dans le coma hépatique post-hémorragique représenté sur la figure 3, l'évolution favorable a été la résultante d'un ensemble de mesures thérapeutiques qui associaient le contrôle des hémorragies digestives par la sonde de Blakemore, les lavements évacuateurs, les antibiotiques à tropisme intestinal, les transfusions et l'administration continue d'alphacétoglutarate d'Ornithine. Il est par contre impossible de préciser la (ou les) mesure(s) qui ont été la (ou les) plus déterminante(s) dans l'obtention du résultat.

L'efficacité de ces substances peut cependant être jugée plus objectivement d'après leur action chez des cirrhotiques sur l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée par ingestion de sels d'ammonium [98]. C'est ainsi qu'en réalisant deux surcharges ammoniacales successives dont la deuxième était associée à l'administration intraveineuse de 25 g d'Arginine ou d'alphacétoglutarate d'Ornithine, nous avons constaté que ces produits n'entraînent qu'inconstamment une réduction partielle de la courbe d'hyperammoniémie provoquée [67, 97]. L'efficacité inconstante et incomplète de ces produits peut avant tout s'expliquer dans la cirrhose par leur inaction sur la fraction du sang portal qui est dérivée autour du foie par les réseaux anastomotiques porto-caves. Dans le cas des hépatites graves, l'inconstance de leur action résulte très vraisemblablement de la sévérité de l'atteinte hépato-cellulaire.

Action sur les facteurs favorisant la toxicité ammoniacale

Simultanément à la réduction de l'hyperammoniémie, le traitement du coma hépatique doit d'autre part corriger les perturbations métaboliques qui favorisent la toxicité cérébrale de l'ammoniaque. Parmi celles-ci, la réparation d'une éventuelle anémie est de la plus grande importance. En effet, Stahl et Bockel [95] ont remarquablement précisé la nocivité de l'anémie en cas d'hyperammoniémie. Alors que l'hyperammoniémie passagère qu'entraîne chez le cirrhotique l'ingestion de 5 g d'acétate d'ammonium ne s'accompagne habituellement d'aucun trouble neuro-psychique, mais tout au plus de légères modifications de l'E.E.G. [96], ces auteurs ont fortuitement observé que chez un cirrhotique qui avait une anémie importante, cette épreuve a provoqué un coma hépatique transitoire tout à fait caractéristique. Quelques jours plus tard, après réparation de l'anémie, la même épreuve a entraîné une hyperammoniémie tout aussi importante qui ne s'est cependant accompagnée d'aucun trouble de la conscience. Cette observation est certainement l'exemple le plus démonstratif de la notion de toxicité conditionnée de l'ammoniaque; elle montre tout l'intérêt qu'il y a à corriger une anémie au cours du coma hépatique. L'anémie agit probablement au niveau du cerveau par l'insuffisance d'apport en oxygène qu'elle entraîne. Il est de ce fait également important de lutter contre l'hypoxie qui existe fréquemment de façon discrète chez les cirrhotiques [106] mais qui peut s'aggraver au cours du coma hépatique profond à l'occasion de complications pulmonaires infectieuses ou de troubles respiratoires d'origine centrale. Dans ces cas, on aura recours à l'antibiothérapie par voie générale, à la désobstruction des voies respiratoires, à l'oxygénothérapie par sonde nasale et au besoin à l'intubation trachéale et à la ventilation assistée.

Mais le plus souvent, il existe au cours du coma hépatique, une hyperventilation qui entraîne une alcalose extracellulaire d'origine respiratoire [107]. Le mécanisme de cette hyperventilation demeure obscur, bien qu'on ait suggéré une stimulation des centres respiratoires par l'hyperammoniémie [33]. Cette alcalose n'est cependant pas constante [106], et elle comporte souvent une composante métabolique qui est habituellement liée à la coexistence d'une hypokaliémie [33]. D'autre part, cette alcalose n'est pas proportionnelle à l'intensité des troubles comateux et elle s'observe également chez des cirrhotiques indemnes d'encéphalopathie [33, 106]. L'alcalose potentialiserait la toxicité ammoniacale (Fig. 4) en favorisant dans le milieu extracellulaire la dissociation des ions ammonium en

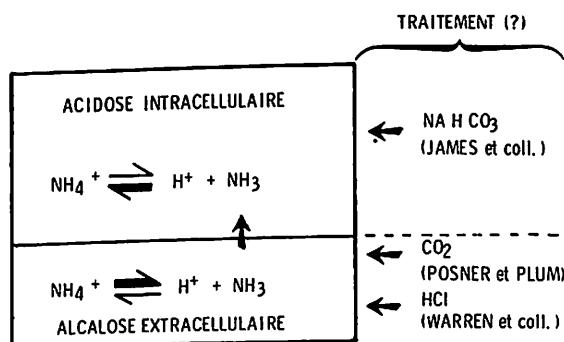


Fig. 4. Schématisation de l'action de l'alcalose extracellulaire sur la dissociation des ions NH_4^+ et sur le passage intracellulaire de NH_3 , avec mention des traitements proposés (voir texte).

gaz ammoniac qui diffuserait plus facilement dans le milieu intracellulaire plus acide, et en particulier dans les cellules cérébrales [33, 92]. Bien que cela semble théoriquement logique, il n'a cependant pas encore été nettement démontré que la correction de l'alcalose extracellulaire du coma hépatique présentait un réel intérêt thérapeutique. Il a en effet été constaté qu'au cours de certains précomas hépatiques, l'inhalation d'oxygène enrichi en CO₂ ou l'administration d'une solution d'acide chlorhydrique diminuait l'alcalose sans améliorer les troubles de la conscience [69, 111]. Tout au contraire, James et coll [41] ont signalé que certains comas hépatiques s'amélioraient à la suite de l'administration i.v. de fortes doses de bicarbonates de sodium; celui-ci agirait en diminuant l'acidité intracellulaire responsable de la fixation de l'ammoniaque. Ces résultats demandent à être confirmés, mais l'interprétation qui leur a été donnée laisserait supposer que l'alcalose extracellulaire du coma hépatique est une réaction de défense dont la correction serait par conséquent inopportune.

Il est par ailleurs depuis longtemps admis que l'administration de glucose a un effet bénéfique dans le traitement du coma hépatique [91]. La perfusion continue de sérum glucosée est certainement toujours indispensable au cours des icteres graves par hépatite virale ou toxique, qui s'accompagnent fréquemment d'une hypoglycémie [37, 78] qui peut être parfois importante et récidivante [82]. Dans le cas des comas hépatiques des cirrhotiques, l'hypoglycémie est très exceptionnelle et l'efficacité du glucose paraît plus problématique. Théoriquement, elle semble justifiée puisque, selon la théorie de Bessmann [5], la toxicité de l'ammoniaque s'exercerait par l'intermédiaire d'un blocage du cycle tricarboxylique de Krebs, l'ammoniaque se fixant sur l'acide alpha-cétoglutarique pour former de l'acide glutamique puis de la glutamine. Il est cependant bien connu que la tolérance glucosée est très souvent diminuée dans la cirrhose [15] et nous avons récemment constaté que le coefficient d'utilisation périphérique du glucose, déterminé à l'aide de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, est diminué de manière plus importante chez les cirrhotiques en coma hépatique que chez les cirrhotiques indemnes d'encéphalopathie porto-cave [85]. Nous avons ainsi été amenés à envisager que l'hyperammoniémie des comas hépatiques était responsable de cette diminution plus importante de la tolérance glucosée. Nous avons effectivement constaté, aussi bien chez des sujets normaux que chez des cirrhotiques, que la perfusion d'une solution de chlorure ou d'acétate d'ammonium pendant 3 heures entraîne constamment et simultanément une élévation transitoire de l'ammoniémie à des taux analogues à ceux observés dans l'encéphalopathie porto-cave et une diminution significative du coefficient d'utilisation périphérique du glucose [86]. Des résultats analogues ont été observés récemment chez l'animal au cours d'hyperammoniémies expérimentales provoquées par l'injection d'uréase [12]. On peut en conclure que l'hyperammoniémie détermine un trouble de l'utilisation périphérique du glucose. Il est de ce fait douteux que l'administration de glucose ait une grande action thérapeutique dans le coma hépatique des cirrhotiques tant que persiste l'hyperammoniémie.

Autres traitements

Toutes les mesures thérapeutiques qui viennent d'être envisagées sont la conséquence logique de la théorie ammoniacale du coma hépatique. On n'a par contre guère proposé de traitements qui soient basés sur les autres théories pathogéniques. Il est cependant probable que les antibiotiques à tropisme intestinal agissent également sur les processus bactériens qui interviennent au niveau du côlon dans la formation de certains composés phénoliques [79] et de certaines amines [68]. Mais au cours des dernières années on a

surtout signalé que l'administration de L Dopa était capable d'améliorer l'évolution de certains comas hépatiques [66, 83]. Cette action de la L Dopa fait supposer l'intervention pathogène d'amines anormales d'origine intestinale qui agiraient comme de faux médiateurs chimiques en prenant la place de la dopamine dans le tissu nerveux [21]. Cependant, les résultats obtenus avec la L Dopa sont encore peu nombreux et restent contradictoires [51]. Cette action ne semble d'ailleurs pas spécifique au coma hépatique puisque la L Dopa serait également capable d'améliorer les troubles comateux au cours des accidents vasculaires cérébraux [28].

Résultats

L'ensemble des moyens thérapeutiques qui ont été successivement passés en revue a certainement contribué à améliorer le pronostic du coma hépatique des cirrhotiques. Parmi les diverses mesures utilisées c'est certainement la lutte contre l'ammoniogenèse intestinale, avec en particulier l'emploi des antibiotiques, qui est à l'origine des plus grands progrès. En effet, le pourcentage de guérison des comas hépatiques cirrhotiques variait entre 0 et 15 p. cent ([25, 57] avant l'utilisation des antibiotiques à tropisme intestinal; avec l'administration à partir de 1955 des tétracyclines et de la néomycine, ce pourcentage s'est nettement élevé à des valeurs comprises entre 40 et 70 p. cent [60, 88, 99]. Les résultats sont d'autant meilleurs que le traitement est entrepris précocément au stade précomateux et que les facteurs déclenchants, et notamment les hémorragies digestives, sont contrôlés [99]. L'interprétation des résultats, et en particulier l'appréciation de l'efficacité respective des diverses médications, doit cependant toujours se faire avec beaucoup d'esprit critique car il est bien connu depuis Quincke [71] en 1884 que certains accidents encéphalopathiques des cirrhotiques peuvent évoluer spontanément vers la guérison.

Par contre, le pronostic des comas hépatiques par hépatite virale ou toxique n'a pas été amélioré de façon sensible. Dans ce type de coma, la thérapeutique antiammoniaque est néanmoins justifiée puisqu'il existe toujours, d'après notre expérience, une hyperammoniémie artérielle analogue à celle observée dans les comas hépatiques des cirrhotiques [37]. L'expérience a cependant montré que les résultats de ce traitement demeuraient très décevants [37].

Traitements particuliers des hépatites graves

Au cours des dernières années, on a préconisé toute une série de méthodes, en général de plus en plus complexes, dans le but d'améliorer les résultats du traitement des comas hépatiques par hépatite virale ou toxique. On a successivement recommandé la corticothérapie [42], l'épuration par dialyse péritonale [61] ou rein artificiel [44], un traitement enzymatique complexe élaboré par Thölen [100], l'assistance temporaire par perfusion de foie isolé de porc [4], de babouin [1] ou de cadavre humain, l'exsanguino-transfusion [104], l'oxygène hyperbare [30], la circulation croisée avec un humain [9] ou un babouin [84], enfin la plasmaphérèse [49]. Le grand nombre de ces méthodes témoigne déjà par lui-même qu'aucune d'entre elles n'a donné jusqu'à présent entière satisfaction. Chacun de ces procédés thérapeutiques a cependant à son actif un certain nombre de guérisons, souvent spectaculaires. Mais en faisant le bilan d'un grand nombre

de résultats publiés dans la littérature [3, 4, 11, 27, 30, 37, 49, 56, 65, 75, 77, 78, 81, 101, 105], on constate qu'aucune de ces méthodes n'a jusqu'à présent donné un pourcentage de guérisons suffisamment élevé pour pouvoir être considérée comme réellement efficace (Fig. 5). On en arrive ainsi à se demander si les guérisons observées avec chaque technique de traitement ne résultent pas uniquement d'une évolution spontanément favorable en l'absence de lésions hépatiques irréversibles [3, 17, 32, 37, 77].

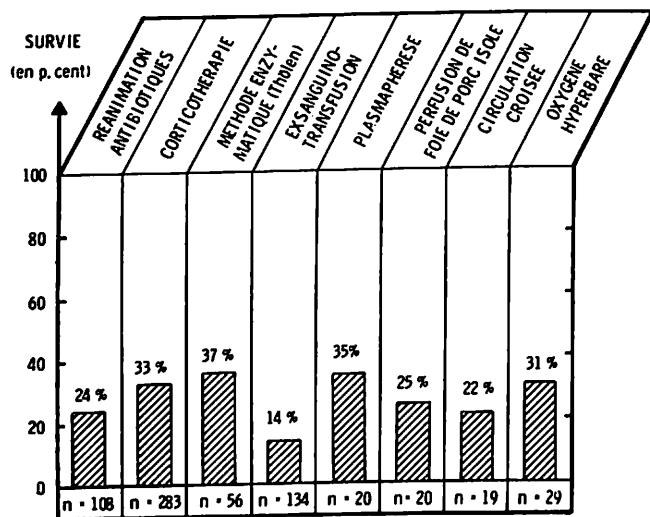


Fig. 5. Analyse de la littérature sur la survie de comas hépatiques par hépatites virales ou toxiques soumis à divers traitements. Seul le résultat du groupe traité par exsanguino-transfusions est statistiquement (test du χ^2) différent des résultats obtenus avec les autres méthodes de traitement.

L'interprétation des résultats de la littérature doit cependant être prudente et plusieurs remarques sont à faire:

— L'ensemble des résultats rapportés dans la littérature manque d'homogénéité; c'est ainsi notamment qu'avec les traitements se limitant aux antibiotiques ou à la corticothérapie les pourcentages de guérison varient de 5 à 50 p. cent suivant les auteurs [3, 42, 105].

— D'une observation à l'autre, le traitement comporte souvent des variations de posologie et/ou de méthodologie qui sont parfois importantes.

— Dans certaines observations, plusieurs méthodes thérapeutiques ont été appliquées simultanément ou successivement. C'est notamment le cas de la corticothérapie qui a souvent été associée aux exsanguino-transfusions ou à d'autres techniques instrumentales. Dans le cas des exsanguino-transfusions, les résultats semblent cependant identiques que la corticothérapie soit ou non associée [105].

— Il est aussi intéressant de noter qu'avec chacun de ces traitements les premiers résultats ont toujours été très encourageants, en particulier ceux obtenus par les promoteurs de la méthode. Mais par la suite, la généralisation de la technique a été habituelle-

ment suivie d'un nombre croissant d'échecs. Ceci s'explique en partie par la grande diffusion des premiers succès, même lorsqu'ils sont uniques, alors que les échecs isolés sont moins volontiers publiés [3]. C'est ce qui s'est en particulier passé avec l'exsanguino-transfusion qui semblait au début aboutir à plus de 50 p. cent de guérisons [104] mais qui après 6 ans d'utilisation ne donne plus que 14 p. cent de succès (Fig. 5). Avec ce pourcentage particulièrement bas on en arrive à se poser le problème de l'inocuité de la méthode.

— Dans le cas de la méthode de Thölen [101], le pourcentage relativement élevé de guérisons est uniquement en rapport avec les résultats favorables qui ont été obtenus par le promoteur de la méthode mais qui n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs [11].

— L'expérience acquise avec certaines méthodes, comme la circulation croisée ou la perfusion de foie isolé, est encore trop restreinte pour formuler un jugement définitif.

Ces remarques montrent l'importance d'une étude très stricte de ces procédés thérapeutiques, ce qui nécessite des observations nombreuses et homogènes avec la collaboration de plusieurs hôpitaux, une méthodologie rigoureuse et la comparaison avec des séries de contrôle. Il ne faut pas se cacher les difficultés techniques et les problèmes moraux que posent ces études dont certaines sont actuellement en cours [75, 105].

Les mécanismes d'action de ces diverses méthodes demeurent d'ailleurs mal connus. Sans entrer dans les détails, signalons que certaines de ces techniques peuvent agir en épurant des substances toxiques, et en particulier de l'ammoniaque. C'est ainsi que les exsanguino-transfusions, l'épuration par rein artificiel, la perfusion d'une foie hétérologue ou homologue, la plasmaphérèse ou la circulation croisée entraînent habituellement des diminutions de l'ammoniémie [7, 37]. Mais le plus souvent, ces diminutions sont incomplètes et transitoires, sans amélioration des troubles comateux et l'ammoniémie augmente à nouveau dès l'arrêt du traitement.

Quelques-unes de ces méthodes peuvent d'autre part agir en apportant au malade des substances indispensables, en particulier les facteurs hépatiques de la coagulation, que le foie nécrosé n'est plus capable de synthétiser. Il est en effet bien connu qu'il existe au cours des hépatites graves virales ou toxiques d'importants troubles de la crase sanguine qui dans 1/3 à 2/3 des cas sont directement responsables du décès [18, 62, 78, 113] et qui sont classiquement attribués à l'effondrement des facteurs hépatiques de la coagulation [13]; leur remplacement par des transfusions de sang frais ou par la fraction plasmatique PPSB n'a cependant en général qu'une efficacité très transitoire [62, 113]. Dans ce domaine, l'exsanguino-transfusion, la plasmaphérèse, la perfusion de foie isolé ou la circulation croisée ont parfois une action plus durable [4, 7, 56, 49].

Récemment Rake et coll. [72] ont cependant signalé qu'au cours des icteres graves, une coagulation intra-vasculaire disséminée participerait à la genèse des troubles de l'hémostase. Pensant que cette coagulation intravasculaire disséminée pourrait être à l'origine de la nécrose hépato-cellulaire, ces auteurs n'ont pas hésité à traiter des hépatites graves par de fortes doses d'héparine. Ils ont ainsi rapporté 4 évolutions favorables chez les malades où ce traitement a été entrepris précocément [73, 113].

On a également préconisé tout récemment de traiter les hépatites graves par des injections de sérum hyperimmun contenant des anticorps anti-Australia [29] ou par une technique d'exsanguination suivie d'un lavage corporel sous hypothermie avec une solution de Ringer, d'albumine et de bicarbonate puis d'un remplacement complet du volume sanguin [45, 103]. Des succès ont ainsi été publiés mais, compte-tenu des nombreuses déconvenues enregistrées avec les autres méthodes au cours des dernières années, il est indispensable d'attendre une plus grande expérience de ces techniques pour apprécier objectivement leur efficacité.

Il faut, pour terminer, mentionner qu'on n'a jusqu'à présent jamais pu démontrer que l'une quelconque de ces techniques favorise la régénération hépatique dont dépend seul en fin de compte l'évolution des comas hépatiques par hépatite virale ou toxique. Toutes les mesures thérapeutiques n'agiraient qu'en maintenant le malade en vie suffisamment longtemps pour permettre à la régénération hépatique de se manifester spontanément.

Conclusions

Les nombreux efforts tentés au cours des dernières années pour améliorer le pronostic des comas hépatiques par hépatite grave n'ont abouti qu'à des résultats assez décevants. Ces échecs semblent être la conséquence directe de nos connaissances encore très fragmentaires sur les processus de nécrose et de régénération hépatique. En ce qui concerne les comas hépatiques des cirrhotiques, les progrès thérapeutiques sont réels, sans être encore parfaits. Ils résultent directement des acquisitions pathogéniques dont le mérite revient notamment à Van Gauaert qui a été un précurseur et à Davidson, Sherlock, Stahl et leurs collaborateurs. Il est intéressant de noter que tous ces auteurs ont travaillé dans des départements de Médecine Interne. En effet, la très grande diversité des problèmes posés par le coma hépatique qui, comme on l'a vu, dépassent largement les limites du métabolisme hépatique et concernent également le métabolisme cérébral, le fonctionnement rénal, l'équilibre acido-basique et électrolytique et la microbiologie intestinale, explique que la Médecine Interne soit le cadre privilégié de leur étude. C'est dans ce cadre que devraient se poursuivre les progrès pathogéniques et thérapeutiques qui sont encore nécessaires.

Résumé

Après un rappel de la théorie ammoniacale qui demeure l'explication pathogénique la plus vraisemblable du coma hépatique, les divers traitements de l'hyperammoniémie sont envisagés. Le rôle essentiel des antibiotiques dans la diminution de l'ammoniogenèse intestinale est souligné, ainsi que l'importance de la suppression d'une hypokaliémie qui entraîne une hyperammoniémie d'origine rénale. Quant aux substances comme l'acide glutamique et l'Arginine, qui stimulent la métabolisation de l'ammoniaque, leur efficacité demeure aléatoire. Il est d'autre part indispensable de corriger simultanément les désordres métaboliques qui favorisent la toxicité cérébrale de l'ammoniaque et en particulier l'anémie; la correction de l'alcalose extracellulaire semble par contre hasardeuse. Ces mesures thérapeutiques ont amélioré le pronostic des comas hépatiques des cirrhotiques; mais elles n'ont pas influencé l'évolution des comas par hépatite virale ou toxique pour lesquels de nombreuses méthodes de traitement ont été proposées au cours des dernières années. Ces méthodes sont passées en revue et il est montré que leurs mécanismes d'action restent imprécis et que leur efficacité n'a pas encore été prouvée avec certitude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abouna G.M., McA Fisher L., Still W.J., Hume D.M.: Acute hepatic coma successfully treated by extracorporeal baboon liver perfusions. *Brit. Med. J.*, 1972, **1**, 23-25.
2. Baerli J.M., Sancetta S.M., Gabuzda G.J.: Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 1963, **42**, 695-702.
3. Benhamou J.P., Rueff B., Sicot Ch.: Etude critique des traitements actuels de l'insuffisance hépatique grave. *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1968, **13**, 651-658.
4. Bertrand L., Romieu C., Pujol H., Michel H., Solassol C.: L'assistance hépatique à l'homme par perfusion du foie de porc. Possibilités et limites sur la défaillance hépatique aiguë. *Presse Méd.*, 1968, **76**, 2459-2462.
5. Bessman S.P., Bessmann A.N.: The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with a hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J. Clin. Invest.*, 1955, **34**, 622-628.
6. Bircher J., Haemmerli U.P., Scollo-Lavizzari G., Hoffman K.: Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. Report of six patients and review of literature. *Amer. J. Med.*, 1971, **51**, 148-159.
7. Bockel R., Imler M., Brogard J.M., Jossot G., Arnold P., Peter B., Stahl J.: Essai thérapeutique du coma par hépatite grave à l'aide de l'xsanguino-transfusion. A propos de 2 observations. *Bull. Ass. Nord-Lothar. Gastro-Entéro.*, 1968, **4**, 361-369.
8. Borges F.J., Merlis J.K., Bessman S.P.: Serotonin metabolism in liver disease. *J. Clin. Invest.*, 1959, **38**, 715-719.
9. Burnell J.M., Dawborn J.K., Epstein R.B., Gutman R.A., Leinbach G.E., Thomas E.D., Volwiler W.: Acute hepatic coma treated by cross circulation or exchange transfusion. *New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 935-943.
10. Cachez M.: Le traitement de la grande insuffisance hépatique par l'association acide malique arginine. *Presse Méd.*, 1961, **69**, 1473-1475.
11. Caroli J., Opolon P., Hecht Y., Hadchouel P.: A propos de notre expérience du traitement des hépatites aigües graves par la méthode de Thölen. *Ann. Méd. Interne*, 1971, **122**, 99-104.
12. Clifford A.J., Prior R.L., Hintz H.F., Brown E.R., Visek W.J.: Ammonia intoxication and intermediary metabolism. *Proc. Soc. Biol. Med. (N.Y.)*, 1972, **140**, 1447-1450.
13. Colombi A., Thölen H., Engalhart G., Duckert F., Hecht Y., Koller F.: Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1967, **97**, 1716-1721.
14. Conn H.O.: A rational program for the management of hepatic coma. *Gastroenterology*, 1969, **57**, 715-722.
15. Conn H.O., Schreiber W., Elkington S.G., Johnson T.R.: Cirrhosis and diabetes mellitus. I. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1969, **14**, 837-852.
16. Davidson C.S.: Hepatic coma. *Advances in Internal Medicine*, 1955, **7**, 32-63, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago.
17. Davidson C.S., McDermott W.V. Jr., Trey C.: Sustaining life during fulminant hepatic failure. *Ann. Int. Med.*, 1969, **71**, 415-418.
18. Davis M.A., Peters R.L., Redeker A.G., Reynolds L.B.: Appraisal to the mortality in acute fulminant viral hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1968, **278**, 1248-1253.
19. Dintzis R.Z., Hastings A.B.: The effect of antibiotics on urea breakdown in mice. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1953, **39**, 571-578.
20. Elkington S.G., Floch M.H., Conn H.O.: Lactulose in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind clinical trial. *New Engl. J. Med.*, 1969, **281**, 408-412.
21. Fischer J.E., Baldessarini R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, 1971, **2**, 75-79.
22. Fodor O., Borda M., Manasia M., Santay I.: Recherches sur l'action ammonio-fixatrice de l'acide aspartique dans les affections hépatiques. *Rev. intern. Hépatol.*, 1960, **6**, 895-908.
23. Gabuzda G.J., Hall P.W.: Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine*, 1966, **45**, 481-490.
24. Gabuzda G.J.: Ammonium metabolism and hepatic coma. *Gastroenterology*, 1967, **53**, 806-810.

