

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

Nº 2

1994



BIO MAGNESIN®

Die Magnesiumtherapie bei erhöhtem Bedarf:
z.B. im Berufsstress



Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Magnesium hydrogenphosphoricum 265,0 mg, Magnesium citricum 66,0 mg, Acidum citricum 0,8 mg. **Anwendungsgebiete:** Bei allen Folgen eines Magnesium-Mangels, z.B. Gleichgewichtsstörungen (Schwindelgefühl), angstliche Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit, Krampfneigung der willkürlichen Muskulatur, Kopfschmerz, „Einschlafen“ der Gelenke, neuralgische Beschwerden. Biomagnesin wirkt ferner dampfend bei gewissen Formen der beschleunigten und unregelmäßigen Herzschlagfolge und vorbeugend bei Neigung zu Nierensteinbildung (Oxalatsteine). Bei Thrombose-Gefahr und zur Thrombo-Embolie-Prophylaxe. **Darreichungsform und Packungsgröße:** O.P. mit 100 Tabletten (frei verkäuflich)

Vertretung für Luxemburg: Integral S.A.

Madaus AG D-5000 Köln 91



BULLETIN

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

Fondé en 1864

Nº 2
1994

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:	Prof. H. Metz
Vice-président:	G. Theves
Secrétaire général:	Dr M. Schroeder
Membres:	M. Bruck, N. Calteux, D. Hansen-Koenig, G. Kayser, R. Stein, R. Wennig; R. Blum, R. Kraus (cooptés).

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration:	Dr M. Schroeder, secrétaire général, 72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 – Fax (352) 33 96 08
Publicité:	M. M. Bruck, 4, rue Barblé L-1210 Luxembourg, Tél. 44 11 - 20 24
Rédaction:	Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef Centre Hospitalier de Luxembourg 4, rue Barblé, Luxembourg Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint Ministère de la Santé, 57, bd de la Pétrusse, Luxembourg

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. **Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste**

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.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, English. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board

Copyright 1994 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

– Neutropénie sévère au décours d'une mononucléose infectieuse.	C.DUHEM et al.	5
– Production and characterization of monoclonal antibodies directed against high and low molecular weight kininogens.	F. HENTGES et al.	9
– Le syndrome de Joubert.	M. DE JONGHE et al. ...	19
– Indications et limites de l'hystérectomie vaginale.	P.KAYSER	25
– Coexistence de deux populations distinctes de granulocytes neutrophiles, l'une totalement, l'autre partiellement déficiente en myéloperoxidase.	D. KUTTER et al.	31
– Frequencies of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of Chernobyl emergency accident workers.	A.I. SVIRNOVSKI et al. .	35
Mises à jour :		
– Les maladies à prions	F. JACOB	41
Vignette historique:		
– Medizin, Effizienz und Okonomie im griechischen Denken der klassischen Zeit.	C.W.MULLER	45
Société des Sciences Médicales :		
– Relevé des réunions scientifiques organisées au cours de l'année 1993.	53

Nomenclature des Laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
Heumann
Integral S.A.
Madaus
Inpharzam
Pfizer S.A.
Prophac S.A.
Boehringer/Mannheim,
Schwarz Pharma
Smith Kline Beecham

Neutropénie sévère au décours d'une mononucléose infectieuse

C. DUHEM, F. RIES,
M. DICATO

Hématologie-Cancérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Virus Epstein-Barr

INTRODUCTION

La mononucléose infectieuse (MNI) est une maladie virale fréquente et d'évolution généralement bénigne. Les neutropénies modérées (1 000 à 1 800 polynucléaires par mm³) sont d'observation courante dans les semaines faisant suite à la maladie (30 à 70% selon les séries)¹. La neutropénie sévère (moins de 500 polynucléaires par mm³) et l'agranulocytose sont quant à elles des complications très rares et parfois fatales de la maladie.

Nous rapportons le cas d'une jeune fille présentant une neutropénie sévère, 5 à 6 semaines après la déclaration d'une MNI, et dont l'évolution a été spontanément favorable en une dizaine de jours.

Une revue de la littérature sur ce sujet est reprise et l'étiopathogénie de cette complication discutée.

OBSERVATION

Une jeune fille de 15 ans est adressée dans un contexte de neutropénie sévère (250 polynucléaires par mm³) mais asymptomatique, constatée suite à une mononucléose. La maladie s'était en effet déclarée 5 semaines auparavant sous forme d'un tableau clinique assez typique (température prolongée, asthénie majeure, angine rouge et polyadénopathies). Lors de la déclaration de la maladie, seul un fébrifuge non pyrazolé (Paracétamol) avait été prescrit. Le diagnostic de MNI avait été confirmé par une sérologie positive trois semaines après le début des symptômes (test de Paul-Bunnell-Davidson positif, présence d'IgM et d'IgG fortement positives contre l'antigène de capsid viral ou VCA). L'examen hématologique réalisé le même jour ne montrait pas de neutropénie mais une prédominance lymphocytaire de la formule, alors que le frottis sanguin évoquait bien un syndrome mononucléosique par la présence de grands lymphocytes activés.

Le tableau 1 reprend le détail des numérasions ultérieures attestant de l'apparition et de la persistance d'une neutropénie sévère (inférieure à 500 neutrophiles par mm³) pendant près de deux semaines. Cependant, aucune complication infectieuse grave ne s'est développée durant cette période; l'amélioration de la formule sanguine s'est produite sans intervention particulière, telle qu'une administration de facteurs de croissance hématopoïétiques. En terme de marqueurs lymphocytaires, on constatait durant la période de neutropénie un excès de cellules CD4 positives en rapport avec l'activation virale de lymphocytes T. Aucune dégradation des tests hépatiques ni des autres paramètres hématologiques ne fut observée.

Vu la chronologie de l'apparition de la neutropénie, l'indication d'un médullogramme n'a pas été retenue mais l'aurait été formellement en cas de persistance de l'agranulocytose et/ou d'atteinte des autres lignées hématopoïétiques.

DISCUSSION

La MNI peut être associée à une série de complications telles que des atteintes hépatiques parfois sévères, rupture splénique, diverses atteintes neurologiques ou pulmonaires. Parmi les complications hématologiques, on retient essentiellement l'anémie hémolytique auto-immunitaire, le purpura thrombopénique et exceptionnellement, l'aplasie médullaire¹⁻². L'agranulocytose aiguë est d'observation très rare au point qu'un lien étiologique entre les deux affections a parfois été mis en doute. Une revue de la littérature des trente dernières années permet de ne recenser que 24 cas de neutropénie sévère antérieurs au nôtre, attribués à une MNI survenue dans les semaines précédentes et prouvées sérologiquement³⁻¹¹. Toutes ces observations ont été rapportées chez des enfants, des adolescents ou de jeunes adultes de moins de 30 ans chez lesquels la maladie est certes plus fréquente mais de décours réputé plus bénin que chez le sujet d'âge plus avancé. La revue des cas décrits permet de dégager plusieurs caractéristiques de cette complication: l'agranulocytose survient 2 à 6 semaines après le début de la MNI et la durée en est généralement de moins d'une semaine. Toutefois, parmi les cas décrits, il y avait 3 décès (12%), tous survenus dans un tableau d'infection bactérienne fulminante^{6, 7, 11}. Enfin, quand un médullogramme a été réalisé, soit dans 18 des 25 cas, on observait la plupart du temps (dans 14 cas sur 18, soit 77%), une hyperplasie myéloïde et un arrêt de maturation dans les lignées myéloïdes au

stade promyélocyte ou myélocyte avec une pauvreté en cellules matures.

Les mécanismes sous-jacents des cas d'agranulocytose suite à une MNI sont encore spéculatifs. On peut toutefois supposer que l'origine en est centrale, bien que l'observation d'anticorps anti-neutrophiles ou leuco-agglutinines ait été rapportée dans de nombreux cas de MNI, estimés à 22% par Carter¹² et 8 des cas d'agranulocytose rapportés. Selon Sholley, il semble cependant que leur simple présence ne soit pas suffisante pour expliquer une neutropénie profonde d'origine auto-immunitaire¹³. Le mécanisme principal semble bien relever d'un phénomène central, en l'occurrence d'une inhibition de la prolifération et/ou de la différenciation des cellules de la lignée myéloïde, comme en attestent les conclusions de la plupart des médullogrammes qui ont été réalisés. Ceci ne semble pas être le fait d'une activité inhibitrice du sang circulant, comme l'a montré SUMIMOTO en testant l'effet du sérum d'une jeune patiente sur l'induction de CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte and Macrophage) provenant de cellules médullaires normales¹¹. Le développement de CFU-GM ne s'en trouvait pas modifié, comparé à l'apport d'un sérum témoin. L'hypothèse la plus probable reste donc celle d'une action myélo-toxique directe ou indirecte de l'EBV lui-même. On peut invoquer une interférence avec des circuits locaux, intra-médullaires, de peptides régulateurs du développement, tels que certaines interleukines, le GM-CSF ou le Tumor Necrosis Factor. L'arrêt maturatif transitoire du développement myéloïde peut être également le fait d'un dérèglement passager de l'immunité cellulaire, lié à un dysfonctionnement intrinsèque des lymphocytes T, activés, par le virus. Ceci pourrait être responsable d'une auto-immunité dirigée spécifiquement contre les progéniteurs myéloïdes immatures. Enfin, l'hypothèse d'une prédisposition constitutionnelle à la myélototoxicité de l'EBV est avancée par ERIKSSON sur base de l'observation de cas d'agranulocytose suite à un MNI chez deux soeurs de 3 et 5 ans à deux semaines d'intervalle⁵.

La mise au point complémentaire de l'affection doit rester simple pourvu que l'on dispose d'une histoire clinique et d'une sérologie plaidant en faveur d'une MNI, précédant de quelques semaines une neutropénie non expliquable par ailleurs. L'indication d'un médullogramme doit être retenue lorsque la sévérité et surtout la durée de l'agranulocytose ou la détection de cellules suspectes sur le frottis sanguin font redouter un processus infiltratif au niveau médullaire. Le dosage des leucoagglutinines n'est que d'un intérêt très limité d'autant

que sa signification en cas de positivité semble douteuse.

Dans le cadre du traitement, une corticothérapie de courte durée est préconisée par certains auteurs dans l'idée d'une réaction immunitaire aberrante à l'origine de la réaction. La restauration d'un nombre normal de neutrophiles endéans les 4-5 jours correspond probablement à l'évolution spontanée de l'affection. Pendant la période de neutropénie profonde, on peut recommander une décontamination digestive par antibiotiques peu résorbables afin de limiter le risque de complications septiques. A ce jour, les facteurs de croissance myéloïdes (G-ou GM-CSF) n'ont pas été administrés dans le contexte d'agranulocytose post-MNI et l'on peut probablement se permettre de temporiser, vu le caractère spontanément et rapidement résolutif de la neutropénie. Les facteurs de croissance s'avèreraient par contre parfaitement indiqués en cas de sepsis durant la période d'agranulocytose.

On ne dispose pas encore d'antiviraux vraiment efficaces contre l'EBV qui, du reste, au moment de l'agranulocytose seraient d'intérêt limité.

CONCLUSION

On peut observer au décours d'une MNI plusieurs complications hématologiques transitoires et réversibles mais pas forcément bénignes. Au rang de celles-ci, les neutropénies sévères sont d'observation très rare mais parfois fatale.

La MNI mérite toutefois d'être retenue comme étiologie des agranulocytoses de l'enfant et de l'adulte jeune ne présentant pas d'autres causes évidentes par ailleurs (en particulier médicamenteuse).

L'EBV est un virus à la biologie complexe et encore mal comprise, qui semble également impliqué dans le développement de maladies s'éloignant de la MNI telles que le syndrome de fatigue chronique et certains lymphomes. La purification de nouvelles protéines virales ainsi que l'analyse au niveau génique du cycle et de l'activité du virus devraient permettre à l'avenir de comprendre (et de traiter peut-être) certaines complications sévères de la MNI ainsi que d'autres affections liées à l'EBV.

TABLEAU 1: NUMÉRATIONS RÉALISÉES APRÈS DÉCLARATION DES SYMPTOMES DE MNI (MI-AOUT)

	1.9.93	24.9.	1.10.	7.10.	8.10.	9.10.	14.10.	18.10.	25.10.	3.11.
Globules blancs (10 ³ /ml)	8.800	4.200	4.400	4.400	3.400	3.300	3.800	5.400	4.600	6.100
% neutrophiles (10 ³ /ml)	34% (2992)	6% (252)	14% (616)	9% (396)	22% (750)	20% (660)	17% (640)	40% (2210)	38% (1720)	66% (4360)
% lymphocytes (10 ³ /ml)	61% (5368)	79% (3318)	63% (2772)	70% (3080)	53% (1802)	54% (1782)	56% (2128)	42% (2268)	42% (1932)	19% (1254)
hémoglobine (g/dl)	14.7	13.9	14.3	14.5	14.0	13.0	13.3	12.5	13.5	14.1
hématocrite (%)	42	40	41	42	42	39	40	39	42	42
plaquettes (10 ³ /ml)	134	194	184	200	173	171	227	263	206	166

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ SUMAYA C.V., ENCH Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics*, 1985; 75 : 1003-10.
- ² LAZARUS K.H., BAEHNER R.L. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics*, 1981; 67: 907-10.
- ³ PENMAN H. Infectious mononucleosis. *Br. Med. J.*, 1973, 2 (865): 547.
- ⁴ FISCHER B.D. Neutropenia in infectious mononucleosis. *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288 (12): 633.
- ⁵ HABIB M.A., BABKA J.C., BURNINGHAM R.A. Profound granulocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Am. J. Med. Sci.*, 1973, 265 (4): 339-46.
- ⁶ DORMAN J.M., GLICK T.H., SHANNON D.C., GALDABINI J., WALKER W.A. Complications of infectious mononucleosis. *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128 (2): 239-43.
- ⁷ NEEL E.V. Infectious mononucleosis; death due to agranulocytosis and pneumonia. *JAMA*, 1976, 236 (13): 1493-4.
- ⁸ DORMAN J.M. Infectious mononucleosis. *Ann. J. Dis. Child.* 1978, 132 (10): 1044-45.
- ⁹ ERIKSSON K.F., HOLMBERG L., BERGSTRAND C.G. Infectious mononucleosis and agranulocytosis. *Scan. J. Inf. Dis.*, 1979, 11: 307-9.
- ¹⁰ GOUT J.P., SEIGNEURIN J.M., TACKER D., BATELLIER H., BENSA J.C., BOST M. Agranulocytose au cours d'une mononucléose infectieuse; mise en évidence de leucoagglutinines. *ARCH. Fr. Pediatr.*, 1980, 37: 47-49
- ¹¹ SUMIMOTO S., KASAJI M.A., HAMAMOTO T., MIYAMOMAE T., IWAI Y., MAYUMI M., MIKAWA H. Agranulocytosis following infectious mononucleosis. *Eur. J. Pediatr.*, 1990, 149: 691-694.
- ¹² CARTER R.L. Antibody formation in infectious mononucleosis other than 195 antibodies and false-positive serology. *Br. J. Haemat.* 1966, 12: 268-272
- ¹³ SHOOLEY R.T., DENSEN P., HARMIB D., FELSENSTEIN D., HIRSCH HENLE W., WEITZMAN S. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis. *Am. J. Med.*, 1984, 76: 85-90.

Production and characterization of monoclonal antibodies directed against high and low molecular weight kininogens

F. HENTGES*,
M. KOHNEN*,
F. GRIGIONI*,
P. REICHERT#,
R. HUMBEL*
AND F. SCHNEIDER#

* Centre Hospitalier de Luxembourg,
Laboratoire National de Santé
Luxembourg

This publication is part of the research project financed by grant [88-03] of the CRP-Santé, Luxembourg.

Abbreviations

HMWK = High molecular weight kininogen, LMWK = Low molecular kininogen, K = Kallikrein, Mab = monoclonal antibody, FCS = fetal calf serum, ELISA = enzyme linked immunosorbent assay

SUMMARY

HMWK and LMWK were purified from human plasma by ion exchange and affinity chromatography and used to raise anti-kininogen monoclonal antibodies. The Ig class and affinity of these Mab's that are directed at the heavy chain of the kininogens, were determined. Plasma samples of two patients, one with acquired C1-inhibitor deficiency and angioedema and one with idiopathic angioedema were analyzed by immunoblotting with these Mab's. Both were found to have cleaved HMWK during clinical attacks.

INTRODUCTION

Kinins are potent bioactive molecules that play an important role in inflammation, as they mediate pain, vasodilatation, oedema and secondary activation of leucocytes through their action on cytokines, prostaglandins and leukotrienes¹. Kinins also contract the smooth muscles of the intestine, uterus and the airways. They have more recently been shown to have an important effect on vascular smooth muscle and endothelium. The half-life of kinins in blood is less than 30 seconds, they are rapidly inactivated by angiotensin-I-converting enzyme and kininase I, a neutral carboxypeptidase. Kinins are liberated in plasma from two precursor proteins. Bradykinin is liberated from HMWK by the enzymatic activity of K². Kallidin, the other major kinin, is formed from LMWK mainly through the activity of tissue K³. Human HMWK and LMWK are single-chain glycoproteins with molecular

weights of approximately 120 and 68 kD respectively⁴. Each protein consists of three parts: an amino-terminal heavy chain, the bradykinin moiety and a carboxy-terminal light chain (figure 1). Based on sequence analysis of cDNAs for human HMWK and LMWK, a complete identity of the amino acid sequence has been determined for the heavy chain, the bradykinin sequence and the first part of the carboxy-terminal light chain⁵. The unique structure of the light chain of HMWK provides this protein with the function of accelerating the reactions of the contact phase of blood coagulation⁶. HMWK acts as a non-enzymatic cofactor by facilitating the proteolytic activation of factor XII, preK and factor XI on negatively charged surfaces. One of the activation products, K, cleaves HMWK at two specific sites to liberate bradykinin and to form a kinin-free protein.

The kininogen heavy chain inhibits with high affinity thiol proteases such as cathepsins, ficin, papain and platelet derived calpains⁷. This is an important bioregulatory function. During inflammation calpains coming from damaged tissues release kallidin from kininogen and thereby dissociate the heavy chain. The heavy chain itself inhibits the proteolytic activity of calpains⁸. Clearly kininogen activation and kinin release can be brought about by different ways; classically by kallikrein of the contact system, but also by tissue kallikreins and cellular proteases. At the level of kinin degradation there are connexions with the renin-angiotensinogen system⁹ and the complement system¹⁰ through common degradation enzymes (see figure 2). It is very difficult to correctly assess the formation of kinins in clinical conditions, because of their short half-life. An alternative is to determine the concentrations of HMWK, LMWK and their degradation products from which bradykinin has been cleaved. By means of Mab's directed against the heavy chain of both HMWK and LMWK and their catabolites it has been possible to monitor by a non-radioactive immunoblotting technique the activation of HMWK of two patients with angioedema one with acquired C1 inhibitor deficiency and one with hitherto idiopathic angioedema.

MATERIALS AND METHODS

Protein purification

HMWK and LMWK were purified according to the procedure of Johnson et al.¹¹, namely treatment of plasma by proteinase inhibitors and its application to a column of carboxymethyl-papain coupled to Sepharose. After washing the column to remove unbound proteins, the kininogens were eluted by a basic buffer of pH 11.5 at 4° C and immediately neutralized. Further

purification and separation of the two proteins was achieved by ion-exchange chromatography on Q-Sepharose gel. The whole purification procedure was monitored by SDS-PAGE electrophoresis with silver staining of the gel and immunoblot revelation of the kininogens by a polyclonal antiserum.

Production of hybridomas

Balbc mice were immunized intraperitoneally with purified protein in complete Freund's adjuvant, boosted twice with protein in incomplete Freund's adjuvant at three weeks interval and finally, with protein in saline. The spleen cells were fused 3 or 4 days later with the non-secreting mouse myeloma cell line P3X63-Ag8-653 (Kearny). For fusion and hybridoma establishment we first used the protocol of Galfré and Milstein¹² with HAT in RPMI as selection medium, later, the protocol of Foung et al.¹³ with azaserine in medium giving less severe selection conditions was used. The supernatants of the microplates were screened for Mab's at the end of the third week or at ten days (Fusion protocol II). Wells found positive for specific Mab production were cloned twice at 5, 2, 1 and 0.5 cells per well in microplates with 10⁵ splenic feeder cells per well in RPMI plus 10% FCS. For bulk culture RPMI medium was supplemented with 10% FCS and 100 U/ml IL6.

Screening of hybridoma culture supernatants by ELISA

To screen the hybridoma culture supernatants for anti-kininogen Mab's, ELISA plates were precoated with 0.5 ug purified kininogens in 100 ul PBS per well for 2 hours at 37° C. After flick-washing, saturation by PBS/BSA 1%, washing again, 100 ul of the culture supernatant were added and incubated for 1 hour at 37° C¹⁴. After another flick-wash, wells were incubated with 100 ul of sheep peroxidase linked antiserum against mouse immunoglobulin (Amersham, Sigma or Serotec) for 2 hours and revealed by ABTS color development. Wells were considered positive when color intensity was at least twice the background. Because human serum albumin showed to be a minor but strongly immunogenic contaminant of the antigen preparation, supernatants were also screened for positivity to a HSA preparation. Double positive wells were discarded.

Mab characterization

Mab isotype was defined by an ELISA using an isotype specific antibody for capture and a peroxidase-linked antimouse Ig antiserum (Serotec) for revelation.

Mab concentration in hybridoma culture supernatant was determined by an ELISA in com-

parison to an antibody preparation of the same isotype and known concentration. (Sigma)

Mab affinity was measured by a non-competitive enzyme immunoassay according to Beatty et al.¹⁵ using serial dilutions of both antigen (plate coating) and antibody and determining affinity constants by pairwise calculations.

Immunoblotting

Samples to be analyzed were prepared in a 1% SDS final concentration, denatured by boiling for 3 minutes, cooled and then separated according to molecular weight by SDS-PAGE on precast commercial gels (ExcelGel SDS, Gradient 8-18, Pharmacia). Blotting was performed by electrical transfer (Novablot, Pharmacia) of the proteins onto nitrocellulose membranes (Biorad, 0.45 micron) according to Towbin et al.¹⁶. Membranes were saturated with PBS/BSA 3%, before being incubated with the hybridoma supernatants overnight at room temperature. After several washes in PBS - Tween 20 0.1% the membranes were developed by a peroxidase-linked sheep antimouse antiserum or an alkaline phosphatase-linked goat antimouse serum (adsorbed with human proteins) using the respective chromogenic substrate.

Immunoblotting was used to monitor the progress of purification and for characterization of the Mab recognition capacity with normal human EDTA plasma, cephalin-activated plasma or kininogen-deficient (Fitzgerald factor) plasma (Sigma), all diluted 36 times in sample buffer.

To assess quantitatively the immunoblotted kininogens, the transfer membranes were plastic imbedded using TMPTMA (Merck n° 808187) and benzoin methyl ether (Aldrich) to obtain protein bands on a transparent background. The immunoblots of serially diluted plasma samples were then scanned by LKB Ultron II laser densitometer.

RESULTS

Kininogen purification

From 100 ml plasma, two fractions of a total volume of 30 ml were purified with a protein concentration of 140 µg proteins/ml; fraction 5a contained both HMWK and LMWK whereas fraction 5b contained only LMWK. Fraction 5a and 5b were used separately in two immunization, fusion and screening procedures

Monoclonal antibody characterization

From two fusion procedures, three hybridoma clones that were strongly positive by Elisa screening, with the kininogen preparation

(and negative for human albumin) were selected and subcloned three times by limiting dilution. At different steps hybridoma cells were safe-frozen in liquid nitrogen for back-up. The subcloned hybridomas were amplified in bulk-cultures and the culture supernatant harvested for Mab characterization. Details on Mab class, Mab concentration and Mab affinity are given in table I.