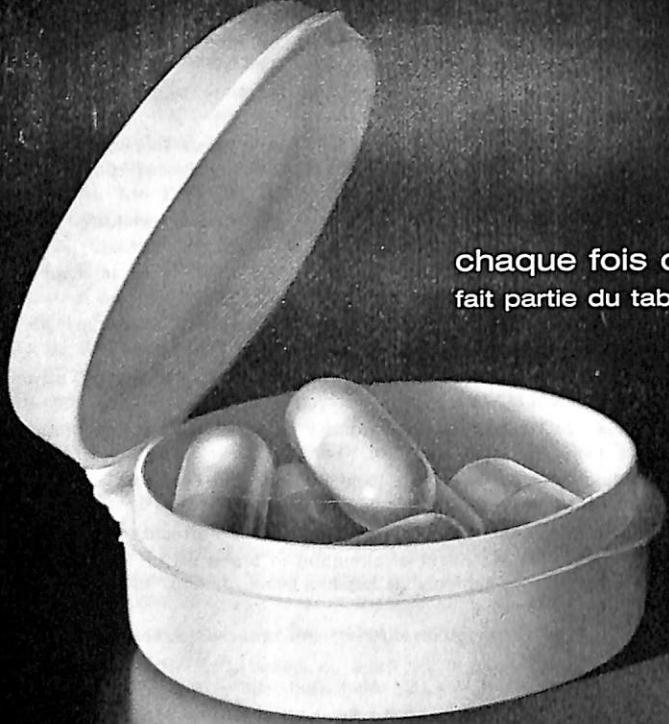
25. Gaustad V.: Transient hepatargy. *Act. Med. Scand.*, 1949, **135**, 354-363.
26. Geiger A., Yamasaki S.: Cytidine and Uridine requirement of the brain. *J. Neurochem.*, 1956, **1**, 93-95.
27. Gilly R., Bourdais A., Ducrot P., Ducros J., Mathé P., Joly R.: Considérations cliniques et thérapeutiques à propos de 17 cas d'hépatite grave. *Marseille Méd.*, 1972, **109**, 413-424.
28. Gisselmann A., Lacroix B., Lamy A., Loche D.: L-Dopa et comas neurologiques. *Nouv. Presse Méd.*, 1972, **1**, 2248.
29. Glocke D.J.: Fulminant hepatitis treated with serum containing antibody to Australia antigen. *New Engl. J. Med.*, 1971, **284**, 919.
30. Goulon M., Rapin M., Barois A., Got C., Grobuis S., Gadjos Ph., Azizi P.: Essai de traitement des hépatites virales graves par l'oxygène hyperbare (à propos de 16 cas). *Ann. Méd. Interne*, 1971, **122**, 93-98.
31. Greenstein J.P., Winitz M., Gullino P., Birnbaum S.M.: The prevention of ammonia toxicity by L-Arginine and related compounds. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1955, **59**, 302-303.
32. Hoenig V.: Management of acute liver damage in man. In *Progress in liver diseases*, vol. III, p. 269-281, Grune and Stratton E., New York and London, 1970.
33. Imler M., Bockel R., Kerr W.D. Jr., Stahl J.: Les modifications de l'équilibre acido-basique sanguin dans le coma hépatique. Etude de leur mécanisme et de l'intervention de l'alcalose dans la toxicité de l'ammoniaque. *Path. Biol.*, 1966, **14**, 1135-1144.
34. Imler M., Banicevic B., Stahl A., Bockel R., Kurtz D., Stahl J.: Recherches sur le rôle des phénols dans l'encéphalopathie porto-cave. in *Problèmes de Réanimation* (5^e série), I vol., S.P.E.I. Edit., Paris, 1968, p. 737-752.
35. Imler M., Bockel R., Peter B., Kleny R., Stahl J.: Importance de l'hyperammoniémie d'origine rénale dans la pathogénie des comas hépatiques déclenchés chez les cirrhotiques par les diurétiques génératrices d'hypokaliémie. *Path. Biol.*, 1969, **17**, 5-19.
36. Imler M., Kurtz D., Bockel R., Stahl J.: Etude comparative du traitement de l'encéphalopathie porto-cave par le lactulose, les bactilles lactiques et les antibiotiques. *Thérapeutique*, 1971, **47**, 237-248.
37. Imler M., Bockel R., Peter B., Stahl J.: Intérêt du dosage de l'ammoniémie au cours des ictères graves. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1971, **101**, 1161-1171.
38. Imler M., Bockel R., Peter B., Stahl J.: Action des antibiotiques sur l'hyperammoniémie artérielle provoquée chez les cirrhotiques par les diurétiques génératrices d'hypokaliémie. *Path. Biol.*, 1971, **19**, 567-573.
39. Imler M., Peter B., Schlienger J.L., Stahl J.: Ammoniogenèse intestinale chez le rat normal traité par les antibiotiques et le lactulose. (en préparation).
40. Jacobson E.D., Chodos R.B., Faloon W.W.: An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin. *Amer. J. Med.*, 1960, **28**, 524-533.
41. James I.M., Nashat S., Sampson D., Williams H.S., Garassini M.: Effect of induced metabolic alkalosis in hepatic encephalopathy. *Lancet*, 1969, **2**, 1106-1108.
42. Katz R., Velasco M., Klinger J., Allessandri H.: Corticosteroids in treatment of acute hepatitis in coma. *Gastroenterology*, 1962, **42**, 258-265.
43. Kersh E.S., Rifkin H.: Lactulose enemas. *Ann. Int. Med.*, 1973, **78**, 81-84.
44. Kiley J.E., Pender J.C., Welch H.F., Welch C.S.: Ammonia intoxication treated by hemodialysis. *New Engl. J. Med.*, 1959, **259**, 1156-1161.
45. Klebanoff G.: Early experience with total body washout for hepatic coma. Communication à l'American Association for the study of liver diseases, Chicago, October 31, 1972.
46. Labby D.H., Hutchinson J.H., Stahl J., Bockel R., Imler M.: Mechanism of hepatic coma. *Biochemical Clinics*, 1964, **3**, 245-262.
47. aLidlaw J., Read A., Sherlock S.: Morphine tolerance in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology*, 1961, **40**, 389-396.
48. Lemonnier F., Goutaud G., Caroll J.: Action de la lysine sur l'hyperammoniémie du cirrhotique. *Presse Méd.*, 1971, **79**, 1063-1066.
49. Lepore M.J., Martel A.J.: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis. *Ann. Int. Med.*, 1970, **72**, 165-174.

50. Inscheer W.G., Platt R.R., Blum A.L.: Elevated levels of a medium chain fatty acid (MCA) in cerebrospinal fluid CSF of patients with cirrhosis - Abstract. Gastroenterology, 1968, 54, 1296.
51. Lunzer M., James I.M., Sherlock S.: Treatment of chronic hepatic encephalopathy with Levodopa. - Abstract. Digestion, 1972, 6, 291.
52. Macbeth W.A.A.G., Kass E.H., McDermott W.V.: Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with lactobacillus. Lancet, 1965, 1, 399-403.
53. Michel H., Oge P., Bertrand L.: Action de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine sur l'hyperammoniéme du cirrhotique. Presse Méd., 1971, 79, 867-868.
54. Mollard R., Morin R., Eskenasy P.: Etude pharmacologique de l'alpha-cétoglutarate de L (+) Ornithine. Problèmes de réanimation, 5e série, 1 vol., S.P.E.I. Edit. Paris, 1968, 869-879.
55. Moretti G., Staeffen J., Ballan P.: Le coma hépatique in: Les Comas, Etudes cliniques et biologiques 1 vol., p. 143-194. Exp. Scient. Franç. Edit. Paris, 1966.
56. Muller J.M., Guignier M., Debru J.L., Motin J., Pallard P., Robert D., Petit P., Cuche M.: Application de la circulation croisée au traitement de l'insuffisance hépatique aiguë d'origine virale. Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 2963-1969.
57. Murphy J.L., Chalmers T.C., Eckhardt R.D., Davidson C.S.: Hepatic coma, clinical and laboratory observations on 40 patients. New Engl. J. Med., 1948, 239, 605-612.
58. Müting, D., Reikowski H., Eschrich W., Buhl H., Jutzler G.A.: Zur Pathogenese und Klinik des Coma hepaticum. Deutsche Med. Wschr., 1966, 91, 1449-1455.
59. Najarian J.S., Harper H.A.: A clinical study on the effect of arginine on blood ammonia. Amer. J. Med., 1956, 21, 832-842.
60. Najarian J.S., Harper H.A.: Etiology and treatment of ammonia intoxication associated with disease of the liver. Surg. Gynec. Obstet., 1958, 106, 577-585.
61. Nienhuis L.I., Mulmed E.I., Kelley J.W.: Hepatic coma. Treatment emphasizing merit of peritoneal dialysis. Amer. J. Surg., 1963, 106, 980-984.
62. Opolon P., Hecht Y., Thodoropoulos G., Hadchouel P., Grynblat A., Caroli J.: Ictères graves par nécrose hépatique aiguë. I. Etude clinique, biologique et anatomique de 48 cas. II. Recherches de la valeur pronostique des différentes manifestations cliniques et biologiques. III. Traitement. Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1969, 14, 251-290.
63. Owen E.E., Flanagan J.F., Tyor M.P.: Kidney as a source of blood ammonia: effect of chlorothiazide. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1959, 102, 696-697.
64. Owen E.E., Tyor M.P., Flanagan J.F., Berry J.N.: The kidney as a source of blood ammonia in patients with liver disease: the effect of a acetazolamide. J. Clin. Invest., 1960, 39, 288-294.
65. Parbhoo S.P., Kennedy J., James I.M., Chalstrey L.J., Ajdukiewicz A., Brock P.J., Xanaliatos C., Sayer P., Sherlock S.: Extracorporeal pig-liver perfusion in treatment of hepatic coma due to fulminant hepatitis. Lancet, 1971, 1, 659-665.
66. Parkes J.D., Scharpstone P., Williams R.: Levodopa in hepatic coma. Lancet, 1970, 2, 1341-1343.
67. Peter B., Imler M., Tongio J., Schlienger J.L., Stahl J.: Influence de l'alpha-cétoglutarate de L (+) Ornithine sur l'hyperammoniéme provoquée des cirrhotiques. (en préparation).
68. Phear E.A., Ruebner B.: The in vitro production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation to nitrogen toxicity as a factor in hepatic coma. Brit. J. Exp. Path., 1956, 37, 253-262.
69. Posner J.B., Plum F.: The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. J. Clin. Invest., 1960, 39, 1246-1258.
70. Price J. B. Jr., Sawada M., Voorhees A.B. Jr.: Clinical significance of intraluminal pH in intestinal ammonia transport. Amer. J. Surg., 1970, 119, 595-598.
71. Quincke H.: Beiträge zur Lehre vom Icterus. Virchows Arch., 1884, 95, 125-139.
72. Rake M.O., Flute P.T., Pannell G., Williams R.: Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. Lancet, 1973, I, 3-6.
73. Rake M.O., Flute P.T., Shilkin K.B., Lewis M.L., Winch J., Williams R.: Early and intensive therapy of intravascular coagulation in acute liver failure. Lancet, 1971, 2, 1215-1218.
74. Read A.E., McCarthy C.F., Heaton K.W., Laird J.: Lactobacillus acidophilus (Enpac) in treatment of hepatic encephalopathy. Brit. Med. J., 1966, 1, 1267-1269.

75. Redeker A.G., Yamahiro H.S.: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet*, 1970, 1, 533-537.
76. Reynolds T.B., Redeker A.G., Danis P.: A controlled study of the effect of L Arginine on hepatic encephalopathy. *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 359-367.
77. Reynolds T.B.: Exchange transfusion in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1969, 56, 170-172.
78. Ritt D.J., Whelan G., Werner D.J., Eigenbrodt E.H., Schenker S., Combes B.: Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty-one patients. *Medicine*, 1969, 48, 151-172.
79. Rogers W.F., Burdick M.P., Burnett G.R.: The effect of antibiotics on the excretion of phenolic compounds. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, 45, 87-96.
80. Rottiers R., Van Egmond J., Verbruggen R., Dierick G., Vermeulen A., De Groote J., Standaert L., Demeulenaere L.: Cirrhosis, hyperammonemia and lactulose. *Tijdschr. v. Gastro-Ent.*, 1968, 11, 123-139.
81. Rueff B., Sicot C., Benhamou J.P., Fauvert R.: Le pronostic des hépatites virales graves. *Ann. Méd. Interne*, 1971, 122, 373-380.
82. Samson R.I., Trey C., Timme A.H., Saunders S.J.: Fulminating hepatitis with recurrent hypoglycemia and hemorrhage. *Gastroenterology*, 1967, 53, 291-300.
83. Sarrazin A., Emerit J., Olivier L., Rebello F., Bousquet O.: Traitement du coma hépatique par la L-Dopa. Premiers résultats. *Presse Méd.*, 1971, 79, 226-227.
84. Saunders S.J., Terblanche J., Bosman S.C.W., Harrison G.G., Walls R., Hickman R., Biebuyck J., Dent D., Pearce S., Barnard C.N.: Acute hepatic coma treated by cross-circulation with a baboon and by repeated exchange transfusions. *Lancet*, 1968, 2, 585-588.
85. Schillenger J.L., Imler M., Stahl J.: Etude de la tolérance glucosée au cours du coma hépatique. *Path. Biol. (sous presse)*.
86. Schillenger J.L., Imler M., Stahl J.: Diminution de la tolérance glucosée chez l'homme sous l'effet de la perfusion de sels d'ammonium. *Path. Biol. (sous presse)*.
87. Sherlock S., Summerskill W.H.J., White L.P., Phear E.A.: Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet*, 1954, 2, 453-457.
88. Sherlock S.: Pathogenesis and management of hepatic coma. *Amer. J. Med.*, 1958, 24, 805-813.
89. Sicot Ch., Frejaville J.P., Roche J., Rueff B., Benhamou J.P., Fauvert R.: Six cas d'hépatite grave traitée par circulation croisée interhumaine. *Ann. Méd. Interne*, 1971, 122, 381-387.
90. Silen W., Harper H.A., Mawdsley D.L., Weirich W.L.: Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestines. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 1955, 88, 138-140.
91. Snell A.N., Butt H.R.: Hepatic coma: observations bearing on nature and treatment. *Trans. Ass. Am. Physicians*, 1941, 56, 321-329.
92. Stabenau J.R., Warren K.S., Rall D.P.: The role of pH gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain and muscle. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 373-384.
93. Stahl J., Roger S., Witz J.: Essai d'interprétation du mécanisme de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée chez les cirrhotiques. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 1787-1791.
94. Stahl J., Bockel R., Strasser T., Dorner M.: Episodes comateux au cours d'une cirrhose. Interprétation physiopathologique. Rôle de l'ammoniémie. Considérations thérapeutiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, 71, 610-623.
95. Stahl J., Bockel R.: Anémie et toxicité de l'ammoniaque au cours de la cirrhose. *Path. Biol.*, 1959, 7, 152-156.
96. Stahl J., Rohmer F., Bockel R., Kurtz D., Imler M.: Etudes électroencéphalographiques au cours de l'hyperammoniémie provoquée par ingestion de sels ammoniacaux et par ingestion protidique chez des cirrhotiques. *Presse Méd.*, 1959, 67, 1928-1930.
97. Stahl J., Bockel R., Imler M.: Effets de l'arginine sur les hyperammoniémies provoquées dans la cirrhose. *Rev. Méd. Suisse rom.*, 1960, 80, 308-313.
98. Stahl J.: Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. *Ann. Int. Med.*, 1963, 58, 1-24.
99. Stormont J.M., Mackie J.E., Davidson C.S.: Observations on antibiotics in the treatment of hepatic coma and on factors contributing to prognosis. *New Engl. J. Med.*, 1958, 259, 1145-1150.

100. Thölen H.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie des Leberkomas. Ergebnisse d. inn. Medizin, N.F. Bd 21, 1964, 48-96.
101. Thölen H., Colombi A.: Traitement du coma hépatique endogène par le coenzyme A, la nicotinamide adenine dinucleotide, l'acide alpha-lipoïque et la cocarboxylase. in: Problèmes de Réanimation (5e série), 1 vol., S.P.E.I. édit., Paris, 1968, 791-801.
102. Thomson A., Visek W.J.: Some effects of induction of urease immunity in patients with hepatic insufficiency. Amer. J. Med., 1963, 35, 804-812.
103. Tobias H., Isom W.: Total body perfusion in the treatment of hepatic coma secondary to fulminant hepatitis. Communication à l'American Association for the study of liver diseases, Chicago, October 31, 1972.
104. Trey C., Burns D.G., Saunders S.J.: Treatment of hepatic coma by exchange transfusion. New Engl. J. Med., 1966, 274, 473.
105. Trey C., Davidson C.S.: The management of fulminant hepatic failure. in Progress in liver diseases, Vol. III, 1 vol., Grune and Stratton Ed., New York and London, 1970, 282-298.
106. Tyor P.M., Sieker H.O.: Biochemical, blood gas and peripheral circulatory alterations in hepatic coma. Amer. J. Med., 1959, 27, 50-59.
107. Vanamee P., Poppel J.W., Glicksman A.S., Randall H.T., Roberts K.E.: Respiratory alkalosis in hepatic coma. Arch. Int. Med., 1956, 97, 762-767.
108. Van Caulaert C., Devillier C., Halff M.: Troubles provoqués par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laennec. C.R. Soc. Biol. (Paris), 1932, 111, 739-741.
109. Walker C.O., Schenker S.: Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special reference to the role of ammonia. Amer. J. Clin. Nutr., 1970, 23, 619-132.
110. Walshe J.M.: The effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. Lancet, 1953, 1, 1075-1077.
111. Warren K.S., Iber F.L., Dolle W., Sherlock S.: Effect of alteration in blood pH on distribution of ammonia from blood to cerebrospinal fluid in patients in hepatic coma. J. Lab. Clin. Med., 1960, 56, 687-694.
112. Webster L.T. Jr.: Hepatic coma. A biochemical disorder of the brain. Gastroenterology, 1965, 49, 698-702.
113. Williams R.: Problems of fulminant hepatic failure. Br. Med. Bull., 1972, 28, 114-119.
114. Wolfe S.J., Bernhard B.F., Stormont J.M., Davidson C.S.: Treatment of hepatic coma: use of certain Krebs'urea cycle intermediates (L Arginine, DL ornithine). J. Lab. Clin. Med., 1958, 51, 672-689.
115. Wolpert E., Phillips S.F., Summerskill W.H.J.: Ammonia production in the human colon. Effects of cleansing, neomycin and acetoxyhydroxamic acid. New Engl. J. Med., 1970, 283, 159-164.
116. Zieve L.: Pathogenesis of hepatic coma. Arch. Intern. Med., 1966, 118, 211-223.
117. Zuidema G.D., Galsford W.D., Kowalczyck R.D., Wolfman E.F. Jr., Kirsh M.M.: Oral cation exchange resins for treatment of ammonia intoxication. Surg. Gynec. Obstet., 1964, 119, 790-798

12, rue Berlioz
67 Strasbourg



chaque fois que l'anxiété
fait partie du tableau clinique



Tranxène

minimum d'effets secondaires
excellente maniabilité

LABORATOIRES CLIN - COMAR - BYLA • 20, RUE DES FOSSÉS-SAINT-JACQUES • PARIS V*

en Belgique

ETABLISSEMENTS HERMAN LABOR S.A.
59, AVENUE ADOLPHE LACOMBLÉ
1.040 BRUXELLES

CRÉATIONS ELBÉ • PARIS • PHOTO ADRIAN

Responsable ERFA S.A. 1040 Bruxelles

neogynon 21

neogynon 28

Prévention hormonale
de la conception
assurée par des doses
réduites au minimum

2 schémas thérapeutiques
d'égale efficacité

Posologie et mode d'emploi :

Neogynon 21 :

Début du traitement : 1 dragée p.j. du 5e au 25e jour du cycle, prélevée dans la logette marquée du jour correspondant. Commencer dès le 1er jour du cycle chez les femmes présentant des cycles irréguliers ou raccourcis (26 jours au moins). Les 21 jours de traitement sont suivis d'une pause thérapeutique de 7 jours pendant laquelle survient une hémorragie simili-menstruelle.
Poursuite du traitement : 4 semaines exactement après le début de la médication, c.-à-d. le même jour de la semaine, on entamera une nouvelle plaquette.

Neogynon 28 :

Début du traitement : la première prise de Neogynon 28 commence le 1er jour des règles; la première dragée sera prélevée à l'endroit marqué du jour de la semaine correspondant, dans la portion rouge de la plaquette-calendrier. Ensuite, en suivant la direction des flèches, chaque jour une dragée.
Poursuite du traitement : sans aucune interruption, on entame une nouvelle plaquette de Neogynon 28, la première dragée étant prélevée dans la portion rouge. Tous les 28 jours environ, il se produit une perte de sang simili-ménstruelle.

N.B. Si une dragée a été oubliée, il faudra la prendre dans un délai de 12 heures, sans omettre la prise de la dragée suivante au moment habituel.

Composition :

1 dragée de Neogynon 21 renferme 0,25 mg de d-norgestrel et 0,05 mg (50 mcg) d'éthinyloestradiol.
Le Neogynon 28 contient en plus 7 dragées dépourvues de substances actives.

Indications :

Contraception orale.

Contre-indications :

Affections thrombo-emboliques, phlébite ou tendance à la phlébite, tumeurs oestrogénosensibles (e.a. cancers du sein et de l'utérus), fibromyomes utérins, affections hépatiques aiguës et chroniques, affections accompagnées d'œdème.

Précautions :

Le médicament ne sera pas prescrit aux femmes enceintes. En cas de retard de règles, on s'assurera de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement contraceptif.

Ce médicament ne doit pas être prescrit pendant la période d'allaitement. La prudence est recommandée chez les patients souffrant d'affections du système endocrinien (y compris le diabète), d'épilepsie, d'asthme, d'affections cardiaques ou rénales.

Effets secondaires possibles :

Le Neogynon est en général très bien toléré. Il n'apparaît que rarement pendant les premiers temps où l'on en prend des maux de tête, de la nervosité, des nausées ou une tension dans les seins. On sait par expérience que de tels phénomènes secondaires disparaissent lors de la poursuite du traitement. On évite des nausées en prenant les dragées après le repas ou avec un verre de lait. Des saignements gynécologiques peuvent se manifester parfois durant le traitement, ainsi que quelques troubles gastriques ou intestinaux. L'intensité des troubles hyperlipémiques peut augmenter.

Motifs imposant l'arrêt immédiat de la médication :

Apparition pour la première fois ou fréquence accrue de maux de tête à caractère migraineux d'intensité inhabituelle; troubles aigus de la vision; signes initiaux de thrombo-phlébite ou de thrombo-embolie; pendant les 4 semaines précédant une intervention chirurgicale; immobilisation, p. ex. après les accidents; apparition d'ictère (cholestase); hausse marquée de la tension sanguine; grossesse.

Pour plus de détails, veuillez consulter notre littérature scientifique.

Présentations :

Neogynon 21 : 1, 3 et 6 plaquettes de 21 dragées

Neogynon 28 : 1 et 3 plaquettes de 28 dragées.



Documentation scientifique :
R. COLES S.A. - 1920 DIEGEM
Tél. : (02) 20.48.20 (lignes group.)
SCHERING BENELUX S.A. - 1920 DIEGEM

blend-a-med unterstützt Sie bei der Behandlung von Parodontopathien.

1 blend-a-med Fluid*

Zur Therapie entzündlicher Prozesse in der Mundhöhle.
Anwendung im Spray, in der Mundbadeanlage, zum Touchieren und zur Tamponade.

2 blend-a-med Zahnpasta.

Schützt vor Karies und Parodontose. Denn blend-a-med enthält hochaktive Antikariesfaktoren und zum besonderen Schutz des Zahnfleisches Allantoin und Pyridyl-carbinol.

3 blend-a-med V-Bürste.

Zur richtigen Reinigung der Zähne und zur schonenden Massage des Zahnfleisches.



*** Zusammensetzung blend-a-med Fluid**

100 g enthalten (in g)
2,2' Dihydroxy — 3,3' dibrom —
5,5'dichlordiphenylmethan 0,1,
1,4 Dimethyl-7-isopropylazulen 0,006,
Tinctura-Arnicae 1,0, Tinctura-Myrrhae
1,0, Saccharin-Na 0,03 und Geschmacks-
korrigentien in alkoholischer Lösung

* Indikationen — Gingivitis — Stomatitis
— Parodontitis
* Kontra-Indikationen = keine

Integral S.A., Luxembourg-25, Rue d'Epernay

Intensivpflege des akuten Myokardinfarktes im Rahmen einer Internisten Abteilung

H. Just*, K.F. Lang, P. Limbourg und P. Schölmerich (Mainz)

Koronar-Überwachungsstationen (KÜS) werden heute als eine wesentliche Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten beim Myokardinfarkt angesehen. Das Konzept hat sehr rasch allgemeine Zustimmung und eine außerordentliche Verbreitung gefunden.