Confirmation of the Mab specificity by immunoblotting

When normal human plasma (NHP) (final dilution 1/36 in electrophoresis buffer) was subjected to electrophoresis by P.A.G.E, blotted on nitrocellulose and processed for immunoblotting with hybridoma supernatant as described, two bands were visible; a stronger band at a M.W of about 68.000 corresponding to LMWK and a weaker band at a M.W of 120.000 corresponding to HMWK (fig. 3, A, lane 4).

When NHP was activated by Cephalin for 15', 2', 3', (fig. 3, A, lane 3,2,1) HMWK-cleavage products appeared at a M.W of 103.000 and 96.000 while the original HMWK molecule was fading. When immunoblotting was done after reducing P.A.G.E., only the unreduced LMWK and the non activated HMWK are visualized (fig. 3.B). Lane C 1 shows partially activated HMWK (3 bands) and LMWK.

However when immunoblotting was performed with HMWK and LMWK deficient plasma (Sigma) no band was visualized at the HMWK and LMWK positions (fig. 4.C). It should be noted that with certain second-reagent antimouse sera an additional band was visible at about 160 kD, this band was due to an unspecific reaction of the antimouse reagent with human immunoglobulins (presence without first reagent Mab, disappearance under reducing conditions; data not shown).

Quantitative immunoblotting of HMWK and LMWK

Unactivated and cephalin activated normal plasma were mixed so as to obtain complementary (inverse) dilutions of uncleaved and cleaved HMWK in the different samples (it is 10 parts uncleaved HMWK + 0 part cleaved, 9 parts uncleaved HMWK + 1 part cleaved HMWK, 8 parts uncleaved HMWK + 2 parts cleaved HMWK and so on up to 10 parts cleaved HMWK). The plastic imbedded transfer membranes were scanned by LKB Ultroncan.

When the optical densities are plotted against the percentages of cleaved and uncleaved HMWK, linear relations are observed (fig. 5)

Immunoblotting with plasma samples of angioedema patients

Frozen plasma samples of a patient known to have acquired deficiency of C1 inhibitor were analyzed by immunoblotting. As can be seen (fig. 6. lanes B4-B9) the HMWK in this patient is present almost exclusively in a cleaved form. Frozen plasma samples of a second patient with relapsing attacks of angioedema but without complement abnormalities show cleavage of HMWK with unchanged LMWK during clinical manifestations (fig. 6 lanes C 10 and C 11).

DISCUSSION

It is virtually impossible to assess the activation of the kinin systems in clinical conditions by measuring the amount of bradykinin and kallidin that are formed; indeed their biological half-life is too short. We developed monoclonal antibodies that allow the measurement of the kininogens and their cleavage products formed during kinin generation. This indirect approach should make it possible to assess kinin generation in different clinical conditions.

The produced anti-kininogen monoclonals were tested for specificity by immunoblotting technique with unactivated and activated NHP, as well as kininogen deficient plasma. In non-activated NHP the Mab revealed two bands, one at 120 kD and one at 68 kD. These bands were not detected in HMWK and LMWK deficient plasma. This confirms that the monoclonals specifically recognize HMWK and LMWK; as they recognize both molecules the Mab must be directed against their common part, the heavy chain.

When NHP is activated by Cephalin it is possible to monitor by immunoblotting the cleavage of HMWK in two bands of 103 and 96 kD. These are the known molecular weights of the HMWK cleavage products^{17, 18, 19}.

When activated and non - activated NHP are mixed in serial reciprocal dilutions it is possible to assess quantitatively and simultaneously LMWK and HMWK and its cleavage products by gel scan laser densitometry.

Thus using immunoblotting techniques the Mab produced showed to be very specific and sensitive for the qualitative and also quantitative assessment of LMWK and HMWK activation. A practical advantage of this technique is that the quantity of plasma needed for one determination is small and is of the order of 1 microliter.

The performance and usefulness of these Mabs in pathological conditions is demonstrated by showing HMWK consumption in a pa-

tient with angioedema due to acquired C1INH deficiency²⁰ and more surprisingly by showing HMWK consumption in a patient with recurrent angioedema but without any other known underlying abnormality.

Clearly these reagents prove to be accurate and promising tools in the exploration and monitoring of the kininogen systems in the clinic.

REFERENCES

- ¹ Bhoola K.D., Figueroa G.D., Worthy K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, Kininogens and Kininases. *Pharmacol Rev* 1992; 44 (1): 1-80.
- ² Nakayasu T., Nagasawa S. Studies on human kininogen I. Isolation, characterization and cleavage by plasma kallikrein of high molecular weight (HMW) kininogen. *J Biochem* 1979; 85: 249-58.
- ³ Fiedler F. Effects of secondary interactions of the kinetics of peptide and peptide ester hydrolysis by tissue kallikrein and trypsin. *Eur J Biochem* 1987; 163: 303-12.
- ⁴ De La Cadena R.A., Colman R.W. Structure and functions of human kininogens. *TIPS* 1991; 12: 272-75.
- ⁵ Takagaki Y., Kitamura N., Nakanishi S. Cloning and sequence analysis of the cDNAs for human high molecular weight and low molecular weight prekininogen. *J Biol Chem* 1985; 260 (14): 8601-09.
- ⁶ Kaplan A.P. Initiation of the intrinsic coagulation and fibrinolytic pathways in man: the role of surfaces, Hageman factor, prekallikrein, high molecular weight kininogen and factor XI. *Prog Hemost Thromb* 1978; 4: 127-75.
- ⁷ Müller-Esterl W., et al. Human plasma kininogen are identical with α_2 -cysteine proteinase inhibitors. Evidence from immunological, enzymological and sequence data. *FEBS Lett* 1985; 182: 310-14.
- ⁸ Higashiyama S., et al. Human high molecular weight kininogen as a thiol protease inhibitor: presence of the entire inhibition capacity in the active form of heavy chain. *Biochemistry* 1986; 25: 1669-75.
- ⁹ Yang H.Y.T. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochem Biophys Acta* 1970; 214: 374-76.
- ¹⁰ Palmieri F.E., Bansback H.H., Churchill L., Ward P.E. Kinin and enkephalin conversion by an endothelial, plasma membrane carboxypeptidase. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2749-56.

- ¹¹ Johnson D.A., Salvesen G., Brown M.A., Barrett A.J. Rapid isolation of human kininogens. Thrombosis Research 1987; 48: 187-93.
- ¹² Galfré G., Milstein C. Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures. Meth Enzymol 1981; 73: 1-46.
- ¹³ Foug S.K.H., Sasaki D.T., Grumet F.C., Enleman E.C.. Production of functional humal T-T hybridomas in solution medium lacking aminopterin and thymidin. Proc Natl Acad Sci 1982; 79: 7484-88.
- ¹⁴ Campbell A.M. Solid-phase-assays in Campbell AM. Monoclonal antibody technology vol. 13 pp 43-66. Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology. Burdon R.H., Von Knippenberg eds. Elsevier Amsterdam 1984.
- ¹⁵ Beatty J.D., Beatty B.G., Vlahos W.G. Measurement of monoclonal antibody affinity by non-competitive enzyme immunoassay. J of Immunol Meth 1987; 100: 173-79.
- ¹⁶ Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacryla-
- amide gels to nitrocellulose sheets, Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 4350-54.
- ¹⁷ Reddigiari S., Kaplan P.A. Cleavage of human high molecular weight kininogen by purified kallikreins and upon contact activation of plasma. Blood 1988; 71: 1334-40.
- ¹⁸ Lämmle B., Berrettini M., Griffin J.H. Immunoblotting studies of coagulation factor XII plasma prekallikrein and high molecular weight kininogen. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1987; 13 (1): 106-13.
- ¹⁹ Reddigiari S., Kaplan A.P. Quantification of human high molecular weight kininogen by immunoblotting with a monoclonal anti-light chain antibody. J Immunol Meth 1989; 119: 19-25.
- ²⁰ Hentges F., Humbel R., Dicato M., Hemmer R., Kuntziger H. Acquired C1 esterase-inhibitor deficiency: Case report with emphasis on complement and kallikrein activation during two pattern of clinical manifestations. J. Allergy Clin Immunol 1986; 860-68

Table 1: Characteristics of the anti-kininogen Mabs

Clone	Kin 4 B 12	Kin C 6 2	Kin C 11 2
ANTIBODY CLASS	IgG1 kappa	IgG1 kappa	IgG1 kappa
Mab concentration in supernatant	29 µg/ml	20 µg/ml	28 µg/ml
AFFINITY	$3,4 \cdot 10^8 M^{-1}$	$5,3 \cdot 10^9 M^{-1}$	$2,8 \cdot 10^{10} M^{-1}$

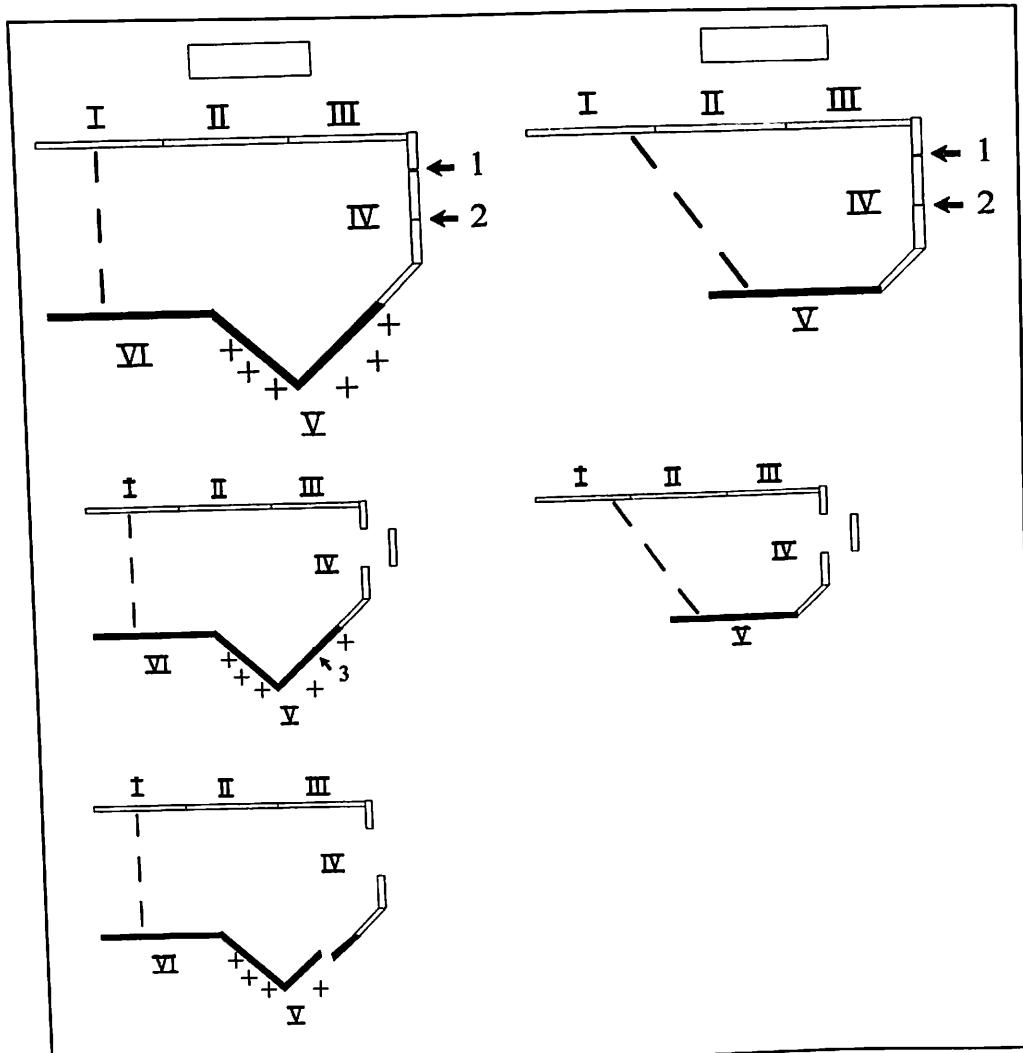


Fig. 1. Structural Identities and Differences of HMWK and LMWK Domains and functions.

Cleavage products

The functions of the heavy chain (H) are common to HMWK and LMWK:

Domain I and II: thiol protease inhibitor.

Domain III: binding site for cellular receptors on PMN, platelets, and end. cells.

Domain IV: Kinin moiety

The functions of the light chain (L) of HMWK only:

Domain V: fixes on negatively charged surfaces.

Domain VI: binding site for PK and binding site for Factor XI.

Bk = Bradykinin; Kal = Kallidin.

TamizAM
(Tamoxifen)

**Par nos différents services,
nous souhaiterions vous accompagner au mieux dans la prise en charge globale de votre patiente atteinte d'un cancer du sein**



tél. 02 771 99 36

1994 supported

RHUMATOLOGIE•FELDENE®

(*piroxicam*) Focus On : Rheumatology, Orthopedics, Physiotherapy • Abstract Rheumatology • Orthopedic Forum • Dialogue Hospitalo-Praticien • Spectrum • Brochure : "Le rhumatisme : ce grand méconnu" (Fondation Belge du Rhumatisme) • 14th European Workshop for Rheumatology Research (Gent).

INFECTIOLOGIE•DIFLUCAN®

(*fluconazole*) Diffusion d'informations scientifiques sur l'épidémiologie, la pathogenèse, le diagnostic et le traitement des mycoses systémiques dans le domaine de l'infectiologie, de la cancérologie, de l'hématologie, de la chirurgie et des soins intensifs : Cliniguide to Fungal Infections (8 parutions en 1994), Current Anti-Infective Therapy (4 parutions en 1994), le livre : "Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment" • Comptes rendus de congrès • OB/GYN Digest (7 parutions par an) : sélection d'articles appropriés récents dans le domaine de la gynécologie, de l'obstétrique et de l'infertilité • Information sur la candidose vaginale à l'intention des patients • Livre sur le diagnostic différentiel du prurit vulvaire et de la leucorrhée • Manuel sur le diagnostic différentiel des affections dermatologiques • Soutien à la recherche mycologique • Réalisation d'études cliniques portant sur 60 patients • Soutien financier et/ou logistique de divers congrès et symposiums satellites en Belgique, ainsi que de publications scientifiques • Soutien logistique aux participants aux congrès internationaux.

VIBRATAB®

(*monohydrate de doxycycline*) Article de synthèse "Sexually transmitted diseases in the 1990's" • Lettres d'infectiologie • Etude clinique portant sur 210 patients.

PSYCHIATRIE•SERLAIN®

(*sertraline*) Diffusion d'informations et de littérature scientifiques • International Psychiatry Today • Focus On O.C.D. • Dialogue Dépression • Soutien aux symposiums régionaux et aux congrès internationaux, tels que la 20th European Conference on Psychosomatic Research • Information éducative sur la dépression • Etudes cliniques portant sur 587 patients.

POUR LES EGYPTIENS DE L'ANTIQUITE, LE FAUCON SYMBOLISAIT LA VICTOIRE DES FORCES DE LUMIERE SUR LES FORCES DES TENEBRES. AUJOURD'HUI, C'EST PLUS QUE JAMAIS NOTRE MISSION :



AIDER DES MILLIONS D'HOMMES A SOULAGER LEURS SOUFFRANCES. METTRE LES LUMIERES DE LA SCIENCE AU SERVICE DE LA SANTE ET REPOUSSER LES TENEBRES DE LA MALADIE.

b y



Roerig

CARDIOLOGIE

AMLOR®

(*amlodipine*) Belgian Workshop on Ambulatory Blood Pressure Monitoring à Leuven, janvier 1994 • Congrès annuel de la Société Belge de Cardiologie, Bruxelles, février 1994 • Cardio-Omni, Oostende, juin 1994 (congrès de cardiologie destiné aux omnipraticiens) • M.E.M.S. service (monitorage électronique de la prise des médicaments) • OvA study (étude de la valeur pronostique de la mesure ambulatoire de la pression artérielle, comparativement à celle de la mesure classique au cabinet du médecin) • Livrets contenant des conseils sur la prise des médicaments, visant à une meilleure observance.

SCIENCE

ET

PASSION

DE LA

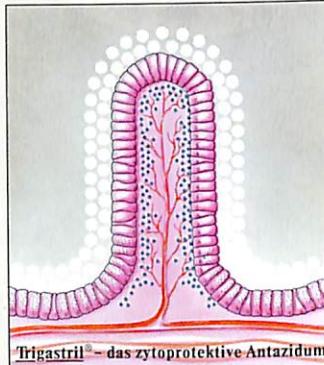
VIE

Your Partner in Healthcare

PFIZER S.A. • ROERIG

ue Léon Theodor 102 • 1090 BRUXELLES
Tél. 02/423 05 11

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum
regeneriert und stabilisiert die
Mukosa-Barriere bei

- Reizmagen
- Gastritis
- Erosionen
- Ulzera

Trigastril® Tabletten

Trigastril® 75 Gel

Trigastril® 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (Δ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (Δ 10 ml Δ 1 Beutel Δ 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (Δ 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (Δ 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (Δ 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg.

Anwendungsbereiche: Magenschleimhautzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen; Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Trigastril® Tabletten: auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoësäureester.

Hinweis: Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (Δ 120 ml Δ 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoësäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z.B. Tetracyklinen, Digoxin, Desoxychol-

säurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflußt werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in ein bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen:
Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO
8500 Nürnberg · Postfach 2260
Stand: Dezember 1990

Littérature et échantillons:
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

Trigastril

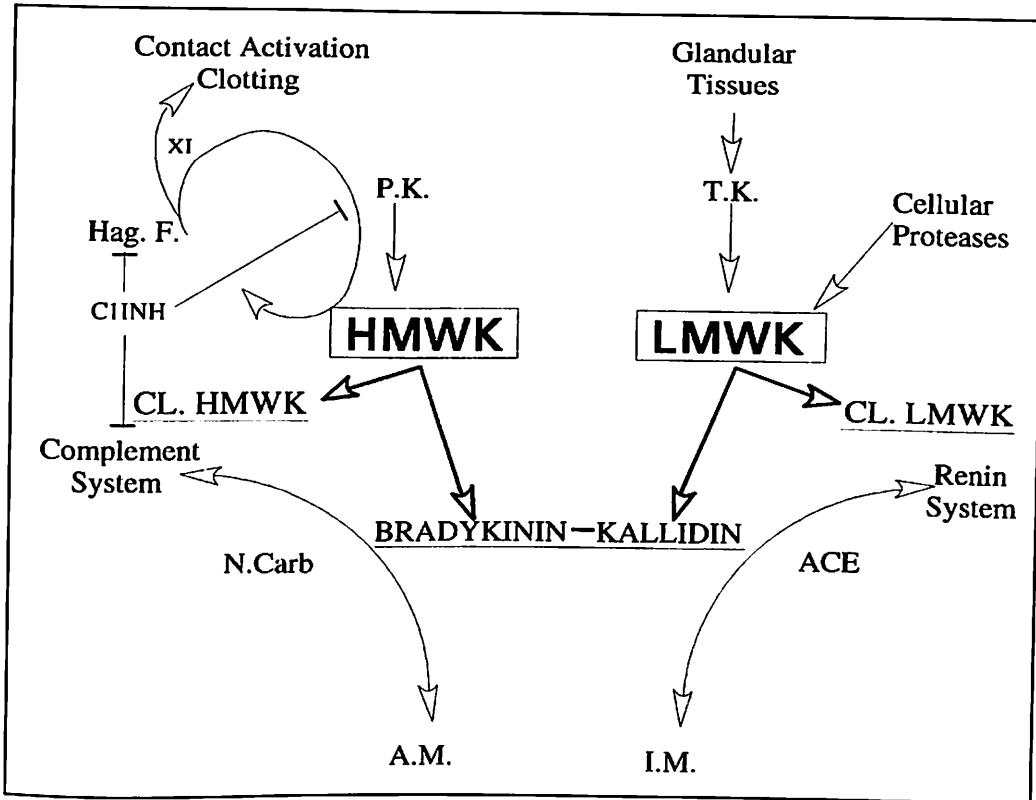


Fig. 2. INTERRELATIONS OF THE KININOGENES

with the contact-, complement-, renin - system and with the glandular and cellular activators

Hag. F. = Hageman Factor

XI = PTA (plasma thromboplastin antecedent).

P.K. = Plasma Kallikrein

T.K. = Tissue Kallikrein

CL. = Cleavage Product

C1INH = C1 Inhibitor

ACE = Angiotensin convertase

N.Carb = Neutral Carboxypeptidase.

A.M. = Active Metabolite

I.M. = Inactive Metabolite

→ = activation

— I — = inactivation

— . — = degradation

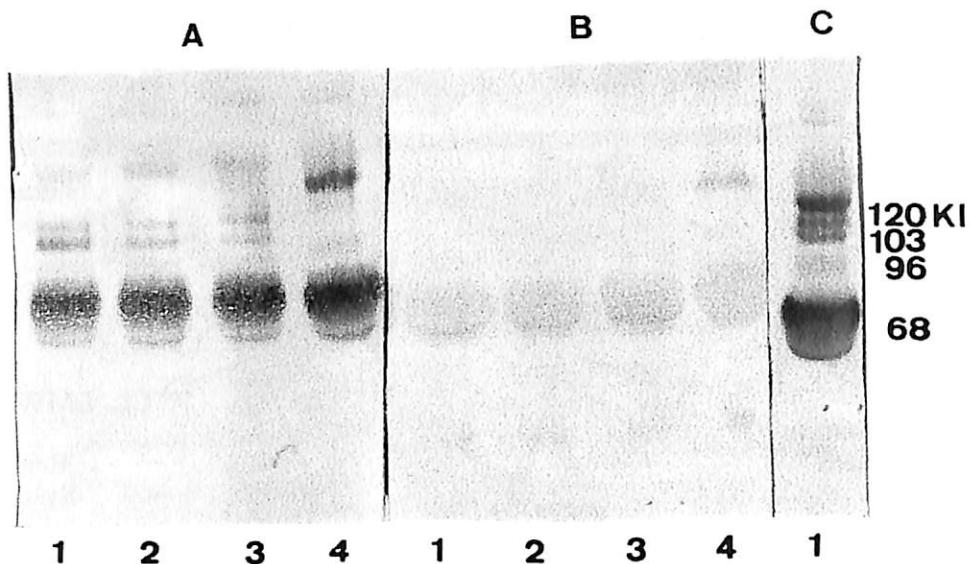


FIG.3. Kininogen immunoblots of normal human plasma
 A. unactivated (lane 4), activated with cephalin for 15 seconds, 2 minutes and 3 minutes (lanes 3, 2, 1)
 B. same samples under reducing conditions
 C. partially activated NHP showing native HMWK (120 kD), its two cleavage products (103 kD and 96 kD), as well as MWK (68 kD)

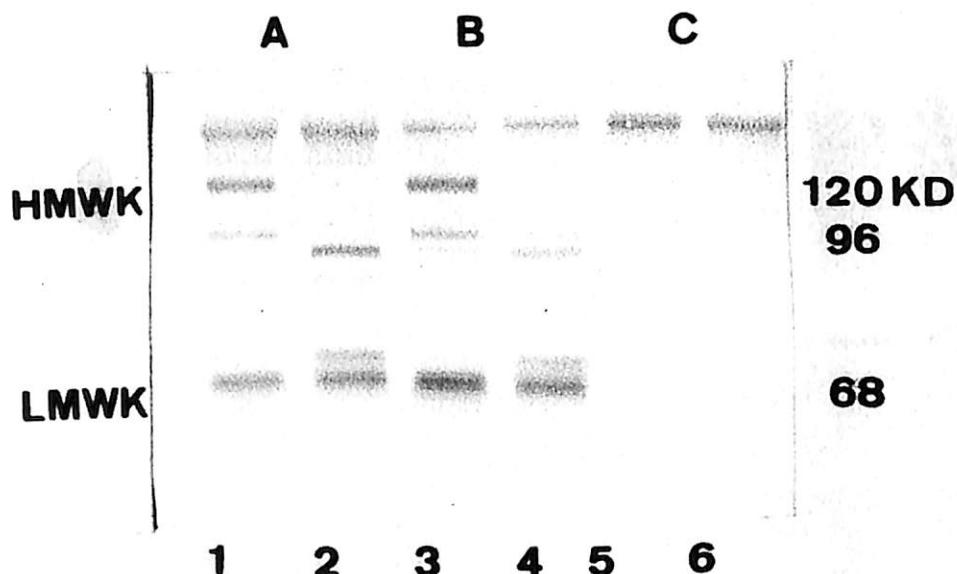


FIG. 4. Kininogen immunoblot of
 – Non-activated human plasma (A1, B3)
 – Activated human plasma (A2, B4)
 – Kininogen (HMWK and LMWK) deficient plasma (C5, C6)

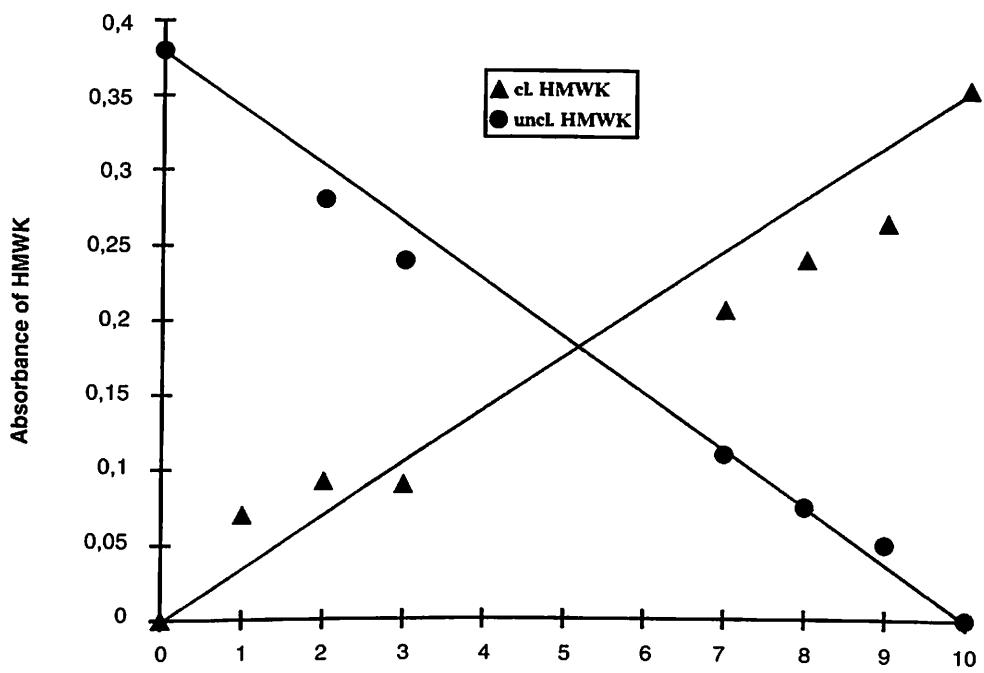


Fig. 5. Scanning densitometry (2-D mode) of uncleaved and cleaved HMWK present at complementary concentrations in the same sample. X-axis: position 0, HMWK totally uncleaved; position 10, HMWK totally cleaved.

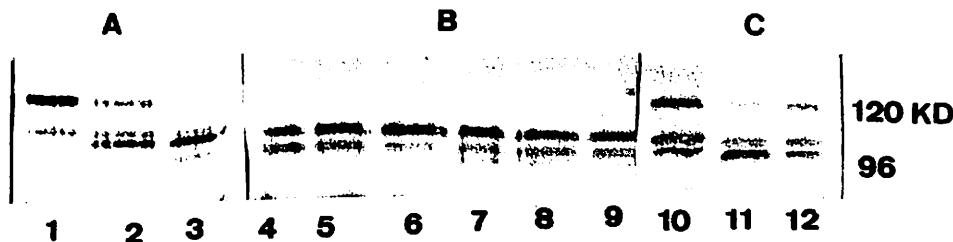


FIG. 6. Kininogen immunoblots of
 - Normal human plasma, non-activated (A1), 50%-activated (A2), completely activated (A3)
 - Serial plasma samples of a patient with acquired C1-inhibitor deficiency (lanes B4 to B9)
 - Angioedema attack plasma of a patient without complement abnormalities (lanes C10 to C12)

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

rezeptpflichtig

so oder so: Gastrosil®

Das Metoclopramid-Programm

Gastrosil® Wirkstoff: Metoclopramidhydrochlorid

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (Δ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid), 1 ml Lösung (Δ 17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (Δ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Ampulle (Δ 2 ml) enthält 10,54 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (Δ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Zäpfchen für Kinder enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg, 1 Zäpfchen für Erwachsene enthält: Metoclopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg. 1 Retardkapsel enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 31,6 mg (Δ 30 mg Metoclopramidhydrochlorid). 1 Retardkapsel mite enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (Δ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid). Gastrosil® 50: 1 Ampulle (Δ 10 ml) enthält 52,68 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (Δ 50 mg Metoclopramidhydrochlorid). Anwendungsbereiche: Motilitätsstörungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z.B. bei Refluxkrankheit, Magenschleimhautentzündung, Sodbrennen. Zur unterstützenden, symptomatischen Behandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Übelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- bzw. Hirnverletzungen, Reisekrankheiten, Migräne, medikamentenbedingte Übelkeit. Gastrosil® Injektionslösung: auch zur Behandlung von postoperativ drohender Darmatome. Gastrosil® retard mite: auch symptomatisch bei dia-betischer Gastroparese. Gastrosil® 50: Hochdosierte Metoclopramid-Therapie bei Übelkeit und Erbrechen durch das Zytostatikum Cisplatin. Gegenanzeigen: Phäochromozytom, prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® nicht empfohlen. Patienten mit Sorbitolintoleranz (Fructoseintoleranz), z.B. bei Fructose-1,6-Diphosphatase-Mangel. Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren. Kinder unter 6 Jahren nur bei vitaler Indikation erhalten. Gastrosil® darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoësäureester. Gastrosil® 50: Phäochromozytom (Geschwulst des Nebennierenmarks), prolaktinabhängige Karzinome. Bei Epileptikern und bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen wird Gastrosil® 50 nicht empfohlen. Schwangere, stillende Mütter und Kinder unter 14 Jahren sollten von der hochdosierten Infusionsbehandlung ausgeschlossen werden. Nebenwirkungen: Dyskinetisches Syndrom, i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG. Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen. Unruhezustände, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstärkte Darmitätigkeit, Erhöhung des Prolaktinspiegels im Serum. Bei Langzeitanwen-dung kann es zu Menstruationsstörungen kommen. Gastrosil® Lösung enthält p-Hydroxybenzoësäureester als Konservierungsstoffe. Nach Gabe von Gastrosil® Lösung kann es bei Neugeborenen, besonders aber bei Frühgeburten, zu einer Methämoglobinämie (Vermehrung von Methämoglobin im Blut) kommen. Gastrosil® 50: In Einzelfällen kann nach Injektion oder Infusion von Gastrosil® 50 ein dyskinetisches Syndrom (Krampferscheinungen im Kopf-, Hals-, Schulterbereich, Blickkrämpfe) und Parkinsonsche Krankheit auftreten. Bei Patienten mit erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft ist deshalb besondere Vorsicht erforderlich. Bei Auftreten von Krampferscheinungen muß Gastrosil® 50 abgesetzt werden. Durch i.v.-Injektion von Akineton® (Wz. Knoll AG. Angaben des Herstellers beachten) als Gegenmittel können die Krampferscheinungen sofort zum Verschwinden gebracht werden. Müdigkeit oder motorische Unruhe, Schwindel, Durchfälle (Diarrhoe), ataktische Störungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg (Bradykarde). Depressionen vor allem nach Absetzen von Metoclopramid. Bei längerer Behandlung kann es zu Brustdrüsenschwellung, Milchabsonderung, Störungen des Monatszyklus. Gastrosil® und Gastrosil® 50 können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Gastrosil®: Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, 30, 50 und 100 ml Lösung, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen à 2 ml Injektionslösung. Gastrosil® 50: 5 Ampullen à 10 ml Injektionslösung, Gastrosil®-retard: Packung mit 10, 20 und 50 Retardkapseln, Gastrosil® retard mite: Packung mit 10, 20, 50 und 100 Retardkapseln, Anstaltpak-kungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990



LE SYNDROME DE JOUBERT

M. DE JONGHE,
M. SCHROELL,
C. DEGREMONT-WEITZEL
Centre Hospitalier, Clinique Pédiatrique,
Néonatalogie, Luxembourg.

TABLE DES MATIERES

	Pages
RESUME - ABSTRACT	19-20
I – INTRODUCTION	20
II – OBSERVATIONS CLINIQUES	20
III – LE SYNDROME DE JOUBERT:	
1 – Introduction	21
2 – Les signes révélateurs:	21
A – les troubles respiratoires	21
B – les troubles neurologiques	22
C – les troubles ophtalmologiques	22
3 – Evolution, pronostic et traitement	22
4 – Diagnostic différentiel	22
5 – L'origine de l'agénésie vermineuse	23
6 – Neuropathologie	23
IV –CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE	23

RESUMÉ

Le syndrome de Joubert est caractérisé cliniquement par des accès de tachypnée alternant avec des pauses respiratoires, des mouvements anormaux des globes oculaires, un retard psychomoteur et une ataxie.

Sur le plan anatomique, il existe une agénésie du vermis cérébelleux avec dilatation du 4^e ventricule. Il s'agit d'une affection familiale transmise sur un mode autosomique récessif, qui débute en période néonatale et dont le pronostic est sévère.

MOTS CLÉS

Syndrome de Joubert – tachypnée – agénésie du vermis cérébelleux.

ABSTRACT

Joubert's syndrome is clinically characterized by attacks of tachypnea alternating with respiratory pauses, abnormal ocular movements, psychomotor retardation, and ataxia.

Anatomic anomalies include cerebellar vermis agenesis with dilatation of the fourth ventricle. It is an autosomal recessive disorder; onset is in the neonatal period and prognosis is severe.

KEY-WORDS

Joubert's syndrome – tachypnea – cerebellar vermis agenesis.

I – INTRODUCTION

Nous rapportons une nouvelle observation clinique du Syndrome de JOUBERT.

Il s'agit d'un syndrome très intéressant de par sa symptomatologie radiologique, mais surtout clinique caractéristique.

II – OBSERVATION CLINIQUE

B.F. est né le 07/09/1993

Sa mère, âgée de 28 ans, était primigeste et primipare. Il n'y a aucune consanguinité dans la famille.

La grossesse s'est déroulée sans problème.

L'accouchement s'est effectué par voie basse avec une présentation en siège; la rupture de la poche des eaux était de moins de 12 heures et le liquide amniotique était verdâtre.

Le nouveau-né, né à 40 semaines, a crié immédiatement et le score d'Apgar était de 7/8/9. Son poids de naissance était de 2 kg 965, sa taille de 53 cm et son périmètre crânien de 34,5 cm.

Il a été transféré dans le Service de Pédiatrie à 4 heures de vie pour détresse respiratoire. En effet, à l'examen clinique à l'admission, il gémissait de façon importante, il présentait un teint grisâtre, un tirage sous-costal, une tachypnée de 60 à 130 par minutes, une fontanelle largement ouverte et une desquamation importante de la peau.

Les examens cardio-pulmonaire et abdominal étaient sans particularité.

Sur le plan neurologique à l'admission, il avait une bonne motricité spontanée, le tonus et les réflexes archaïques étaient satisfaisants.

Les gaz sanguins étaient normaux et la radiographie de thorax montrait un petit syndrome interstitiel.

Un premier diagnostic de TROUBLE TRANSITOIRE DE L'ADAPTATION RESPIRATOIRE fut posé.

A la Biologie sanguine prélevée en artériel, les globules blancs étaient à 26.520/ μ l., l'hé-

moglobine à 24,2g/dl., l'hématocrite à 70,9%, le volume globulaire moyen à 111,5 μ l et les plaquettes à 215.000/ μ l. La glycémie était à 38 mg/dl., la fonction rénale et l'ionogramme étaient normaux. Le C.R.P. était inférieur à 0,5 mg/dl. Les prélèvements bactériologiques étaient négatifs et l'hémoculture stérile.

Notre deuxième diagnostic fut celui de POLYGYLOBULIE, que nous avons essayé d'améliorer par exsanguination et administration de plasma humain, ce qui a permis de faire descendre l'hématocrite à 62%, mais sans amélioration de la symptomatologie clinique: il persistait une tachypnée importante qui alternait en fait, avec des phases d'apnée de courte durée (à peu près 10 secondes), sans désaturation et sans perturbation des gaz sanguins, et cela aussi bien pendant la veille que pendant le sommeil.

Et c'est lorsque nous avons réalisé d'autres examens complémentaires que nous avons constaté qu'il ne s'agissait pas d'une détresse respiratoire banale.

En effet, à l'échographie transfontanellaire, il y avait une dilatation du 4^e ventricule, et une hypoplasie du vermis cérébelleux.

La résonance magnétique nucléaire est illustrée par 3 figures qui sont des coupes transversales en T2.

La fig. 1: réalisée au niveau de la partie inférieure du 4^e ventricule montre une formation liquide en arrière du 4^e ventricule et qui occupe un espace virtuel entre les deux hémisphères cérébelleux.

La fig. 2: au niveau de la partie moyenne du 4^e ventricule qui présente à cet endroit une forme triangulaire.

La fig. 3: au niveau de la supérieure du 4^e ventricule, représente l'image la plus caractéristique avec un aspect en «porte de cathédrale gothique» ou en «aile de chauve-souris» (bat-wing) du 4^e ventricule, entouré par les deux pénicules cérébelleux supérieurs.

REMARQUE: les ventricules latéraux et le 3^e ventricule étaient normaux.

A l'électroencéphalogramme, il n'y avait pas d'anomalies spécifiques.

Le caryotype était normal: 46, XY.

L'échographie rénale, de même que l'examen ophtalmologique avec fond d'oeil, étaient normaux.

L'évolution dans le service fut marquée par la persistance de cette tachypnée de 60 à 130 par minute, alternant à intervalles irréguliers, avec des phases d'apnée de courte durée; une pro-

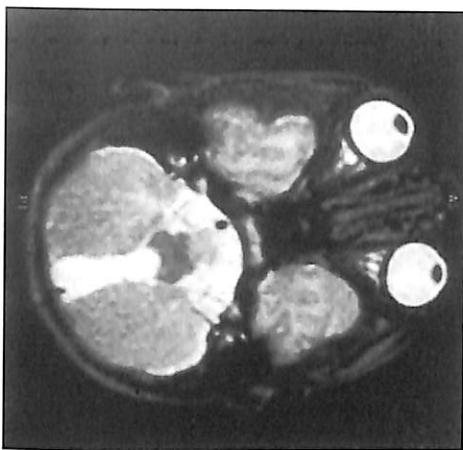


Figure 1

trusion linguale était notée surtout au moment des accès de tachypnée.

L'examen neurologique avant la sortie de la clinique, à 15 jours de vie, montrait un mauvais contact visuel, une fontanelle largement ouverte et une hypertonus musculaire.

Le traitement après la sortie a consisté en un suivi en rééducation fonctionnelle précoce, à raison de trois fois par semaine.

Nous avons eu l'occasion de revoir cet enfant à l'âge de 6 mois. Son poids était de 6 kg 400, sa taille de 64 cm, son périmètre crânien de 43 cm. Il présentait encore des accès de tachypnée alternant avec des apnées, surtout lors de stress, par exemple au moment de l'alimentation.

Du point de vue neurologique, il présentait un mauvais contact visuel et une hypotonie axiale.

EN CONCLUSION

La symptomatologie clinique et les examens complémentaires étaient compatibles avec un SYNDROME DE JOUBERT.

III – LE SYNDROME DE JOUBERT

1. INTRODUCTION

Marie JOUBERT et ses collaborateurs (6), en 1969, ont décrit, à l'Hôpital des Enfants de Montréal, un syndrome qui associe:

1 – une agénésie du vermis cérébelleux (partielle ou totale), avec dilatation du 4^e ventricule;

2 – des troubles respiratoires à type de tachypnée alternant avec des pauses respiratoires;

3 – des mouvements oculaires anormaux;

4 – une arriération mentale;

5 – une ataxie.

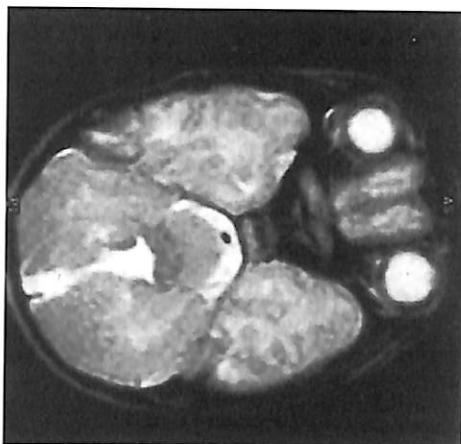


Figure 2

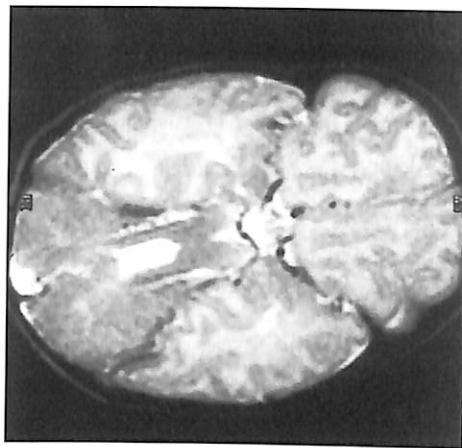


Figure 3

Cette affection est familiale et semble se transmettre sur un mode autosomique récessif.

La grossesse, l'accouchement et les paramètres néonataux sont généralement sans particularité.

Le début des troubles est, en règle générale, néonatal.

2. LES SIGNES REVELATEURS (2) SONT

- des troubles respiratoires, le plus souvent
- des troubles neurologiques
- des troubles ophtalmologiques.

A – LES TROUBLES RESPIRATOIRES constituent l'élément le plus caractéristique

– Il s'agit d'accès de tachypnée, parfois très importante, jusqu'à 180 par minute, auxquels

succèdent, à intervalles irréguliers, des apnées (de plus de 10 secondes).

– Les gaz sanguins sont normaux.

– *Une protrusion linguale* est souvent notée comme accompagnant cette tachypnée. La respiration est alors décrite comme le «halètement d'un chien».

– Ces accès surviennent par intermittence: ils sont augmentés en cas de stress. Ils furent d'abord décrits dans la veille. Les publications plus récentes font état d'accès de tachypnée et de pauses respiratoires *dans la veille et dans le sommeil*.

– *L'origine de ces troubles respiratoires semble être centrale* (altérations associées du tronc cérébral mises en évidence par Friede et Boltshauser (4), responsables des signes respiratoires et oculaires du syndrome de Joubert).

En effet, les bilans métaboliques pratiqués lors de ces accès de tachypnée ou de pauses respiratoires furent toujours négatifs et, notamment, il ne fut pas mis en évidence d'acidose, ni d'hyperlactacidémie, ni d'hyperpyruviciémie et les chromatographies des acides aminés et des acides organiques furent toujours normales.

– La *date de disparition* des troubles respiratoires est variable, souvent avant un an, mais ils ont déjà été notés chez des enfants de 8 et 10 ans.

B – LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

– En période néonatale, on trouve une *hypotonie*, puis s'installe un *retard psychomoteur*. Dans tous les cas, le retard est sévère.

– La marche n'est que rarement acquise et il existe toujours alors une *ataxie*.

– Une *asymétrie faciale* avec hémispasme a été décrite chez plusieurs enfants.

– Une *méningocèle* occipitale est parfois retrouvée.

– Les *crises convulsives* sont rares.

– Parfois, il y a des anomalies à l'*EEG*.

Sur le plan neuroradiologique, les anomalies rapportées sont:

– une agénésie du vermis cérébelleux complète ou partielle;

– une dilatation du 4^e ventricule plus ou moins importante;

– Les ventricules latéraux et le 3^e ventricule sont généralement normaux...

C – LES TROUBLES OPHTALMOLOGIQUES

constituent le 3^e pilier du tableau clinique.

– Ce sont des *mouvements anormaux des globes oculaires*, parfois notés dès la période néonatale.

Par la suite, les enfants ont un contact oculaire médiocre.

– Deux types de lésions oculaires ont été rapportées dans le syndrome de Joubert:

* tout d'abord, des *colobomes chorio-rétiniens* et,

* plus souvent, des *dégénérescences tapéto-rétiniennes*.

Le *diagnostic* est apporté par l'examen du *fundus oculi* et/ou l'étude de l'*électrorétinogramme*.

Ces mouvements oculaires anormaux peuvent être en rapport:

* soit avec l'atteinte rétinienne

* soit d'origine centrale (altérations associées du tronc cérébral décrites par Friede et Boltshauser (4))

REMARQUE

– Une *dysmorphie* est parfois rapportée, mais elle n'a pas de spécificité.

– Parfois, il y a des anomalies des extrémités (*polydactylie, syndactylie, ...*).

– Le syndrome de Joubert peut être également associé à des *kystes rénaux*.

3 – ÉVOLUTION, PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Les pathologies respiratoires tendent à diminuer ou à disparaître avec l'âge, les désordres des mouvements oculaires persistent, mais les fonctions mentales et motrices se détériorent; en fait, tous les enfants vivants sont sévèrement atteints.

Le pronostic vital est mauvais. Il n'y a qu'un quart des enfants qui sont encore en vie à l'âge de 2 ans. La mort est due habituellement aux difficultés d'alimentation et aux infections respiratoires.

La rééducation fonctionnelle précoce constitue le traitement de base.

4 – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le *syndrome de Dandy-Walker* mérite une place à part dans le cadre du diagnostic différentiel, car il présente également une agénésie du vermis cérébelleux avec dilatation du 4^e ventricule, mais il s'agit d'une affection généralement sporadique et c'est le plus souvent une hydrocéphalie qui permet de le révéler.

La maladie de Leigh peut être évoquée devant:

- * des accès de tachypnée
- * un retard psychomoteur
- * des troubles de l'oculomotricité avec paralysie oculaire ou nystagmus mais il existe dans la maladie de Leigh, une élévation des taux d'acide lactique et pyruvique dans le sang s'accompagnant souvent d'une élévation des taux d'acide lactique dans le LCR avec hyperprotéinorachie.

Sur le plan *neuroradiologique*, il n'y a pas d'agénésie vermienne, mais il s'installe une nécrose bilatérale des noyaux gris centraux.

5 – L'ORIGINE DE L'AGÉNÉSIE VERMIENNE EST ENCORE DISCUTEE.

Differentes hypothèses ont été émises:

- absence primitive de développement du vermis permettant une dilatation kystique du 4^e ventricule.
- ou dilatation kystique primitive du 4^e ventricule empêchant le développement du vermis.