Dies ist sehr überraschend, denn einerseits sind die KÜS in ihrer jetzigen Organisation und Ausstattung sehr aufwendig, und andererseits ist die Gesamtsterblichkeit am Myokardinfarkt selbst in den USA mit der größten Dichte an KÜS nicht und die Krankenhausmortalität um höchstens 5-10 % gesenkt worden. Diese letztere Zahl erscheint noch geringfügiger, wenn man bedenkt, daß die KÜS und besonders diejenigen, die ihre Ergebnisse berichten, in großen, meist Univ.-Kliniken mit großzügigen oder doch ausreichenden Mitteln etabliert worden sind. Diese Stationen sind gewöhnlich auch personell gut oder doch besser ausgestattet, als man es auch unter den günstigsten Bedingungen für die Mehrzahl der allgemeinen Krankenhäuser erwarten könnte. Schließlich sind diese Stationen meist organisiert und geleitet von hochqualifizierten und ambitionierten Kardiologen und einer ähnlich motivierten Assistentenschaft. Gute Behandlungsergebnisse nehmen somit nicht wunder.

Es darf bezweifelt werden, ob der große Aufwand einerseits und die eher enttäuschenden Gesamtergebnisse andererseits die allgemeine Einführung solcher Spezialeinrichtungen rechtfertigen. Eher makabre Kostenberechnungen für jedes gerettete Leben sind von verschiedenen KÜS vorgelegt worden und bewegen sich um DM 2.000,— je geretteten Patienten.

Selbst dieser Betrag erscheint noch gering, wenn man einen weiteren Faktor in Erwägung zieht: Zumindest in Europa besteht ein allgemeiner und außerordentlicher Mangel an qualifizierten Schwestern und Pflegekräften. Durch eine breite Einführung derart personell aufwändiger Stationen könnte eine prekäre Situation für die allgemeine Krankenversorgung entstehen, ohne daß ein entsprechender Gewinn garantiert werden kann. Im Gegenteil, Einbußen an der Qualität der Versorgung müssen sowohl für die allgemeinen, wie für die Spezial-Stationen erwartet werden, wenn wirklich alle Infarktpatienten in KÜS versorgt werden sollen. Eine solche Perspektive beunruhigt um so mehr, da die Dauer der Betreuung in der KÜS gewöhnlich auf 4-5 Tage begrenzt wird.

Wenn schon die unmittelbaren Erfolge der KÜS — statistisch gesehen — so enttäuschend gering sind, dann lasse sich — so einige Autoren — doch der große Aufwand rechtfertigen durch die einzigartige Gelegenheit zur Erforschung des Myokardinfarktes und zur Erprobung therapeutischer und prophylaktischer Prinzipien. Angesichts der eindrucksvollen Ausweitung unserer Kenntnisse in den vergangenen Jahren des Betriebes der KÜS ist man geneigt, diese Ansicht wohl hoch zu bewerten. Man wird aber einschränken müssen, daß eine auch noch so intensive Erforschung der akuten Phase des Myokardinfarktes

* Oberarzt, Leiter der Kreislaufabteilung, II. Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Mainz.

über einen so langen und vielgestaltigen Verlauf wie den der chronischen Koronarkrankheit nur Erkenntnisse von sehr begrenztem therapeutisch nutzbarem Wert vermitteln kann.

Man darf aber auch nicht übersehen, daß Schwerkranke in Intensiv-Stationen besser und wirksamer behandelt werden können, als in Allgemeinstationen. Auch ist die Früherkennung und Therapie von Herzrhythmusstörungen mit Benutzung einer guten Monitoranlage unvergleichlich viel besser, als ohne eine solche. Es soll hier nicht versucht werden, das Konzept der Koronarüberwachung abzuwerten, sondern wir möchten diejenigen Aspekte herausstellen, die für die Weiterentwicklung tragfähig und erfolgversprechend erscheinen.

So erblicken wir in der Begrenzung des Interesses auf die ersten 4-5 Tage des akuten Infarktes eine willkürliche und nur aus der Historie der Entwicklung der KÜS verständliche Einengung. Ähnlich unbefriedigend empfinden wir es, daß die Erfolgsbeurteilung anhand von Mortalitätsziffern geschieht, und die Lebens- und Leistungsfähigkeit der Überlebenden nahezu gänzlich außer Acht gelassen wird.

Day und Brown haben 1962 unter dem Eindruck der damals neuen Methoden der Herzmassage und der Elektrotherapie, sowie der Beatmungstechniken spezielle Behandlungsareale innerhalb einer internistischen Abteilung eingerichtet. Sehr bald erkannte man jedoch, daß eigentlich nur arrhythmiebedingte Komplikationen wirksam bekämpft werden können. Vor allem aber war die Erkenntnis wichtig, daß die Erkennung und Behandlung von Vorläufern der Rhythmusstörungen primär arrhythmiebedingte Todesfälle überhaupt verhüten konnte. Die praktische Anwendung dieses Konzepts ist heute die Domäne der KÜS und hat ihre, wenn auch bescheidenen Erfolge begründet.

Es erwies sich nämlich als leider bald, daß die KÜS prinzipiell nicht in der Lage sind, die überwiegende Mehrzahl solcher Komplikationen wirksam zu behandeln, denn 40-60 % der Infarktkranken versterben innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn ganz überwiegend an diesen akuten Herzrhythmusstörungen.

Die mittlere Zeitdauer von Infarktbeginn bis zum Eintritt in die KÜS liegt aber im allgemeinen zwischen 6 und 12 Std. im Mittel.

Daher wurden mancherorts speziell ausgerüstete und mit erfahrenem Personal besetzte, sog. Monitorambulanzen entwickelt und damit das Konzept der Koronarüberwachung auf die frueste, gewissermaßen die Prähospitalphase des akuten Infarktes ausgedehnt. Hiermit steigt zwar der Aufwand so stark an, daß diese Verfahren erst recht nur begrenzt realisierbar erscheinen. Allerdings wurden auch sehr gute Ergebnisse erzielt. So in Belfast. Bemerkenswerter Weise war bei den so früh in die Überwachung und antiarrhythmische Behandlung gelangten Patienten der weitere Krankheitsverlauf gutartig und kardiogener Schock war selten (4 %).

Faßt man die Ergebnisse, die bis heute berichtet wurden, zusammen, so findet man, daß die Krankenhausmortalität des akuten Infarktes von zuvor 25 bis 30 % auf 17-21 % gesenkt werden konnte. Es liegen zahlreiche Angaben vor. Man kann die Ergebnisse aber nur sehr schwer miteinander vergleichen, da jeweils andere örtliche Bedingungen herrschen, worunter besonders die unterschiedlich lange Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Eintreffen auf der KÜS zu nennen ist. Leider hat man sich nicht allgemein auf die von Oliver et al. vorgeschlagenen Richtlinien für vergleichbare Tätigkeitsberichte einigen können.

Nach Ansicht mehrerer Autoren ist mit dem jetzigen Stand der Früherkennung und Behandlung von Arrhythmien der sog. elektrische Herztod für diejenigen Kranken vermeidbar geworden, die in mobiler oder stationärer Koronarüberwachung erfaßt werden können. Für diese Kranken werden die Überlebenschancen nunmehr allein von der Häufigkeit des mechanischen Herzversagens bestimmt, welches therapeutisch noch immer nicht beeinflußt werden kann.

Für die weitere Entwicklung sind drei Ansatzpunkte denkbar:

1. die prophylaktische Therapie muß mittels Früherkennung auf die Krankheitsphase vor Eintritt des Infarktes ausgedehnt werden.
2. in der Behandlung des Infarktes unter chronischer Koronarkrankheit muß dafür Sorge getragen werden, daß die Funktionsstörung des Herzens so gering wie möglich und die Herzmuskelläsion so klein wie irgend möglich bleibt.
3. Wirksame Methoden zur Behandlung der schweren Herzinsuffizienz und des kardiogenen Schocks müssen entwickelt werden (mechanische Herzunterstützung oder ähnliches).

Prinzipiell besteht die Möglichkeit den bedrohten Kranken vor Eintritt des Infarktes zu behandeln. Der Infarkt ist nämlich nur selten ein plötzliches, unvorhergesehenes Ereignis. Mehr oder weniger charakteristische Prodromalsymptome, überdies fast stets in crescendo-artigem Verlauf, findet man bei 60-80 % aller Infarktkranken. Dies fanden auch wir in einer eigenen retrospektiven Studie. Dabei können wir differenzieren zwischen Symptomen der Myokardischämie (Angina pekt. und verwandte Schmerzsyndrome), sowie solchen der Herzinsuffizienz. Diese Unterscheidung ist prognostisch für den späteren Verlauf wichtig. Es finden sich auch Korrelationen zum vorherigen (früherer Infarkt, Insuffizienz) und zum nachfolgenden (Infarktlokalisierung, Schwere des Verlaufes, Mortalität, Morbidität) Krankheitsverlauf. Erkennen oder vermuten wir bei einem Kranken Symptome der Präinfarktphase (instabile Angina pekt., Status anginosus, Intermediussyndrom), so setzen wir die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der KÜS ein. Dies gelingt besonders erfolgreich dann, wenn die Gefährdung des Kranken aus dem bisherigen Verlauf bekannt ist.

Die koronare Herzkrankheit ist mit und ohne Myokardinfarkt ein chronisches Leiden. Bei chronischen Erkrankungen muß man neben der Mortalität auch die Morbidität berücksichtigen. Nach dem akuten Ereignis des Infarktes gehört die Mobilisation und Rehabilitation in diesen Bereich. Die bisherigen KÜS haben sich aber hier jedes Engagement enthalten. Wir halten dies für eine unnötige Einengung der therapeutischen Möglichkeiten. Vielmehr sollte die Station den Infarktpatienten während der Mobilisation soweit wie möglich weiter betreuen, ja auch zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stat. Behandlung und in der amb. Phase danach bei gefährdeten Patienten mit Diagnostik und Therapie weiterhin wirksam sein.

Natürlich wird eine solche KÜS größer als die übliche Überwachungsstation dimensioniert sein müssen. Dies um so mehr, als Einrichtung und Konzept für die Betreuung auch anderer kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet sind. Gerade dieser Aspekt aber, nämlich der Abbau der Subspezialisierung der KÜS zugunsten eines breiter angelegten Prinzips einer kardiologischen Wachstation erscheint uns attraktiv und für eine breitere Anwendung erfolgversprechend. Darüber hinaus wird eine solche Einheit über Patientenaustausch, Konsiliardienst und ihre technische Einrichtung engstens mit der Gesamtheit der internistischen Abteilung verflochten.

Seit 3 Jahren haben wir in Mainz eine nach diesen Überlegungen aufgebaute kardiologische Überwachungsstation in Betrieb. Struktur und Ergebnisse sollen kurz geschildert werden:

Die Station liegt in unmittelbarer Nachbarschaft zur Notaufnahmestation und zur Intensivpflegestation der Klinik, sowie zur kardiologisch-diagnostischen Abteilung mit EKG-Station und Herzkatheterlabor mit Rö-Einrichtung.

Die KÜS umfaßt 14 Betten im geschlossenen System, darunter 5 Einzel-, 3 Doppel- und ein Vierbettzimmer, sowie Monitorzentrale und Notaufnahme- und Behandlungsraum neben den auch sonst üblichen Funktionsräumen. Die Station ist so angelegt, daß die Monitorzentrale am nächsten gelegenen Einzelzimmer für die intensivste Überwachung

vorgesehen sind. Hier ist es möglich EKG und intravasale Drücke über das fest installierte Monitorsystem zu überwachen. Ein Raum ist für Beatmungsfälle vorgesehen. Mit zunehmender Stabilisierung des Krankheitsbildes wird der Kranke im Zuge abnehmender Überwachungsdichte und zunehmender Mobilisierung von der Zentrale schrittweise entfernt, kann aber jederzeit wieder in intensivere Überwachung zurückgenommen werden.

Während der Mobilisierungsphase wird von der telemetrischen EKG-Übertragung ausgiebig Gebrauch gemacht, die übrigens auch für temporäre Überwachung und Arrhythmiediagnostik auf anderen Stationen der Klinik miterangezogen wird.

Das Monitorsystem arbeitet mit kontinuierlicher Magnetbandregistrierung für drei EKG's und Drucksignale mit halbautomatischer Arrhythmieauswertung und Sofortregistrierung, sowie Zeitraffer-Wiedergabe. Vier festinstallierte bettseitige Monitore, 2 davon mit Elektromanometer, sowie 2 EKG-Telemetrie-Einheiten sind in dem System vorgesehen (Siemens, Meditape AR mit zentralem Speicherzosiloskop).

Zum Zeitpunkt der Entlassung während der amb. Nachbetreuung, die für 15 Patienten jetzt bereits 3 Jahre andauert, wird das EKG unter Umständen wiederholt im Verlaufe und unter der Behandlung über 6-8 Stunden mittels tragbarer Magnetbandgeräte aufgezeichnet und mit Zeitraffer ausgewertet (Siemens, Meditape K). Ergometrische Belastungstest werden ebenfalls routinemässig durchgeführt. Ebenso selektive Coronarangiographie und Ventrikulographie so indiziert. Diese Methoden sprengen jedoch bereits den Rahmen der üblichen Infarktüberwachung und Betreuung und sollen hier nicht weiter besprochen werden.

Die Station ist besetzt mit 5 Ärzten und einem Oberarzt. Im rotierenden System ist die Station 24 Stunden und 7-Wochentage besetzt. Die Ärzte betreuen gleichzeitig die entlassenen Infarktpatienten in der Ambulanz weiter und sind in der allgemeinen kardiologischen Diagnostik tätig.

Sechs Vollschwestern und 9 Hilfsschwestern bzw. Pfleger arbeiten im Schichtdienst.

In drei Jahren wurden unter insgesamt 1.430 Zugängen, 278 Infarktpatienten und 495 Koronarkranke ohne akuten Infarkt (Angina pekt., Arrhythmien, Herzinsuffizienz) zur Diagnostik oder Therapie aufgenommen. Wir wollen hier nur die Infarktkranken betrachten.

Die mittlere Überwachungsdauer betrug 7,2 Tage bei einer Aufenthaltsdauer in der KÜS von 13,8 Tagen und einer Gesamtdauer der stat. Behandlung von 32,4 Tagen.

Setzt man die Überwachungsdauer zur Gesamtdauer des stat. Aufenthaltes in Beziehung, so finden wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang (Korrelation-Koeffizienten R = 0,67). Wir bewerten dieses Ergebnis als eine Bestätigung unserer klinischen Beurteilung des Einzelfalles während der akuten Phase.

112 bedrohliche Komplikationen traten bei 96 von 210 Infarktpatienten auf (45,7%). 20 % dieser Zwischenfälle ereigneten sich nach der Überwachungsperiode (bis auf vereinzelte noch in der KÜS). Dabei überwogen die Arrhythmien, während in der kontinuierlichen Überwachungsperiode elektrische und mechanische Komplikationen etwa gleich oft vorkamen (jeweils etwa 40 %).

Die Gesamtmortalität betrug während der stat. Phase 21,9 %. Die Todesfälle ereigneten sich hier mit 70 % in der Überwachungsphase und 30 % danach, bis auf einen alle in der KÜS. Während in der Überwachungsphase elektrische, also primär durch arrhythmiebedingte Todesfälle sämtlich verhütet werden konnten, mußten immerhin noch 4, d.h. knapp 10 % aller Todesfälle noch nach Überwachungsende auf primäre Herzrhythmusstörungen zurückgeführt werden.

Insgesamt waren 4/5 der Todesfälle durch mechanisches Herzversagen bedingt. Davon starb die Hälfte im kardiogenen Schock (11 % des Gesamtkrankengutes), 13 % durch Herzwandruptur, beides typische Frühkomplikationen.

Unter den Spätverstorbenen dominierte die protrahierte schwere Herzinsuffizienz, meistens mit Herzwandaneurysma. 92 % der Spätverstorbenen hatten zuvor bereits ernste Komplikationen gehabt und waren deswegen in der KÜS weiterbehandelt worden.

Die Auswertung der Verlaufsbeobachtungen und der Behandlungsergebnisse aus der amb. Nachbehandlungsphase ist noch nicht abgeschlossen. Wöchentlich werden ca. 15 Patienten in der Ambulanz nachuntersucht, dh. etwa 620 Patienten-Visiten pro Jahr. Von 205 entlassenen Patienten verstarben 66 mit einer Absterberate von ca. 12 % pro Jahr. 18 wurden wegen eines Reinfarktes bei uns wieder aufgenommen, 8 wegen schwerer Herzinsuffizienz, 5 wegen Arrhythmien, 3 wegen Status anginosus oder Präinfarktsymptomatik.

Bei etwa 70 % der im Verlauf beobachteten Kranken haben wir eine latente und bei 12 % eine manifeste, länger bestehende, mehr oder weniger schwere Herzinsuffizienz. 85 % aller Infarktkranken hatten im Zeitraum von 2 Jahren ziemlich gleichbleibend hinsichtlich Art und Häufigkeit Herzrhythmusstörungen im EKG. Darunter dominierten ventrikuläre Arrhythmien weitaus. In zahlreichen Fällen konnten ernste Rhythmusstörungen, die im Standard-EKG und bei der Routineuntersuchung nicht erfaßt werden konnten, so erkannt und wirksam behandelt werden.

Auch die psychologische Führung der chronischen Koronarkranken hat sich in dem geschilderten System als sehr befriedigend erwiesen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir in der 3-jährigen Arbeit mit dem geschilderten Verfahren der ausgedehnten Infarktüberwachung gute Erfahrungen gemacht haben und es für erfolgversprechend halten. Als den größten Mangel unseres Systems empfinden wird das Fehlen der Monitorambulanz, die aus äußeren Gründen nicht organisiert werden konnte.

Wir sind gleichwohl nicht der Ansicht, daß wir auf die zahlreichen kritischen Fragen zum heutigen Konzept der Infarktüberwachung eine Antwort gefunden hätten, möchten aber die folgenden Gesichtspunkte für die Organisation der KÜS herausstellen:

Rasche Aufnahme in die Überwachungsstation, womöglich per Monitorambulanz.
Abgestufte, insgesamt verlängerte Überwachung bei intensivierter Frühmobilisation.
Ambulante Nachbetreuung.

Betreuung der Infarktkranken im Rahmen einer erweiterten kardiologischen Überwachungsstation, die ihre personellen und technischen Einrichtungen für kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein einsetzen kann und über Patientenaustausch, Konsiliardienst, Assistentenaustausch und Ausbildung, sowie Schwestern und Fachpersonalausbildung auf das Engste mit der internistischen Abteilung verbunden ist.

Es ist uns klar, daß ein solches Konzept nur in größeren Kliniken realisiert werden kann. Wir hoffen aber, daß wir das Interesse darauf lenken können, daß der Myokardinfarkt nur Teil des chronischen Verlaufes einer sehr wechselhaften und nur unvollständig verstandenen Erkrankung, nämlich der koronaren Herzkrankheit und der allgemeinen Arteriosklerose ist. Wenn wir bedrohliche Komplikationen im Verlauf dieser Erkrankung vorbeugend verhindern wollen, so dürfen wir unsere Kräfte nicht in einer 4-tägigen Intensivbehandlung erschöpfen.

II. Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
Langenheckstrasse 1
6500 Mainz

INFORMATION WÜLFING BELGIUM

L'influence exercée par le nicotinate de xanthinol* sur le métabolisme cérébral

a été examinée en déterminant le transfert de glucose C14 ainsi que la concentration du nicotinamide-adénine-dinucléotide.

L'examen du transfert de glucose C14 au travers de la barrière hémato-encéphalique a été réalisé au moyen de la méthode de l'autoradiographie de l'animal complet et par la détermination quantitative et qualitative de l'activité C14 dans le cerveau et dans le sang.

Résultats

L'étude a donné les résultats suivants:

1. En soumettant les animaux expérimentaux à un pré-traitement au nicotinate de xanthinol, on obtient une diffusion accrue du glucose dans le cerveau (augmentation de l'ordre de 22%).
2. Le taux de NADH s'élève de 247 % par rapport aux valeurs initiales. La somme NAD + NADH augmente au total de 45 %.
3. Le nicotinate de xanthinol provoque en outre une augmentation de 32 % de la concentration ATP. Ses concentrations ADP et AMP ne sont pas significativement modifiées sous des conditions expérimentales similaires. La somme des nucléotides d'adénine augmente de 19 %.
4. Par contre, les essais comparés à l'aide de doses équimoléculaires de xanthinol base et d'acide nicotinique n'indiquent pas d'effet significatif sur le transfert du glucose.

BIBLIOGRAPHIE: G. Brenner & H. Brenner — Effet du nicotinate de xanthinol sur le métabolisme cérébral (Drug Research 22, 754-759 - 1972)

(*) COMPLAMIN — Wülfing Neuss.

glifanan

ROUSSEL

Laboratoires ROUSSEL

Avenue Adolphe Lacomblé 59
1040 Bruxelles
Tél.: 02/35 20 10

TELORIL

antibiotique à large spectre

Composition : Tetracyclinalaurysulfas

Propriétés : Antibiotique de la série des tétracyclines.
Présente des niveaux hématologiques plus élevés et persistants
que la tétracycline HCL sans les inconvénients.
Mieux adapté, mieux toléré.
Evite l'emploi de doses massives de tétracycline.

Présentation : 16 caps. de 250 mg.

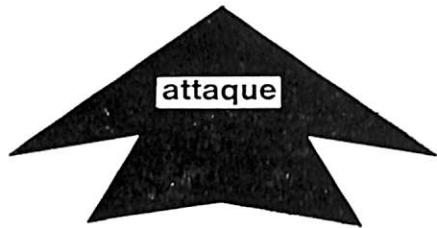
un produit : **CHEMIELUX - LUXEMBOURG**
Boîte Postale 6 WALFERDANGE

DOCUMENTATION SUR DEMANDE

3 dragées par jour
boîte de 20 dragées

dragées dosées à 0,100 g
d'anthocyanosides de vaccinium myrtillus
+ 0,005 g de bêta carotène.

difrarel® 100



- **manifestations périphériques de l'hypertension**
- **artério et athérosclérose**
- **insuffisances et maladies veineuses**
- **sénescence**

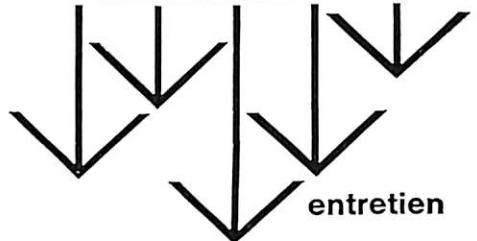


UNION PHARMACEUTIQUE BELGE S.A.
BRUXELLES 1

difrarel® 20

dragées dosées à 0,020 g
d'anthocyanosides de vaccinium myrtillus

3 à 6 dragées par jour
boîte de 50 dragées



difrarel „b”

anthocyanosides de v. m. + vitamines b1, b6 et b12

boîte de 24 dragées

Capillaro - protecteur
Antalgique
Neurotrophique
Anabolisant

difrarel „e”

anthocyanosides de v. m. + vitamine e

boîte de 24 dragées

Trophique des tissus
vasculaires
et du collagène

difrarel sédatif

anthocyanosides de v. m. + chl. de papavérine
+ acide nicotinique + phénobarbital

boîte de 24 dragées

Capillaro - protecteur
Antipasmodique
Vaso-dilatateur et sédatif

Thérapeutique de la détresse respiratoire dans le cadre d'un service de médecine interne

G. di Maria * (Catania)

Traiter de la thérapeutique de l'insuffisance respiratoire chronique (I.R.C.) pour autant qu'elle intéresse la médecine interne, c'est déjà préciser qu'on ne s'occupera que de l'I.R. secondaire à une pathologie pulmonaire (ou cardiaque) chronique de gravité clinique moyenne ou en tout cas non excessive.

Il est en effet plausible que les I.R. d'étiologie différente (neurogène, endocrinienne, ou relevant d'une pathologie primaire des structures thoraco-diaphragmatiques) ont plus de chance d'être accueillies dans les services autres que ceux de médecine interne, tandis que les formes cliniquement très graves du syndrome sont du ressort des centres de réanimation.

Revoynons donc brièvement la pathogénie de ce type d'insuffisance respiratoire dont nous nous apprêtons à discuter, en essayant avant tout d'en donner une définition. Il s'agit d'un syndrome caractérisé, chez des sujets à pathologie pulmonaire chronique, par des défaillances fonctionnelles relevant de fléchissements progressifs d'un ou de quelques-uns des paramètres régissant la respiration et l'efficacité des échanges gazeux.

Or, puisqu'il est acquis que dans la plupart des insuffisances respiratoires relevant de la pathologie pulmonaire chronique, l'efficacité des échanges gazeux est subordonnée à la normalité du rapport exprimant l'équilibre quantitatif avec lequel l'air et le sang doivent se rencontrer sur la surface d'échange (rapport VA/Q; à peu près égal à 0,80), il s'ensuit que chez ces sujets l'I.R. se manifeste aisément lorsque les altérations introduites dans ce rapport par la pathologie de base ne peuvent plus être acceptées par l'organisme.

Cette référence à des niveaux d'acceptation des altérations du rapport VA/Q, signifie évidemment qu'elles peuvent également exister sans préjudice aucun pour la fonction respiratoire, même dans des conditions de normalité. Cela n'est vrai qu'au niveau pulmonaire régional, où l'on peut enregistrer en effet des altérations même considérables de ce rapport, mais qui n'empêchent pas sa résultante finale d'être tout à fait normale.

A ce moment une question se pose: quels sont les mécanismes qui, au cours de la pathologie pulmonaire chronique, permettent aux déséquilibres régionaux de VA/Q d'échapper à ces compensations qui les empêchent de devenir préjudiciables à la fonction respiratoire?

On peut envisager une réponse valable à cette question à partir des augmentations des résistances pathologiques dans les systèmes et les structures réglant les différentes

* Direttore dell'Istituto di Tisiologia e Malattie dell'Apparato respiratorio dell'Università di Catania

phases du cycle pulmonaire de la fonction respiratoire (mécanique ventilatoire, écoulement de l'air dans les conduits aériens et sa distribution dans les alvéoles; échanges gazeux).

L'accroissement et l'extension de ces résistances engendrent des augmentations tant du travail ventilatoire que du travail hémodynamique, afin de maintenir l'efficacité du rapport air/sang au niveau de la surface des échanges gazeux.

La rupture de cet équilibre entre résistances et travail de compensation crée un problème mécanique, énergétique qui surgit quand le surcroît de travail et la dépense en oxygène qui s'ensuit dépassent la limite de l'oxygène disponible (décompensations, aux différents niveaux du poumon, des rapports VA/Q régionaux).

C'est le moment où l'**Insuffisance Respiratoire** se déclare !

Ces brefs rappels de pathogénie de l'I.R. nous serons utiles à une programmation du traitement du syndrome, réalisée sur la base des points suivants:

1) l'I.R.C. est un syndrome caractérisé par des phases de gravité différente dont chacune nécessite des modalités différentes de traitement.

2) Puisque l'I.R.C. peut relever de plusieurs mécanismes physiopathogénétiques, il est nécessaire, aux fins d'une thérapeutique bien conduite, d'en envisager dans chaque cas les mécanismes pathogénétiques les plus responsables.

Un diagnostic d'I.R. dont on ignore les mécanismes, ressemble à un diagnostic de «fièvre» dont on ne connaît pas la nature.

3) Etant donné que l'I.R.C. est, dans la plupart des cas, un effet fonctionnel négatif découlant de la défaillance d'une compétition entre le travail respiratoire et les résistances périphériques qui augmentent, il en résulte que toute thérapeutique de l'I.R. devra viser à réduire ces résistances pour soulager le travail respiratoire et permettre l'abaissement des dépenses d' O_2 dans l'organisme.

Avant de commencer un traitement de l'I.R.C. il faudra donc d'abord évaluer le degré de gravité fonctionnelle du syndrome, ensuite vérifier de quels systèmes du cycle respiratoire pulmonaire dépend principalement le syndrome en question (ventilation, distribution aérienne, échanges gazeux, circulation pulmonaire).

Evaluation de la gravité de l'I.R.C.

L'évaluation de la gravité de l'I.R.C. doit se baser tant sur des observations cliniques que sur les résultats des dosages des gaz du sang. En soulignant tout d'abord qu'on n'entend pas épuiser la question, qui est loin d'être simple, de la classification de l'I.R.C., nous essaierons de poser des jalons que nous estimons utiles pour l'orientation clinique dans les différentes phases d'évolution du syndrome.

Il convient de considérer 5 stades, selon le degré de la gêne respiratoire, les valeurs de la SAO_2 (ou de la pO_2) et du pCO_2 alvéolaire, les signes de retentissement du syndrome sur l'hémodynamique pulmonaire, sur l'équilibre acido-basique et sur les centres nerveux.

Premier stade (Formes latentes)

Dans ce stade initial, l'I.R.C. est habituellement caractérisée par des apparitions irrégulières d'hypoxémie simple, peu grave et en tout cas facilement corrigée par le recours aux adjuvants mécaniques ou médicamenteux de la ventilation (respiration assistée; analgésiques). Beaucoup de ces malades peuvent même normaliser leur SAO_2 en stimulant la ventilation soit par des efforts limités, soit en respirant des mélanges d'air pauvres en oxygène (concentrations d' O_2 : 15 %). Ce dernier phénomène a été mis en évidence par nous dès 1949.

Deuxième stade

Dans ce stade pourraient trouver place les hypoxémies qui ne s'accompagnent pas encore d'hypercapnie mais qui sont aggravées par l'effort.

La dyspnée et la gêne respiratoire sont volontiers décrites par le malade, mais d'habitude seulement à l'occasion d'activités physiques jadis bien supportées.

Dans ces deux premiers stades, la nécessité d'hospitalisation n'existe pas encore.

Troisième stade

Ce stade nous conduit dans la zone des I.R. manifestes, c'est-à-dire des insuffisances qui peuvent se révéler même au repos.

On y décèle des hypoxémies considérables habituellement compliquées par des hypercapnies de moyen degré.

Les signes et les symptômes de gêne respiratoire sont accusés clairement par le malade.

L'exploration hémodynamique signale la fréquence d'hypertension artérielle pulmonaire. Les frontières avec les stades suivants de l'acidose ne sont pas faciles à délimiter. L'hospitalisation est à conseiller.

Quatrième stade

C'est le domaine clinique des insuffisances respiratoires avec hypoventilation alvéolaire sévère, facilement déclenchées par des épisodes aigus surajoutés (bronchospasme — infections pulmonaires — exacerbation et suppuration de la bronchite de base — diskinesies trachéo-bronchiques — inefficacité de la toux à débarrasser les bronches des sécrétions purulentes et de l'oedème).

Cinquième stade

Hypoxémie et hypercapnie sont graves. Il y a de l'acidose respiratoire souvent décompensée qui, lorsqu'elle s'aggrave, amène le syndrome aux dernières phases, c'est-à-dire aux lourdes expressions de l'acidose respiratoire hypercapnique, dont la plus redoutable est représentée, comme tout le monde sait, par le coma hypercapnique.

Dans ces deux dernières situations l'hospitalisation du sujet se fait dans les Centres de réanimation.

Etude des paramètres de la détresse respiratoire

Cette recherche détaillée de la pathogénie s'avère utile en particulier dans les stades de début et de moyenne gravité du syndrome, c'est-à-dire lorsque la pathogénie peut encore en demeurer douteuse.

C'est dans ces circonstances, en effet, que l'étude des mécanismes de base de la défaillance fonctionnelle peut nous donner des renseignements précieux pour la programmation thérapeutique.

La recherche doit s'employer, tout d'abord, à vérifier si l'insuffisance fonctionnelle relève d'une pathogénie ventilatoire, ou d'altérations au niveau de la surface des échanges gazeux, ou des deux à la fois.

Le traitement variera en effet beaucoup d'une situation à l'autre.

Notre propos n'est pas de nous apesantir sur les méthodes et les excellentes techniques au moyen desquelles les laboratoires spécialisés sont actuellement en mesure de résoudre ce problème de sémiologie fonctionnelle respiratoire.

Dans l'intention de simplifier la question, soulignons, tout d'abord, l'importance de ces études pour nous renseigner sur l'efficacité des échanges gazeux.

Cela tient au fait que, avant d'instituer une thérapeutique de l'insuffisance respiratoire, on devrait s'assurer jusqu'à quel point la paroi alvéolaire est en mesure d'utiliser le surcroît d'air que la thérapeutique fournit pour améliorer la ventilation alvéolaire et l'oxygénéation.

Sinon, on risque de susciter ou de renforcer outre mesure des effets d'espace mort ventilatoire (c'est-à-dire des altérations dans le rapport VA/Q) aboutissant à des accroissements des dépenses en oxygène du sujet, inutiles et même dangereux.

Les possibilités d'évaluer la situation fonctionnelle au niveau de la surface des échanges ont tiré grand profit des techniques modernes de détermination de la diffusion (telles que le transfert du CO et l'étude de la ductance pulmonaire) et davantage encore des techniques qui utilisent les isotopes radioactifs.

Il s'agit de techniques qui indiscutablement sont à même de nous donner des renseignements quantifiés et précis sur la situation anatomo-fonctionnelle des structures prédisant aux échanges gazeux. Cela n'empêche malheureusement pas qu'elles demeurent complexes et fort coûteuses.

Cet inconvénient pourrait limiter ces recherches aux grands Centres privilégiés, et les interdire aux Dispensaires médicaux et aux Services ordinaires de médecine interne.

Toutefois, lorsque ces techniques modernes ne sont pas disponibles, il est possible d'aborder le problème par des méthodes spirométriques plus simples, mais très satisfaisantes.

Parmi ces méthodes, rappelons le test que, nous basant sur des observations spiro-métriques de Knipping en Allemagne (1938) et de Scoz en Italie (1940), nous avons mis au point dès 1949 à l'Institut Forlanini de Rome, dans le but de distinguer chez les sujets atteints d'insuffisance respiratoire les hypoxémies artielles d'origine hypoventilatoire des autres hypoxémies résultant d'altérations dans les structures qui président aux échanges gazeux.

Ce test connu comme «test de Knipping-Scoz-Di Maria» s'est toujours avéré fort utile pour le diagnostic et pour l'évaluation pathogénique de l'insuffisance respiratoire, cela

surtout lorsqu'il s'agissait de dresser le bilan fonctionnel des sujets à soumettre à la chirurgie pulmonaire.

L'ensemble des faits que nous avons brièvement rappelés nous facilite la tâche de définir les indications thérapeutiques dans l'I.R.C., tout en soulignant leur portée.

Traitemen~~t~~ de l'insuffisance respiratoire

Il convient de préciser, d'abord, ce que se propose une thérapeutique de l'insuffisance respiratoire.

Le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique entend

- 1) normaliser la ventilation alvéolaire avec un triple but:
 - a) améliorer la saturation de la SAO₂;
 - b) éliminer l'excès de CO₂;
 - c) rétablir l'équilibre acide-base.
- 2) aider le travail cardio-hémodynamique, afin d'améliorer la perfusion et la distribution alvéolaire.

Pour s'acquitter de ses tâches la thérapeutique doit se soucier de soigner la maladie pulmonaire à la base du syndrome de défaillance respiratoire, et s'opposer aux obstacles engendrés par la maladie de base aux mouvements de l'air et du sang dans les voies de conduction.

Cela revient à dire que les moyens mis en oeuvre doivent combattre l'étiologie de la maladie dont le poumon est atteint (presque toujours infectieuse, ou allergique, ou les deux) et en protéger la fonction.

Les antibiotiques, les corticoïdes, comme également les médicaments et les moyens physiomécaniques capables de favoriser les déplacements de l'air et du sang dans le poumon, trouvent donc à juste titre leur place dans le cadre d'une programmation thérapeutique de l'affection fonctionnelle.

Avant de conclure notre exposé sur le traitement de l'I.R.C. nous estimons opportun de souligner certains points à ne pas perdre de vue:

a) Importance du traitement des formes initiales et de moyenne gravité de l'I.R.C.

Nous insistons sur la grande importance qui doit être attachée tant par le médecin que par le malade à la thérapeutique de ces formes de l'I.R.C.

Ces tableaux relèvent dans la presque totalité des cas de mauvaises distributions de la ventilation dans les alvéoles, qui ouvrent des shunts artério-veineux étendus (altérations étendues de VA/Q).

L'importance d'un traitement bien choisi et bien conduit dans ce cas tient au fait qu'il est possible de bloquer l'évolution du syndrome vers ses stades successifs et redoutables.

Nous conseillons avant tout de ne pas s'arrêter aux premiers succès. Il faut persuader le sujet d'observer un train de vie mieux conforme à des règles d'hygiène et de protection

de ses bronches, et de pratiquer régulièrement au cours des années successives (surtout dans les variétés saisonnières) des applications de kinésithérapie et de nébulisations aux antibiotiques, aux corticoïdes, aux bronchodilatateurs et aux analeptiques inhalés par R.P.P.I.

Au début de l'hiver ces sujets ont tout intérêt à se faire vacciner contre la grippe.

b) Modalités d'administration de certains médicaments

Chez les sujets hospitalisés il est habituel d'administrer certains médicaments par perfusion intraveineuse en employant comme véhicule une solution glucosée (10 / 20 %).

Deux précautions sont à recommander: s'assurer que la solution garde un pH acceptable eu égard à la situation biologique du sujet, et introduire très lentement la solution dans le sang (débit ne dépassant pas 15 à 20 gouttes par minute).

On peut répéter l'infusion jusqu'à 3-4 fois dans la journée, en adaptant bien-entendu les doses à la demande. Cela s'avère très utile soit pour renouveler, en la prolongeant, l'action des médicaments, soit pour répondre aux besoins d'hydratation de ces malades, particulièrement prononcés dans les cas avancés.

c) R.P.P.I.

Il s'agit d'insufflations du poumon réalisées par des générateurs de pression dont la force motrice est l'oxygène ou l'air comprimé.

On ne s'attardera pas ici aux qualités que ces appareils doivent posséder. Rappelons simplement que les meilleurs sont ceux où le volume d'air transmis est indépendant de la pression, et où le temps d'expiration est égal ou prolongé par rapport au temps d'inspiration. Un nébuliseur peut être incorporé au circuit. Il permettra de propulser dans la profondeur des voies respiratoires les substances utilisées par la thérapeutique.

L'emploi de cet appareil se montre fort utile presque à tous les degrés de gravité du syndrome, à condition qu'on sache en régler les pressions et surtout qu'on veille à la dilution des substances introduites. Il faut considérer en effet que les médicaments administrés par ce moyen sont presque entièrement absorbés par l'organisme. Ils pourraient même atteindre des concentrations trop élevées dans l'organisme, avec des conséquences négatives notamment pour le système cardio-circulatoire.

Les séances de ventilothérapie peuvent être répétées plusieurs fois dans la journée, même avec le seul oxygène. Dans ce cas, chez des sujets à hypoventilation marquée, il est bon d'ajouter des analeptiques, afin d'éviter la dépression des centres nerveux.

d) Analeptiques

Notre longue expérience de ces médicaments nous amène à considérer favorablement leur emploi dans le traitement de l'I.R.C. à condition qu'on respecte les indications bien précises.

Il faut réservé l'usage des analeptiques principalement aux stades de début et de gravité moyenne du syndrome. Il est bien acquis, en effet, que dans les formes graves l'utilisation de ces substances est tout à fait inutile, parfois dangereuse.

Dans ces dernières situations, toutefois, les analeptiques pourraient garder leur utilité pour stimuler les centres respiratoires et les protéger contre l'action dépressive de l'oxygénothérapie largement appliquée dans ces conditions.

Avant d'utiliser les analeptiques, il est nécessaire de s'assurer que la mécanique thoracodiaphragmatique du sujet est en condition d'accueillir la stimulation provenant des centres nerveux sollicités par le médicament et, donc, d'augmenter la dynamique ventilatoire. En outre, les voies aériennes ne doivent pas être trop encombrées par les sécrétions et les exsudats, ce qui empêcherait le surcroît d'air suscité par les analeptiques d'atteindre la surface alvéolaire. Enfin, point très important, l'étude des échanges gazeux doit nous confirmer que ces structures sont en mesure de mettre à profit, pour les besoins de l'hématose, l'air supplémentaire dû à l'action des analeptiques.

e) Oxygénothérapie

L'emploi de l'oxygène est indiqué dans toutes les formes d'I.R.C. et en particulier dans celles qui sont dues aux défauts de la ventilation alvéolaire.

En ce qui concerne les modalités d'administration, nous sommes favorables au séjour sous tente des sujets hospitalisés (3-4 heures dans la matinée) ou à des inhalations répétées dans la journée par respiration assistée (R.P.P.I.).

Point n'est nécessaire de rappeler l'action dépressive bien connue de l'oxygène sur les centres nerveux, particulièrement redoutable chez les sujets atteints d'hypoventilation sévère avec rétention de CO₂.

L'administration d'analeptiques, pour stimuler les centres nerveux, est à conseiller pendant l'oxygénothérapie.

Nous trouvons pratique et efficace d'associer l'oxygénothérapie, quel qu'en soit le moyen d'administration, à des perfusions intraveineuses d'analeptiques.

(Tente + perfusion; R.P.P.I. + perfusion; sonde nasale + perfusion).

Parmi les analeptiques notre confiance va en particulier au Micorène et à la Réme-flina.

f) Bronchodilatateurs

On peut dire que nos connaissances concernant ces substances sont encore en pleine évolution.

Les effets spécifiques du type alpha ou du type bêta de certaines d'entre elles viennent d'être intégrés par le nouveau groupe des substances appelées «bêta - bloquants».

Les effets de ces substances sur la distribution régionale de l'air et du sang et sur le rapport VA/Q sont controversés.

Les études que nous poursuivons à ce sujet dans notre Institut avec les isotopes (Xenon¹³³) ne nous permettent pas encore des conclusions décisives. Toutefois, notre expérience concorde avec celle des auteurs qui voient dans l'orciprénaline la plus indiquée de ces drogues (action plus prolongée, moins d'effets secondaires, pas d'activité alpha).

L'attention à vouer à la dilution des substances nébulisées dans la ventilation assistée (R.P.P.I.) doit être particulièrement minutieuse lorsqu'on emploie à ces fins les bronchodilatateurs, à cause des effets cardiaques indésirables qu'ils peuvent entraîner. Sheldon est de l'avis que la dose habituelle de 10 gouttes (ou 0,5) d'isoprénaline (1:200) ou d'adrénaline (1:100) nébulisée dans les appareils R.P.P.I. correspond à dix fois la dose normale d'adrénaline en injection souscutanée et presque à vingt fois la dose recommandée pour administration intraveineuse.

Conclusions

Je conclus en m'excusant de vous avoir retenu autre mesure, et en vous autorisant à oublier tout ce que je vous ai dit, hormis:

1) que les sujets atteints d'insuffisance respiratoire secondaire à une atteinte pulmonaire ne sont jamais des malades superposables les uns aux autres et qu'il n'existe donc pas de schéma thérapeutique valable pour tous les cas;

2) qu'il est impérieux de bien étudier l'origine physiopathologique des phases initiales et de gravité moyenne de l'I.R.R., afin d'appliquer une thérapeutique adaptée et ambitionnant la récupération du malade, encore possible à ces stades;

3) de ne pas garder autre mesure dans le Service les sujets atteints des formes du syndrome se compliquant d'acidose respiratoire décompensée.

On leur ferait perdre un temps précieux, car leur place est dans les Centres de Réanimation.

Istituto di Tisiologia e Malattie
dell'Apparato respiratorio
Via Passo Gravina 187
95125 Catania

SEARLE

ALDACTONE

Antogoniste spécifique de l'Aldostérone
Traitement des oedèmes et de l'hypertension

METAMUCIL

Laxatif

OVULEN 1 mg

OVULEN 50-21 Anovulatoires

OVULEN 50-28

OVULEN-2

Oestro-progestatif

PRO-BANTHINE Anticholinergique



G.D. SEARLE & Co.

Excl. Agent: **SID s. a. PHARBIL**

Rue des Palais 112 - 1030 Bruxelles

Tél.: 02/15.48.80

AMANTAN

amantadine HCL

Prophylaxie de l'influenza

2 caps. par jour
Boîte de 20 capsules

1 caps. = 100 mg. Amantadine HCL

Traitemet du parkinsonisme

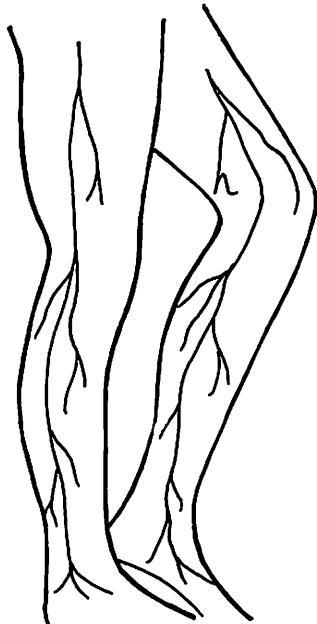
2 à 3 caps. par jour
Boîte de 60 capsules

«Die Wirkung des ursprünglich als Virostatikum gebrauchten Aminoadamantan auf die Hypokinese und die Bradyphrenie, auch auf Rigor und Tremor ist seit der Erstveröffentlichung von SCWAB u. Mitarb. 1969 bekannt... Ein verstärkender Effekt des Amantadin auf die L-Dopa-Wirkung zeigte sich auch bei unseren Verlaufskontrollen...» (Eigene Erfahrungen von W. Umbach und F. Oppel)

un produit: **COSIMA-WILRIJK**
Belgique

Information Scientifique:
CHEMIELUX — B. P. 6 — Bereldange

documentation sur demande



«il est possible d'éliminer une forte varicosité en 2 à 5 consultations...»

K. Sigg & E. Imhoff

TRAITEMENT SCLEROSANT DES VARICES

SOTRAVARIX

ou

VARIGLOBIN

«Mit dem stabilisierten Variglobin ist es möglich, sogar 12 %ige Lösungen zu verwenden und damit auch die grössten Varizen zu veröden. Die Injektion des 2-, 4- und 8 %igen Variglobin ist schmerzlos, die 12 %ige Konzentration kann gelegentlich einen Kurzdauern Schmerz hervorrufen...»

2 produits : **GLOBOPHARM — Zurich/Suisse**
Concess. : **COSIMA — Wilrijk/Belgique**
Information scientifique : **CHEMIELUX — B. P. 6 — Bereldange**

Documentation sur demande

Emergency and Intensive Care of Acute Poisoning

A. Mattew * (Edinburgh)

Acute poisoning is now a common medical emergency in so-called developed countries and in Britain accounts for over 10 per cent of acute adult medical admission to hospital. It is so common that it has been designated the modern epidemic. Acute poisoning in children is also increasing, and in toddlers ranks as the fourth highest cause of death.

The incidence of acute poisoning amongst severely ill medical emergencies arriving at the Royal Infirmary, Edinburgh is very high (38% of acute adult medical admissions).

In this hospital a special unit has existed for the past 100 years especially for the treatment of adult poisoned patients. It has thus been possible to build up a very considerable experience with acutely poisoned patients. Admissions over the years without any change in admission policy have risen from 200 in 1950 through 1000 in 1964 to 1800 in 1972.

In a condition which has reached epidemic proportions it is important, despite this paper dealing with emergencies, to determine why people take overdoses. In Britain it has been established that the majority are not attempting suicide, not trying to kill themselves, but are indulging in a conscious impulsive manipulative act undertaken to secure redress of an intolerable situation. Thoughts of self destruction do not occupy a prominent, if indeed any, part in their minds at the time of taking the overdose. It is thus wrong to describe them as attempting suicide. We call it self poisoning which is what they have done, and avoids ascribing a motive to their behaviour. I suspect much of the poisoning in adults in Europe is also of a manipulative type. It is also important to dismiss accidental drug poisoning in adults. Such an event is very very rare and barbiturate automatism has been exploded as a myth. These points about the manipulative and accidental features are stressed for it is only by clearly understanding the motive that correct psychiatric and social management can be undertaken following physical recovery.

Returning now to the acute emergency of the poisoned patient let us consider first what the family doctor can do at home. If the patient is conscious then he should endeavour to make him sick either by tickling the back of the throat after giving a tumblerful of salt water or by administering syrup of icepeac. This emetic will make most patients sick, but not necessarily rid the stomach of most of the poison, in about 15 minutes. The alternative is for the family doctor to administer activated charcoal which will adsorb certain drugs especially salicylates and barbiturates, thereby reducing the amount available for absorption from the stomach into the system. Activated charcoal is preferred to the so-called «Universal Antidote» which is in itself toxic.

The family doctor prior to sending the patient to hospital must especially ensure that the respiratory passages are clear. The mouth and throat must be cleared of mucus and

* Consultant Physician, The Royal Infirmary, Edinburgh.

debris, the patient turned on his side and left there during transportation and an oropharyngeal tube introduced. In severe poisoning artificial respiration may be necessary during transport to hospital.

On arrival in hospital emergency treatment is required for the comatose patient. The degree of coma has been classified by workers in our unit in Edinburgh and is now generally accepted. The first important measure is attention to respiration with the securing of a clear airway. To assess adequacy of ventilatory function a Wright's spirometer is very useful. If the minute volume be less than 4 litres then some form of assisted ventilation, be it hand ventilation via a bag or by a machine, is necessary. The adequacy of the method selected should be checked by blood gas estimations. In the deeply unconscious patient a cuffed endotracheal tube should be inserted as this will greatly assist in bronchial toilet, gastric aspiration and lavage and is already in situ should cardiorespiratory arrest occur. The position of the tube should be checked by x-ray. Even with the best of attention the tube may become blocked and should be changed after 36 hours. Tracheostomy is seldom necessary but has to be considered when, even with the more modern plastic tubes, intubation has lasted for 72 hours.