Remarque: La persistance de reliquats vermiens dans la membrane limitant en arrière le 4^e ventricule, qui a pu être observée dans des cas de syndrome de Joubert, plaide plus en faveur d'une *dilatation kystique initiale du 4^e ventricule*. Si l'on ne peut actuellement conclure à l'origine de la malformation, on peut par contre penser qu'il s'agit de *troubles installés précocelement*, si l'on se réfère au fait que le vermis va se développer entre la 12^e et la 16^e semaine et si l'on prend en compte les malformations associées, on peut dater les troubles vers la 3^e ou la 4^e semaine postconceptionnelle.

6 – NEUROPATHOLOGIE

Description des lésions mises en évidence par Friede et Boltshauser (4):

- * agénésie du vermis cérébelleux
- * dysplasies et nombreuses hétérotopies des noyaux cérébelleux
- * absence presque totale de décussation pyramidale
- * anomalies dans la structure de l'olive inférieure
- * anomalies du faisceau trigéminal descendant
- * anomalies du faisceau solitaire
- * anomalies des noyaux de la colonne dorsale.

Remarque: Il n'a jamais été trouvé d'*anomalies chromosomiques* chez les enfants présentant un syndrome de Joubert. Actuellement, des chercheurs essayent de déterminer la localisation des gènes en cause sur les chromosomes.

IV – CONCLUSION

Le syndrome de Joubert est une affection qui présente des anomalies radiologiques, mais surtout un tableau clinique caractéristique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) AICARDI J., CASTELLO-BRANCO M.E., ROY CL. – Le Syndrome de Joubert. A propos de cinq observations. Arch. Fr. Pédiatr., 1983, 40: 625-629.
- 2) BUISSONNIERE R.F., STORNI V., ROBAIN O., PONSOT G. – Le Syndrome de Joubert. Ann. Pédiatr. (Paris), 1990, 37, n° 3: 151-156.
- 3) CANTANI A., LUCENTI P., RONZANI G.A., SANTORO C. – Joubert Syndrome. Review of the fifty-three cases so far published. Ann. Génét., 1990, 33, n° 2: 96-98.
- 4) FRIEDE R.L., BOLTSCHAUSER E. – Uncommon Syndromes of Cerebellar Vermis aplasia I: Joubert Syndrome. Develop. Med. Child. Neurol., 1978, 20: 758-763.
- 5) GOULON – GOEAU C., LAPRESLE J. – Syndrome cérébelleux. Encycl. Méd. Chir. (Paris – France), Neurologie, 17040 A10, 6-1988: 1-8.
- 6) JOUBERT M., EISENRING J.J., PRESTON ROBB J., ANDERMANN F. – Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Neurology, 1969, 19: 813-825.
- 7) KING M.D., DUDGEON J., STEPHENSON J.P.B. – Joubert's Syndrome with retinal dysplasia: neonatal tachypnea as the clue to a genetic brain-eye malformation. Arch. Dis. Child., 1984, 59: 709-718.
- 8) LYON G., EVRARD PH. – Neuropédiatrie: pathologie prénatale: malformations du cervelet et de la fosse postérieure, Ed. Masson (Paris), 1987: 57-60.
- 9) PASCUAL-CASTROVIEJO I., SANTOLAYA J.M., TENDERO A. – Developmental defects of the cerebellum: a radiologic and anatomic investigation. Acta Radiologica, 1975, Supplement 347: 553-560.
- 10) TRUWIT C.L., LEMPERT T.E. – Pediatric neuroimaging: a casebook approach. DPS Press (Piedmont, California), 1991: 46-48.
- 11) VAN DORP D.B., PALAN A., KWEE M.L., BARTH P.G., VAN DER HARTEN J.J. Joubert Syndrome: a clinical and pathological description of an affected male and a female fetus from the same sibship. American Journal of Medical Genetics, 1991, 40: 100-104.

Augmentin

TRADE
MARK

LA MAITRISE DE A À Z

BE
A
WINNER

TES
NIES
TES
NIES
TES
TES

CHITES
PNEUMO
ES - BRONCHITES
NEUMONIES - OTITES
ITES - OTITES - SINUSITES
NIES - OTITES - BRONCHITES
ITES - SINUSITES - PNEUMONIES

BEECHAM

*SmithKline Beecham Pharma s.a.
rue du Tilleul 13 - 1332 Genval*

Indications et limites de l'hystérectomie vaginale (H.V.)

Pierre KAYSER

Service de Gynécologie,
Clinique d'Eich,
78, rue d'Eich - L-1460 LUXEMBOURG

INTRODUCTION

Avant de parler du présent et de l'avenir de l'H.V., il faut faire un bref rappel du passé en citant le président de la Chicago Medical Society: «Presque toutes les améliorations en médecine et en chirurgie qui caractérisent notre temps en rapide évolution ne sont qu'une répétition des travaux de nos ancêtres professionnels. Plus d'une soi-disante opération moderne n'est qu'une édition nouvelle et pas toujours améliorée d'une technique opératoire inventée et décrite par un de nos anciens maîtres. Cette remarque s'applique tout spécialement à l'H.V.» Tels sont les mots du Dr. SENN en 1895 et ils sont encore plus vrais aujourd'hui. La première H.V. involontaire est attribuée à PALETTA en 1812. Mais la première intentionnée et couronnée de succès fut celle exécutée par LANGENBECK, en 1813 probablement, pour un cancer du col. La deuxième H.V. intentionnée fut celle de SAUTER à Constance en 1822 qui utilisait une technique similaire à celle utilisée aujourd'hui. Les noms de RECAMIER en 1829 à Paris et de WARREN la même année à Harvard méritent d'être cités. La plupart des patientes mouraient d'une hémorragie, mais surtout d'une infection. La renaissance de l'H.V. devait attendre l'heure de la chirurgie anti- et aseptique avec en 1878 CZERNY à Heidelberg et 1897 THILLAULT en France. Le début du 20^e siècle était marqué par des noms comme SCHAUTA, SCHUCHARDT et PEAN. Il y avait un contraste entre l'Ecole française qui utilisait des pinces et avait de meilleurs résultats que l'Ecole allemande qui faisait des ligatures. Les patientes en France retournaient de la salle d'opération, le vagin rempli de pinces, qu'on enlevait ou qui tombaient quelques jours après. Aux Etats-Unis, PRICE de Philadelphie, déjà avant 1900, faisait 90% des hystérectomies par voie vaginale. Il se servait uniquement de pinces et il battait tous les records de vitesse: une H.V. «en moins de 5 minutes et sans se presser», comme le dit la chronique. Après

des hauts et des bas pendant les dernières décennies, l'approche vaginale de l'hystérectomie occupe une place de plus en plus importante (45-80%). En France 4% en 1972, 12% en 1982 pour s'approcher peu à peu de 50% pour les équipes vaginalistes. Personnellement, je suis passé de 46% en 1972 à 54% en 1982 pour tourner actuellement autour de 83%, et je suis convaincu qu'on pourra encore faire mieux à l'avenir avec l'aide entre autres de la laparoscopie ou de médicaments comme les agonistes de la LH-RH diminuant le volume de l'utérus fibromyomateux.

INDICATIONS

Les *PROLAPSUS* de l'utérus avec ou sans relâchement vaginal sont de loin la première indication. Sur les 67 H.V. des derniers mois, 31 étaient combinées à une colporraphie antérieure et postérieure. Pour des raisons fonctionnelles, il ne faut jamais faire une colporraphie antérieure sans colporraphie postérieure. En cas de prolapsus du fond vaginal d'une certaine importance, pour prévenir une récidive, je pratique de plus en plus souvent une fixation du fond vaginal au ligament sacroépineux et au muscle coccygénous sous-jacent (*vaginaefixatio sacrospinalis* selon Amreich-Richter). Cette technique permettra une vie sexuelle normale.

La deuxième indication est l'*UTÉRUS FIBROMYOMATEUX* à partir d'un certain volume, même asymptomatique, ou compliquée par exemple par une nécrobiose aseptique ou par une compression des organes voisins, ou responsable d'hémorragies rebelles au traitement médical, ou de phénomènes douloureux type pesantur pelvien. L'*ADÉNOMYOSE INTERNE* peut être également une indication étant donné qu'elle peut dégénérer après la ménopause avec formation d'un sarcome.

Les *MÉTRORRAGIES DYSFONCTIONNELLES* qui ne répondent pas au traitement médical conservateur ou au curetage. Ici l'H.V. est en compétition avec l'ablation de l'endomètre par l'hystéroskopie chirurgicale.

La *DOULEUR PELVIENNE* chronique reproduite par mobilisation de l'utérus (comme par exemple en cas de paramétrite chronique) est une indication de plus en plus fréquente, l'hystérectomie donnant une amélioration dans 80% des cas.

Le *TRAITEMENT DU CANCER DU COL* de l'utérus par l'H.V. se limite au traitement de dysplasies, du cancer *in situ* ou dysplasie sévère ou CIN3 et des cancers microinvasifs stade la1 et éventuellement la2. Il va s'orienter au type de dysplasie, à son étendue en surface

et en profondeur à l'intérieur du canal cervical et bien sûr aux possibilités de surveillance ultérieure.

L'H.V. en cas de *CANCER DE L'ENDOMÈTRE* est un pis-aller chez les patientes obèses ou en mauvais état général ou avec un petit cancer bien différencié. Elle peut être une alternative à la radiothérapie combinée. Les annexes sont enlevées en même temps.

Comme indications générales, il faut citer l'obésité, l'âge avancé de la patiente et les adhérences pelviennes.

A la lumière des nouvelles techniques opératoires, il faudra redéfinir les indications de l'H.V., de l'H.A. et de l'H.V. assistée par la laparoscopie, surtout en face des gros utérus et des annexes peu mobiles.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'H.V. sont: l'*UTÉRUS* fibromyomateux TRÈS GROS (plus qu'une 16^e semaine de grossesse) et surtout peu ou PAS MOBILE, le *CANCER DU COL* de l'utérus INVASIF sauf si on veut faire un SCHAUTA, le *CANCER DE L'ENDOMÈTRE* sauf exception rare, l'*ENDOMÉTROSE* pelvienne MASSIVE, la suspicion d'une PATHOLOGIE INTRA-ABDOMINALE concernant les intestins et nécessitant une exploration laparoscopique ou laparotomique. Les contre-indications relatives ou temporaires sont: la suspicion d'une pathologie des annexes, l'infection pelvienne aiguë ou chronique, l'abdomen aigu qui est du domaine de la laparoscopie. Ne sont PAS DES CONTRE-INDICATIONS à l'H.V.: la nulliparité, la césarienne, la suspension ou antéfixation utérine ou autre intervention pelvienne dans l'anamnèse, les gros utérus plus ou moins mobiles égaux ou plus petits qu'un utérus d'une 16^e semaine de grossesse, l'indication de faire une ovariectomie ou une annexectomie, la connaissance d'adhérences pelviennes (bien au contraire), la grossesse jeune, l'absence de descente utérine, l'obésité (bien au contraire).

Dans l'hystérectomie vaginale après césarienne par exemple j'ai toujours fait l'expérience que la dissection entre la vessie et le segment inférieur de l'utérus se fait plus facilement et avec moins de risques que lors d'une H.A. Aussi le chirurgien qui est capable d'enlever l'utérus par voie vaginale aura peu de difficultés pour faire une ovariectomie ou une annexectomie par la même voie dans 60 à 70% des cas.

AVANTAGES

Les AVANTAGES de l'H.V. par rapport à l'H.A. sont nombreux. La morbidité postopératoire est minime étant donné que la durée opératoire est réduite et la cavité péritoneale n'est qu'entrouverte. Les pertes de sang sont faibles (transfusions sanguines exceptionnelles), il y a moins d'adhérences postopératoires, moins d'infections, moins de thrombo-phlébites et d'embolies, moins de douleurs postopératoires, une durée d'hospitalisation réduite, un temps de convalescence plus rapide. L'H.V. chez la femme à partir de la quarantaine ne laisse pas de séquelles psychiques, sexuelles ou physiques. L'H.V. permet d'opérer des personnes en mauvais état général, obèses et âgées. Elle peut être combinée à d'autres temps opératoires comme la colporraphie et la fixation vaginale sacro-épineuse selon Arreich-Richter. L'absence de cicatrice est appréciée. Il y a possibilité d'opérer sous anesthésie péridurale ou rachi-péridurale séquentielle.

COMPLICATIONS

Les COMPLICATIONS, surtout la fièvre et l'abcès du Douglas, sont moitié moins fréquentes qu'après une H.A. Tout cela se solde par une réduction du coût.

ALTERNATIVES A L'H.V.

L'H.V. ASSISTÉE PAR LA LAPAROSCOPIE (HVAL) peut s'associer et compléter efficacement la voie vaginale. Elle est à envisager dans les cas où:

- 1) une exploration intra-abdominale préopératoire est nécessaire de toute façon,
- 2) une annexectomie ou ovariectomie par voie vaginale s'annonce difficilement praticable pour des raisons anatomiques.

Les complications sont plus fréquentes avec l'H.V.A.L., la perte sanguine identique et le coût plus élevé, surtout si l'on utilise le matériel à usage unique et aussi à cause de la durée d'occupation de la salle d'opération et de la durée de l'anesthésie.

L'HYSTÉRECTOMIE PAR VOIE LAPAROSCOPIQUE SEULE, bien que réalisable, n'apporte pas plus par rapport à l'H.V., actuellement en tout cas, surtout du fait de la durée de l'intervention, d'autant plus que l'utérus doit finalement être évacué soit par minilaparotomie soit par une colpotomie, à moins qu'on utilise la technique de morcellement du Professeur SENN. Ainsi on ne voit plus l'avantage par rapport à une H.V. d'emblée.

L'HYSTÉRECTOMIE SUPRAVAGINALE OU SUBTOTALE par voie LAPAROSCOPIQUE ou autre est à considérer à mon avis comme dépassée. Nous connaissons tous des cas de cancer sur col restant. D'ailleurs les discussions pour ou contre la conservation du col comme garant de la statique du plancher pelvien et étant indispensable pour des rapports sexuels normaux ont été tranchées depuis 30 ans en faveur d'une ablation totale de l'utérus.

L'HYSTÉRECTOMIE ABDOMINALE sera réservée aux très gros utérus immobiles et au traitement oncologique. On pourra opposer la RÉSECTION DE L'ENDOMETRE au laser ou surtout au résectoscope électrique à l'H.V. Les complications semblent plus fréquentes. On aura en plus toujours un utérus en place avec les risques futurs que cela comporte.

Avec une sérieuse réserve je suis dans certains cas pour la préparation de la patiente porteuse d'un gros utérus fibromyomateux par les AGONISTES DE LA LH-RH entraînant une diminution de son volume, ce qui permettra de repousser encore les limites de l'H.V.

Bien qu'il y ait une relation directe entre la DURÉE DE L'OPÉRATION et le risque de complication, notre but primaire ne devra pas être de battre des records mais d'effectuer une technique minutieuse et sûre. Une H.V. sans colporraphie ou autre intervention associée, entre les mains d'un opérateur qualifié, pratiquant une technique standardisée, bien assisté, chez une patiente bien relâchée, ne devra dépasser rarement 40 minutes.

La DURÉE D'HOSPITALISATION a diminué progressivement pendant les 30 dernières années. De 3 semaines au début de ma formation de gynécologue elle est passée à 2 jours postopératoires chez les patientes bien motivées après une H.V. simple. L'H.V. simple ambulatoire sera pour demain. Déjà aux Etats-Unis des études pilotes ont montré la faisabilité et la sécurité de l'«OUTPATIENT VAGINAL HYSTERECTOMY» avec une durée d'hospitalisation moyenne de 9,5 heures. La chirurgie gynécologique ambulatoire à l'hôpital de jour (Day Clinic) connaît actuellement un trend irrésistible surtout aux Etats-Unis et en Allemagne et elle viendra chez nous demain. Déjà aujourd'hui 80% des opérations gynécologiques peuvent être faites sous conditions ambulatoires. L'H.V. ambulatoire n'est plus une utopie. Les conditions sont: une salle d'opération bien équipée, un personnel qualifié, une anesthésie moderne, la coopération avec le médecin de famille, mais avant tout un opérateur qualifié. Malheureusement les responsables politiques et les mutuelles ou caisses de maladie sem-

blent encore ignorer le potentiel de réduction du coût des dépenses de santé qui s'y rattachent, car ils ne sont pas prêts à honorer les actes à leur juste valeur.

PRINCIPES ET DÉTAILS TECHNIQUES IMPORTANTS

La désinfection locale préopératoire, l'antibiothérapie prophylactique périopératoire, la traction adéquate sur l'utérus, l'infiltration au POR 8 dilué dans le soluté physiologique, la dissection prudente du Douglas, le refoulement des uretères, les ligatures séparées pour les différents ligaments, l'artère utérine et les annexes, la double ligature sur l'artère utérine et les annexes respectivement les ligaments infundibulo-pelviens, l'utilisation du vicryl et non du catgut, la suspension du fond vaginal par les ligaments, le rapprochement des ligaments sacro-utérins pour éviter une hernie du Douglas, la douche vaginale en fin d'opération, l'utilisation généreuse d'antalgiques en postopératoire. La fermeture incomplète du fond vaginal permettant le drainage, la mobilisation et la sortie de l'hôpital rapides.

Il faut se méfier des CLIPS DE TITANE qui sont d'une fidélité et d'une robustesse insuffisantes. Ils ont tendance à glisser lors des manœuvres qui suivent. Les instruments utilisant des AGRAFES comme l'Endo-Gia 3 0 ou 60 ont besoin d'être modifiés: tête plus courte et articulée, agrafes seulement d'un côté, ciseaux superflus, etc.

LIMITES:

Il y a trois limites à l'H.V. dont la première est objective:

1) c'est celle qui est inhérente à l'ANATOMIE et à la PATHOLOGIE ASSOCIEE: utérus plus grand qu'une 16^e semaine de grossesse, utérus gros et peu mobile, pathologie intra-abdominale associée connue ou suspectée.

Les deux autres limites sont subjectives et variables:

2) celle de la technique utilisée, de la qualité de l'assistance et de l'anesthésie et

3) celle en rapport avec:

a) la FORMATION du chirurgien-gynécologue, c'est-à-dire l'ÉCOLE qui jusqu'à nos jours joue un rôle indéniable et souvent hélas définitif. Il faut ajouter aussi le tempérament, les habitudes et l'expérience du chirurgien. Pendant mes études de médecine à Paris, en parlant de l'hystérectomie on pensait hystérectomie abdominale totale ou subtotale. En 1958 MENEGAUX disait: «la voie vaginale de l'hs-

térectomie peut être faite chez les femmes obèses ou tarées. C'est d'ailleurs un procédé aveugle. Il n'est pas à recommander.» Même pour le traitement du prolapsus utérin il recommandait à côté de la colpo-périnéographie une hysteropexie par voie haute chez la femme jeune et un cloisonnement du vagin genre LE-FORT chez la femme très âgée.

A Mayence au début de ma formation de gynécologue ça commençait mal: je voyais s'affronter l'Ecole abdominale de MARTIUS et l'Ecole vaginale de STOECKEL. La première dédaignait la seconde pour faire une chirurgie aussi basse. En plus on avait la mauvaise habitude de fixer les jambes sur le dos des assistants pendant les H.V. qui n'en finissaient pas faute d'une technique valable, le patron étant abdominaliste. Je serais sûrement devenu abdominaliste aussi si je n'avais pas eu la chance de partir pour la Suisse où l'H.V. sous KÄSER était déjà une méthode de routine.

La dernière limite est:

b) la difficulté de COMPRÉHENSION de la technique, d'abord à cause d'un désordre dans la terminologie des structures anatomiques. On utilise des termes différents pour désigner les mêmes structures anatomiques. Le médecin en formation est dérouté et il reçoit l'impression d'une complexité qui en fait n'existe pas. Enfin la deuxième difficulté de compréhension résulte d'une désorientation spatiale, aggravée par certaines manœuvres opératoires devant un champs opératoire étroit. La topographie anatomique de référence, comme dans les livres d'anatomie, n'y est plus.

CONCLUSION

Comme conclusion il faut retenir que la chirurgie vaginale est le domaine spécifique du gynécologue. Mais elle a besoin d'être restaurée et pour cela il faut offrir aux opérateurs des techniques qui répondent à trois conditions: simplicité, reproductibilité et sécurité. Le gynécologue est bien placé pour se familiariser avec la topographie anatomique spéciale vue d'un angle typiquement gynécologique. Mais une des conditions préalables à l'exécution d'une H.V. sans risques est la possession de connaissances d'anatomie topographique et fonctionnelle solides. Ensuite il est à chaque gynécologue de se former et de se soumettre aux nouvelles techniques de la chirurgie vaginale et endoscopique. Il est aux équipes bien rôdées dans la pratique de la chirurgie vaginale et de la chirurgie endoscopique de communiquer leur savoir-faire aux jeunes frères. Il est aux Sociétés de Gynécologie d'agir comme relais en facilitant ces contacts.

Deux jambes pour marcher,
deux yeux pour voir,
deux oreilles pour entendre,
Duovent pour respirer.



SBP B Jr.

Duovent® BRONCHODILATATEUR A DOUBLE ACTION
POUR UNE EFFICACITE OPTIMALE.



un produit issu
de notre recherche

Duovent® aérosol doseur

fenoterol + ipratropium

le bronchodilatateur à double action

Composition et conditionnement

Aérosol doseur : ipratropium bromid. monohydr. 0,04 mg - fenoterol hydrobromid. 0,1 mg q.s. pro dos. un.
Cartouche de 21 g = 300 bouffées.

Indications

- Traitement symptomatique du bronchospasme aigu et traitement préventif du bronchospasme chronique dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite asthmatiforme, la bronchite spastique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses...
- Traitement et prévention de l'asthme d'effort, de l'asthme allergique et des bronchospasmes matinaux.
- Prétraitement (ouvertures des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, etc.

Posologie et mode d'emploi

Posologies à adapter, par le médecin traitant, selon la gravité des symptômes, l'âge du patient et la réponse clinique obtenue.

Adultes : 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes.

Enfants : 1 bouffée.

Les prises sont à répéter à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne.

Dose d'entretien moyenne : adultes : 1 ou 2 bouffée(s) 3 à 4 fois par jour; enfants : 1 bouffée 3 fois par jour.

La dose maximale, pour adultes, par prise, est de 2 bouffées, et, par 24 heures, de 12 bouffées. La dose maximale, pour enfants, est d'une bouffée par prise et, par 24 heures, de 6 bouffées.

L'utilisation d'une chambre intermédiaire d'expansion (entre l'appareil et la bouche) permet de résoudre le problème de la synchronisation entre "poussée" et "inspiration" particulièrement critique chez le petit enfant.

L'aérosol doseur, muni de l'"Inhalation Aid" par exemple, peut s'utiliser dès que l'enfant peut inhale sur demande. L'utilisation chez l'enfant se fera toujours sous le contrôle d'un adulte.

Mode d'emploi :

- 1 - Avec l'"Inhalation Aid" : Agiter l'appareil avant chaque emploi.

Adapter le tube plastique translucide ("Inhalation Aid") sur l'embout de l'appareil, après avoir retiré le capuchon protecteur; le fond de la cartouche est dirigé vers le haut, l'embout buccal vers le bas. Obturer la partie libre de l'"Inhalation Aid" au moyen du capuchon protecteur et libérer une bouffée par pression de l'appareil entre le pouce et l'index. Expirer le plus profondément possible (**hors de l'appareil**), enlever le capuchon protecteur, introduire immédiatement l'embout en bouche et INSPIRER lente-ment et profondément le contenu de l'"Inhalation Aid".

Maintenir une apnée de quelques secondes; retirer l'appareil de la bouche et expirer lentement.

Replacer le capuchon protecteur.

- 2 - Sans l'"Inhalation Aid" : Agiter l'appareil avant chaque emploi.