There has been much debate on the value of gastric aspiration and lavage. Much of this debate has been conducted under a cloud of ignorance and misconception; for those who have condemned it as valueless have largely used the wrong tube and inadequate amounts of lavage fluid. There can be no doubt that if performed correctly, worthwhile amounts of drug can safely be removed if the procedure is undertaken within four hours of ingestion. In the case of salicylates and tricyclic antidepressant drugs the procedure is productive for at least 12 hours or more after ingestion. The correct size of tube is a Jacques 30 English gauge and often 40 litres of warm water as lavage fluid are required. The alleged danger is aspiration into the lungs but this can be avoided by the patient protecting his lungs with a cough reflex or protecting them for him with a cuffed endotracheal tube.

Shock in acutely poisoned patients frequently responds by relieving hypoxia. However, being often hypovolaemic in origin, simply raising the foot of the bed is effective. The next measure should be repeated small injections intravenously of 5 mg metaraminol (Aramine) at intervals of twenty minutes, but no more than three injections should be given. If additional measures are still required then infusion of plasma expanders fairly rapidly is indicated. This is best done under monitoring of the central venous pressure.

Hypothermia which often remains undetected unless a low reading rectal thermometer is used, should be treated, unless severe, simply by nursing the patient in an ambient temperature of 26°C. Severe hypothermia exists when the temperature is below 30°C., in such cases active reheating, best accomplished by warming the inspired air by passage over soda lime, is indicated. Other methods of treating severe hypothermia include immersing one limb in a water bath at a temperature of 43°C., or even peritoneal dialysis.

Routine prophylactic antibiotics should be avoided and such therapy only given if infection is already present or very likely to develop following aspiration of vomitus or after injudicious gastric lavage.

There is now little controversy regarding the use of megimide (Bemegride) in acute barbiturate poisoning. Megimide is a mild analeptic with no specific barbiturate antagonist properties. It has in my view no place in treatment, indeed its use may increase mortality and morbidity.

Bullae of the skin, which do not occur at sites of maximum pressure, but over areas where sweat glands are numerous and there has been some degree of pressure, should be treated as if they were burns.

I have so far made no mention of identification of the poison ingested. This is because initial treatment consists of the Intensive Supportive Therapy described, irrespective of the poison taken. When the patient's vital functions have been improved, then time may be spent in identifying the tablets brought in by the relatives, ambulance attendants or police. The fallibility of circumstantial evidence should however always be remembered. A positive diagnosis as to the drug ingested will only be made by laboratory identification from a specimen of blood, urine or gastric aspirate. Even when identified this, with very few exceptions, will not alter the management of the patient which I repeat is Intensive Supportive Therapy — treat the effects of the poison on the patient because in the vast majority of instances the poison itself cannot be treated.

Laboratory identification whilst helpful from the medico-legal aspect is I repeat, seldom of value in treating the poisoned patient. If laboratory support is limited then more assistance will be derived from blood gas and electrolyte estimation than from identification of the poison.

The instances when the poison can be treated, that is when there is available a true pharmacological antagonist, are few in number and uncommonly encountered. The most important is opiate poisoning so easily recognised by the coma, hypotension, pinpoint pupils and very slow respiratory rate which in all other circumstances would induce dilated pupils on account of hypoxia.

The Physician in Intensive Care is therefore confronted in the vast majority of instances of hypnotic overdose with a patient for whom he on account of his training as an activist, feels he must do something such as forced diuresis, peritoneal or haemodialysis or even haemoperfusion over charcoal or ion exchange resins. The competent physician will avoid these temptations. He will know that very few of the drugs commonly taken are effectively removed in their active form by these procedures. It is extremely important to have the knowledge and confidence not to undertake attempts at removing the poison by the procedures mentioned, for all of them have their inherent dangers, and mortality may well be increased if they are used. These measures are seldom required. In 8030 patients we have used these methods in only 250 occasions. Immediately it must be added that in 216 instances the poison was salicylate where forced alkaline diuresis is effective or were due to long acting barbiturate where again forced alkaline diuresis will remove a reasonable amount of drug. By refraining from using these methods we have achieved an over-all mortality of 0,6 per cent.

Acute salicylate poisoning is relatively common in Britain and although consciousness is not lost, intensive care is very important. As it is impossible to judge the severity of poisoning by the physical features of nausea, vomiting, tinnitus, profuse sweating, over-breathing and restlessness, a simple test of the serum salicylate level will be a valuable guide to treatment. This is in contrast to say barbiturate poisoning where the management should never be based on the blood barbiturate level alone. If the serum salicylate be over 50 mg per 100 ml then forced alkaline diuresis should immediately be started. The amount of fluid administered is important as is its alkalinity and potassium content. The amount given is 2 litres an hour for three hours and thereafter 1 litre per hour till the salicylate level is below 35 mg per 100 ml. It is interesting to record that massive haematemesis does not occur in salicylate overdose and no other bleeding problems arise from the effect of the salicylate, except a few petechial haemorrhages on the eyelids if there has been a struggle during the gastric aspiration and lavage.

The tricyclic group of antidepressant drugs are being encountered more frequently and account for 10 per cent of our admissions. The features that may require intensive care are the cardiac dysrhythmias and convulsions. The latter are readily controlled by intra-

venous diazepam given on a background of sodium phenobarbitone. The cardiac features consist of supraventricular tachycardia which if required may be reduced by pyridostigmine in fairly large doses. Depression of conscious level and hallucinations will also be temporarily relieved by the pyridostigmine. The ventricular changes include intraventricular block, ventricular tachycardia and fibrillation. These features are especially marked in children. They are best controlled by conventional anti-arrhythmic drugs but French workers advise cautious intravenous infusion of sodium lactate. Intracardiac pacing despite the difficulty in capture, may be required.

It is pleasant to end on an encouraging note. The barbiturates and methaqualone, highly dangerous drugs, are being replaced by the benzodiazepines. As there has been no authenticated death from nitrazepam there is much to be said for no longer prescribing glutethimide (Doriden), methaqualone as in Mandrax, ethchlorvynol and chloral hydrate. Barbiturates should be used only for their anticonvulsant properties and not as sleeping tablets. If this advice were followed, much intensive care would not be required and very many lives would be saved throughout Europe.

The Royal Infirmary
Edinburgh EH3 9YW

„Leibwache“ der Leber Hepabionta®

Bei Leberkrankheiten



- Ausgeprägter Leberschutz
- Stützung der Leberfunktion
- Förderung der Parenchymreparation
- Verbesserung der Entgiftung
- Sehr gute Verträglichkeit
- Risikominderung durch Einmalspritze

MERCK
fundierte
gezielte
Therapie

Basisinformation Hepabionta®

Zusammensetzung

1 Hepabionta Mono-Ampulle enthält in 2 ml wäßriger Lösung 5 mg Vitamin B₁, 20 mg Nicotinsäureamid, 6 mg Pantothensäurealkohol, 1 mg Folsäure, 4 mg Vitamin B₆, 2500 µg Vitamin B₁₂, 10 mg Orotosäure.

1 Hepabionta-Dragee enthält 5 mg Vitamin B₁, 4 mg Vitamin B₂, 15 mg Nicotinsäureamid, 3 mg Calcium-D-pantothenat, 0,1 mg Biotin, 4 mg Vitamin B₆, 8 µg Vitamin B₁₂, 5 mg Vitamin E, 10 mg Rutin, 25 mg Orotosäure, 5 mg α-Liponsäure, 20 mg meso-Inositol.

Indikationen

Akute und chronische Hepatitisen, posthepatitisches Syndrom, toxische oder durch Erkrankungen der Gallenwege bedingte Hepatopathien, alkoholische Fettleber, Leberzirrhose.

Vorsichtsmaßnahme

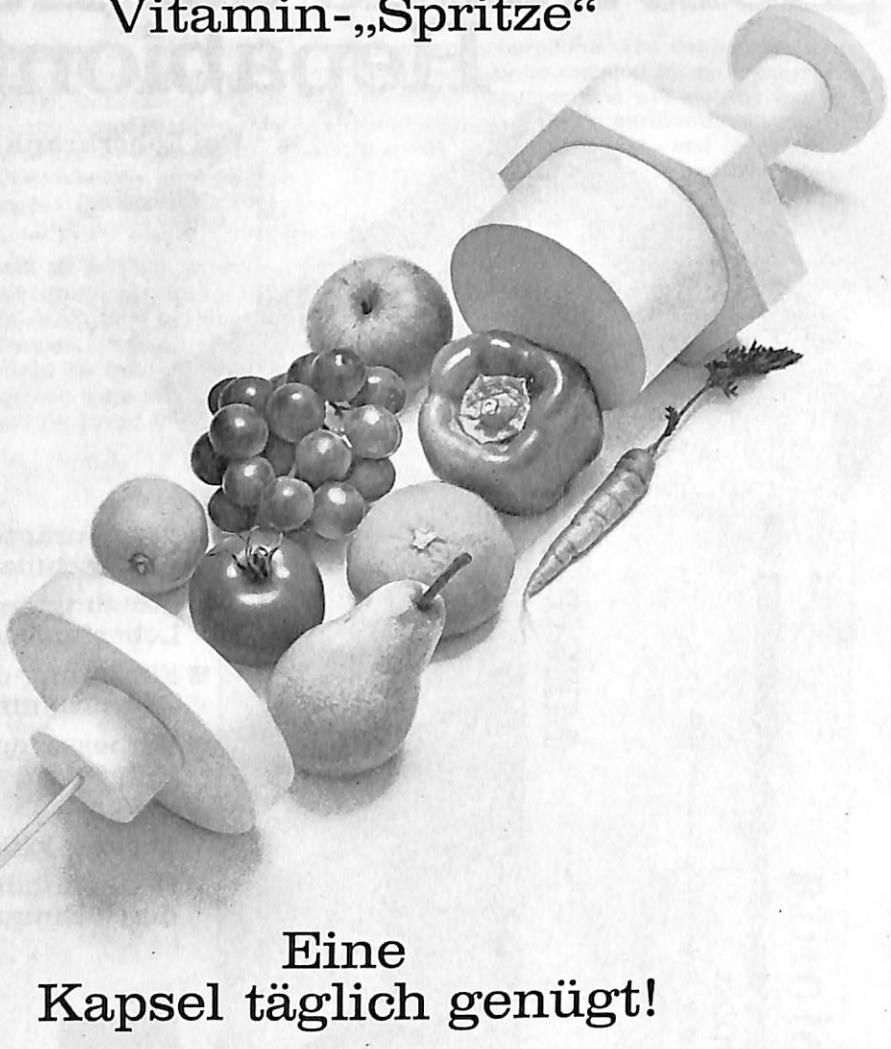
Die Möglichkeit einer bestehenden Sensibilisierung gegen Vitamin B₁ ist bei intravenöser Applikation zu beachten.

Dosierung

Anfangs täglich 1 Ampulle tief i.m. (oder langsam i.v.). Später 2 bis 3 Ampullen wöchentlich. Auch als Zusatz zu Infusionen. Zur oralen Anwendung 3mal täglich 1 Dragee.

MERCK

Die Vitamin-„Spritze“



Eine
Kapsel täglich genügt!



Multibionta® forte

Apothekenpflichtig

Zusammensetzung

1 forte-Kapsel enthält 7 500 I. E. Vitamin A, 10 mg Vitamin B₁, 12,5 mg Vitamin B₂, 150 µg Biotin, 60 mg Nicotinsäureamid, 20 mg Pantothenylalkohol, 15 mg Vitamin B₆, 10 µg Vitamin B₁₂, 200 mg Vitamin C, 10 mg Vitamin E und 30 mg Rutin.

Indikationen

Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten oder nach Operationen; erhöhter Vitaminbedarf, z. B. in Schwangerschaft und Stillzeit, im Wachstumsalter, bei starker körperlicher und geistiger Beanspruchung, bei Erschöpfungszuständen, bei Tuberkulose, bei Hyperthyreosen; Störung der Vitaminaufnahme und -verwertung, z. B. im Alter, bei Diabetes oder Alkoholismus; Vitaminmangel bei Diätkost, insbesondere bei Abmagerungsdiät.

Dosierung

Erwachsene und ältere Kinder nehmen täglich 1 Kapsel Multibionta forte während einer Mahlzeit.

Kontraindikationen

Sind bis heute keine bekanntgeworden.

MERCK

In Which Frame Must Internal Medicine Be Taught?

M. Koster* (Amsterdam) and M. Frenkel** (Rotterdam)

The development of many sub - or subspecialisms within our discipline of internal medicine has raised the question whether the reason for a specialism of general internal medicine still exists. It is quite understandable that a number of our colleagues in these particular specialisms as cardiology, pulmonology, nephrology, gastroenterology, endocrinology, hematology, rheumatology and also in the farther subdividing subspecialisms as hepatology, proctology, immunology, etc. think that they have split up the general internal medicine, and that this specialism does not exist any more or that internal medicine is merely the sum of the subspecialisms now in existence.

We, as general internists, experience daily that this idea is not true and as far as can be predicted this will not become true in the future either.

I shall first discuss this problem in general and then report to you in more detail how we try to solve these difficulties in our university departments of medicine in Amsterdam and Rotterdam.

Why will general internal medicine as such remain indispensable as a specialism ?

There are reasons in the field of patient care, in the field of medical education on the undergraduate and postgraduate level and also in the field of clinical research.

Patient care

It is clear that there is an increasing number of patients suffering from more than one disease. This was already well-known for the elderly, but now we encounter the same complicated situation in the younger age groups. I only mention the fast increasing number of patients with abnormalities and even diseases as a result of medical or surgical treatment, the often unpredictable interaction of the many drugs prescribed simultaneously, sometimes by different doctors who do not know of each other's prescription, perhaps they even don't know each other at all ! Many systemic diseases involve many different organ systems as for instance hypertension, diabetes, malignancies, disseminated vascular diseases, especially of the smaller arteries !

Then it becomes clear that the highly skilled superspecialist, but skilled in a relatively narrow field, cannot manage these complicated matters all alone: he must ask for assistance of other specialists, and we now see the patient treated by a team of doctors, and

* Professor of Internal Medicine, Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam

** Professor of Internal Medicine, Academisch Ziekenhuis, Rotterdam

often not only of doctors, but also of nurses, physiotherapists, chemical pathologists, clinical physiologists, etc.

In order to guarantee a good functioning of the team there must be a leader who coordinates the efforts of all participants and who must be the central spokesman to the patient and to the family. This man himself must have insight into techniques, possibilities and limitations of the subspecialisms concerned, enough to be able to communicate with all of them, to foresee dangers, to be alert to call in time another specialist and to make up his own mind in order to advise the patient. Outside the hospital, in the Dutch setting at least, this central doctor will be the general practitioner; inside the hospital it is the task of the general internist. It cannot be emphasized enough that it is imperative to have a leader of this diagnostic, therapeutic and psycho-social team. The dangers of splitting up the members of the team into independent units without or with too little communication and cooperation are too obvious.

Medical Education

The introduction of the students into clinical medicine is a typical task for the general internist. The first contact with the patient, to learn how to put questions in order to get a good case history, to get informed about the great clinical syndromes as heart failure, anemia, jaundice, diarrhoea, uremia, to be made familiar with the iatrogenic diseases and with psycho-social influences on somatic complaints are topics that are best introduced to the students by the general internist; for he is the man who has an integrated experience with these essential aspects of disease. Superspecialists hardly ever deal with this complicated network of items in detail. The general internist, however, is the man «par excellence» to deal with these problems and the sensitive medical student greatly appreciates this.

However, not only student teaching is important. The postdoctoral training for internists and for many superspecialists is as well. It is a good habit that almost all subspecialists start their training in a department for general internal medicine. For them, too, a devaluation of general internal medicine would mean a great loss in broadness of view and in approach. It could be compared to sawing off the branch of the tree on which one is sitting !

In our country the period of training in general internal medicine for the subspecialties varies from one to two years, and it is the duty of the internists to ground a solid foundation of clinical knowledge and practice in these young doctors for their whole lifetime. Here, they also learn to work in a team and to cooperate with many different colleagues of many other disciplines. They badly need this for their future job as a subspecialist.

Research

Although we have to admit we owe the vast and rapid development in medicine during the past 30 years for a deal to the superspecialists and for a greater deal to biochemists, physiologists and pharmacologists, still there are fields in research that can fruitfully be done by general internists, and possibly they are especially qualified for this. For the greater part this will be clinical research, for instance: the important problem of the ho-

homeostasis of water and minerals, the different dietary regimens, the study of blood pressure variations. All homeostasis systems rely on multi-organ mechanisms and their study in disease is therefore the role of internal medicine. Moreover, the study of the complex interactions between so many drugs prescribed simultaneously nowadays belongs typically to the field of research in internal medicine as well. Research in the field of medical education itself may also become an important task in the near future.

This enumeration, which of course is not complete, will make it clear that there is still such a vast field of activity for the general internist that we do not need to be afraid that our specialism will disappear. Although I know that some superspecialists tend to think so. A continuous interaction and collaboration between the man working more in broad with those who specialize in depth is essential for both, and for the ultimate goal: the care of the patient !

The situation in Holland

Now, I should like to discuss how we have tried to deal with this problem in Holland, and especially in the university departments for internal medicine in Amsterdam and Rotterdam. The university of Amsterdam has at its disposition two departments of internal medicine situated in different hospitals. One will serve as our example.

The organization of this department is as follows: in this department of general internal medicine there are about 115 beds. The staff consists of two full professors of clinical medicine, four senior specialists acting as «chef de clinique» and 7 residents in training for their specialism. A number of «subspecialists» are connected to this department and have at their disposal about 2 to 10 beds each. Three of them are senior lecturers (i.e. for hematology, endocrinology and gastroenterology). They all have one or two residents specializing in internal medicine, but not necessarily in the subspecialism concerned, working with them on a rotating basis. These residents have their own responsibility and we want them to act as independent doctors as far as possible, also for some subspecialistic techniques. The senior doctors are always available if wanted.

The organization is such that there is an intensive integration between all these specialists. Most patients are admitted to the general wards under the supervision of the general internists. The various subspecialists act as consultants for the problems in their field, only when the situation becomes too complicated in a special domain the subspecialist concerned takes over. However, all subspecialists have their own out-patient department with their own specific facilities. If they want to perform clinical evaluation or when it is necessary to treat a patient clinically, they themselves can admit these patients under their own supervision. All these subspecialists have their own research facilities and can determine their own research programs. The only restriction is the financial one . . .

The divisions of cardiology and of pulmonology differ from this pattern as they have traditionally their own department in a separate building. However, the cooperation with these subspecialisms is very intensive. In the department for pulmonologic patients we even have at our disposal 10 beds for general medicine with a senior staff member! The organization for the trainees in internal medicine now is as follows: they all start in the wards as a junior assistant for a period of about 2 years. Then they have terms of half a year in subspecialistic departments, to a certain extent according to their own choice. Most of them go to the cardiological division, the gastroenterological or the hematological one. A term of half a year in the out-patient department is compulsory as is a term in the

wards for infectious diseases. Within the total period of training of 5 years there is one so-called «free» year in which most trainees are working in a laboratory preparing a thesis.

Those who want to become a subspecialist start in the internal department for about 2 years during which period they mostly stay in the general wards.

In order to guarantee a good functioning of this program it is essential that there is a smooth cooperation between all members of this large team. Except in urgent situations all decisions about diagnostic procedures and about therapeutic measures are only taken after consultation between all specialists concerned at the daily staff meeting. In my opinion these discussions are very important for our assistants as they underline the integrative function of internal medicine.

This focusses our attention to the activity outside the department: the consultations we do for the other disciplines, especially in the surgical, neurological, ophthalmological and obstetrical departments. These consultations are performed by older residents under the supervision of senior staff members. The care for postoperative patients especially is so important that some residents prefer to stay in the surgical department for a period of 6 months.

In this way we think we are able to educate our assistants to independent specialists in general internal medicine or to subspecialists with a broad background of the necessary knowledge of general internal medicine.

The situation at the new medical faculty in Rotterdam is slightly different. For the undergraduate student, internal medicine is taught at two levels:

A. at the end of the fifth year a written theoretical examination closes a two year training period consisting of 1) formal lectures by general internists strengthened by a smaller number of lectures covering special topics which are given by a cardiologist, hematologist, pulmonologist, etc., 2) a 8-week junior clerkship in general internal medicine, 3) book and literature study, 4) block-courses in a number of subspecialties, going more in depth and being presented at an elective basis.

B. at the end of the sixth year of the curriculum a practical examination (with a patient) is held, concluding a full time 12-week senior clerkship in general internal medicine. There is no special examination in cardiology, gastroenterology, etc.

On a voluntary basis the student may take additional clerkships in the subspecialties.

In order to explain the structure of the training program for specialists in internal medicine, the organization and formalization of the contact between general internists and subspecialists will be discussed first.

In Rotterdam there is only one university hospital. This has three «professorial units». Apart from taking care of patients with disorders in the domain of internal medicine, who occupy about $\frac{2}{3}$ of the disposable beds, and from teaching «general internal medicine» the staff of each professorial unit has agreed upon specializing in a particular field, i.e. nephrology, endocrinology, hepatology, etc. In these units knowledge of and equipment for the above mentioned chapters will be concentrated, thus avoiding duplications of doctor-time or machinery at the same time as assuring a constant availability of up to date information (and research) for the colleagues in the other units, who in turn are experts in other fields.

This system only works under certain conditions. Unit A must be sure to find in unit B at any time the information and advise it needs and it must have full confidence in the quality of unit B's staff members and vice versa.

The experience is that this development takes some time, human nature being as it is. In the beginning and with each newly added specialized staff member a period of some tolerance and wisdom is rewarding.

Another condition is that the staff of unit A warns unit B as soon as a patient with important problems in the field of B is admitted to A. Take for example a pituitary adenoma. On the day of admission to the unit specializing more in gastroenterology, the endocrinologist is notified. It is up to him to decide whether he wants to have the patient transferred to his own unit (which occurs rarely in our experience), whether he wishes to direct personally the diagnostic work-up and the treatment or whether he just wants to make a mental note of the patient's presence in the other unit. It is our experience that this part of the system works well.

There are in addition a number of «established» subspecialists, like in Amsterdam. Examples are pulmonology and cardiology. The situation grew historically. These colleagues have their own clinical departments. In principle the system of cooperation with these units is similar but perhaps not in each individual case as close. The cardiologist of course only sees cardiological problem cases where his special knowledge and equipment are needed.

In his department, on the other hand, the cardiologist or pulmonologist will have one or two senior residents in medicine, serving their term. These residents turn out to be very good liaison officers! In some fields such as clinical bacteriology and hemostasis, the expert is consulted frequently by virtually everybody in the medical departments but he has no beds in the hospital unless a special arrangement is made.

The trainee in internal medicine in Rotterdam has two years of general medical ward work, like his colleagues in Amsterdam. After this period a rotating program is followed.

The result of these periods with the subspecialists after a solid and broad general training is encouraging. The young general specialist starts practice with an open eye for what can be done in medicine, but also for what is going on in those specialties that rely more heavily on the application of clinical physiology, medical electronics and expensive equipment than does the medical department.

The necessity of a system where a broad overall view of problems and methodology is integrated with highly specialized skills covering only part of the field and differing from institute to institute is clear to everybody.

The medical student asks for the first issue, the senior resident, the specialist staff and the regional doctors more for the latter. The problem is, as everybody with experience with this hybrid system will admit, how to keep things going smoothly.

The cost of keeping the hybrid going is a lot of personal input of energy and time by the man or men in charge, the general internist in casu.

Wilhelmina Gasthuis
Amsterdam

Academisch Ziekenhuis Dijkzigt
Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3002

Renascin®

eine neue Substanz
trägt der multifaktoriellen Genese
der Arteriosklerose und des
vorzeitigen Alterns auf
physiologische Weise Rechnung.

Renascin®
eine neue biochemische
Substanz
greift hemmend in die
wesentlichen Mechanismen der
Arterioskleroseentstehung und der
Alterungsvorgänge ein.

- Renascin®
- erhält die physiologische Funktion der Zelle
 - schützt die arteriosklerotisch bedrohte Gefäßwand
 - vermindert die Serum- Cholesterin- und Lipidbelastung
 - aktiviert nachhaltig die Durchblutung
 - fördert die Mikrozirkulation

- Renascin® ist indiziert
- zur Dauertherapie arteriosklerotischer Durchblutungsstörungen Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie
 - bei altersbedingten Gefäßeleiden und deren Folgeerscheinungen, wie Schwäche- und Erschöpfungszustände, Gedächtnisschwäche, Altersschwerhörigkeit
 - bei diabetischer Angiopathie, Claudicatio intermittens und „Raucherbein“.