Retirer le capuchon protecteur. Expirer le plus profondément possible (**hors de l'appareil**). Introduire l'embout dans la bouche et refermer les lèvres autour de cet embout. Commencer une inspiration lente par la bouche tout en libérant une bouffée d'aérosol (par pression de l'appareil entre le pouce et l'index). Poursuivre l'inspiration lente le plus profondément possible. Maintenir une apnée de quelques secondes.

Retirer l'appareil de la bouche et expirer lentement. Replacer le capuchon protecteur.

L'embout buccal de l'appareil de propulsion et l'"Inhalation Aid" doivent être nettoyés régulièrement.

Contre-indications et précautions particulières

Thyréotoxicose, cardiomyopathie obstructive (p.ex. sténose aortique subvalvulaire), hypersensibilité à un des constituants. Inaptitude à inhale sur demande.

Prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarrythmies, chez les patients relevant d'un infarctus myocardique ou souffrant d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique ou d'hypertension artérielle.

Prudence dans l'hypertrophie prostatique et le glaucome à angle fermé.

Veiller à ce que le produit n'entre pas en contact avec les yeux, surtout chez un patient souffrant de glaucome à angle fermé (mydriase). Les troubles de l'accommodation sont spontanément réversibles.

Respecter la posologie et les intervalles entre les doses. Si le traitement n'apporte pas l'effet voulu à la posologie indiquée, il y a lieu de revoir le traitement.

Effets indésirables

Des effets sympathicomimétiques transitoires, tels que tremblements digitaux, palpitations, céphalées, vertiges ou agitation peuvent se produire, comme avec tout bêta-2 mimétique, mais ils sont peu fréquents par voie inhalatoire. Un effet anticholinergique (sécheresse buccale) est exceptionnel. L'irritation pharyngée qu'on note parfois à l'emploi des aérosols doseurs inhalés est soit d'origine mécanique (impact des particules des substances actives) ou thermique (froid produit par la gazéification du propulseur). Les cas de bronchoconstriction paradoxale sont extrêmement rares.

Délivrance

Sur ordonnance médicale.

Des informations plus détaillées sont à votre disposition sur demande.

Boehringer
Ingelheim



n.v. Boehringer Ingelheim s.a.

Vesalius Science Park

Avenue Ariane 16

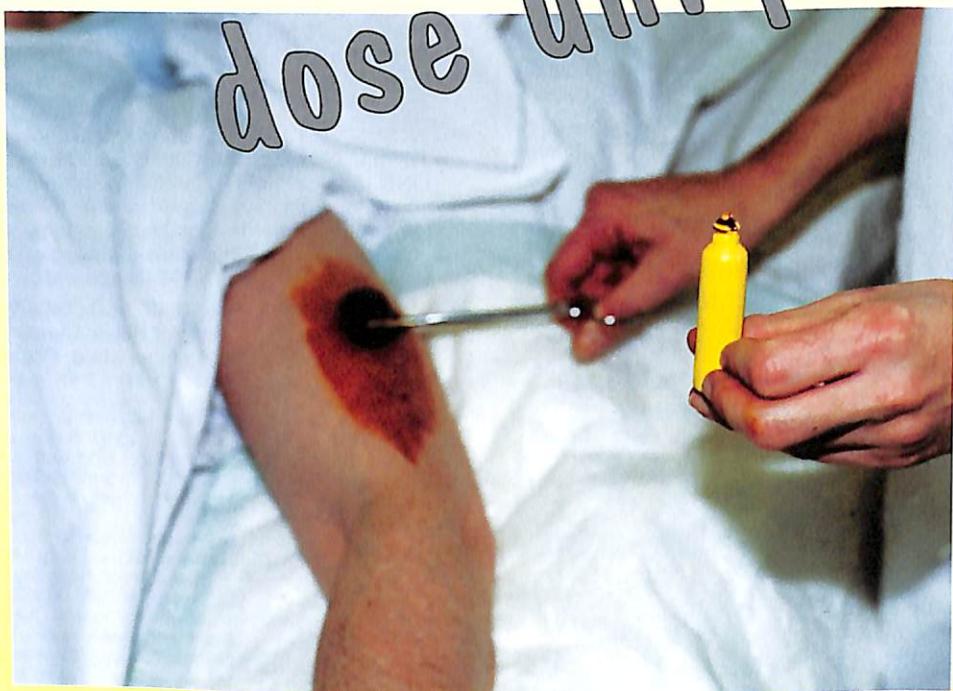
1200 Bruxelles – Tél. : 02/773 33 11

RÉFÉRENCES

- ¹ COPENHAVER Edward H., M.D. Vaginal Hysterectomy Past, Present and Future. *Surgical Clinics of North America* Vo. 60 no. 2 April 1980
- ² GITSCHE G., M.D., BERGER Eva M.D., TATRA G., M.D. 30 Jahre Hysterektomie an der II. Universitäts-Frauenklinik, Wien. Eine Analyse von über 6 000 Operationen. *Gynäk. Rdsch.* 29: suppl. 2, pp. 45-47 (1989)
- ³ KAMINA P., M.D. De l'anatomie à la technique de l'hystérectomie vaginale. *Revue de Gynécol. Obstétr.* 1990
- ⁴ KAYSER Pierre C., M.D. NIEDNER Antoine, M.D. Film vidéo «Hystérectomie vaginale, technique opératoire». Réunion scientifique, GGOLFB 12 octobre 1985, Rocourt.
- ⁵ KAYSER Pierre C., M.D. Film vidéo «Operating procedure for vaginal hysterectomy». XII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, October 23-28, 1988
- ⁶ KAYSER Pierre C., M.D. Choix d'une technique chirurgicale dans l'incontinence urinaire d'effort et dans les prolapsus au 3^e âge. 1st International Congress Gynaecology of the Third Age, Palermo, 7-10 novembre 1990
- ⁷ KOVAC Robert S., M.D. CHRISTIE, Sandra J., M.D. BINDBEUTEL Gary A., M.D. Abdominal versus vaginal hysterectomy: a statistical model for determining physician decision-making and patient outcome. *Medical Decision Making*, 1991; 11: 19-28
- ⁸ KOVAC Robert S., M.D. Intramyometrial coring as an adjunct to vaginal hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 67: 131-36, 1986
- ⁹ PRUITT Bert A., M.D. STAFFORD, Robert H., M.D. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy: a continuing evolution of surgical technique. *The Journal of the South Carolina Medical Association* September 1992
- ¹⁰ QUERLEU D., M.D. Hystérectomie par voie transvaginale Technique de l'évidement sous-séreux. *J. Gynecol. Biol. Reprod.* 1989, 18: 515-518
- ¹¹ SHETH S., M.D., MALPANI A., M.D. Routine prophylactic oophorectomy at the time of vaginal hysterectomy in postmenopausal women. *Gynecology and Obstetrics Arch. Gynecol. Obstet.* 1992
- ¹² STOVALL Thomas G., M.D., SUMMITT Robert L. Jr. M.D., BRAN Derita F., M.D., LING Frank W., M.D. Outpatient vaginal hysterectomy: a pilot study. *Obstetrics and Gynecology Volume* 80 no.1 July 1992
- ¹³ SUMMITT Robert L. Jr. M.D., STOVALL Thomas G., M.D. LIPSCOMB Gary H., M.D. LING Frank W., M.D. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstetrics and Gynecology Volume* 80 December 1992 Number 6
- ¹⁴ WHEELLESS Clifford R. Jr. M.D. *Total Vaginal Hysterectomy, Atlas of Pelvic Surgery*, Second Edition, Lea & Febiger 1988, Philadelphia.



geste unique
dose unique !



iso-Betadine® unidose
Dermique

ASTA
MEDICA

Coexistence de deux populations distinctes de granulocytes neutrophiles, l'une totalement, l'autre partiellement déficiente en myéloperoxidase

Dolphe Kutter*, Antoine Niedner, Camille Lieners

*Centre Universitaire de Luxembourg
Département des Sciences

INTRODUCTION

Les automates hématologiques Technicon (H*1, H*2, H*3) effectuent une première différenciation des leucocytes en déterminant leur volume et leur concentration en myéloperoxidase (MPO). Cet instrument nous a permis de mettre en évidence différents degrés de déficience en MPO, dont nous avons décrit la délimitation et la fréquence dans un travail antérieur.¹ Dans l'énorme majorité des cas – y compris les déficiences – les granulocytes neutrophiles sont représentés par un nuage unique, se présentent donc comme une population homogène. Au cours de nos recherches sur la fréquence des différents types de déficience nous avons examiné jusqu'ici 75 600 personnes aux moyen d'instruments H*1 resp. H*3. Nous avons recensé 4 cas de double population de neutrophiles mis en évidence par la présence de deux nuages distincts sur le diagramme de l'instrument. Ces populations diffèrent manifestement par leur activité peroxydase. Un premier cas présentant une population à MPO normale et une partiellement déficiente en MPO a été rapportée en 1993². Nous décrivons ici 3 cas de double population, dont l'une est totalement, l'autre partiellement déficiente en MPO.

DESCRIPTION DES CAS

1. Madame M. Z.-B. est âgée de 72 ans. Diphtérie à l'âge de 12 ans, paratyphus B à l'âge de 25 ans. Ablation d'un sein pour cancer à 69 ans. Depuis contrôle régulier tous les 6 mois des marqueurs tumoraux et de la formule sanguine. Le H*3 en usage depuis un an a édité à chaque contrôle un diagramme très particulier (figure 1, diagramme en haut à gauche). Les granulocytes neutrophiles sont manifestement représentés par deux nuages distincts, l'un situé dans la zone des LUC (large unstained cells) à la position typique des granulocytes neutrophiles dépourvus de MPO, l'autre correspondant à une population partiellement défi-

ciente en MPO, caractérisée par un MPXI de -33.5. L'instrument édite une formule leucocytaire fantaisiste associée à l'alarme 0044 de la déficience totale en MPO. Nous la comparons ici à la formule obtenue sur lame colorée au Pappenheim:

	H*3	Pappenheim
Granulocytes		
neutrophiles boudinés	-	2%
Granulocytes		
neutrophiles segmentés	10.9%	36%
Eosinophiles	2.3%	2%
Basophiles	1%	1%
Lymphocytes	47.8%	51%
Monocytes	13.5%	8%
LUC	24.5%	-

Comme prévu l'instrument a faussement identifié les neutrophiles déficients en MPO, en les classant surtout comme LUC et dans une moindre mesure comme monocytes.

Un frottis coloré selon la technique de Käplow³ mettant en évidence la peroxydase des granulocytes confirme la présence de deux populations distinctes, l'une totalement, l'autre partiellement déficiente en MPO. La figure 2 représente le score en MPO selon le schéma de Kitahara et coll⁴ pour la patiente, comparé à un score normal.

Du point de vue clinique la patiente est en ce moment bien portante. Il nous a été possible d'examiner son mari et ses 4 enfants. La figure 1 représente les résultats.

2. Monsieur F.E., 69 ans, a subi une ablation de la prostate pour cancer il y a 5 ans. Lors de plusieurs contrôles le H*3 a édité un diagramme semblable à celui de Madame Z.-B. La coloration cytochimique de la MPO confirme l'existence de deux populations de granulocytes, l'une totalement, l'autre partiellement déficiente en MPO. Le patient est en ce moment bien portant et ne suit aucun traitement. Il n'a pas de descendance.

3. Madame T. N.-M., 61 ans, présente un diagramme analogue lors d'un check-up gynécologique sans autres particularités. Elle n'a pas pu être revue.

DISCUSSION

Et la cytochimie et la cytométrie de flux du système H*3 confirment chez ces 3 patients l'existence de deux populations de granulocytes neutrophiles, se distinguant par leur taux en MPO. L'une des populations en est totalement dépourvue, l'autre n'en contient qu'un taux restreint, correspondant à une déficience

partielle. Nous n'avons jusqu'ici connaissance d'aucun cas semblable rapporté dans la littérature. L'étude familiale que nous avons pu réaliser dans le cas de Madame Z.-B. démontre bien qu'il s'agit d'un phénomène héréditaire. Nous constatons en effet une déficience mineure en MPO chez 3 des 4 enfants de cette patiente. Nous ne retrouvons cependant aucune double population de granulocytes neutrophiles. Les déficiences totale et partielle de la mère (MPXI -33.5) semblent donc faire surface chez 3 des 4 enfants sous forme plus mitigée de déficience mineure (MPXI entre -23.9 et -12.2), tout comme s'il y avait eu une certaine compensation par le génome du père.

L'étude de plusieurs familles comprenant des déficients totaux en MPO nous a fait émettre l'hypothèse d'un modèle bigénétique pour la transmission héréditaire de cette anomalie, faisant par exemple intervenir un gène de production P et un gène de régulation R. Le déficient total pourrait représenter la constellation ppr, l'homozygote normal la constellation PPrR, avec 7 constellations intermédiaires correspondant à la distribution bigénétique mendéleenne classique (figure 3)⁵. Sur cette figure nous avons tenté d'attribuer des valeurs moyennes, voire des fourchettes du MPXI aux différents génotypes, en nous basant d'une part sur la courbe de distribution des MPXI dans une population de plus de 70 000 personnes⁶, d'autre part sur des études familiales¹. Les doubles hétérozygotes PpRr seraient fréquents avec des MPXI entre 0 et -20, allant donc de la MPO normale à la déficience mineure. Les hétérozygotes du type Ppr – à qui nous attribuons des MPXI autour de -25 – chevaucheraient la zone de déficience mineure et celle de la déficience partielle. Cette hypothèse pourrait expliquer l'existence d'un père d'un déficient total (MPXI - 61) présentant un MPXI normal de -7. Elle expliquerait aussi le pedigree de la famille de Madame Z.-B.

Nous attribuons à Monsieur J.Z. sén. (MPXI -2.1) le génotype PPrR. La population totalement déficiente de son épouse correspond certainement au génotype ppr, alors que la population partiellement déficiente (MPXI -33.5) s'accorde avec le génotype Ppr. Théoriquement on peut admettre 32 combinaisons possibles entre les deux génotypes de la mère et celui du père avec comme résultat 12 x PpRr (37.5%), 12 x Ppr (37.5%), 4x PPrR (12.5%) et 4 x PPrr (12.5%). Il n'est donc pas étonnant de ne plus voir réapparaître ni de population totalement déficiente, ni de double population. Les génotypes de la descendance correspondent aux deux combinaisons prévues comme les plus fréquentes.

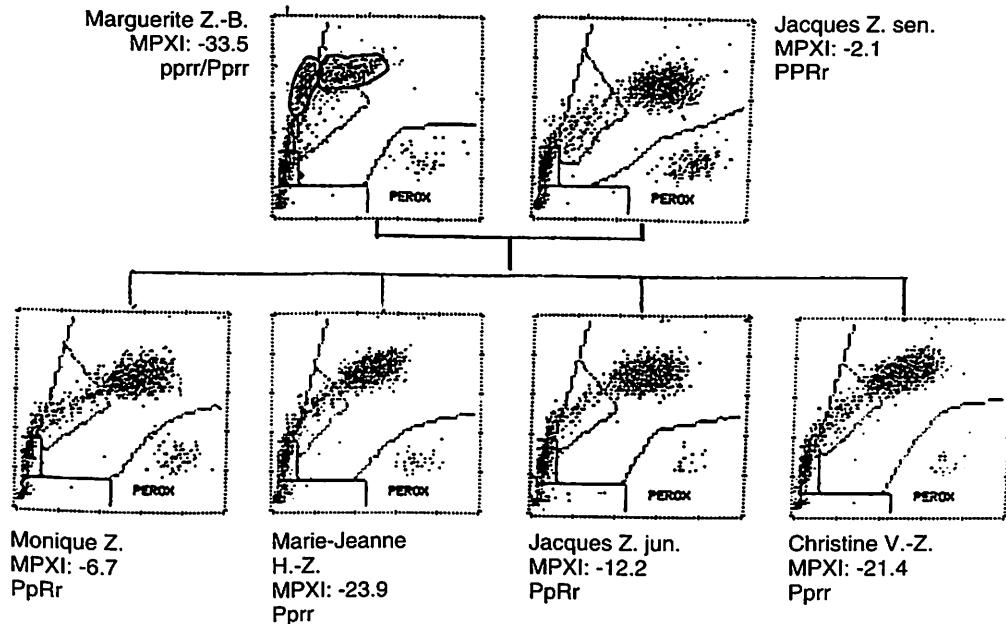


Figure 1: Leucogrammes des membres de la famille Z. avec une tentative d'attribution d'un génotype d'après le MPXI. Le MPXI de Marguerite Z.-B. de -33.5 est basé uniquement sur la population partiellement déficiente. Pour la population totalement déficiente se calcule un MPXI de -65, d'où le génotype pprr.

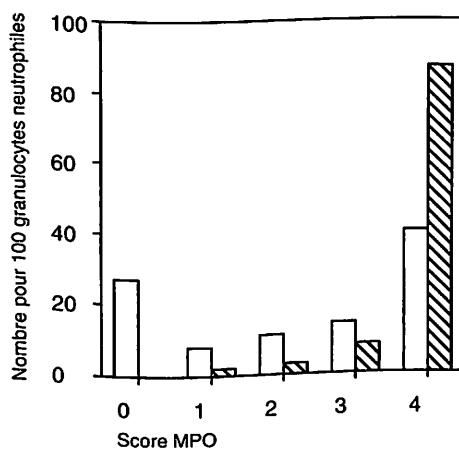
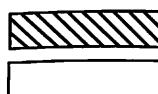
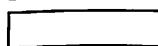


Figure 2: Score MPO par coloration cytochimique

Cas normal: Score 372



Cas Mme M. Z.-B.:
Score 232



PPRR +10	PPRr 0	PpRR -10	PpRr -20 - 0
PPRr 0	PPrr -5	PpRr -20 - 0	Pprr -25
PpRR -10	PpRr -20 - 0	ppRR -40	ppRr -55
PpRr -20 - 0	Pprr -25	ppRr -55	pprr < -60

Figure 3: Hypothèse d'une transmission bivalente de la déficience en myéloperoxidase. Tentative d'attribution de valeurs moyennes approximatives ou de fourchettes de MPXI aux différents génotypes.

CONCLUSION

Les cas de double population de granulocytes neutrophiles identifiés par des différences de leur concentration en myéloperoxydase, révélées par les automates hématologiques du type H⁺ de Technicon, sont extrêmement rares. Sur 75 600 personnes nous détectons 3 cas présentant à la fois une déficience totale et une déficience partielle en myéloperoxydase. Une étude familiale d'un des cas montre le caractère héréditaire du phénomène, qui semble être en accord avec notre hypothèse d'une transmission bigénique.

BIBLIOGRAPHIE

¹ Kutter D., Hendriks J. Ph., North J. Cl. – La déficience en myéloperoxydase: détection, délimitation des états partiels et totaux, inci-

dence, pathologie, génétique. – Bull. Soc. Sci. Med. Lux. 130, 61-69 (1994).

² Kutter D., Thoma J., Al-Haidari K., Trierweiler P. – Coexistence of two distinct populations of neutrophilic granulocytes, one normal and one partial MPO-deficient. Acta Clinica Belgica 48, 401-404 (1993).

³ Kaplow L. S. – Simplified myeloperoxidase stain using benzidine dihydrochloride. Blood. 26, 215 (1965)

⁴ Kitahara M., Simonian Y., Eyre H. J. – Neutrophil myeloperoxidase: a simple technique to determine activity. J. Lab. Clin. Med. 92, 232 (1979).

⁵ Kutter D., Al Haidari K., Thoma J. – Myeloperoxidase deficiency: simple methods for its diagnosis and significance of different forms. Klin. Lab. 40, 342 (1994).

Frequencies of Unstable Chromosome Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes of Chernobyl Emergency Accident Workers

A. I. Svirnovski, E. P. Ivanov,
I. P. Danilov, A. V. Bakkun,
V. M. Ageichick, V. E. Ivanov

Hematology and Blood Transfusion Research Institute, 160 Dolginovali
Tract, Minsk, 223059, Belarus, CIS
Key Words: Chernobyl accident – chromosome aberrations – blood cells

SUMMARY

On the basis of the investigation of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of Chernobyl accident emergency workers, of residents of the contaminated areas, of patients with blood diseases and of donor's blood irradiated in vitro it is stated that presence of unstable chromosome aberrations such as dicentrics in lymphocytes of emergency workers and residents indicates that they have been overexposed. However, in the absence of the described aberrations in individuals involved in emergency work or in residents years after accident it is impossible to reject the overexposure.

INTRODUCTION

The unprecedented nature and scale of the Chernobyl accident again attracted attention to the long-term health effects of low-dose radiation. In studying the after-effects of this nuclear power plant accident it is of great value to investigate the health status of emergency accident workers in addition to the clinical follow-up of the exposed residents. However, a major technical difficulty arises in analysing data from these cohorts because most of the Chernobyl nuclear power station accident sufferers were exposed to relatively imprecisely known doses of radiation.

According to our epidemiological data there is no real radiation-associated leukemia incidence increase in Belarus⁵, the more-contaminated part of the former Soviet Union, in contrast to the picture seen in A-bomb survivors in Japan in 5 until 10 years after explosion¹⁹. Of course, in Belarus a substantial number of leukemias may still occur though statistical power may never be adequate for that to determine. It is now doubtful whether any other epidemiological data excluding thyroid cancer incidence in children will ever be able to demonstrate with an adequate degree of

confidence the existence of any association between radiation and other groups of tumor diseases.

In this connection cytogenetic studies are of great importance as they may contribute to the exposure dose estimation and be used with prognostic purpose in relation to the prediction of late health effects^{1, 4, 12, 14-17}. Study of radiation-induced chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of presumably exposed people may reveal relatively reliable and what is more important available markers of exposure to radiation.

Two major classes of chromosomal aberrations are induced by ionizing radiation in human peripheral blood Go lymphocytes. These are unstable aberrations (dicentrics, acentric fragments, centric rings) and stable aberrations (reciprocal and other types of translocations). The frequency of radiation-induced dicentric chromosomes has been used as a biological dosimeter to estimate absorbed radiation dose in case of accidents². It has been shown that following low-LET radiation the stable aberrations (reciprocal translocations, pericentric inversions) and unstable aberrations (dicentrics and rings) occur in equal frequencies when G-banding technique is employed to detect the translocations³. However, dicentric frequency is less effective if the analysis is performed many years after irradiation because the frequency of cells carrying unstable aberrations such as dicentrics decreases with time. In sharp contrast to the decrease in dicentric frequencies, other, stable chromosome aberrations (mainly translocations) persist for decades in the peripheral blood lymphocytes. But estimating translocation frequencies using both conventional and banding analyses consumes too much time to be routinely practical.

Therefore we attempted to analyse the feasibility of extending unstable chromosome aberration studies to the emergency Chernobyl accident workers years after their work on the background of studying of the similar aberrations in peripheral blood lymphocytes of residents of the contaminated areas, of patients with various blood diseases presumably not associated with radiation and of donor's blood irradiated in vitro.

MATERIALS AND METHODS

Chromosome unstable aberrations in circulating lymphocytes have been measured using conventional methods on blood samples from 432 adults from whom at least 100 cells have been obtained. According to the postexposure time assay and the year of their emergency

work all the emergency workers (so-called liquidators) were divided into 5 groups (Table 1): those who worked in 1986 and were examined less than 4 years after exposure, or in 4-4,9 and 5-5,9 years postexposure (groups 1-3) and those who were involved in emergency work in 1987 and were examined less than in 4 years or in 4-4,9 years after having been exposed (groups 4-5). All the residents admitted to the hospital (group 6) have been exposed since 1986. The duration of period of exposure before assay was 3-6 years.

As a whole more than 47 000 metaphases were analysed for aberrations revealed without karyotyping.

RESULTS AND DISCUSSION

When present the most frequent aberrations in peripheral blood lymphocytes of emergency accident workers were dicentrics, acentric fragments, and rings, and gaps. There were more persons with chromosome aberrations of dicentric type in emergency accident workers whose postexposure time assay was comparatively short (groups 1 and 4). These data are in good agreement with considerable data showing that unstable aberration frequency in blood lymphocytes of whole body-exposed individuals is postexposure time dependent^{7, 8}. By the way average working time interval was the longest namely in liquidators of these groups 1 and 4.

Noticeable discrepancy was seen among groups of liquidators in absorbed doses of radiation if it was reliable to estimate their physical dosimetry records. However, there was no good correlation between chromosome aberration frequency and exposure doses in groups, maybe because of different postexposure time intervals or inaccuracy of dosimetry records. For example, group 1 liquidators had maximal amounts of aberrations and the highest number of dicentrics per cell in parallel to their highest physical dosimetry records. Group 2 and 3 liquidators were irradiated to a lesser degree according to their dosimetry records and the amount of dicentrics per cell was not so high as in group 1 liquidators. However, the level of dicentrics in lymphocytes of group 4 liquidators was higher than that in group 2 and 3 liquidators despite the fact that the former had minimal dosimetry records data. In addition, they were examined earlier than group 2 and 3 liquidators in relation to postexposure time assay. It is worth-while to notice that one could find some emergency working time - aberration frequency dependence inside each group (Table 2).

Comparing chromosome aberration frequency in liquidators and in residents of the more-contaminated areas it should be stated first of all that both emergency workers and inhabitants of the exposed territories were admitted to the hospital for their health disorders.

As it was seen from table 1 more than half of the observed residents had lymphocytes with chromosome aberrations (dicentrics in 38,1%). Aberrant lymphocytes were found in 31,9% of liquidators (dicentrics in 24,5%). It goes without saying that residents were chronically exposed to various doses of radiation and the exposure time interval was much longer with dose rate lower than in liquidators.

In addition, one should take into consideration the possibility of internal irradiation of residents because of incorporated radionuclides which was confirmed by direct Cs irradiation measurement. As a rule internal irradiation of liquidators was minimal.

All the observed people suffered more frequently from cardiovascular, gastrointestinal diseases and blood picture disorders. The frequency of chromosome aberrations and health disorders incidence were not correlated in various groups of the observed persons. Blood picture changes might be seen in groups with high and low chromosome aberration frequency that is in good agreement with our previous studies¹⁸.

As for the specificity for radiation exposure of revealed unstable chromosome aberrations in lymphocytes of persons under investigation, one should mention the data obtained while analysing the cytogenetic findings in lymphocytes of patients with blood diseases and of donor's lymphocytes irradiated in vitro.

Unstable chromosome aberrations such as dicentrics were revealed in lymphocytes of 7 out of 165 patients with acute and chronic lymphoid

and myeloid leukemias, in multiple myeloma and in myelodysplastic syndrome. Three patients were untreated before investigation. There was no information about radiation exposure in all but one patient with a myelodysplastic syndrome.

It is well known that in vitro blood irradiation is able to cause in dose-dependent manner chromosome aberrations in circulating lymphocytes compared to those found in exposed people^{2, 13}.

There are, of course, many pitfalls in extrapolating from experimental in vitro results to those expected in human populations. The most prominent ones are acute irradiation in vitro studies and chronic irradiation in vivo, the discrepancy in dose rates in both cases, post-exposure time assay, additional factors modifying influence of radiation in vivo. Recommended special coefficients are not reliable enough.

Therefore the purpose of this part of work was to address the specificity of chromosome aberrations found in irradiated blood without giving special attention to biological dosimetry studies. Blood irradiation was carried out using X-ray apparatus at dose rate of 0,47 Gy/min. After testing about 4 000 cells at dose interval 0,47-4,7 Gy the following aberrations have been found in X-irradiated blood samples: dicentrics and even tricentrics, centric rings, acentric rings, fragments. The dose-response curve in our studies is comparable with those from other laboratories¹³ and the shape of this curve has been studied within the context of linear-quadratic model. For a dose response including a higher dose range (<4,7 Gy) a linear quadratic model fits significantly better than either linear or quadratic models. But in a dose range <0,47 Gy this model may be not efficient and inconsistent with the observed data even after in vitro acute irradiation. As a result we do

THE NUMBER OF DICENTRICS PER CELL IN LIQUIDATORS ACCORDING TO THEIR EMERGENCY WORK TIME

WORKING TIME, MONTHS	DICENTRICS NUMBER PER CELL IN LIQUIDATORS OF GROUP			
	1	2	3	4
3	0,0093	0,0023	0,0030	0,0010
4-6	0,0132	0,0038	0,0050	0,0038
6	0 ^x	0,0075 ^{xx}	—	0,0016 ^{xxx}

^xn = 2, ^{xx}n = 4, ^{xxx}n = 6. In other cases 10 ≤ n ≤ 31.

not find conclusions appropriate and convincing with precise dose estimation. However, without going into details, the above-mentioned data do evidence overexposure of the populations under study, maybe to a larger extent than it is stated in their records.

This conclusion is getting clear when these results are compared with so-called normal level of chromosome aberrations. According to various sources in non-irradiated people, dicentrics may be seen in 0,04 until 0,9% of lymphocytes^{1,10,20}, in our studies in 0,05%. The global occurrence of so-called rogue cells (cultured lymphocytes exhibiting extreme cytogenetic damage) especially in brief bursts simultaneously in certain numbers of discrete populations suggests that the pattern is consistent with the action of a viral trigger that acts directly or indirectly¹¹ and this phenomenon may have important implications for the definition of dicentrics normal level limits.

Anyway, in all our subpopulations the number of dicentrics per cell fluctuated from 0,0014 to 0,0100, the average number of cells with dicentrics fluctuated from 0,14 to 1,0%.

Analysis of individual chromosome aberration data sometimes shows differences in their number and reported dose estimates. It may be due to inaccuracy of dose estimates based on physical dosimetry, individual variation in radiosensitivity and in aberration elimination rates, some additional uncontrolled uncertainties (chemical factors, viruses), post-exposure time of assay, radiation exposure time, relative effectiveness of various sources of radiation, etc.

CONCLUSION

It may be concluded that presence of unstable aberrations such as dicentrics in lymphocytes of presumably exposed people years after exposure indicates that they have been over-exposed and should be included in the high risk group. But at the same time, in the absence of the described aberrations in individuals involved in emergency work or in residents, it is impossible to reject the over-exposure. Other methods using G-banding and especially fluorescence in situ hybridization^{6, 9, 10}, also known as "chromosome painting", would augment current chromosome aberration data.

The other considerations advanced as a result of these studies plus a review of literature are the necessity to evaluate DNA-oriented techniques to discuss the ongoing studies of the Chernobyl accident radiation effects at the molecular levels.

REFERENCES

- ¹ BENDER M. A., AWA A. A., BROOKS A. L. et al. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mut. Res.* 196: 103-159. 1988.
- ² BIOLOGICAL DOSIMETRY: CHROMOSOMALES ABERRATION ANALYSIS FOR DOSE ASSESSMENT. International Atomic Energy Agency. Tech. Rep. Series N 260. Vienna, 1986.
- ³ BUCKTON K. E. Identification with G and R banding of the position of breakage points induced in human chromosomes by in vitro X-irradiation. *Internat. J. Rad. Biol.* 29: 475-488, 1976.
- ⁴ DOMRACHEVA E. V., CLEVSEL G. A., NECHAI V. V. et al. Individual exposure doses estimated by two methods of biological dosimetry in residents of Chernobyl area and in emergency workers. *Gematologia i transfusio- logia* 12: 18-20, 1991.
- ⁵ IVANOV E. P., TOLOCHKO G. V., LAZAREV V. S., SHUVAEVA L. P. Child leukemia after Chernobyl. *Nature*, 365, 6448: 702, 1993.
- ⁶ KODAMA Y., LUCAS J. H., NAKANO M. et al. Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *RERF Tech. Rep.* 16-92. Hiroshima, 1992.
- ⁷ LITTLEFIELD L. G., JOINER E. E., HUBNER K. F. Cytogenetic techniques in biological dosimetry: overview and example of dose estimation in 10 persons exposed to gamma radiation in 1984 Mexican ⁶⁰Co accident. *Medical management of radiation accidents/Metter F.A., Kelsey C.A., Ricks R.C., eds. P. 109-126. USA. FLA, Boca Raton. CRC press, Inc.*, 1990.
- ⁸ LLOYD D. C., EDWARDS A. A. PROSSER J. S. Doses in radiation accidents investigated by chromosome aberrations analysis. *National Radioprotection Board Report. Chilton*, 1986.
- ⁹ LUCAS L. N., TENJIN T., STRAUVE T. et al. Rapid human chromosomes aberration analysis using fluorescence in situ hybridization. *Int. J. Radiat. Biol.*, 56: 35-44, 1989.
- ¹⁰ NATARAJAN A. T., VYAS R. C., DARROUDI F., VERMEULEN S. Frequencies of X-ray-induced chromosome translocations in human peripheral lymphocytes as detected by in situ hybridization using chromosome-specific DNA libraries. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 2: 199-203, 1992.

¹¹ NEEL R., AWA A. A. KODAMA Y. et al. Rogue lymphocytes among Ukrainians not exposed to radioactive fall-out from Chernobyl accident. Possible role of this phenomenon in oncogenesis, teratogenesis and mutagenesis. Proc. Nat. Acad. Sci USA, 89: 6973-6977, 1992.

¹² PYATKIN E. K., NUGIS V. Y., CHIRKOV A. A. Absorbed dose estimation on the basis of cytogenetic investigation of cultured lymphocytes of persons who suffered from Chernobyl accident. Medicinskaya Radiologiya, 6: 52-56, 1989.

¹³ SEVANKAEV A. V. Chromosome radiosensitivity of human lymphocytes in mitotic cycle. Moscow, Energoatomizdat, 1987.

¹⁴ SHEVCHENKO V. A., AKAeva E. A., ELI-SEEVA I. M. et al. The use of biological dosimetry method in the Chernobyl accident. Problemi besopasnosti pri chrezvichainich situaciakh, 12: 64-90, 1990.

¹⁵ SPOSTO R., STRAM D., AWA A. An estimate of the magnitude of random errors in the D86 Dosimetry from data on chromosome aberrations and severe epilation. Radiat. Res., 128: 157-169, 1991.

¹⁶ STRAM D. O., SPOSTO R., PRESTON D et al. Stable chromosome aberrations among atomic bomb survivors. RERF. Tech. Rep. 13-92. Hiroshima, 1992.

¹⁷ STRAUME T., LUCAS J. H., TUCKER J. D. et al. Biodosimetry for a radiation worker using multiple assays. Health Phys., 62, 2: 122-130, 1992.

¹⁸ SVIRNOVSKI A. I., IVANOV E. P., DANILOV I. P. et al. Cytogenetic analysis of lymphocyte cultures in people who took part in elimination of after-effects of the Chernobyl accident. Zdravookhranenie Belarusi, 11: 13-17, 1991.

¹⁹ TOMONAGA M., MATSUO T., CARTER R. L. et al. Differential effects of atomic bomb irradiation in inducing major leukemia types. RERF. Tech. Rep. 9-91. Hiroshima. 1991.

TABLE 1
CHROMOSOME ABERRATIONS IN LYMPHOCYTES OF THE OBSERVED PERSONS ACCORDING TO THEIR POST-EXPOSURE TIME ASSAY
AND DATE OF WORK ON THE CONTAMINATED AREAS

Group of the observed persons	Number of persons	Year of work	Post-exposure time assay, years	Working time, months	Exposure dose in records cGy	persons analysed	persons with aberrations, %	Number of persons with dicentrics, %	aberrations per cell	dicentrics per cell
Liquidators 1	57	1986	< 4	4,2	25,1	5309	41,9	36,9	0,0140	0,0100
Liquidators 2	66	1986	4-4,9	3,2	15,0	6486	21,2	13,6	0,0044	0,0029
Liquidators 3	48	1986	5-5,9	2,8	10,4	6689	33,3	25,0	0,0049	0,0028
Liquidators 4	39	1987	< 4	6,4	5,3	3736	35,9	25,3	0,0064	0,0040
Liquidators 5	6	1987	4-4,9	2,2	-	700	16,7	16,7	0,0014	0,0014
Residents 6	21	1986-1992	immediately	3-6 years	0,72 Ci	2884	52,4	38,1	0,0083	0,0048

Prosta-Urgenin®

und es läuft wieder gut

Lipophiler Sabalextrakt • Extrait lipophile de Sabal

1X täglich
1X par jour

Anwendungsbereiche:
Beschwerden beim Wasserlassen bei gutartiger Vergrößerung der Prostata (Vorsteherdrüse) im Frühstadium (Stadium I bis II). In klinischen Studien mit lipophilem Sabalextrakt wurden eine Besserung der subjektiven Symptome (Pollakisurie, Nykturie, Dranggefühl) sowie eine Reduktion des Restharns und eine Besserung des Harnflusses nachgewiesen.

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält: 320 mg Sägpalmenfrüchteextrakt (8, 0-9, 52:1), lipophil mit Ethanol 90% (V/V).

Gegenanzeigen:

Keine bekannt.

Nebenwirkungen:
Selten können Magenbeschwerden auftreten.

Wechselwirkungen:
Keine bekannt.

Darreichungsform und Packungsgrößen:
O.P. mit 60 Kaps., O.P. mit 120 Kaps.
Rezeptfrei.

Stand:

Februar 1994.

Vertrieb für Luxemburg:
INTEGRAL S.A.

Indications:

Troubles de la miction en présence d'hypertrophie bénigne de la prostate (en stade I, début stade II). Les études cliniques avec l'extrait lipophile de Sabal mettent en évidence une amélioration du débit urinaire, entraînant une réduction du volume résiduel d'urine dans la vessie et donc une amélioration des symptômes subjectifs (Pollakisurie, Nycturie).

Composition:

1 capsule contient: 320 mg d' Extrait Lipophile de Sabal serrulata (8, 0-9, 52:1), obtenu par extraction à l'éthanol (V/V).

Contre indications:
Aucune.

Effets secondaires:
Quelques rares douleurs gastriques sont rapportées.

Effets avec d'autres médicaments:
Aucun.

Conditionnement:
Boîtes de 60 capsules et boîtes de 120 capsules.

Sans ordonnance.

Date:

Février 1994.

Agent pour le Luxembourg:
INTEGRAL S.A.



MADAUS AG, Köln

Les maladies à prion

F. JACOB

Institut Jules Bordet
1, rue H. Bordet
B-1000 BRUXELLES

INTRODUCTION

Les maladies à prion, encore appelées encéphalopathies spongiformes, sont rares puisqu'on estime leur incidence annuelle à environ 3 par 1 million. Leur intérêt réside d'une part dans leur pathogénie singulière et d'autre part dans leur homologie avec des affections rencontrées en médecine vétérinaire et largement médiatisées telles que la «tremblante des moutons» ou la «maladie des vaches folles».

Le présent article résume les données acquises et aborde quelques unes des questions qui restent non résolues relatives à ces maladies neurodégénératives.

(A) ATAXIE, DÉMENCE, INSOMNIE . . .

On distingue classiquement trois entités cliniques différentes parmi les maladies à prion humaines: le Kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). Leurs symptômes ne sont ni spécifiques ni constants, mais on observe en général des troubles moteurs, une ataxie sévère ainsi qu'une détérioration des fonctions neurologiques supérieures imposant le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer. L'âge des patients est variable mais se situe souvent autour de la cinquantaine. Il existe des formes familiales. L'évolution est toujours fatale après une période de six mois à six ans marquée par la disparition progressive de l'autonomie des personnes atteintes.

Aux examens anatomiques post-mortem il existe une spongiosité diffuse avec raréfaction cellulaire sans réaction inflammatoire au niveau du cerveau et du cervelet.

Récemment une quatrième maladie désignée FFI pour «Fatal Familial Insomnia» a été rajoutée au groupe des maladies à prion humaines¹. Il s'agit d'une maladie héréditaire (transmise sur un

mode dominant, autosomial et à pénétrance variable) caractérisée par une dysautonomie associée à une insomnie progressive et – d'un point de vue anatomique – à une atrophie des noyaux thalamiques.

(B) UNE PATHOGÉNIE CURIEUSE

Depuis les travaux de GAJDUSEK^{2, 3} il est bien établi que les maladies à prion peuvent être induites auprès d'individus sains par des inoculats provenant d'individus malades. Le Kuru, la MCJ et le GSS ont ainsi été transmis expérimentalement à diverses espèces animales^{3, 4, 5}. Des cas de transmissions iatrogènes existent après administration d'extraits d'hormone de croissance⁶ ou de greffons de dure-mère⁷ voire de cornée^{8, 9}. Une transmission par voie digestive a été incriminée pour le Kuru qui serait associé au cannibalisme rituel pratiqué par certaines peuplades des Highlands de Nouvelle-Guinée².

Alors que ces données plaident en faveur d'une étiologie infectieuse (virus atypiques?) des maladies à prion, d'autres arguments vont à l'encontre d'une telle hypothèse. En effet, il n'a pas été possible d'identifier un agent infectieux classique (c'est-à-dire contenant du matériel héréditaire sous forme d'acide nucléique) pour ces maladies qui ne s'accompagnent d'ailleurs jamais des réactions immunologiques ou inflammatoires habituellement associées aux pathologies infectieuses. Par ailleurs aucun mode de transmission naturel n'a pu être proposé¹⁰.

Ce n'est que depuis les études de PRUSINER et collaborateurs que cette situation quelque peu paradoxale a pu être élucidée¹¹. Ces auteurs ont pu mettre en évidence le rôle primordial d'une protéine appelée PrP^{sc} dans la pathogénie des maladies à prion. Il s'agit d'une protéine très thermostable et résistante à l'action d'agents protéolytiques et qui correspond au constituant majeur des plaques amyloïdes invariablement détectées dans les cerveaux des personnes atteintes¹². La protéine PrP^{sc} est une molécule isoforme d'une protéine constitutive appelée PrP^c. PrP^c est une sialoglucoprotéine membranaire synthétisée à partir d'un gène unique localisé sur le chromosome 20 (20p 12 ter). Sa fonction est inconnue mais il faut souligner que cette protéine est exprimée dans un grand nombre de tissus autres que le système nerveux et que son gène est largement conservé durant l'évolution, ce qui signe en général une fonction cruciale dans le métabolisme cellulaire^(13, 14, 15) et références incluses).

La différence entre la protéine normale PrP^c et son isoforme pathologique PrP^{sc} est une modification de la structure tridimensionnelle as-

sociée à un changement de la structure normale riche en domaines alpha-hélicoïdaux en une structure possédant des feuillets type béta et douée d'un potentiel d'aggrégation (et de dépôt amyloïde) plus important^(16, 17) et références incluses).

Cette modification de la configuration spatiale de PrP peut résulter d'une mutation ponctuelle au niveau d'un des codons du gène de PrP, ce qui peut expliquer les formes familiales des maladies à prion. Plusieurs allèles mutants liés à des cas familiaux

de MCJ (codons 178 et 200)

de FFI (codon 178)

et de GSS (codons 102, 119, 198 et 217)

ont été caractérisés^(18, 19) et références incluses).

Il a été postulé que l'association d'une molécule de PrP^{sc} à un monomère PrP^c pouvait entraîner la formation d'un dimère formé de deux unités PrP^{sc}. Le passage d'un hétérodimère PrP^c – PrP^{sc} en un dimère formé de deux protéines anormales par un tel mécanisme de «conversion auto-catalysé» pourrait expliquer le caractère transmissible des maladies à prion¹⁷.

Les encéphalopathies spongiformes résultent donc d'une modification de la structure tridimensionnelle d'une protéine constitutive de la cellule hôte¹⁹.

(C) LES QUESTIONS OUVERTES

Malgré les remarquables progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies à prion, plusieurs questions restent non résolues à l'heure actuelle:

– quelle est la fonction physiologique de la protéine PrP?

– pourquoi existe-t-il un neurotropisme pour les maladies à prion? La protéine PrP est en effet exprimée dans différents tissus non neurologiques alors que les symptômes de ces affections sont limités au système nerveux (central). Ceci semble indiquer l'existence de cofacteurs impliqués dans l'installation de ces affections (ce qui est par ailleurs suggéré par la pénétrance variable des formes familiales et les «temps d'incubation» fluctuants des formes infectieuses.)

– qu'en est-il de la transmissibilité des formes animales (en particulier bovines) à l'espèce humaine? Il n'existe aucune donnée expérimentale en faveur d'un tel mode de transmission. La transmission dans le sens inverse (de l'es-

pèce humaine vers des animaux de laboratoire) a par contre été réalisée prouvant qu'il n'y a pas de barrière inter-espèce incontournable. D'autre part la relative conservation structurelle de la protéine-clé au cours de l'évolution et la longue durée habituelle du «temps d'incubation» imposent une certaine prudence à l'égard des affections rencontrées en pathologie vétérinaire.

— quelles sont les possibilités thérapeutiques face à ces maladies fort invalidantes? Il n'y a — pour l'instant — aucune approche thérapeutique satisfaisante pour ces affections qui restent incurables. Une diminution de l'expression de la protéine PrP par des techniques de «ADN antisens» dirigées contre le gène PrP a certes été imaginée, mais paraît fort compromise aussi longtemps que la fonction physiologique de PrP reste indéterminée. Sans parler des considérations d'ordre éthique que de telles techniques pourraient susciter . . .

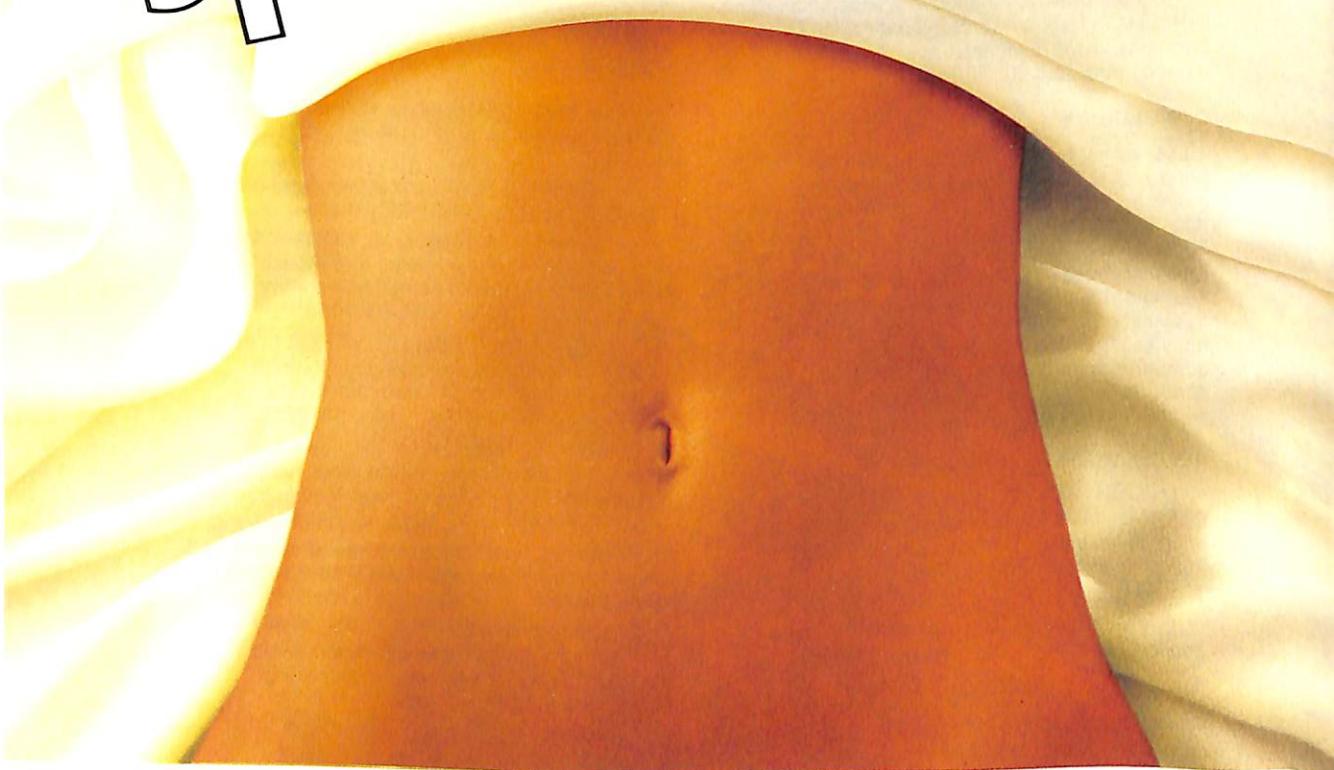
CONCLUSION

Les encéphalopathies spongiformes sont donc moins énigmatiques et leur pathogénie moins mystérieuse qu'on ne le pensait il y a une dizaine d'années. Il faut espérer que les connaissances acquises dans ce domaine finiront par aboutir à des thérapies efficaces non seulement pour les personnes porteuses des maladies à prion mais aussi pour les patients atteints d'autres désordres neurodégénératifs comme la maladie d'ALZHEIMER qui possède de nombreuses similitudes avec les encéphalopathies spongiformes.