Renascin®

Zusammensetzung:
Eine Kapsel enthält 150 mg
α-Tocopherolnicotinat

Kontraindikationen:
keine

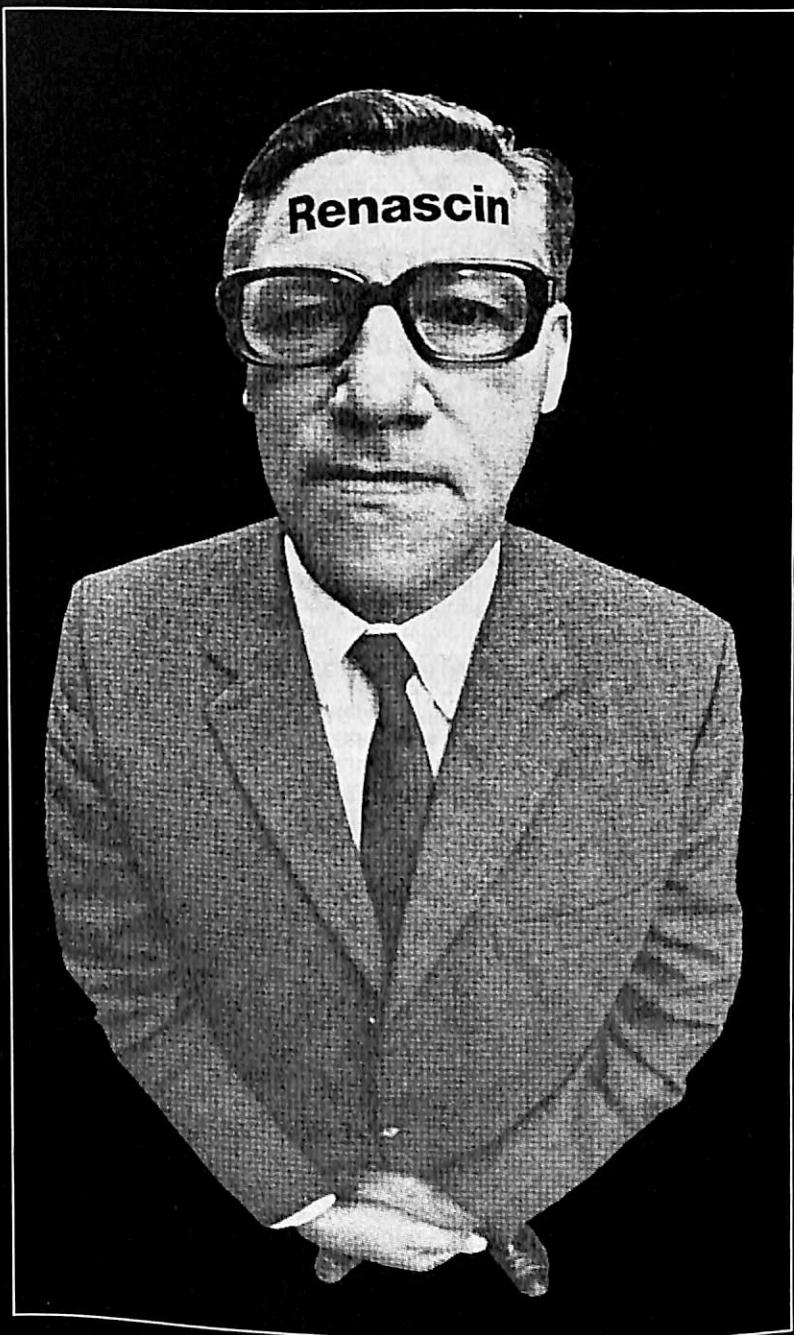
Muster auf Wunsch

Dosierung:
anfangs 3 x 2 Kapseln täglich;
zur Dauertherapie und
Prophylaxe 3 x 1 Kapsel
täglich

Handelsformen:
OP mit 30 und 60 Kapseln
AP mit 300 Kapseln



Diesen Namen müssen Sie sich merken



Rechtzeitig Renascin®

**Renascin® rechtzeitig verordnet,
schützt Ihren Patienten
vor den Folgen vorzeitigen Alterns!**

dans toutes les infections respiratoires

Rovamycine 500

- I.N. /088/7212/46
- **Concentrations importantes et durables dans les poumons et les sécrétions bronchiques**
 - **Activité bactéricide**
 - **Spectre bien adapté**

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



SOCIETE PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE - SPECIA
MARQUES RHÔNE-POULENC
Information médicale - Direction BENELUX
116-118, rue Stephenson, 1020 BRUXELLES - Tél. 41.01.25

Clinium TRADE MARK
JANSSEN

(lidoflazine)

Clinium est la médication antiangineuse qui restaure la fonction cardiaque et assure la réintégration sociale et professionnelle.

Données cliniques

- Clinium soulage progressivement les symptômes d'angor et permet la récupération progressive de la capacité de travail.
- Clinium normalise progressivement certains paramètres cardiaques comme la contractilité et la fréquence cardiaques (normalisation progressive de la fréquence cardiaque au repos, diminution progressive de la fréquence cardiaque à l'effort et augmentation progressive de la fréquence cardiaque maximale).

Dans quel cadre doit être enseignée la médecine interne?

M. Dorner* (Strasbourg) et J. Dagnelie** (Bruxelles)

Face au démembrément de jour en jour plus accentué de la Médecine en branches spécialisées, dont chacune tend vers l'autonomie et souvent l'isolement, le besoin d'un recours à une discipline de coordination et d'intégration se fait plus que jamais sentir dans l'exercice de notre art. Un tel rôle, dans le domaine qui nous concerne, revient tout naturellement à la Médecine Interne d'Ensemble.

Ces difficiles problèmes de coordination interdisciplinaire, car c'est bien de cela qu'il s'agit, existent à l'heure actuelle dans tous les domaines de l'activité humaine. Nous n'en voulons pour preuve que quelques citations caractéristiques: «L'unité du savoir, (dit Gusdorf en 1966 dans son «De l'histoire des Sciences à l'histoire de la Pensée»), jamais donnée, se propose comme une tâche impossible, peut-être, et décourageante en tous cas. Mais cette tâche définit la plus haute exigence de la culture...» et plus loin: «La Science ne peut régner qu'en divisant. Et la division du savoir est une division de l'homme. Une telle division se justifie par la nécessité épistémologique; mais il serait injustifié de conférer à des procédures techniques une dignité ontologique, une toute suffisance... Le moment vient toujours où il faut rendre à l'homme ce qui est à l'homme. Or si une science particulière est un champ fragmentaire, on ne doit pas espérer constituer le champ unitaire comme un espace d'ensemble, auquel on parviendrait par l'addition des sous-ensembles que représenteraient les diverses disciplines...».

«Le drame le plus grave de la vie intellectuelle contemporaine, (écrit Jean Fourastier en 1970 dans sa «Lettre individuelle à quatre milliards d'hommes»), est l'ignorance individuelle des connaissances collectives». Et Koltah résume la même idée dans cette phrase lapidaire: «Vieles ist bekannt, aber leider in verschiedenen Köpfen».

Ces problèmes prennent une acuité particulière en Médecine, qui, elle, s'adresse à cette unité indivisible qu'est la personne humaine à l'égard de laquelle toute division prend un caractère arbitraire. Du fait de la spécialisation excessive, les foyers où jusqu'ici se cultivaient l'enseignement et la pratique de la Médecine Interne, ont été entraînés dans un dangereux processus de désintégration. Il n'est donc pas sans intérêt, en présence d'une telle situation, de rechercher dans quel cadre, dans quelle ambiance, sera enseignée à l'avenir cette réalité «vivante et tangible» qu'est la Médecine Interne, et assurée la longue et difficile formation qui est celle des Aspirants Internistes dont le rôle est de conserver une vue synoptique du malade et de ses problèmes, en y intégrant les données des examens complémentaires, de plus en plus nombreux, variés et complexes; le tout basé sur une solide culture scientifique, un intérêt permanent pour les mécanismes physiopathologiques des processus morbides. Le souci que nous avons est d'autant plus

* Professeur de médecine interne, médecin des Hôpitaux à l'Université de Strasbourg.

** F.R.C.P., Chef de service (hon.) de médecine interne des Hôpitaux, Secrétaire de l'A.E.M.I.E.

légitime, qu'en notre époque les services hospitaliers spécialisés et de haute technicité monopolisent la sollicitude des pouvoirs publics, des administrateurs hospitaliers, et il faut bien le dire, de beaucoup de nos collègues; ceci au détriment des services généraux dont ceux de Médecine Interne, devenus les parents pauvres à qui on n'hésite pas à attribuer un caractère périmé, et dont certains estiment que la place n'est plus dans ces centres hautement différenciés que sont les hôpitaux universitaires.

Il paraît difficile de procéder à une étude exhaustive de l'ensemble du problème ainsi posé, d'autant plus qu'il varie d'un pays à l'autre, et souvent dans un même pays d'une région à l'autre, en fonction de situations acquises et de traditions invétérées.

C'est pourquoi notre propos ne saurait représenter qu'une réflexion prospective très générale à la recherche de solutions possibles, à la lumière de l'esprit même de la Médecine Interne, de la préoccupation que nous avons des nombreux malades qui sont de son ressort, et des qualités exigées d'un Interniste digne de ce nom.

Nous ne mentionnerons que pour l'écartier d'emblée et vigoureusement, la formation de l'Interniste par un enseignement complémentaire, basé essentiellement sur des cours magistraux, selon un programme sanctionné par des examens théoriques, comme cela se pratique encore trop souvent pour des certificats d'études spéciales.

Il nous paraît par contre essentiel, et cette idée a toujours été défendue au sein de notre Association, que la formation postgraduée de l'Interniste se fasse dans des services hospitaliers, où il se verra confier des responsabilités effectives, diagnostiques et thérapeutiques. Les fonctions d'Internes des Hôpitaux arrivés en fin de scolarité universitaire en France et de Chefs de Clinique, d'Assistants ou de Résidents dans la plupart des autres pays, correspondent bien à ce type d'activité et de formation.

Quels sont les terrains où peuvent s'exercer le plus favorablement de telles fonctions? C'est par excellence au niveau des ensembles hospitalo-universitaires où l'éventail des cas traités dans les divers domaines de la Médecine Interne est le plus vaste, où les techniques particulières d'investigation et les thérapeutiques nouvelles, ont le plus de chance d'être appliquées, où la recherche clinique trouve à son épanouissement les meilleures conditions, et où enfin l'enseignement exerce son influence stimulante.

C'est également dans des centres hospitaliers non universitaires agréés, qui fonctionneraient selon le même esprit et où le futur Interniste, aussi bien que le futur Praticien, s'initie à une pathologie peut-être plus voisine de celle qu'il rencontrera ultérieurement dans son cabinet de consultation, et où les relations avec les malades, leurs familles et leurs médecins traitants sont souvent plus aisées et plus larges.

Des stages dans des services hautement spécialisés sont utiles, voire nécessaires. C'est là que l'aspirant-interniste aura l'occasion d'aller plus avant dans certains domaines de la médecine, qu'il apprendra à connaître l'usage, l'intérêt mais aussi les limites et les abus d'une médecine de plus en plus tendue vers une technicité parfois trop exclusive aux dépens d'une médecine de l'homme dans sa totalité somatique, biologique et psychologique. Mais quels terrains de stage le futur Interniste devra-t-il choisir, parmi les nombreux services spécialisés que comportent à l'heure actuelle les grands centres hospitalo-universitaires, trop souvent formés par une fédération de services autonomes strictement cloisonnés ? Tout est cas d'espèce, de possibilités offertes, de prédilection du futur Interniste. Certes chacun de ces services à son intérêt, mais aussi son caractère restrictif, à partir du moment où du fait de son autonomie il ne fonctionne plus sous l'angle de cette complémentarité que par définition exige la Médecine Interne.

La formation de l'Interniste dans de telles conditions ne risque-t-elle pas alors d'aboutir à un parcours, en 5 années ou plus, de tout un cycle de spécialités médicales juxtapo-

sées et isolées, sans que jamais ne lui soit offert l'occasion de s'initier à cet effort scientifique qu'est l'intégration polymorphe, but primordial de sa formation; celle-ci serait donc inadéquate, car elle risquerait sans aucun doute d'écartier le futur Interniste de la Médecine Interne d'Ensemble et de sa mission essentielle qui consiste à faire la synthèse de manifestations morbides multiples et intriquées. Pour lui, en effet, nous le savons, l'examen d'un malade ne se réduit pas à l'exploration d'une série d'appareils ou d'organes, à un inventaire de données biologiques ou de résultats d'explorations fonctionnelles. C'est à lui d'assumer, en qualité de Maître d'Oeuvre, non seulement la prise en charge d'un malade, dans sa réalité somatique la plus complète possible, mais d'aller constamment au-delà en la plaçant dans son environnement psychologique, familial, social et professionnel.

Il convient dès lors d'envisager une organisation adaptée aux besoins de la Médecine Interne d'Ensemble, telle que nous la concevons. C'est là qu'une bonne partie, sinon la majeure partie du stage de formation de l'Interniste, devrait se faire sous la direction d'Internistes chevronnés, rompus à l'exercice de leur discipline.

D'emblée, il convient de souligner qu'il ne s'agit nullement d'exclure d'une telle organisation les spécialités nées du progrès et nécessaires au progrès. Il s'agit au contraire dans tous les cas où cela est possible, de les inclure dans les structures en vue précisément de l'indispensable intégration qui doit marcher de pair avec la spécialisation. Cette structuration, guidée par une pensée interdisciplinaire, devrait réaliser un climat favorable à une médecine humanisée dans une atmosphère d'enseignement et de recherche. Comment alors envisager, pour abriter la Médecine Interne, la constitution d'un tel ensemble trop souvent défini à l'heure actuelle, et à tort, par un décourageant aspect négatif: le lieu d'hospitalisation des malades que les services spécialisés ne peuvent ou ne veulent pas accepter.

Il n'est peut-être pas inutile, au préalable, de jeter un regard en arrière pour mieux comprendre comment nous avons été amenés, progressivement, insensiblement, à nous poser les graves interrogations qui nous préoccupent aujourd'hui. Rappelons-nous comment se sont constituées les grandes Cliniques Médicales qui ont fait la splendeur de la Médecine Interne, et qui aujourd'hui ne semblent plus devoir correspondre à ses besoins.

Après avoir été longtemps les gardiens d'une médecine descriptive dominée par les influences conformistes et spéculatives du passé, ces centres d'enseignement ont pris vers la fin du siècle dernier un visage nouveau en s'adjointant les sciences biologiques et physiologiques en pleine éclosion. La Médecine alors devient une science qui ne se contente plus de classer et de décrire les maladies; elle cherche à approfondir le mécanisme des processus morbides, les Cliniques Médicales se transformant en foyers de recherche scientifique où cliniciens et fondamentalistes, qui longtemps s'étaient ignorés, unissent leurs communs efforts et abaissent les barrières qui jusqu'ici les séparaient. C'est à ce moment que, tout près d'ici, la Médecine Interne est consacrée sous l'impulsion de Frerichs et de ses collègues, à l'occasion du fameux Congrès de Wiesbaden en 1882. C'est bien cette heureuse intégration des sciences cliniques et fondamentales qui a été à l'origine des innombrables acquisitions et découvertes qui se sont accumulées au cours des dernières décennies. Voici une leçon à ne pas oublier.

L'accent donné aux interrelations psychomatiques bientôt précisera une nouvelle dimension à cette Médecine Interne en plein essor, mais jugée trop exclusivement scientifique par certains. Le souci de la personne humaine élargit dès lors ses préoccupations et lui confère sa caractéristique essentielle: elle devient la discipline de la synthèse totale.

C'est dans les Cliniques Médicales ainsi envisagées et dotées des moyens de travail nécessaires à la recherche que se sont formés jusqu'à ces dernières années les Internistes qui savaient conserver une vue d'ensemble sans négliger pour autant le travail en profon-

deur et la recherche dans certains domaines précis suivant les directives du Chef de Service ou l'intérêt de ses collaborateurs. Tout en restant des Internistes fidèles à leur vocation de synthèse, beaucoup d'entre eux sont devenus de grands experts dans des domaines plus limités de la Médecine.

Puis, avec le développement sans cesse accéléré des sciences médicales, la multiplication des techniques de plus en plus élaborées d'investigation et de thérapeutique, s'est amorcé ce démembrément des Cliniques Médicales auquel nous assistons. Les secteurs spécialisés, en se détachant du tronc de la Médecine Interne, se sont refermés sur eux-mêmes. Les cliniques ont éclaté en petits secteurs autonomes, en même temps que s'amenuisaient les services de Médecine Interne. Nous n'insistons pas sur les nombreux mobiles d'autre nature qui ont encouragé une telle évolution. Toujours est-il qu'à nouveau des barrières s'étaient ainsi dréssées entre les disciplines au détriment de la synthèse. Point n'est besoin de souligner ici la gravité de ce phénomène d'émiettement. Il convient de le regarder en face avec calme. Il faut accepter cette course à la spécialisation qui fait partie de l'évolution du monde actuel. Mais il faut nous adapter à ce nouvel état de choses en recherchant de toute nécessité un remède dans des organisations susceptibles de réhabiliter une pensée interdisciplinaire, de sauver les valeurs médicales traditionnelles que nous a enseignées la Médecine Interne d'Ensemble et cela en premier lieu dans l'intérêt des malades, de l'enseignement et de la recherche. Comme le disait en 1961 Walter Baur: «How can this be achieved ? I don't know how it can be achieved, but I know that it must be achieved in the years ahead».

Nous voici donc placés en présence de deux tendances opposées: celle de l'éclatement et celle de la concentration des techniques, des matériels, des personnels et par conséquent des malades qui en sont justiciables. Comment concilier ces deux tendances par une solution équilibrée ? Tel est le fond de la question qui nous préoccupe aujourd'hui. De nombreuses formules sont possibles, beaucoup ont déjà été appliquées, certaines ont fait entrevoir des espoirs de réussite.

Nous avons eu l'occasion, depuis quelque temps, de nous pencher sur ce problème complexe à l'occaison d'une situation qui nous touche de près. Après l'avoir examiné, sous tous ses angles, une solution raisonnable nous a paru être la réalisation d'un regroupement fonctionnel et décloisonné des services de médecine en un grand Département de Médecine Interne susceptible de conserver, un même temps que la multiplicité des intérêts et des techniques, la cohésion de la Médecine Interne d'Ensemble, et de sauvegarder l'approche global du malade et sa prise en charge par un médecin qui ne peut être qu'un Interniste.

La pièce centrale de cette structure départementale à laquelle nous songeons doit être un important service de Médecine Interne solidement charpenté, de caractère indifférencié, dirigé par un Interniste d'Ensemble. C'est là que seront à leur place les malades sans pathologie immédiatement prédominante, polyviscéraux et qui en fait, nous le savons tous, sont la grande majorité. Leurs problèmes sont exceptionnellement le fait d'un seul organe; si telle chose existe, ce n'est qu'une minorité qui d'emblée est justiciable d'un secteur spécialisé. Ne convient-il pas de situer d'abord par une anamnèse soigneuse et un examen clinique complet le ou les problèmes qui se posent et de tenter d'établir les inter-relations physiopathologiques et pathologiques possibles ? A l'Interniste de faire ce premier bilan, à lui de décider les explorations immédiates à entreprendre, à lui de juger de la nécessité de l'appel du spécialiste, à lui de tracer la ligne de conduite à tenir, la mise en oeuvre urgente de telle ou telle technique de surveillance ou de thérapeutique, mais à lui aussi de centraliser les enseignements et d'assurer la continuité de l'observation et des soins, dès que l'on s'écarte d'une telle façon d'agir qui n'est que logique, surviennent des inconvénients dont quotidiennement nous sommes les témoins. Nous songeons à certains

malades qui commencent par être vus par des spécialistes d'organes très orientés et soumis par eux à des explorations et des procédés thérapeutiques inadéquats sinon dangereux avant que ne soit reconnu le véritable problème qu'il appartient à l'Interniste de préciser. Nous vous faisons grâce d'exemples concrets qui, nous n'en doutons pas, sont présents en vos mémoires. Voici des choses qu'il faut avoir le courage de dire.

Autour de ce service central de Médecine Interne d'Ensemble destiné à cerner les problèmes complexes des malades multiviscéraux, se grouperont des unités de capacité limitée orientées elles vers des domaines ou des intérêts particuliers, dotées d'une technicité suffisante et appropriée pour répondre aux demandes d'explorations particulières, de thérapeutiques spéciales et urgentes, dont aucun service de Médecine Interne d'Ensemble ne saurait se passer. La Direction de chacune de ces unités sera confiée à des Médecins qui tout en possédant à fond une compétence dans une discipline apparentée à la Médecine Interne seront par leur formation fondamentale des Internistes, donc parfaitement préparés à l'intégration de leur savoir dans l'ensemble de la pathologie. Disposant à côté de leur équipement spécialisé d'un personnel médical et para-médical particulièrement entraîné, ayant relativement peu de lits, ils contribuent à faire progresser la recherche dans leur domaine particulier, bien entendu toujours dans le cadre de la Médecine Interne. La recherche, du fait même des interrelations biologiques est interdisciplinaire. A ces diverses unités que chaque département choisira selon ses besoins et ses intérêts, assurées d'une autonomie propre, reviendra un rôle consultatif pour l'ensemble du département. Elles seront étroitement liées entre elles, elles seront ouvertes les unes vers les autres et seront comstamment disponibles entre elles et à l'égard du service de Médecine Interne.

Un tel dispositif n'exclut pas, le cas échéant, un transfert intra-départemental des malades selon leurs besoins, selon l'urgence et les soins particuliers qu'ils exigent.

La liaison entre les unités ainsi disposées suppose nécessairement une coordination et un souci permanent de décloisonnement qui devra être garanti et favorisé par une infrastructure d'organismes communs à l'ensemble du Département, d'activités et de responsabilités partagées :

- un secrétariat général commun;
- une mise en commun d'un dossier d'observation et d'archives pour l'ensemble du département;
- un service d'accueil et de garde assuré à tour de rôle par les responsables de toutes les unités;
- des consultations externes générales et spécialisées;
- un laboratoire de recherche donnant accès aux équipes désireuses d'approfondir des problèmes particuliers;
- des réunions de routine et des réunions scientifiques, pluri-hebdomadaires ou hebdomadaires entre les médecins des diverses unités;
- des locaux d'enseignement pour les étudiants affectés au département.

Un tel plan possède, pensons-nous, une très grande flexibilité et n'exclut pas des variantes adaptées aux diverses exigences. Il permet, de par la contiguïté des unités, d'établir des liens intellectuels permanents entre les membres et les équipes du département. Chacun des Internistes spécialisés ou non dans une formule apparentée de la Médecine Interne, responsable de son unité, travaille obligatoirement en coordination avec ses collègues du département puisque leur but est commun: les meilleurs soins aux malades. Il en résulte un échange continu d'idées et de connaissances, une stimulation de la recherche clinique.

Dans de telles conditions de structure et de fonctionnement, les médecins du département sont amenés à une collaboration en équipe et une participation collective qui engage et préserve la responsabilité, l'autorité et l'autonomie de chacun.

C'est à l'unité centrale de Médecine Interne d'Ensemble que revient tout naturellement le rôle coordinateur. C'est au responsable de cette unité que doit revenir l'orientation et la coordination de l'ensemble du Département. Comme dans toute entreprise, il faut une direction assistée de l'aide et des conseils des chefs d'unité.

Une telle structure représente à notre point de vue le terrain le plus propice à l'enseignement des étudiants et à la formation des futurs spécialistes en Médecine Interne, ainsi qu'au recyclage des praticiens de Médecine Générale. Elle doit aussi constituer le lieu de formation de base des futurs spécialistes d'organes.

La réalisation d'une telle proposition comporte bien entendu des difficultés, pour certains même des dangers, malgré les nombreux éléments de cohésion qui devraient protéger l'édifice des évolutions ségrégationnistes. Le risque le plus réel est que l'un ou l'autre médecin de ce département, orienté ou compétent dans un domaine donné de la médecine, ne glisse progressivement vers la spécialité exclusive. Le germe de la désintégration est intérieur. Le professeur Biörck le disait lumineusement à la première Conférence de l'A.E.M.I.E. à Londres en 1971: «There is an apparent and appalling threat that internal medicine may disintegrate, not through any assault from the outside — which has repeatedly confessed that it needs it — but by withdrawal from responsibility within our own body of peers. To carry the ultimate responsibility for internal medicine to-day — which does not mean any pretence that one knows the subtle details of the various subspecialities — is a hard task. It behoves us, in due time — that is: always — to find and to educate young men and women with the proper stamina, who are willing and prepared, when necessary, to accept the challenge of the stern unity and the sacrifice of a beloved part».

La formule départementale telle que nous l'avons esquissée n'est en fin de compte qu'une adaptation des anciennes cliniques médicales aux exigences des temps actuels. Elle suppose un groupement fonctionnel et géographique des diverses unités, elle exige surtout de la part des hommes qui font partie d'un tel département une volonté d'aboutir, un esprit collégial et, pourquoi ne pas le dire, un haut niveau de culture médicale. Elle exige aussi que ces hommes, quel que soit leur centre d'intérêt, veuillent rester d'abord des Internistes d'ensemble. Ce n'est qu'à ce prix que se maintiendra un tel édifice et, à travers lui, dans un cadre adéquat de formation des futurs internistes, la pérennité de la Médecine Interne.

31, avenue Jean-Jaurès
67 Strasbourg-Neudorf
rue des Eburons 75
1040 Bruxelles



th

jour.

cervoxan

✓a

tél.: 02/38.62.65

C E R V O X A N Comprimés

**Correcteur biochimique de l'activité cérébrale.
Stimulant fonctionnel de l'énergie psycho-motrice.
Absolument différent des amphétamines.**

PRESENTATIONS

Tube de 20 comprimés.
Flacon de 40 comprimés.
Flacon de 100 comprimés.

INDICATIONS

Asthénie psycho-motrice, fatigue chronique - Épuisement nerveux, neurasthénie - Dépression nerveuse, légère à modérée - Altération du pouvoir de concentration - Céphalées chroniques - Stabilisateur chez les inadaptés scolaires - Correcteur des troubles du comportement de l'enfance.

POSOLOGIE

Adultes : 2 à 6 comprimés par jour.
En principe, dose initiale de 2 comprimés par jour, le matin après le petit déjeuner; adapter la dose au sujet.
Enfants : 1 à 3 comprimés par jour.

FORMULA

2-Dimethylaminoethanol,-p-Acetylaminobenzoic. 75 mg pro tabl.
compr. una.

LABORATOIRES S.M.B.

Société Anonyme

26-28, rue de la Pastorale - BRUXELLES 8

Dans de tellement sont amen et préserve la re

C'est à l'unité le rôle coordinateur coordination de direction assistée

Une telle str seignement des ainsi qu'au recyclage lieu de formation

La réalisatio certains même protéger l'édifice l'autre médecine, ne gli gation est intégrance de l'A.E.M internal medicine repeatedly confe own body of pe which does not specialities — is to educate young when necessary, part».

La formulati qu'une adaptati Elle suppose un surtout de la pa un esprit collégial exige aussi que des Internistes à travers lui, dans Médecine Intern

phosmuth

gel de phosphate de bismuth aromatisé à l'orange

- régularise les transits perturbés
- ne colore pas les selles en noir
- est totalement atoxique.

sachets doses de 5 g de phosphate
de bismuth pur.

posologie très souple : 2 à 6 sachets par jour.

produit de BIOTHERAX distribué par S.A. SARVA



Sarva

av. brugmann 27 1060 bruxelles tél.: 02/38.62.65.

L'INSTITUT MERIEUX BENELUX MET A VOTRE DISPOSITION:

- Albumine Humaine Mérieux
- Allerglobuline
- Bague pour multipuncture. Test tuberculinique
- Gamma Globuline Mérieux 10 %
- Gamma 16 Mérieux
- Neotest
- Serocoq
- Téttaglobuline

Littérature:

Rue Cdt Ponthier, 75-77 1040 Bruxelles
Tél.: 02/33.01.15 - 36.19.65

Quelques médicaments de grande classe

OPTIDASE	Vials lyophilisées Injection ou Ionophorèse dans les ARTHROSES
THIOMUCASE	Vials lyophilisées, suppos ou pommade dans les CELLULITES, HEMATOMES ,RETENTIONS d'EAU PREMENSTRUELLES, LYMPHOEDEMES, etc. . . .
VISCERALGINE	(Tiémonium) 'Forte' ou Compositum Ampoules, Comprimés, Suppositoires, Sirop dans les SPASMES VISCERAUX
LENIDOL	Pommade antalgique remarquable dans les DOULEURS RHUMA-TISMALES, CONTUSIONS, BRULURES SUPERFICIELLES
SANDRIX	Comprimés Régulateur de la gastrine dans les ULCERES GASTRO-DUODENAUX et les GASTRITES

Laboratoires SANDERS, Bruxelles

Wie sollte die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin in Deutschland erfolgen?

M. Broglie * (Wiesbaden)

Bevor ich auf mein eigentliches Thema eingehe, bin ich Ihnen einige begriffliche Definitionen schuldig, um späteren Unklarheiten vorzubeugen. Wir verwenden in Deutschland 3 Begriffe für Bildungsfragen des werdenden, des approbierten Arztes und des Facharztes.

Bis zur ärztlichen Approbation befindet sich der Medizinstudent bzw. nach Absolvierung der ärztlichen Staatsprüfung der Medizinalassistent im Stadium der «Ausbildung». Durch die ärztliche Approbation wird der erfolgreiche Abschluß dieser Ausbildung dokumentiert. Der Approbierte führt die Bezeichnung «Arzt» und ist berechtigt in eigener Verantwortung alle ärztlichen Verrichtungen vorzunehmen, denen er sich gewachsen fühlt.

Für fast alle deutschen Ärzte ist damit kein Endziel erreicht. Der ärztliche Beruf erfordert an sich schon einen lebenslänglichen Lernprozeß. Ganz besonders in den ersten Berufsjahren wird der junge Arzt bemüht sein, seine Fähigkeiten und Kenntnisse auf dem Gebiet der Medizin zu erweitern und zu vertiefen. Die zunehmende Spezialisierung der ärztlichen Wissenschaft zwingt aber darüberhinaus einen immer größer werdenden Teil des ärztlichen Nachwuchses dazu, je nach der beabsichtigten späteren Tätigkeit Schwerpunkte des Wissens und Könnens anzustreben, um später in bewußter Beschränkung auf ein Spezialgebiet als sog. Facharzt erfolgreich tätig werden zu können. Diese fachärztliche «Weiterbildung» nach erlangter ärztlicher Approbation wurde bisher im Gegensatz zur Ausbildung nicht vom Staat reglementiert, da sie sozusagen als Nebenprodukt ärztlichen Wirkens als Assistentenarzt in Kliniken und Krankenhäusern bzw. in wissenschaftlichen Instituten anfiel, in denen der junge Arzt unter Aufsicht und Anleitung erfahrener Spezialisten wesentliche ärztliche Berufsaufgabe leistete. Die Landesärztekammern erließen bisher nach Anhören der Berufsverbände und wissenschaftlichen Gesellschaften eine in den wesentlichen Punkten in allen deutschen Ländern gleichlautende «Weiterbildungsordnung», in der die einzelnen spezialistischen Fachgebiete definiert und die Weiterbildungszeiten festgelegt waren, nach deren Absolvierung die Landesärztekammer nach Beratung und Prüfung durch einen bei ihr bestehenden «Facharztausschuß» namhafter Fachvertreter ein Zertifikat erteilte, das dem Anwärter die Berechtigung aussprach, sich als «Facharzt für Chirurgie», «Innere Medizin» usw. zu bezeichnen. Dabei kommt dem Zeugnis des letztbeurteilenden Arztes am Ende der Weiterbildungszeit eine besondere Bedeutung zu, aus dessen Abschlußzeugnis hervorgehen muß, ob er die Qualifikation des Bewerbers für ausreichend hält. In den letzten Jahren waren fast alle deutschen Ärzte bestrebt, sich einer geordneten Weiterbildung im Sinne dieser Weiterbildungsordnung zu unterziehen, wobei auch der Allgemeinmediziner nicht ausgenommen war, der sich immer mehr zum «Facharzt für ärztliche Koordination und Integration» entwickelte. So erhält bei uns auch der

* Chefarzt der Medizinischen Klinik II der Landeshauptstadt Wiesbaden

Allgemeinarzt ein Zertifikat als «Arzt für Allgemeinmedizin» nach vierjähriger Weiterbildungszeit, das ihm die Ableistung einer auf seine späteren Aufgaben zugeschnittene klinische Weiterbildung in gleicher Weise wie dem spezialisierten Facharzt bescheinigt. In Zukunft wird es bei uns also nur noch wenige Ärzte geben, die sich nicht einer Weiterbildung im obigen Sinn unterzogen hätten, sei es als Arzt für Allgemeinmedizin, sei es als Arzt für Chirurgie, Innere Medizin, Augenheilkunde usw. Da damit ein wesentlicher Unterschied zwischen dem bisherigen Facharzt und dem Allgemeinmediziner entfallen ist, hat der letzte deutsche Ärztetag, die parlamentarische Vertretung aller deutschen Ärzte, beschlossen, die Bezeichnung «Facharzt für ...» fallen zu lassen und durch die Bezeichnung «Arzt für...» bzw. durch die Kurzbezeichnungen Allgemeinarzt, Chirurg, Internist usw. zu ersetzen.

Die deutsche Ärzteschaft war mit dieser Weiterbildungsordnung, die sie selbst gestaltet, immer wieder verbessert und den modernen Erfordernissen angepaßt hat, im allgemeinen recht zufrieden und war gerade dabei, für jedes einzelne Fach detaillierte Weiterbildungskataloge zu verabschieden, als durch ein Bundesverfassungsgerichtsurteil die Kompetenz der ärztlichen Selbstverwaltung in dieser Beziehung eingeschränkt wurde. Der Staat, d.h. in diesem Fall die Länderregierungen, sei für die Festsetzung «statusbildender Normen» im Facharztwesen zuständig.

Lassen Sie mich Ihnen nun noch den 3. Begriff kurz erläutern, der in ärztlichen Bildungsfragen bei uns verwendet wird, die ärztliche «Fortbildung». Sie kennt keinen Abschluß, sie währt lebenslang und gehört zu den kardinalen ärztlichen Berufspflichten. Ihr müssen sich alle approbierten Ärzte stellen, die weitergebildeten naturgemäß mit ihren besonderen spezifischen Schwerpunkten. Zur Vermittlung dieser Fortbildung dienen Kongresse, Symposien, Kurse, wissenschaftliche Zeitschriften, Bücher und Filme. Träger der Fortbildung sind die wissenschaftlichen Gesellschaften und Berufsverbände, die Ärztekammern, die teilweise Akademien für ärztliche Fortbildung eingerichtet haben, sowie die Kliniken und Krankenhäuser.

Ist nun im Folgenden von Weiterbildung des Internisten die Rede, so ist damit also weder seine Ausbildung noch seine Fortbildung gemeint, sondern ausschließlich die Zeitspanne vom Abschluß der ärztlichen Approbation bis zur Erteilung des Zertifikats als «Facharzt für Innere Medizin» bzw. jetzt «Arztes für Innere Medizin», der auch die Kurzbezeichnung «Internist» führen kann.

Die derzeit gültige Weiterbildungsordnung für Internisten ist nach vielfältigen Beratungen der Ärztekammern unter anderem auch mit dem Berufsverband Deutscher Internisten kodifiziert worden und entspricht zur Zeit weitgehend unseren Vorstellungen. Wir wünschen uns, daß diese Weiterbildungsvorschriften auch in Zukunft praktiziert werden und wollen uns bemühen, sie wie bisher ständig zu verbessern und dem wissenschaftlichen Fortschritt anzupassen. Die Weiterbildungsordnung beginnt wie bei jedem Fach so auch bei der Inneren Medizin mit einer Definition des Fachgebiets, die eine klare Abgrenzung gegenüber anderen Fachdisziplinen ermöglicht. Das Fachgebiet der Inneren Medizin umfaßt danach:

Die Erkennung und konservative Behandlung der Erkrankungen der Atmungsorgane, des Herzens und Kreislaufs, der Verdauungsorgane, der Nieren und ableitenden Harnwege, des Blutes und der blutbildenden Organe, des Stoffwechsels und der inneren Sekretion, der internen allergischen Erkrankungen, der internen Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, der Infektionskrankheiten und Vergiftungen, einschließlich der erforderlichen diagnostischen Maßnahmen, der Prophylaxe und Rehabilitation.

Die gesamte Weiterbildungszeit beträgt 6 Jahre. Davon müssen 5 Jahre Tätigkeit in dem Gebiet der Inneren Medizin, hiervon mindestens 4 Jahre im Stationsdienst,

abgeleistet werden. In dieser Zeit sollen 6 Monate Tätigkeit in der Intensivpflege enthalten und angemessene Gelegenheit zum Erwerb der notwendigen Laborkenntnisse gegeben sein. Ein Jahr ganztägige Tätigkeit auf dem Gebiet der internen Röntgendiagnostik ist zwingend vorgeschrieben, um die fünfjährige Beschäftigung mit internistischer Röntgendiagnostik im Stationsdienst während der übrigen Weiterbildungszeit zu ergänzen, vor allem was die Durchleuchtungstechnik am Gerät, die apparativen Einstellungen, die Dunkelkammerarbeiten und den Strahlenschutz anbelangt.

Um der zunehmenden Subspezialisierung auf dem Gebiet der Inneren Medizin Rechnung zu tragen, sieht die derzeitige Weiterbildungsordnung erstmalig die Erteilung von Teilgebietebezeichnungen, wie Cardiologie sowie Lungen- u. Bronchialheilkunde vor. Ein Arzt, der eine dieser Teilgebietebezeichnungen führen will, z.B. Facharzt für Innere Medizin (Cardiologie) muß in diesem Teilgebiet mindestens 2 Jahre tätig gewesen sein. Er ist damit de jure und de facto Vollinternist, bringt aber mit der Teilgebietebezeichnung zum Ausdruck, daß er im Rahmen seiner Weiterbildung die Subspezialität «Cardiologie» besonders gepflegt hat und sich bei seiner fachärztlichen Tätigkeit vorwiegend auf diese Subspezialität beschränken möchte. Diese Konstruktion, die die zweijährige Teilgebiete-Weiterbildung in die sechsjährige Weiterbildung im Gesamtfach integriert, hat sich uns inzwischen außerordentlich bewährt. Sie verhindert ein Scheuklappen-denken des Subspezialisten, indem er bei aller Spezialisierung die Verbindung zum Mutterboden der gesamten Inneren Medizin nicht verliert. Vorläufig betrachten wir die Zulassung von Gebietebezeichnungen subspezialistischer Art im Rahmen der Inneren Medizin noch als Experiment, und man sollte weitere Erfahrungen mit den jetzt geschaffenen Teilgebietebezeichnungen sammeln, bevor man in dieser Richtung weitergeht.

Es ist beabsichtigt, diesen von mir skizzierten Rahmenvorschriften für die Facharztweiterbildung sog. Weiterbildungskataloge für die einzelnen Disziplinen beizufügen, die von den Ärztekammern im Benehmen mit den Berufsverbänden veröffentlicht werden und Sollvorschriften darstellen. Diese Weiterbildungskataloge sind zur Zeit in Arbeit, und der Berufsverband Deutscher Internisten hat den Ärztekammern entsprechende Kataloge vorgeschlagen, in denen die Details der internistischen Weiterbildung geregelt sind. Naturgemäß werden diese Kataloge viel häufiger geändert und der wissenschaftlichen Entwicklung angepaßt, ja unter Umständen ganz novelliert werden müssen, um ihren Zweck zu erfüllen. Anhand dieser Kataloge prüfen die Mitglieder der Facharztausschüsse der Landesärztekammern die Weiterbildungszeugnisse und Erfahrungen. Durch geeignete Auswahl der zur Weiterbildung befugten Ärzte unter Berücksichtigung ihrer technischen Weiterbildungsmöglichkeiten und des zur Verfügung stehenden Krankengutes ist gewährleistet, daß ein möglichst hoher und gleichmäßiger Weiterbildungsstandard gehalten werden kann.

Von einer von manchen Seiten vorgeschlagenen teilweisen «Verschulung» der internistischen Weiterbildung halten wir nichts. Sicherlich ist während der ganzen Weiterbildungszeit neben der praktischen Unterweisung am Krankenbett und in den Laboratorien auch eine umfangreiche theoretische Schulung vonnöten. Unser System integriert sie aber bewußt in die klinische Berufstätigkeit, die durch tägliche Kolloquien, Demonstrationen, Vorträge, Referierstunden, Konferenzen und theoretische Einzelgespräche mit weiterbildenden Fachärzten ergänzt wird, wobei zusätzliche Teilnahme an wissenschaftlichen Fachkongressen, Symposien und Spezialkursen die Regel ist.

Bestehen irgendwelche Zweifel, ist der Weiterbildungsausschuß der Landesärztekammer berechtigt, den Kandidaten zu einem ausführlichen «Kolloquium» zu bitten, das einer theoretischen und praktischen Prüfung durch erfahrene Fachvertreter entspricht. Diese Kolloquien wollen wir weiter ausbauen. Sie erscheinen uns besser als förmliche insbesondere schriftliche Prüfungen vorwiegend theoretischer Natur, die oft sehr zufällige

Ergebnisse zeitigen und wesentliche ärztliche Eigenschaften nicht erfassen, wogegen die ständige langjährige Prüfung und Beobachtung durch verantwortliche Weiterbildner während der gesamten Weiterbildungszeit, besonders aber im letzten Weiterbildungsjahr, eine weitaus bessere Gesamtbeurteilung erlaubt.

Ein erhebliches Problem für eine geordnete Weiterbildung ergibt sich aus der zunehmenden Auffächerung der Medizinischen Kliniken gerade der Universitäten und großen Schwerpunktkrankenhäuser in eine grössere Zahl relativ selbstständiger subspezialistischer Departements mit teils sehr geringer Bettenzahl. An einigen Universitäten wird eine Auffächerung in bis zu 17 derartige Departements innerhalb der Inneren Medizin diskutiert. Solche Organisationsformen sind an Kliniken, die vorwiegend Forschungsaufgaben haben, entsprechend den modernen wissenschaftlichen Bedürfnissen zwar unvermeidbar und kommen zudem dem von den ärztlichen Standesorganisationen begrüßten Bestreben entgegen, mehr Lebensstellungen für spezialisierte Ärzte in den großen Kliniken zu schaffen. Sie zwingen aber dazu, die Verantwortung für eine ordnungsgemäße Weiterbildung an solchen Kliniken nicht in die Hände eines einzelnen zur Weiterbildung berechtigten Facharztes zu legen, wie es bisher ausschließlich der Fall war, sondern diese Verantwortung einem Fachärztekollektiv zu übertragen, das für einen zweckmäßigen Weiterbildungsplan, insbesondere für ein nur dem Weiterbildungsplan verpflichtetes Rotieren der Facharztaspiranten durch alle einschlägigen Departements zu sorgen hat. Eine zu große Zahl weitgehend selbstständiger Departements wie z.B. 17, wird selbst beim besten Wollen des weiterbildenden Fachärztekollektivs oder eines von diesem beauftragten Weiterbildungsmoderators eine vernünftige Weiterbildung in Frage stellen, da der einzelne Aspirant zu kurz auf jeder Weiterbildungsstation eingesetzt werden kann, um einigermaßen Wurzeln zu schlagen. Auch wird der einzelne Departementchef immer das Bestreben haben, gerade die besonders qualifizierten jungen Kollegen unter den verschiedensten Vorwänden an seine Arbeitsstätte unverhältnismäßig lange zu binden, da sonst seine wissenschaftliche Effizienz bedroht ist. Universitäten und Großkrankenhäuser werden aber in ihren Organisationsformen auf die Aufgabe der ärztlichen Weiterbildung eine gewisse Rücksicht nehmen müssen, wenn sie Wert darauf legen, auch in Zukunft als Weiterbildungsstätten in Frage zu kommen. Daß hier fruchtbare Kompromisse möglich sind, zeigen die Bemühungen mancher Universitäten und Großkrankenhäuser gangbare Modelle kollektiver Weiterbildungsgremien zu entwickeln. Man wird diese Bestrebungen aufmerksam verfolgen müssen. Immerhin kann schon jetzt gesagt werden, daß sich der Schwerpunkt der internistisch-fachärztlichen Weiterbildung etwas mehr auf die nur in grössere Departements aufgefächerten inneren Abteilungen der größeren und mittleren Krankenhäuser verlagern wird, und daß durchaus der Fall eintreten kann, daß sich Forschungskliniken mit sehr weitgehender Subspezialisierung nicht mehr im Stande sehen, eine internistisch-fachärztliche Weiterbildung im Sinne einer Vollweiterbildungsstätte zu garantieren.

Bei dieser Gelegenheit muß ich nochmals auf einen bereits erwähnten, in diesem Zusammenhang aber besonders interessanten Fragekomplex zurückkommen. Die jetzige deutsche Weiterbildungsordnung mit der Möglichkeit der Führung einer Teilgebietsbezeichnung (Cardiologe, Gastro-Enterologe, Pumloge) ist Ihnen bekannt. Wir, d.h. der Berufsverband Deutscher Internisten, haben dieser Möglichkeit — wenn auch mit gewissen Bedenken — zugestimmt, weil wir glauben, daß vor allem in grösseren Städten und Verkehrsschwerpunkten freie fachärztliche Praxen möglich und wirtschaftlich sind, die sich überwiegend auf ein subspezialisiertes Teil- bzw. Schwerpunktgebiet beschränken. Die Bevölkerung hat ein Recht darauf, durch die Facharztteilgebietsbezeichnung darauf hingewiesen zu werden, daß sich der betreffende Kollege im wesentlichen auf sein Teilgebiet beschränken will und dadurch eine Vertiefung seiner subspezialistischen Kenntnisse und Erfahrung erwarten lassen kann. Das Recht zur Führung einer subspezialistischen Teilgebietsbezeichnung im Rahmen der Inneren Medizin wird aber nur dort von Nutzen

für die Bevölkerung sein, wo hinsichtlich des Krankengutes und der Wirtschaftlichkeit die Voraussetzungen bestehen, daß die Subspezialität auch tatsächlich überwiegend praktiziert werden kann. Das schien uns für die obengenannten 3 Subspezialitäten bereits jetzt zutreffen, und es ist durchaus denkbar, daß man auf Grund positiver Erfahrungen mit den 3 bereits jetzt konstituierten Teilgebieten noch einige weiteren Teilgebiete anerkennen wird. Es muß aber der schon jetzt spürbaren Tendenz widerstanden werden, für jedes Organ oder für jeden Funktionskreis der Inneren Medizin eine eigene Teilgebietsbezeichnung in der Weiterbildungsordnung zu verankern, wenn die Voraussetzungen nicht gegeben sind, daß in der ärztlichen Praxis eine Gebietsbeschränkung praktikabel und wirtschaftlich sein wird. Wir hätten anderenfalls mit einer Inflation von Teilgebietsbezeichnungen zu rechnen, durch die die Bevölkerung völlig verwirrt würde und die auf eine Vorspiegelung falscher Tatsachen im Sinne einer letzten Endes unlauteren Werbung hinauslaufen würde. Die in der modernen Wissenschaft und Forschung unverzichtbare gelegentlich extreme Subspezialisierung bedarf keiner Etikettierung durch Facharztbezeichnungen, die ja nur für die Medizin in der Praxis, ja vorwiegend in der freien Praxis zur Orientierung der Bevölkerung geschaffen worden sind. So kann ich mir z.B. denken, daß an einer Forschungsklinik oder einem großen Schwerpunktkrankenhaus durch die Initiative eines einschlägigen Forschers eine spezielle Abteilung für Nebennierenerkrankungen entsteht, der überregional ein grösseres Krankengut zufließt. Diesem Institut stände es durchaus frei, als «Spezialklinik für Nebennierenerkrankungen» zu firmieren und sich ganz auf diese Aufgabe zu beschränken. Die Einführung einer besonderen Facharztbezeichnung «Facharzt für Innere Krankheiten (Nebennierenleiden)» wäre dagegen völlig unnötig und töricht, da für Ärzte, die sich vorwiegend auf die Erkrankungen dieser Organe beschränken, in der Praxis kein Bedürfnis, aber auch keine wirtschaftliche Existenzmöglichkeit besteht.

Besonderen Wert sollte man bei den Weiterbildungsanforderungen des Internisten darauf legen, daß dieser alle wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Methoden seines Faches beherrscht, auch wenn er in seiner späteren praktischen Tätigkeit kompliziertere technische Verrichtungen wie etwa hormonchemische Analysen und besonders komplizierte diagnostische Röntgenmethoden an Laborärzte oder Röntgenologen weitergeben wird. Die deutsche Weiterbildungsordnung sieht deshalb vor, daß ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen in den fachspezifischen Labor- und Röntgenmethoden erworben werden, letztere durch ständige Beschäftigung mit der Fachgebietsröntgenologie während der gesamten sechsjährigen Weiterbildungszeit einschließlich einer einjährigen ganztägigen Weiterbildung am Röntgengerät, wobei — wie bereits erwähnt — während dieses gesonderten Jahres die fachspezifische Durchleuchtungs- und Einstellungstechnik, die Dunkelkammerarbeit und der Strahlenschutz erlernt werden sollen.

In der derzeitigen Diskussion um eine Neuregelung der Weiterbildung zum Facharzt ist auch die Frage aufgeworfen worden, ob die Weiterbildung ausschließlich ganztägig in hauptberuflicher Stellung abgeleistet werden müsse, oder ob es vertretbar sei, sie in bestimmten Fällen unter Verlängerung der Weiterbildungszeit auch in Halbtagsstätigkeit abzuleisten. Grundsätzlich möchten wir an der ganztägigen hauptberuflichen Weiterbildung festhalten, für Ausnahmefälle aber die Möglichkeit zulassen, 50 % der Weiterbildungszeit in Halbtagsstätigkeit bei entsprechender Verdoppelung der zeitlichen Frist abzuleisten, um so etwa Kolleginnen mit Kleinkindern entgegenzukommen.