RÉFÉRENCES

- ¹ MEDORI R., TRITSCHLER H.J., LE-BLANC A. et al. Fatal familial insomnia. A prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326: 444.
- ² GAJDUSEK D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science*, 1977: 943.
- ³ GIBBS C.J., GAJDUSEK D.C. Infection as the etiology of spongiform encephalopathy. *Science*, 1969, 165: 1023.
- ⁴ GIBBS C.J., GAJDUSEK D.C., ASHER D.M. et al. Creutzfeldt-Jakob disease: transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161: 388.
- ⁵ GIBBS C.J., GAJDUSEK D.C. Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. *Science*, 1973, 182: 67.
- ⁶ JACKSON J.P., WELLER R.D., KENNEDY P. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet*, 1985, 2: 244.
- ⁷ THADANI V., PENAR P., PARTINGTON J. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura-mater graft: a case report. *J. Neurosurg.*, 1988, 69: 766.
- ⁸ DUFFY P., WOLF J., COLLINS G. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290: 692.
- ⁹ WILL R., MATTHEWS W.S. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neur. Neurosurg. Psychiatry*, 1982, 45: 235.
- ¹⁰ PRUSINER S.B. Molecular structure, biology and genetics of prions. *Adv. virus Res.*, 1988, 35: 83.
- ¹¹ PRUSINER S.B. Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317: 1571.
- ¹² PRUSINER S.B. Molecular biology of prion diseases. *Science*, 1991, 252: 1515.
- ¹³ SPARKES R.S., SIMON M., COHN V.M. et al. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologue chromosomes. *PNAS (USA)*, 1986, 83: 7358.
- ¹⁴ TAGLIAVINI F., PRELLI F., VERGA L. et al. Synthetic peptides homologous to prion protein residues 106-147 form amyloid-like fibrils in vitro. *PNAS (USA)*, 1993, 90: 9678.
- ¹⁵ PRICE D.L., BORCHELT J.R., SISODIA S.S. Alzheimer disease and the prion disorders amyloid B-protein and prion protein amyloidoses. *PNAS (USA)*, 1993, 90: 6381.
- ¹⁶ BERG L.J. Insights into the role of the immune system in prion diseases. *PNAS (USA)*, 1994, 91: 429.
- ¹⁷ CODE J.H., FRASER P.E., LANSBURY P.T. A kinetic model for amyloide formation in the prion diseases: importance of seeding. *PNAS (USA)*, 1993, 90: 5959.
- ¹⁸ MONARI L., CHEN S.G., BROWN P. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: different prion proteins determined by a DNA polymorphism. *PNAS (USA)*, 1994, 91: 2839.
- ¹⁹ PRUSINER S.B., GROTH D., SERBAN et al. Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *PNAS (USA)*, 1993, 90: 10608.

Alle magen Soluga-stril® Spasmo-



Spasmo-Solugastril Gel und Tabletten:

Zusammensetzung: 1 Beutel (10 g) enthält: Aluminiumhydroxid-Gel 3,480 g (= 435 mg Al₂O₃), Calciumcarbonat 0,600 g, Butinolinphosphat 0,002 g. 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxid-Trockengel 0,200 g (= 100 mg Al₂O₃), Calciumcarbonat 0,300 g, Butinolinphosphat 0,002 g. Anwendungsgebiete: Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Gegenanzeigen: Engwingelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990



MEDIZIN, EFFIZIENZ UND ÖKONOMIE IM GRIECHISCHEN DENKEN DER KЛАSSISCHEN ZEIT

CARL WERNER MULLER,
PROF. DR. PHIL., UNIVERSITÄT DES
SAARLANDES, INSTITUT PHILOLOGIE,
D-66041 SAARBRUCKEN

Der Zusammenhang von Medizin und Ökonomie ist für uns eine vertraute Thematik und aus der endlosen Diskussion der letzten Jahre über die Finanzierbarkeit des heutigen Gesundheitswesens allgemein gegenwärtig. Daher erscheint die anhaltende Aktualität dieser Problematik als eine Konsequenz der Kostenexplosion der modernen Apparatenmedizin und einer uneingeschränkten medizinischen Versorgung durch frei praktizierende Ärzte bei gleichzeitiger kollektiver Übernahme der finanziellen Aufwendungen, aber sie muß – auf einem sehr viel bescheideneren Niveau und unter den Bedingungen einer handwerklich-vorindustriellen Kultur – doch auch etwas mit dem Charakter des ärztlichen Berufes als solchem zu tun haben. Diese Vermutung legt jedenfalls eine Reihe von Äußerungen oder Stellungnahmen zur Tätigkeit des Arztes in der griechischen Literatur der klassischen Zeit nahe, denen zufolge sich das Verhältnis von Leistung und finanzieller Entlohnung als ein in besonderer Weise mit dem medizinischen Berufsstand verbundenes Problem darstellt; und es kann nicht nur dem Vorurteil und Sozialneid des zu kurz gekommenen Philosophen entsprungen sein, wenn der mittelalterliche Vertreter der Artes liberales dichtete: *Dat Galenus opes, dat Justinianus honores / Pauper Aristoteles cogitare pedes.* Oder zu Deutsch: „Das Studium der Medizin schenkt Reichtümer, die Juristerei verleiht Ehrenstellen. / Der arme Aristoteles aber muß zu Fuß gehen.“

Ärztliche Kunst und Geld sind keine Begriffe, die nichts miteinander zu tun hätten. Nur einer falschen Idealisierung mag dies peinlich erscheinen. Schon dem mythischen Arzt Asklepios – heroischer Ahnherr aller späteren Ärzte – wird ein ungewöhnlich hohes Honorarangebot zum Schicksal, da er eine von den Göttern verbotene Heilung vornimmt, die ihn dann selbst das Leben kostet. Und selbst der Arzt unter den Göttern – Apollon – therapiert, wie der Komödiendichter Aristophanes spottet, nicht ohne Honorar. Wie für das Mittelalter, so gilt auch für die Antike, daß ein er-

folgreicher Arzt immer auch ein wohlhabender Arzt ist, oder umgekehrt: der Erfolg eines Arztes ist an seinem Honorar ablesbar; denn antike Ärzte erhalten ihr Entgelt – anders als heute – nur nach erfolgreicher Therapie, zweifellos ein gesundes Prinzip, hervorgegangen aus der nüchternen Geschäftspraxis des griechischen Handwerks.

Wie aber ist es um die Effizienz einer Techne bestellt, deren Ziel die Gesundheit des Menschen ist und deren oberstes Verfahrensprinzip in Antike und Neuzeit gemäß einer Anweisung in den hippokratischen *Epidemien* lautet: Nutzen oder doch wenigstens nicht schaden? Mißt man diese Maxime an der Technizität anderer Technai, so besteht das Paradoxe dieser Handlungsanweisung in der Selbstverständlichkeit ihres ersten Teils und in der verblüffenden Zurücknahme und Bescheidung des zweiten. Denn welche handwerkliche Fertigkeit würde wohl, ohne sich dem Vorwurf des Zynismus auszusetzen, die Nützlichkeit ihres Tuns durch den Vorbehalt eingeschränkt sehen wollen, daß sie zumindest keinen Schaden anzurichten beabsichtige? Doch eben darin manifestiert sich die heikle Problematik der medizinischen Therapierung, daß weder ihr Nutzen zwangsläufig noch ihr Vorsatz, wenigstens nicht schaden zu wollen, zynisch sondern höchst ehrenwert ist.

Was aber hat die antike mit der modernen und erst recht der Medizin der letzten 20 Jahre zu tun? Sind nicht die Heilungsmöglichkeiten von einem so rapiden Fortschritt bestimmt, daß jeder derartige Vergleich über die Jahrhunderte hinweg ahistorisch und unzulässig erscheinen muß? Für die Chirurgie und ihre Teildisziplin ist dieser Einwand sicher berechtigt; auch die Diagnosetechnik hat die Wirkungsmöglichkeiten des Arztes gewaltig vergrößert. Und auch sonst erlauben moderne Apparate viele Dinge, an die man früher nicht hat denken können. Und doch bleibt die überprüfbare Trefferquote nichtchirurgischer medizinischer Therapierung im Sinne einer nachhaltigen Gesundung des Patienten im statistischen Mittel bedenklich begrenzt. Dem steht auf der anderen Seite das kuriose Faktum gegenüber, daß allem wissenschaftlichen Fortschritt zum Trotz die Erwartungshaltung des Patienten gegenüber den Möglichkeiten ärztlichen Könnens sich seit der Antike nicht erkennbar verändert hat. Die Kategorie des Mehr oder Weniger scheint darauf ohne Einfluß zu sein. Im ersten Chorlied der *Antigone* des Sophokles, das vor dem Hintergrund der Fortschrittsgläubigkeit der griechischen Aufklärung des 5. Jahrhunderts die unbegrenzten Möglichkeiten menschlicher Kunstfertigkeit beschreibt, nimmt die Medizin eine

Spitzenposition ein: Selbst gegen unheilbar scheinende Krankheiten habe sie Heilmittel zur Verfügung, und wenn es heißt, daß es allein vor dem Tod kein Entrinnen gebe, dann in dem Sinne, daß eben jeder Mensch irgendwann einmal sterben muß, daß aber die Medizin diesen Zeitpunkt kraft der ihr zu Gebote stehenden Mittel hinauszuschieben vermag. Aber auch zu dem anderen Stichwort dieses Vortrags, der Ökonomie, gibt es in der *Elektra* des Euripides die Äußerung eines einfachen Bauern, die nicht allzuweit entfernt ist von der Ansicht unserer Zeit, daß die Medizin eine aufwendige und teure – ja zu teure – Kunst sei.

Die ältesten Zeugnisse über die gesellschaftliche Stellung des Arztes in Griechenland finden sich in den homerischen Gedichten. Danach gehört er zu den „Werkleuten im Volke“ (dies die Übersetzung des griechischen *demiourgos*), die man von auswärts herbeiruft. Er wird in einer Reihe mit dem Seher, dem Zimmermann und dem göttlichen Sänger genannt. Bereits in der *Odyssee*, der dieses Zeugnis entnommen ist, ist der Arzt der Angehörige eines festen Berufsstandes. Bemerkenswert ist seine mangelnde Ortsfestigkeit. Er ist ein Wanderarzt, so wie der Sänger von Ort zu Ort zieht, je nachdem wo man ihn braucht. Daran ändert sich auch in den nachfolgenden Jahrhunderten grundsätzlich wenig. Auch der hippokratische Arzt zählt zu den Demiourgoi, den Handwerkern, und im Regelfall ist er ein Wanderarzt.

Indes gab es spätestens seit dem 6. vorchristlichen Jahrhundert auch bereits Gemeinwesen, die sich festangestellte Ärzte leisteten. Der Geschichtsschreiber Herodot erzählt im 3. Buch seiner *Historien* die erstaunliche Karriere des Arztes Demokedes von Kroton (in Unteritalien), der um 540 v. Chr. lebte und den Herodot den besten Arzt seiner Zeit nennt. Dieser Demokedes hatte das Haus seines Vaters, der ein jähzorniger Mann war, verlassen und war nach Aigina gegangen. Er eröffnete auf der Insel eine Praxis, die trotz mangelnder apparativer Ausstattung (wie Herodot betont) so erfolgreich war, daß er nach einem Jahr von den Aiginetern für ein Jahresgehalt von 1 Talent eine öffentliche Anstellung erhielt. Legt man die Preise, die im 6. Jahrhundert für ein Schaf oder ein Rind bezahlt wurden, als Vergleichsmaßstab zu grunde, dann entsprach das Jahresgehalt des Demokedes dem Gegenwert von 6 000 Schafen oder 1 200 Rindern. Solche Wertermittlungsvergleiche haben zwar immer ihre Tücken, aber soviel läßt sich doch sagen, daß das Jahresgehalt des Demokedes in Aigina zu einer Zeit, in der der Geldumlauf noch gering war, eine ganz stattliche Summe war. Aber schon nach dem ersten Jahr wechselte er ins

benachbarte Athen über, wo man ihm das gleiche Amt angeboten und ihn für ein Jahresgehalt von fast 1 1/2 Talenten abgeworben hatte. Doch auch hier hielt es ihn nur kurze Zeit; dann folgte er einem Ruf an den Hof des Tyrannen Polykrates nach Samos, der ihn mit einem Gehalt von 2 Talenten als Leibarzt anstellte. Nach der Katastrophe des Polykrates – die Perser stellten ihm eine Falle, nahmen ihn gefangen und kreuzigten ihn – geriet auch Demokedes in persische Gefangenschaft, stieg aber wegen seiner vorzüglichen chirurgischen Fertigkeiten bald zum Hofarzt des Großkönigs Dareios auf. Hier nun entzieht sich die Angabe seines Honorars den Kategorien griechischer Gehaltsklassen. Es heißt nur, daß der beim Besuch der königlichen Schatzkammer hinter Demokedes hergehende Diener durch das Aufheben der herabfallenden Goldstücke noch zu einem reichen Mann geworden sei. Das war natürlich eine Ausnahme, wie auch die erstrebenswerte Möglichkeit einer festen staatlichen Anstellung ursprünglich nur einer relativ kleinen Zahl von Ärzten offenstand.

Während wir heute dazu neigen, im allgemeinen alle Ärzte von vornherein für mehr oder weniger kompetent zu halten (obschon auch wir bei keinem anderen Beruf so gerne den Begriff der ‚Kapazität‘ oder der ‚Koryphäe‘ anwenden als bei Medizinern) findet die Konkurrenzsituation, in der sich der antike Arzt gegenüber seinen Zunftgenossen sehr unterschiedlicher Vorbildung und Provenienz behaupten mußte, an verschiedenen Stellen in den hippokratischen Schriften seinen Niederschlag in der Polemik gegen schlechte Ärzte, ja der Verfasser der Schrift *Über die alte Medizin* sieht in Übereinstimmung mit allgemeinen wissenschaftstheoretischen Überlegungen seiner Zeit in der Existenz von guten und schlechten Ärzten sowie im Vorhandensein eines Kriteriums, beide von einander zu unterscheiden, ein geradezu notwendiges Indiz dafür, daß die Medizin eine rationale Techne und wissenschaftliche Disziplin ist. Der Arzt ist für den antiken Patienten nicht selbstverständlich der studierte Mann, zu dem er voller Hochachtung aufschaut und dessen Autorität er fraglos anerkennt, sondern er ist ein Handwerker, der erst einmal zeigen muß, was er wirklich kann und daß er sein Geschäft besser versteht als andere seiner Standesgenossen.

Der Arzt hat also als erstes um das Vertrauen seines Patienten zu werben. In diesen Zusammenhang ordnet sich auch die zentrale Rolle ein, welche die hippokratische Schule der Prognostik zuweist, wenn es auch eine Einseitigkeit und Verzerrung wäre, sie sich in dieser Funktion erschöpfen zu lassen; ihre eigentliche

medizinische Legitimation bezieht die Prognostik natürlich aus der Bedeutung, die sie für die Beurteilung des Krankheitszustandes des Patienten hat. Aber auch die andere Seite hat ihre Bedeutung, zumal der Verfasser des *Prognostikon* – nach verbreiterter Meinung Hippokrates selbst – diesen Aspekt in der Einleitung der Schrift besonders hervorhebt.

„Für den Arzt (sagt der Autor) ist es nach meiner Ansicht am wichtigsten, daß er die Kunst der Voraussicht anwendet. Denn wenn er bei den Kranken das Gegenwärtige, das Vergangene und das Zukünftige vorauskennt und vorhersagt (d.h. was Vergangenheit und Gegenwart betrifft: noch ehe es ihm der Patient gesagt hat) und es genauer ausführt, was die Kranken in ihren Aussagen auslassen, dann wird man ihm wohl um so mehr zutrauen, daß er den Zustand der Kranken erkennt, so daß die Leute es wagen, sich dem Arzt anzuvertrauen.“

Seine prognostische Fähigkeit – das macht die Wortwahl im Griechischen deutlich – rückt den tüchtigen Arzt in die Nähe des Sehers. Homer sagt von dem Seher Kalchas, den er unter den Vogelschauern den bei weitem besten nennt, daß er das Gegenwärtige wußte und das Künftige und das Vorhergewesene. Was in der *Ilias* von der Seherkunst des Kalchas gesagt wird, hat für die Griechen paradigmatische Bedeutung zur Definition wahren Wissens gehabt. Es begegnet uns in der Folgezeit bei der Beschreibung des Wissens des Dichters (bei Hesiod) und des Philosophen (bei Platon) – und eben auch des Arztes. Der perfekte Arzt besitzt auf seinem Gebiet die gleiche Totalität des Wissens, das Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft umschließt und keine Lücke kennt. Aber im Unterschied zum Seher verdankt er dieses Wissen nicht der Eingebung eines Gottes, sondern seiner Techne, einem rationalen Regelsystem, das ihn die Symptome der Krankheitsgeschichte und ihres künftigen Verlaufs zu deuten lehrt. Das Gewicht, das der hippokratische Verfasser des *Prognostikon* auf diese Wirkung legt, beweist, wie sehr er auf solche vertrauensbildende Effekte angewiesen war und in welchem Maße er sie in den Dienst seiner medizinischen Reputation stellt. Von besonderer Bedeutung aber war die richtige Prognose im Falle von unheilbaren und zum Tode führenden Krankheiten, d.h. dort, wo der Arzt sich dem Vorwurf ausgesetzt sehen mußte, er habe versagt und trage die Schuld am Tod des Patienten. Hier bietet die Prognostik die Möglichkeit, durch eine zutreffende Voraussage das objektive Versagen der ärztlichen Kunst, wenn nicht in einen Erfolg, so doch in eine systemkonforme Bestätigung zu verwandeln: der

Tod erscheint aufgehoben und integriert in das Regelwerk der Medizin, die sich nicht von ihm überraschen läßt, sondern in der gezielten Voraussage seines Eintritts ihm *lege artis* seinen Platz anweist. Zugleich aber bietet die korrekte Prognose im Falle der unheilbaren und zum Tode führenden Krankheit die Möglichkeit eines rechtzeitigen Verzichts auf einen vergeblichen Therapierungsversuch, ein Verzicht, der dem Arzt die Frustration des Mißerfolgs, dem Patienten, wie es in der Schrift *Über die Gelenke* heißt, vergebliche Qualen erspart – auch dies eine Frage der therapeutischen Ökonomie!

Der griechische Arzt gilt zwar als Handwerker, der für seine Tätigkeit bezahlt wird, aber sein Gewerbe unterscheidet sich von allen anderen dadurch, daß es dabei um Gesundheit und Krankheit, Leben und Tod geht, also um Dinge, die gemeinhin in der menschlichen Wertskala an erster Stelle rangieren. Dies weist seinem Beruf nicht nur eine exzentrische Stellung und Wertschätzung zu (schon Homer sagt, daß ein Arzt viele aufwiege), es bedingt auch eine merkwürdige Dialektik in der Beurteilung des ärztlichen Honorars. Einerseits begründet es die besondere Höhe seines Lohns: soviel sind eben Leben und Gesundheit wert, und derjenige, der sie einem durch seine Kunst zu erhalten versteht, ist wohl nie zu teuer bezahlt. Andererseits ist nicht erst uns der Gedanke unerträglich, daß einem Menschen, der krank ist oder gar in Lebensgefahr schwebt, ärztliche Hilfe nur unter der Bedingung zukommen soll, daß er dafür auch zahlen kann. M.a.W.: der ökonomische Aspekt des ärztlichen Gewerbes kollidiert mit der sozialen und humanitären Verpflichtung zur ärztlichen Hilfe, wo immer sie gebraucht wird. Es ist, wie sattsam bekannt, ein Zielkonflikt, der an keine Zeit gebunden ist, und die Antike hat bereits mit ähnlichen Mitteln versucht, dem Problem beizukommen, wie dies heute geschieht. Spätestens seit der zweiten Hälfte des 6. Jahrhunderts v. Chr. leisteten sich griechische Stadtstaaten öffentlich angestellte Ärzte, welche alle Bürger des Gemeinwesens kostenlos medizinisch zu versorgen hatten. Doch war dadurch nur ein Teil der erforderlichen ärztlichen Betreuung gesichert. So gab es daneben weiterhin frei praktizierende Ärzte. Im Unterschied zu den Verhältnissen der älteren Zeit, wie sie aus der Karriere des Arztes Demokedes, die Herodot schildert, hervorgehen, scheint sich aber nun die wirtschaftliche Lage der von den Stadtstaaten angestellten Ärzte gegen Ende des 5. Jahrhunderts erheblich verschlechtert zu haben. Wir gewinnen zwar aus dem platonischen *Gorgias* und den *Sokratischen Erinnerungen*

des Xenophon den Eindruck, daß der Bestallung zum Stadtarzt ein strenges Auswahl- und Prüfungsverfahren vorausging, aber das Ansehen dieser Ärzte scheint – nehmen wir den Spott der Komödie als Maßstab – nicht sehr groß gewesen zu sein – nach dem Motto: was nichts kostet, ist auch nichts wert. In einer Komödie des Aristophanes aus dem Anfang des 4. Jahrhunderts fragt jemand angesichts der Tatsache, daß man in Athen nur noch kostenlos behandelnde Amtsärzte, aber keine frei praktizierenden Mediziner mehr findet, verzweifelt: „Wo gibt es denn in dieser Stadt jetzt überhaupt noch einen Arzt?“ und er gibt sich selbst die Antwort: „Wo das Honorar nichts taugt, da taugt auch die Kunst nichts.“ Tatsächlich hören wir von keinem der berühmteren Ärzte des 5. und 4. Jahrhunderts mehr, daß er eine feste staatliche Anstellung hatte. Über die Honorarpraxis der frei praktizierenden Ärzte erfahren wir im einzelnen wenig. Die älteren hippokratischen Schriften klammern die Frage dezent aus. Von Interesse ist, was der Verfasser der *Parangeliai* (zu Deutsch: „Empfehlungen“), eines Traktats des *Corpus Hippocraticum*, der wohl erst der Kaiserzeit angehört, zur Frage eines Honorarkontrakts vor Beginn der Behandlung zu sagen hat. Wir kennen solche ärztlichen Vorverträge mit Privatpatienten ja auch seit einer Reihe von Jahren. Der Autor rät davon ab und empfiehlt dem Arzt, sich lieber über den säumigen Zahler zu ärgern und sich an der erfolgreichen Therapierung zu freuen, als den Gemütszustand des Patienten durch geschäftliche Abmachungen zur Unzeit, denen doch auch etwas von Ermübung und Ausnutzung der Zwangslage des Kranken anhaftet, zu beunruhigen und dadurch die Chancen der Heilung zu gefährden – ein wahrhaft humarer Arzt!

Aber nicht nur der humanitäre Aspekt und die medizinische Standesethik können die Honarforderung des Arztes in Bedrängnis bringen. Nicht minder brisant sind das Problem der Effektivität der ärztlichen Tätigkeit und die Frage der Relation von Leistung und Lohn. An verschiedenen Stellen des *Corpus Hippocraticum* hören wir von Gegnern der ärztlichen Kunst, die deren Erfolge dem Zufall zuschreiben, ihre Mißerfolge aber als Beweis dafür ansehen, daß es in Wirklichkeit gar keine medizinische Wissenschaftsdisziplin gebe. Nun liegt es an der Besonderheit des Gegenstandsbereichs der medizinischen Kunst, daß die Haltung des Patienten und Nicht-Mediziners zwischen übersteigerter Erwartung und völliger Skepsis schwankt. Der Hoffnung, daß der Arzt das unmöglich Scheinende doch noch möglich mache, steht die resignierende Einsicht in die

menschliche Ohnmacht angesichts von Tod und Krankheit gegenüber, die die Dinge gehen lassen muß, wie sie eben gehen. „Die anderen, die sich auf die Heilfähigkeit des Apollon, der reich an Mitteln ist, verstehen, die Ärzte, auch in deren Händen liegt nicht die Macht, ihr Ziel zu erreichen“, sagt Solon – einer der Sieben Weisen, der im 6. Jahrhundert lebte. Und er fährt fort: „Oft wird aus kleinem Weh ein großer Schmerz, und einer, der säntigende Heilmittel reicht, bringt ihn nicht zur Auflösung. Einen anderen aber, von schlimmen und argen Krankheiten geschüttelt, berührt er nur mit den Händen, und schon hat er ihn gesund gemacht.“ – Was ist das für eine Kunstfertigkeit, was für eine Wissenschaft, die gleichsam konstitutiv die Erreichung ihres Ziels (die Heilung des Patienten) nicht in der Hand hat, sondern sich stets mit den enggezogenen Grenzen ihrer Einflußmöglichkeiten konfrontiert sieht? Der Arzt als ein Baumeister, dessen Haus ständig vom Einsturz bedroht ist! Man kann den Ärzten des 5. und 4. Jahrhunderts nicht vorwerfen, sie seien betriebsblind gewesen und hätten an Überschätzung ihrer Möglichkeiten gelitten. Platon lobt sie vielmehr, weil sie das Mögliche vom Unmöglichen zu unterscheiden verstanden, und in der Tat spielt die Frage der Unterscheidung von unheilbaren und heilbaren Krankheiten für die Ausbildung des antiken Arztes eine zentrale Rolle. Aber nicht nur gegenüber den unheilbaren Krankheiten zeigen die hippokratischen Ärzte Zurückhaltung. Der Verfasser des 6. Epidemienbuches weist der ärztlichen Kunst insgesamt beim Heilungsprozeß eine eher bescheidene Rolle zu. Er glaubt an die Autarkie der Natur als eigentliche Ursache beim Gesundungsvorgang des Kranken: „Der Krankheiten Heiler sind die individuellen Konstitutionen der Kranken“, sagt er und fügt hinzu: „Es findet die Natur für sich selbst die Wege, nicht aufgrund von Nachdenken;“ und schließlich: „Trefflich gebildet ist die Natur; von sich aus ohne in eine Lehre gegangen zu sein, tut sie das jeweils Erforderliche.“ Der Verfasser ist von der Fähigkeit der Natur zur Selbsthilfe überzeugt. Die Aufgabe der ärztlichen Kunst besteht darin, störende Faktoren zu beseitigen oder fernzuhalten und günstige zu fördern, damit die Natur ihr Selbstheilungspotential entfalten kann. Diese Wertschätzung der Natur gegenüber menschlicher Machbarkeit findet in der zeitgenössischen Physis-Spekulation der jüngeren Sophistik ihre Entsprechung. Aber Grundlage seiner Einsicht ist für den Arzt nicht das Modewort der Physis, sondern seine dem praktischen Umgang mit den Kranken abgewonnene Erfahrung, wie die übrigen Aphorismen und Krankengeschichten des 6. Epidemienbuches zeigen.

In anderer Weise äußert sich die Skepsis gegenüber einer zu euphorischen Beurteilung der Möglichkeiten der ärztlichen Kunst im berühmten 1. hippokratischen Aphorismus: „Das Leben ist kurz, das Feld der Kunst ist weit, der rechte Augenblick flüchtig, der Therapieversuch unsicher, die Entscheidung schwierig.“ Was hier in prägnanter Kürze wie ein Merkvers formuliert ist, führt der Verfasser der hippokratischen Schrift *De locis in homine* in einem Methodenexkurs weiter aus. Die Schwierigkeit der therapeutischen Entscheidung besteht darin, daß es in der Medizin kein festes, abziehbares Regelsystem gibt, an dessen Prinzipien sich der Arzt halten könnte. Er greift bei der gleichen Krankheit nicht immer zum gleichen Mittel, sondern ebensooft zu entgegengesetzten Maßnahmen, und das nicht nur bei verschiedenen Patienten, sondern auch beim selben Kranken. Aber auch die gewählten Mittel haben keineswegs immer die gleichen, sondern ebensogut auch entgegengesetzte Wirkungen. Schließlich gibt es Fälle, in denen eine *curatio per contrarium*, andere wo ein *similia similibus curare* angezeigt ist. Dann wieder ist sowohl das eine wie das andere möglich, und ein andermal wieder das eine noch das andere. Der methodische Schlüsselbegriff des Autors ist der *kairos*, die individuelle therapeutische Situation, die das richtige Mittel beim richtigen Patienten im richtigen Augenblick erfordert. Was der Arzt demnach zu lernen hat, um seine Kunst in den Griff zu bekommen, sind nicht Patentrezepte aufgrund eines übersichtlichen Einteilungssystems der Krankheiten mit wenigen Alternativen, sondern ein gewaltiges Reservoir von exemplarischen Fällen, das ihm zum rechten Zeitpunkt die individuell angezeigte Therapierung prompt abzurufen und anzuwenden erlaubt. Im übrigen ist die Verfahrensweise durch eine undogmatische Methodenvielfalt bestimmt. Daß es unter diesen Umständen schwierig ist, medizinische Kompetenz zu erwerben und der Arzt nie ausgelernt hat, ist offenkundig. Um auszulernen reicht, wie der zitierte Aphorismus sagt, das Leben eines Menschen nicht aus. Zugleich wird deutlich, daß die eigentliche Heilkunst nicht aus Büchern gelernt werden kann, sondern eine Erfahrungswissenschaft ist, die an die persönliche Kenntnis des einzelnen Arztes gebunden ist, die er im täglichen Umgang mit den Patienten erwirbt. Angeleenes bedarf der ständigen Überprüfung in der Empirie, und die Weitergabe von Erfahrungswissen kann nur im Zusammensein mit einem erfahrenen und praktizierenden Lehrer erfolgen. Alle diese Überlegungen und Einsichten, mag ihre Skepsis und Zurückhaltung gegenüber den tatsächlichen Einflußmöglichkeiten der Medizin auch noch so groß sein, stehen doch

letztlich im Dienste der Rühmung der Einzigartigkeit dieser Techne, die nicht erlernbar ist wie andere Künste und sich an einem Bild des vollen Arztes orientiert, dem man sich in einem lebenslangen Prozeß des Lernens nur annähern kann.

Fragen wir nach den Beziehungen von Medizin und allgemeiner Wissenschaftstheorie bei den Griechen des 5. und 4. Jahrhunderts, so kommt der ärztlichen Kunst eine einmalige und so im europäischen Denken wohl nie wiederkehrende Modellfunktion zu. Für Platon und Aristoteles, mit denen die Philosophie der Griechen ihren Höhepunkt erreicht, ist der Arzt und die ärztliche Kunst ein ständig bereitliegendes Analogon für ein theoretisches Konzept des ethisch-politischen Handelns. Im platonischen *Politeikos* wird der wahre Staatsmann, der mit dem Philosophen identisch ist, mit einem Arzt verglichen, der sich nicht an starre kodifizierte Regeln hält und auf niedergeschriebene Rezepte verläßt, sondern aufgrund seiner Fachkompetenz situationsgerecht das Richtige entscheidet. So soll auch der Staatsmann, wenn er seine Kunst wirklich versteht, über den schriftlich aufgezeichneten Gesetzen stehen. Im 1. Buch des *Staates* geht Platon auf das Verhältnis von ärztlicher Kunst und ärztlichem Gewinnstreben als ökonomischer Basis der Medizin aus. Der Sophist Thrasymachos hatte dort zuvor die These aufgestellt, das Gerechte sei jeweils der Vorteil des Stärkeren. Platon läßt nun in diesem Streitgespräch Sokrates als Gegenbeispiel die Medizin anführen, deren Ziel allein die Heilung des Kranken und somit der Vorteil des Schwachen und Hilfsbedürftigen sei. Die Entlohnung dessen, der die Heilung vornimmt, erscheint gegenüber dem grundlegenden Tatbestand der Hilfe für den Kranken als ein eher beiläufiger Vorgang, der das Wesen der Medizin nicht tangiert. Den ihr eigentümlichen Nutzen, den Kranken gesund zu machen, erreicht die Heilkunst, auch wenn sie auf eine Honorierung völlig verzichtet. Demgegenüber ist die Frage des Entgelts der ärztlichen Leistung eine Angelegenheit, die den Arzt als Demiurgen betrifft und ihm gemeinsam ist mit den Vertretern anderer handwerklichen Berufe. Platon erkennt die Notwendigkeit einer Honorierung als gegeben an, da ohne sie dem Arzt die erforderliche Motivation für die Ausübung seines Berufes fehle. Er gibt damit (erstmals) eine theoretische Analyse des komplizierten Zusammenhangs von Medizin und Ökonomie. Isoliert für sich betrachtet als Wissensdisziplin und Techne, hat die Medizin nichts mit Geld zu tun; doch gehört die Notwendigkeit ihrer Finanzierung zu den Bedingungen ihrer gesellschaftlichen Realisierung.

Während man dieser unvoreingenommenen Analyse Platons seine Zustimmung nicht versagen wird, bedeutet die Rolle, die in seinem Idealstaatsentwurf dem Ärztestand zugewiesen wird, für den modernen Leser zunächst einmal eine Provokation. Platons geschichtsphilosophisches Konzept folgt dem bekannten Dreier-Schema von idealem Urzustand, Entartung und einer wie auch immer zu bewerkstelligenden Restitution des Anfänglichen. Der Urstaat ist für Platon dadurch charakterisiert, daß jeder seiner Mitglieder nur dasjenige tut, dessen alle zu ihrer Lebenssicherung bedürfen, daß aber im Wege der Arbeitsteilung zugleich jeder den Beruf ausübt, der ihm am meisten liegt. Selbstverwirklichung und Gemeinwohl befinden sich also in einem ausgeglichenen Verhältnis. Die Bürger dieser Polis genießen in Bescheidenheit und mit Befriedigung aller notwendigen Bedürfnisse ein friedliches und gesundes Leben. Die Gerechtigkeit realisiert sich in diesem gesellschaftlichen Zustand in immaterieller Weise. Es bedarf keiner Polizei, keines Militärs, keiner Richter und Gerichte – und eben auch keiner Ärzte. Bei vegetarischer Kost erreichen die Menschen ein hohes Alter. Diese gesunde Polis, wie Platon sie nennt (einem der Mitunterredner des Sokrates kommt sie wegen ihrer Gersten- und Rübennahrung eher wie ein Schweinestaat vor), diese gesunde Polis gerät nun infolge wachsender Bedürfnisse nach und nach aus den Fugen und wird zu einer üppigen und fiebervollen Stadt; und dies ist auch die Stunde der Ärzte und Gerichte. Das Aufkommen des Ärztestandes erscheint somit in Platons geschichtsphilosophischer Entwicklung als ein Dekadenphänomen. Der neue Staat stellt nun nicht einfach eine Rückkehr zum Alten dar, sondern das, was das Wesen des Urstaates ausmachte, die immanent und unbewußt in ihm verwirklichte Gerechtigkeit, soll durch Schaffung entsprechender Institutionen und Gesetze auf dem Wege einer vernunftgemäßen Planung wiederhergestellt werden. Und hier erhält nun auch die Medizin ihren Platz. Aber im Unterschied zum Zustand der fiebervollen Stadt, wird ihre Tätigkeit in Platons neuem Staatswesen auf die Kurierung von Wunden und akuten Krankheiten beschränkt, während eine lebenslange Behandlung chronischer Leiden, die durch eine ungesunde und üppige Lebensweise oder aber eine schwache Konstitution entstanden sind, abgelehnt wird. Sokrates erklärt das Gemeinte am negativen Beispiel des Arztes Herodikos von Selymbria sowie eines reichen *malade imaginaire* und positiv am Beispiel eines Handwerksmeisters. Herodikos ist der Vertreter einer Medizin, die ihre Aufgabe in einer totalen Reglementierung und permanenten Betreuung des Tages- und Lebenslaufs

fes des Menschen sieht (jeder Mensch erscheint dabei als Patient und Betreuungsobjekt des Arztes) mit dem Ziel einer Verlängerung des Lebens um jeden Preis. Das Tagesprogramm ist so fein ausgetüftelt, daß schon die kleinste Abweichung einer Katastrophe gleichkommt. Eine solche Auffassung der Medizin, die praktisch alle zu Kranken macht, ist für den platonischen Sokrates eine Pervertierung ihres eigentlichen Zweckes: zu heilen, damit der Mensch die Aufgabe, für die er lebt und die seinem Leben Sinn gibt, wieder erfüllen kann. Komiche Züge nimmt die von Platon angegriffene Form der Gesundheitsfürsorge in der Schilderung des eingebildeten Kranken an, eines reichen Privatiers, der sich nicht scheut, ein Staatsamt zu übernehmen, weil es seiner Gesundheit abträglich sein könnte, sondern auch von der Philosophie und allzu angestrengtem Nachdenken Abstand nimmt, weil ihm die Anstrengung des Begriffs Kopfweh und Schwindel verursacht. Als positives Gegenbild dazu erscheint das Verhalten eines Zimmermanns. Von ihm heißt es: „Wenn ein Zimmermann krank ist, so verlangt er vom Arzt, daß er ihm ein Brechmittel verabreiche und ihn so von seiner Krankheit befreie oder daß er sie durch ein Abführmittel oder durch Brennen oder Schneiden loswird. Gibt ihm aber einer lange Diätvorschriften und macht ihm Umschläge um den Kopf und was dergleichen mehr ist, so wird er bald erklären, er habe keine Zeit krank zu sein, und es lohne sich nicht, so zu leben und sich nur mit seiner Krankheit zu beschäftigen und dabei die anfallende Arbeit zu vernachlässigen. Und dann wird er einem solchen Arzte sagen, er könne sich empfehlen, kehrt darauf zu seiner gewohnten Lebensweise zurück und, wenn er gesund wird, lebt er weiter und tut seine Arbeit. Vermag das aber sein Körper nicht auszuhalten, so stirbt er eben und wird auf diese Weise von seinen Leiden befreit.“ Was mit einem gewissen grimmigen Humor fast erfrischend beginnt, nimmt für unser Empfinden doch ein zynisches Ende. So wie es da steht, läßt sich daran wohl wenig ernsthaft verteidigen. Trotzdem sei zweierlei dazu gesagt: Zum einen kann keine Rede davon sein, daß dies etwa Platons Konzept für eine gesetzliche Regelung der Krankenbehandlung von Handwerkern sei. Im Gegenteil: die Handwerker verhalten sich ja von sich aus so, wie Platon es für richtig hält. Empfohlen wird es den Mitgliedern des obersten Standes der Wächter, aus denen sich die Regenten – die Philosophenherrscher – des platonischen Staates rekrutieren. Es geht also um diese privilegierte Elite, von der Platon verlangt, daß sie ihr Verhältnis zur eigenen Gesundheit an der Erfüllung ihrer Lebensaufgabe orientiert. In der Tat haftet dem ständigen Krei-

sen um die eigene Gesundheit, dieser Fixierung auf das eigene Heil, etwas Kleinmütig-Egozentrisches an. Aber das ist eine Frage der persönlichen Entscheidung. Als Maxime einer allgemeinen Krankenversorgung oder auch nur als Erwartungshaltung gegenüber einem Kranken ist Platons Empfehlung nicht nur indiskutabel, sondern inhuman. Ein Zweites ist das Problem der Lebensverlängerung um jeden Preis, die heute durch die moderne medizinische Technik in einer Weise möglich geworden ist, an die Platon nie hat denken können. In der Frage nach dem Zusammenhang von Leben und Lebenssinn taucht Platons Grundproblem in veränderter Form erneut auf und beansprucht durchaus Aktualität, wie auch immer man entscheiden mag. Wenn auch expressis verbis im Zusammenhang dieser Darlegungen nicht von Geld und Honorar die Rede ist, eine Kosten-Nutzen-Analyse stellt Platon bei seinen Überlegungen zur Rolle der Medizin in seinem Idealstaat durchaus an. Die dabei zutage getretene rigide Beurteilung einer medizinischen Behandlung, die ihren „Preis“ wert sein soll, die sich lohnt, findet ihre notwendige Ergänzung in dem, was Platon in den *Gesetzen* zur wünschenswerten Verfahrensart des Arztes im Umgang mit seinem Patienten sagt.

Wie Platon sich den wahren Arzt wünscht, lehrt ein typologischer Vergleich in den *Gesetzen*, dem nachgelassenen Alterswerk des Philosophen. Der eine Typus des Arztes behandelt seinen Patienten in aller Eile, ohne den Kranken über sein Leiden aufzuklären und befragt ihn auch nicht, sondern, als wisse er schon alles, gibt er ohne Umstände sogleich seine therapeutischen Anweisungen, um sich dem nächsten Patienten, der schon wartet, zuwenden. Dies ist der reine Praktiker, der von physiologischen Zusammenhängen keine Ahnung hat und auch sonst ohne theoretisches Wissen ist. Der andere Arzt versteht sich auf die Natur der Krankheiten und ihre möglichen Ursachen, und er bezieht den Patienten mit in die Behandlung ein, indem er ihn befragt, ihn belehrt und seine Verordnungen nicht eher gibt, als bis er den Kranken soweit möglich zu seiner Ansicht bekehrt hat. Dann erst trifft er seine Maßnahmen.

Platon fingiert nun das Zusammentreffen dieser beiden Arzttypen und sagt: „Wenn einer der gewöhnlichen Ärzte, die ihr Gewerbe rein erfahrungsmäßig ohne jede tiefere, theoretische Betrachtung betreiben, einmal in die Lage kommen sollte, zuzuhören, wie ein wirklich gebildeter Arzt sich mit einem Kranken, der ebenfalls nicht ungebildet ist, unterhält und das Gespräch in fast wissenschaftlichem Tone führt, indem er der Krankheit wirklich auf den Grund

geht und sich auf die Natur der körperlichen Symptome in umfassender Weise einläßt, so würde jener alsbald in ein furchtbare Gelächter ausbrechen. „Du naiver Mensch“, würde er sagen, „damit heilst du den Kranken nicht, sondern machst ihn zu deinem Schüler, fast so als käme es ihm nicht darauf an, gesund zu werden, sondern sich zum Arzte auszubilden.“ Der Spott ist wohlfeil, und mancher wird ihn teilen. Platon freilich möchte nur dem verspotteten Arzt und seinem Patienten das Prädikat von freien Menschen zubilligen. Hier also der Patient, der in den Genuß eines ausgiebigen therapeutischen Gesprächs kommt, dort der Arzt, der seinen Ehrgeiz dareinzusetzen scheint, möglichst viele Patienten in möglichst kurzer Zeit abzufertigen – es dürfte nicht schwer sein, zu den beiden von Platon vorgeführten gegensätzlichen Verhaltensweisen des Arztes im Umgang mit seinen Patienten auch in der heutigen medizinischen Praxis Parallelen zu finden. Dabei ist offenkundig, daß beide Behandlungsweisen eng verknüpft sind mit einer unterschiedlichen Honorierung der ärztlichen Tätigkeit. Obschon dies bei Platon mit keinem Worte angesprochen wird, gilt es natürlich auch für seine beiden Typen des Arztes. Sein Ideal der medizinischen Kommunikation des freien Arztes mit dem freien Patienten setzt eine wirtschaftliche Situation voraus, in der Geld entweder beim Patienten oder beim Arzt keine Rolle spielt. Alle Versuche, dieses Dilemma durch eine umfassende Verstaatlichung des Gesundheitswesens aufzulösen, sind – so hat man jedenfalls den Eindruck – bisher gescheitert.

Aristoteles, der Schüler Platons, geht in seiner Staatsschrift auf die ökonomischen Probleme der medizinischen Versorgung nicht ein, obwohl sie dem Sohn des Arztes Nikomachos sicher vertraut waren. Doch findet sich im 3. Buch der *Politik* ein interessanter Hinweis darauf, wie er den Zusammenhang von ärztlicher Tätigkeit und Honorierung ihrer Leistung sieht.

Er erhebt Einspruch gegen Platons Analogie der Verfahrensweise von Arzt und Staatsmann im *Politikos*, wonach der Staatsmann, wenn er seine Kunst wirklich verstehe, wie der Arzt unabhängig sei von schriftlich fixierten Regeln. Demgegenüber vertritt Aristoteles die Ansicht, der Staatsmann habe sich an die kodifizierten Gesetze zu halten, da sie allein die Regierten vor dem Mißbrauch der Macht durch die Regierenden schützen. In der Medizin dagegen verhalte es sich ganz anders. Hier werde der Arzt für seine Leistung bezahlt, und das schütze den Patienten vor den Eigenmächtigkeiten und Launen des Arztes, der nur das Ziel der Heilung vor Augen habe, für dessen künstgerechte Erreichung er entlohnt werde. Hier erhält die Honorarfrage die Funktion eines standesethischen Regulativs: Die Aussicht auf das Honorar hält den Arzt auf dem Pfad der medizinischen Tugend. Es kann sich, so möchte ich Aristoteles sinngemäß interpretieren, nicht darum handeln, der ärztlichen Leistung eine angemessene Honorierung vorzuenthalten oder diese durch staatliche Institutionalisierung überflüssig zu machen, sondern allein darum, das natürliche menschliche Erwerbstreben als Motivation in den Dienst einer möglichst effizienten und umfassenden medizinischen Versorgung zu stellen, ja sogar die ethische Verantwortung des ärztlichen Berufsstandes im wohlverstandenen ökonomischen Interesse des Therapeuten zu verankern.

Als Vortrag gehalten in Luxemburg am 26. Januar 1994 auf Einladung der Gesellschaft „Les amis de la Grèce“ und der „Société des sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg.“ Eine erweiterte Fassung mit Anmerkungen und Quellen nachweisen ist soeben in den Sitzungsberichten der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig erschienen (Philologisch-historische Klasse 133, 5 [1994]).

Relevé des réunions scientifiques

ORGANISÉES PAR LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
AU COURS DE L'