Durch das zitierte Urteil des Bundesverfassungsgerichtes ist schließlich die bisher geübte strenge Beschränkung auf die öffentliche Führung nur einer Facharztbezeichnung in Frage gestellt und die Möglichkeit eröffnet worden, im Einzelfall bei Nachweis der vorgeschriebenen Weiterbildungszeiten und -inhalten auch zwei verwandte Facharztbezeichnungen, im speziellen Fall die Facharztbezeichnung für Innere Medizin und für Röntgenologie, nebeneinander zu führen. Wir halten diese Entscheidung aus hier nicht näher zu

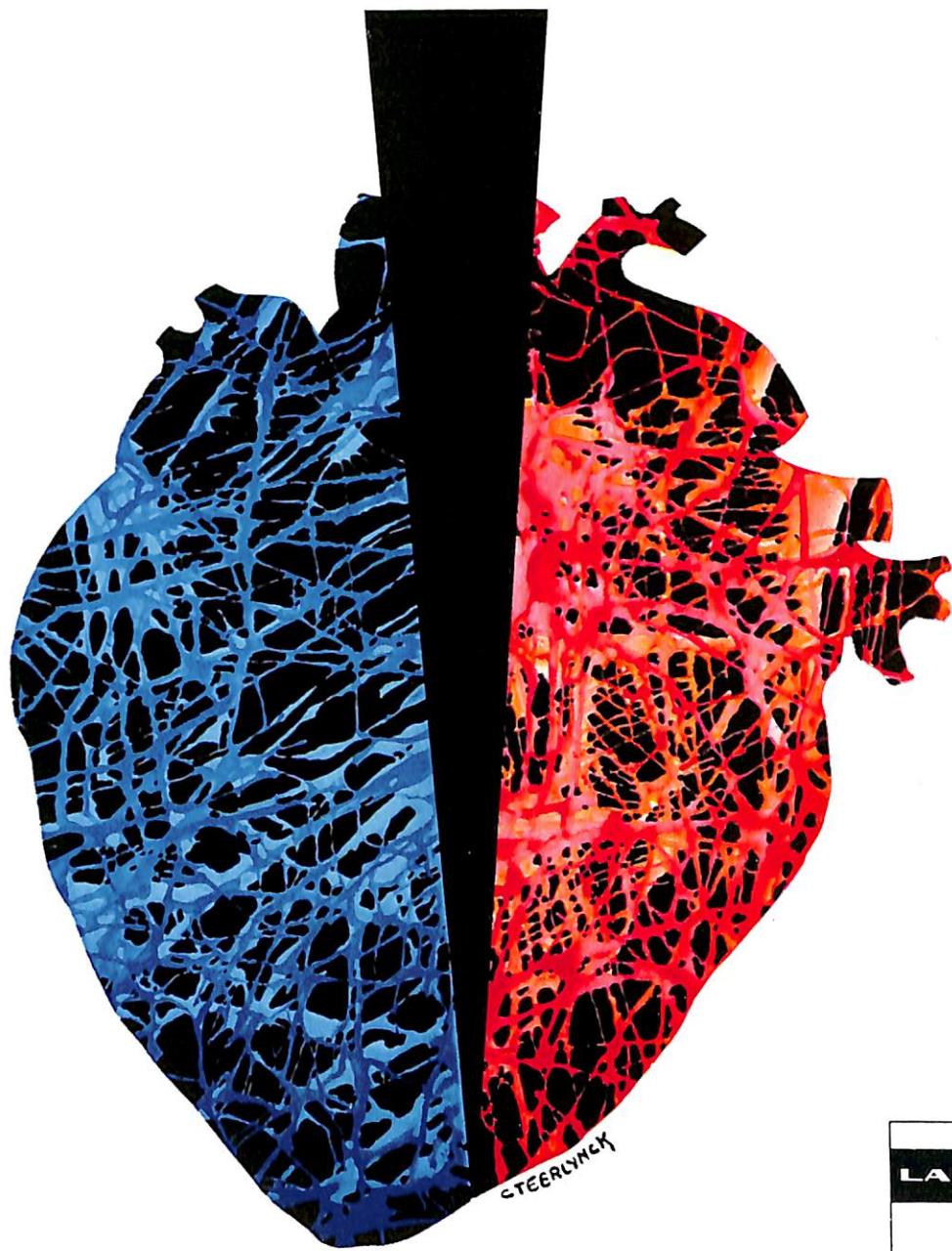
erläuternden Überlegungen heraus zwar für nicht unbedenklich, müssen sie aber für die Zukunft respektieren.

Ich habe — zugegebenermaßen sehr lückenhaft — versucht, Ihnen darzulegen, wie wir deutschen Internisten uns Dauer und Inhalt der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin für die kommenden Jahre vorstellen. Diese Weiterbildung war bisher für uns wenig problematisch, da es uns vergönnt war ihre Ordnung in eigener berufständiger Verantwortung zu entwickeln und ständig zu verbessern, um sie so den jeweiligen Bedürfnissen der medizinischen Entwicklung flexibel anzupassen. Der Urteilsspruch des Bundesverfassungsgerichtes zwingt aber nun die Länderregierungen zur Dekretierung «statusbildender Normen» auf diesem Gebiet, womit die Gefahr der Verzerrung sachlicher Diskussion ausgesprochener Fachfragen durch Einflußnahme sachfremder politischer Ideologien nicht ausgeschlossen werden kann. Die bisherigen Gespräche und Vorverhandlungen aller nunmehr Beteiligten haben aber den Wunsch zu einer sachlichen, fairen Behandlung der Probleme erkennen lassen. Ich hoffe mit allen deutschen Fachärzten, daß auch in Zukunft die ärztliche Selbstverwaltung entscheidenden Einfluß auf die Kodifizierung der Weiterbildungsordnung und damit auf das Berufsbild des deutschen Internisten behält. Das liegt im Interesse unserer Kranken.

62 Wiesbaden
Biederbergstrasse 98

cordarone

Cœur à l'ouvrage...





QUI VOIT SES VEINES VOIT SES PEINES...

fragivix labaz



Microlax[®]

Micro-lavement

COMPOSITION

Le Microlax contient des alkylsulfoacétates titrant 70 % de laurylsulfoacétate de sodium.

Le Microlax est présenté sous forme d'une gelée dans un tube de 5 ml.

INDICATIONS

Par son efficacité constante, son innocuité et son action rapide, le Microlax est indiqué dans toutes les formes de constipation terminale aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et le vieillard :

- Constipations terminales d'origines diverses.
- Préparation opératoire : gynécologie, chirurgie anale, etc.
- Préparation pour l'anuscopie ou la rectoscopie.
- Constipation habituelle ou transitoire chez l'enfant.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Lubrifier l'extrémité de la canule par une goutte de la solution contenue dans le tube. Introduire la totalité d'un tube dans le rectum après y avoir fait pénétrer entièrement la canule (chez l'enfant de moins de 3 ans, la canule ne sera introduite qu'à moitié).

L'effet se manifeste en général après 5 à 20 minutes.

En cas de fécalome, il peut être utile d'introduire le contenu de 2 tubes.

TOLÉRANCE

Le Microlax est parfaitement toléré. On évitera toutefois son emploi chez les malades en poussée hémorroïdaire aiguë ou atteints de rectocolite hémorragique.

PRÉSENTATIONS

Boîtes de 3 et de 6 tubes.

Conditionnement clinique : boîte de 50 tubes.

LABAZ S.A. Avenue De Béjar, 1 — 1120 Bruxelles

Maxi-B "5000"

Association vitaminique injectable à effet antalgique

COMPOSITION

Les principes actifs du Maxi-B "5000" sont :

Cocarboxylase ou ester pyrophosphorique de thiamine	40 mg
Codécarboxylase ou ester phosphorique de pyridoxal	40 mg
Hydroxocobalamine ou vitamine B _{12a}	5000 µg

pour une ampoule lyophilisée à dissoudre au moment de l'emploi en y ajoutant une ampoule de solvant.

INDICATIONS

Toutes algies nerveuses ou rhumatismales, justifiables d'un traitement par les vitamines B₁, B₆ et B₁₂.

CONTRE-INDICATION

L'administration de Maxi-B "5000" est contre-indiquée chez des malades présentant une intolérance à la vitamine B₁.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Dissoudre extemporanément le lyophilisat dans son ampoule en y ajoutant les 2 ml de solvant. Injecter le soluté obtenu par voie intramusculaire profonde. Le traitement comporte, en moyenne, une injection tous les jours ou tous les deux jours.

PRÉSENTATION

Boîte de 4 ampoules de poudre lyophilisée et 4 ampoules de solvant.

LABAZ S.A. Avenue De Béjar, 1 — 1120 Bruxelles

Remarques sur la médecine interne d'ensemble

J.G.L. Dagnelie * (Bruxelles)

Je remercie le Professeur Cl. Laroche de me donner la parole. Le sujet en question a déjà été judicieusement traité à la Conférence de Londres par le Prof. J. Stahl et par le Prof. G. Biörck et à la présente Conférence de Bad Godesberg par le Prof. M. Koster et le Prof. M. Dorner. J'ajouterai donc seulement quelques remarques que je crois importantes.

Nous croyons qu'il faut maintenir à un service de médecine interne un caractère d'unité, sous l'égide d'un guide: ce tant pour l'enseignement que pour les malades. Il faut — et le Prof. G. Biörck et le Prof. M. Koster l'ont déjà dit — une unité de coordination et une unité de décision.

Pour l'enseignement, le caractère unitaire de la médecine interne — la médecine interne d'ensemble — est indispensable pour l'éducation des étudiants, pour la préparation des généralistes et pour la tutelle des aspirants-internistes (internistes en formation).

Pour les malades, il faut une médecine interne d'ensemble (un chef de service et quelques collaborateurs de médecine interne d'ensemble) pour la responsabilité des cas, des problèmes globaux des malades. Cela ne diminuera pas la valeur de l'action importante d'internistes spécialisés («deelspecialisten» des Hollandais), qui seront d'indispensables consultants et d'indispensables participants à la thérapeutique.

Il a été plusieurs fois question, et des essais ont été faits, de «direction collégiale» d'un service de médecine interne par des spécialistes de différentes branches. Ce serait une faiblesse: la direction unique est utile en médecine, comme dans la recherche scientifique. La plupart d'entre vous sont amateurs de musique: que diriez-vous d'une direction collégiale d'une symphonie de Beethoven? Vous préfériez un valable chef d'orchestre; pourtant l'orchestre lui-même comporte bien des solistes de grand talent.

D'ailleurs, les expériences de «direction collégiale» sont trop récentes pour avoir fait leurs preuves. Une telle direction ne fonctionnera peut-être pas trop mal aussitôt sa création, à la fin du mandat d'un chef unique de médecine interne d'ensemble; à cette étape, les participants viennent d'être «moulés», ils ont reçu une formation de médecine interne d'ensemble, ils sont habitués à un travail coordonné, ils sont déjà accoutumés les uns aux autres, le service a l'élan de l'ancienne direction unique. Mais, au bout d'un certain temps, lors du renouvellement progressif du staff, qu'adviendra-t-il? Les risques de désarroi, de discordances, d'inégalités de valeur, d'hyperspecialisation (les enseignants eux-mêmes étant spécialisés) et de dissociation seront grands.

Dans les pays où, comme aux Pays-Bas notamment, chacun doit choisir entre être «interniste» (sans autre appellation) ou être «deelspecialist» (par ex.: cardiologue), la médecine interne se porte bien, est saine; chacun a sa place bien désignée.

Dans les divers postes d'observation où je me suis trouvé (aspirant-interniste, interne au cabinet de ville, chef de service de médecine interne à l'hôpital, président d'une

* F.R.C.P., Chef de service (hon.) de médecine interne des Hôpitaux, Secrétaire de l'A.E.M.I.E.

commission d'agrération des internistes au Ministère de la Santé, travail dans nos organisations européennes), les appellations mitigées (par ex.: «médecine interne-cardiologie») m'ont paru défavorables. Un «interniste-cardiologue» est encore marqué, au début de sa carrière, par la «médecine interne d'ensemble». Mais, par la force des choses, en pratiquant, il deviendra quasi certainement seulement un «cardiologue» et il ne sera plus à même de guider un stage de médecine interne d'ensemble. Le système néerlandais de la limitation exacte des appellations (internistes ou spécialistes) est bien plus clair, plus solide.

Pour organiser les relations entre les «internistes d'ensemble» et les «deelspecialisten» dans un service de médecine interne, les solutions peuvent être relativement variables (et le Prof. M. Dorner vous en a parlé); il ne faut pas imposer de schémas absolus et variables partout. Nous devons nous attacher à des principes généraux communs, dont l'essentiel est l'unité de la médecine interne.

Le principal reste la fonction d'intégration de la médecine interne d'ensemble. Mais, il n'est pas facile de devenir un interniste d'ensemble; c'est une très lourde charge (G. Biörk/Conférence de Londres), qu'il faut que certains aient encore le courage d'accepter. Il est encore bien plus difficile de «rester» un interniste d'ensemble au cours de sa carrière: là est le noeud du problème ! Des dispositions doivent être prises pour permettre à l'«interniste d'ensemble» de continuer l'activité qu'il a choisie et, surtout, de tenir à jour ses connaissances: là est le grand labeur !

rue des Eburons 75
1040 Bruxelles

Clôture de la Conférence

J. Stahl * (Strasbourg)

Monsieur le Président,
Mes chers Collègues,
Mesdames, Messieurs,

Au terme de cette 2^e Conférence organisée à Bad Godesberg, sous les auspices de l'A.E.M.I..E, l'agréable devoir m'incombe de formuler quelques conclusions.

Je voudrais d'entrée me faire l'interprète de tous les participants en adressant les plus vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué avec tant d'efficacité à la réussite de cette Conférence, qui s'est déroulée dans le cadre le plus agréable et le plus accueillant. Cette réussite est certaine: 24 pays étaient représentés à notre rencontre, un nombre croissant de jeunes confrères est venu se joindre à nous, les discussions et les contacts ont été favorisés par l'atmosphère détendue et amicale qui a régné tout au long de ces journées.

Sir John,

Vos éminentes qualités de Président ont fait l'admiration de tous les Congressistes. Je voudrais vous assurer de notre profonde et respectueuse gratitude et vous remercier tout particulièrement d'avoir accepté avec tant de gentillesse la présidence de ce Congrès, au lendemain de la disparition brutale de celui qui devait présider ces assises, le regretté Lord Max Rosenheim. En sa personne nous avons perdu un ami inoubliable, qui fut dès la première heure un promoteur convaincu et enthousiaste de notre Association.

Il me tient à cœur d'évoquer ici la mémoire de deux autres éminents Internistes qui nous ont quittés pour toujours :

le Docteur Herbert Ludwig de Bâle, Secrétaire général de l'I.S.I.M., 2^e Vice-Président et co-fondateur de notre Association, qui était pour nous un ami dévoué et sûr ;

* F.R.C.P., H.F.A.C.P., Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Strasbourg

le Professeur René Moreau de Paris, Membre d'honneur de notre Association, qui n'a cessé de nous encourager et dont nous ne saurions oublier l'action toujours si efficace en faveur de la Médecine Interne.

Nous conserverons fidèlement la mémoire de ces grands disparus.

Je ne dirai jamais assez toute la reconnaissance que nous devons au Docteur Victor Harth et au Docteur Jacques Dagnelie qui, assistés du Professeur Marc Dorner et avec l'aimable aide de Madame le Docteur Harth et de Madame Jacques Dagnelie, ont si magistralement organisé cette réunion. Par leurs efforts conjugués et leur dévouement à notre cause, ils ont réussi à surmonter les difficultés inhérentes à la mission dont ils avaient bien voulu se charger. Toutes les agréables manifestations auxquelles nous avons été conviés, ont contribué à resserrer davantage les liens entre nous et à forger de nouvelles amitiés.

Les problèmes linguistiques ont été parfaitement maîtrisés, grâce à Mesdames les traductrices et Messieurs les traducteurs qui se sont acquittés à la perfection de leur lourde tâche. Je tiens à leur dire nos vifs remerciements.

La partie scientifique de notre Congrès, véritable trilogie admirablement bien orchestrée, nous a révélé à quel point d'année en année, la Médecine Interne est appelée à élargir ses bases et ses horizons.

Au cours de la première journée, placé sous la présidence de Madame le Professeur Nanna Svartz de Stockholm et celle du Professeur A. Govaerts de Bruxelles, qui a bien voulu accepter de remplacer le Professeur F. Scheiffarth d'Erlangen, empêché au dernier moment de venir à Bad Godesberg, nous fut donnée une vue d'ensemble sur les problèmes immunologiques qui, de plus en plus, s'intègrent dans tous les domaines de la Médecine Interne. MM. les rapporteurs se sont constamment efforcés de se mettre à la portée de leur auditoire. Le remarquable exposé historique du Professeur A. Govaerts a été une initiation hautement didactique aux problèmes immunologiques en pleine évolution et parfois encore ésotériques pour beaucoup d'entre nous. Les discussions qui ont suivi les excellents rapports ont bien fait ressortir l'intérêt et l'importance des problèmes posés.

La deuxième journée placée sous la Direction de son Excellence le Docteur L. Stuyt, Ministre de la Santé des Pays-Bas, et du Professeur M. Sangiorgi de Rome, fut consacrée à un Thème de grande actualité: celui des soins intensifs et urgents en Médecine Interne et de leur organisation, aussi bien dans les communautés que dans les Centres Hospitaliers. La Médecine Interne est ainsi appelée à approfondir avec des moyens techniques de plus en plus perfectionnés un domaine qui en fait a toujours été le sien, celui de la compréhension des mécanismes de la réversibilité des causes fonctionnelles et métaboliques de la mort.

Les excellents exposés consacrés aux applications des soins intensifs dans divers secteurs de la Médecine Interne, ont suscité parmi les auditeurs le plus vif intérêt.

Au programme de la dernière matinée, présidée avec l'autorité que nous lui connaissons par le Professeur Claude Laroche de Paris, figurait l'étude des cadres et des structures nécessaires à l'organisation et à l'enseignement de la Médecine Interne, face au morcellement qui ne cesse de menacer notre discipline. Il s'agit là d'un grave problème qui concerne à la fois la formation des Internistes, l'enseignement des étudiants et le recyclage des médecins de Médecine générale.

Alors que les Professeurs M. Koster et M. Frenkel nous ont fait part de l'expérience néerlandaise dans ce domaine, le Professeur M. Broglie de Wiesbaden, a de façon approfondie analysé la formation continue de l'Interniste en Allemagne.

Le Professeur M. Dorner et le Docteur J. Dagnelie, de leur côté, ont en termes élevés cerné le problème et préconisé «le regroupement fonctionnel et décloisonné des services de Médecine en un grand département de Médecine Interne d'Ensemble». Ils voient dans une telle proposition, une adaptation des anciennes cliniques médicales aux besoins de la Médecine actuelle et le moyen de préserver la cohérence de la Médecine Interne d'Ensemble, comme d'en assurer l'enseignement dans les conditions les plus favorables.

Après ce rapide survol des activités de ces journées, je pense pouvoir dire que nous partons de Bad Godesberg enrichis de points de vue nouveaux grâce aux exposés des éminents rapporteurs, que je tiens à remercier chaleureusement de leurs contributions.

Puisse l'A.E.M.I.E., formation européenne élargie, issue de la Section monospécialisée de Médecine Interne de l'U.E.M.S., rester fidèle à la mission qu'elle s'est fixée il y a quatre ans : préserver et promouvoir la Médecine Interne d'Ensemble en subordonnant constamment ses orientations aux besoins des malades, aux exigences de l'enseignement et de la recherche.

Mesdames, Messieurs, permettez-moi de clore cette 2^e Réunion de l'A.E.M.I.E. en vous souhaitant un heureux retour dans vos pays respectifs et en vous disant au revoir dans deux ans.

6, avenue de l'Europe
67 Strasbourg

Association Européenne de Médecine Interne d'Ensemble

Europäische Gesellschaft der gesamten Inneren Medizin
European Association of Internal Medicine
Associazione europea di Medicina interna
75, rue des Eburons — 1040 Bruxelles

Membres fondateurs: Dr. J. Dagnelie (Bruxelles)
Dr. V. Harth (Bamberg)
Pr. H. Ludwig † (Basel)
Sir John Richardson (London)
Pr. M. Sangiorgi (Roma)
Dr. R. Schaus (Luxembourg)
Pr. J. Stahl (Strasbourg)
Dr. L. Stuyt (Den Haag)
Pr. N. Svartz (Stockholm)

Conseil d'Administration Président : Pr. G. Biörck (Stockholm)
1^{er} Vice-Président : Dr. V. Harth (Bamberg)
2^e Vice-Président : Pr. M. Dorner (Strasbourg)
Trésorier : Dr. P. Emerson (London)
Secrétaire : Dr. J. Dagnelie (Bruxelles)
Membres : Dr. J. Roos (Den Haag)
Pr. M. Sangiorgi (Roma)
Dr. R. Schaus (Luxembourg)
Pr. O. Wegelius (Helsinki)
Secrétaire-adjoint : Dr. J. Robert (Bruxelles)

La troisième Conférence Européenne de Médecine Interne

organisée par l'A.E.M.I.E.

aura lieu à La Haye, Pays-Bas

les 1^{er}, 2 et 3 mai 1975

Lanitop®

β-Methyl-Digoxin



**Resorption nahezu vollständig
Abklingquote 22%
Wirkungseintritt per os 5-20 Min.
i.v. 1-4 Min.**

Bemerkenswert gute Magen-Darm-Verträglichkeit

Indikationen:

Alle Formen und Grade der Herzinsuffizienz

Lanitop per os zur Früh- und Dauerbehandlung

bei manifester Herzinsuffizienz aller Schweregrade

bei latenter Herzinsuffizienz (behandlungsbedürftiges Altersherz, Belastungsinsuffizienz)
„Lanitop probatorisch“

Lanitop i.v. für die Glykosid-Therapie des akuten kardialen Notfalls

Dosierung:

Auf Grund der breiten Prüfung in Klinik und Praxis werden folgende Dosierungen empfohlen:

Sättigungsbehandlung:

täglich 2 x 2 Tabletten Lanitop oder
2 x 15 Tropfen Lanitop oder
2 x 1 Ampulle Lanitop intravenös
je nach Glykosidbedarf über 3-5 Tage.

Die gleiche Dosierung mit anschließender Erhaltungsdosis von 2-3 x 1 Tablette Lanitop über 14-21 Tage empfiehlt sich auch als „Lanitop probatorisch“ zur Erkennung der latenten Herzinsuffizienz ex juvantibus in der Praxis.

Dauertherapie:

täglich 2-3 x 1 Tablette Lanitop oder
2-3 x 7 Tropfen Lanitop
je nach Glykosidbedarf.

Falls keine akute Herzinsuffizienz besteht, kann im Gegensatz zu der empfohlenen Sättigungsbehandlung sofort mit der Dauertherapie begonnen werden, denn bei Lanitop wird der Minimalwirkspiegel bereits am 2. Tag überschritten; am 10. Tag sind mehr als 90 % des Vollwirkspiegels erreicht.

Die Prüfung ergab, daß in der Praxis mehr als die Hälfte aller Patienten mit täglich 2 x 1 Tablette Lanitop auskommt.



Noch mehr Sicherheit
für das insuffiziente Herz

Kontraindikationen:

Alle Herzglykoside sind bei Digitalisintoxikation, Hypercalcämie und vor einer Kardiodesversion kontraindiziert. Außerdem kann eine Glykosid-Therapie bei manifestem Kaliummangel, Störungen des atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung und pathologischer Bradykardie – je nach Schweregrad – kontraindiziert sein oder zusätzliche therapeutische Maßnahmen erfordern. Bei jeder Glykosid-Therapie ist von parenteralen Calciumgaben – insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung – abzuraten.

Hinweise:

Wie bei jeder Digitalis-Therapie können besonders bei Patienten mit Glykosid-Überempfindlichkeit bzw. Störungen des Elektrolythaushaltes Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Rhythmusstörungen und entopische Erscheinungen auftreten. Bei Niereninsuffizienz muß mit einem erniedrigten Glykosid-Bedarf gerechnet werden. Da mit tierexperimentellen Methoden nicht zu ermitteln ist, ob ein Medikament beim Menschen teratogen wirkt, wird darauf hingewiesen, daß auch die Verordnung

von Lanitop in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft kritisch abgewogen werden muß.

Zusammensetzung:

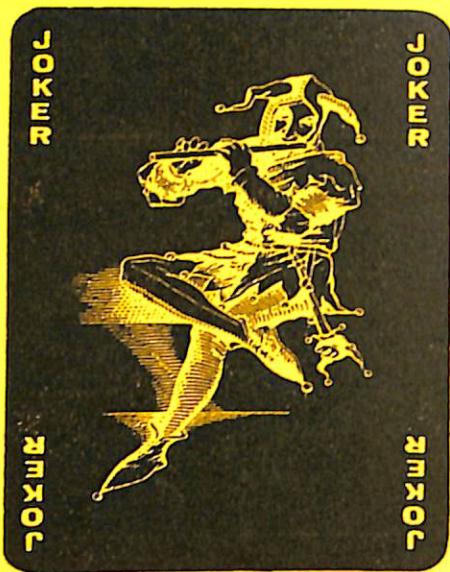
Lanitop® (β-Methyl-Digoxin)
1 Tablette enthält 0,1 mg
1 ml Liquidum (= 45 Tropfen) enthält 0,6 mg
15 Tropfen = 2 Tabletten
1 Ampulle zu 2 ml enthält 0,2 mg

Für Ihre Verordnung:
Lanitop
OP mit 50 Tabl.
OP mit 100 Tabl.
AP mit 500 Tabl.

Lanitop Liquidum
OP mit 10 ml Liquid.
OP mit 20 ml Liquid.
AP mit 100 ml Liquid.

Lanitop Ampullen
OP mit 5 Ampullen
AP mit 25 und 100 Ampullen

Weitere Informationen enthält der wissenschaftliche Prospekt.



... jouer la carte
de la

SÉCURITÉ

SANALEPSI

LE SÉDATIF SANS EFFETS SECONDAIRES

PROPHAC Luxembourg - Tél. 48 24 82



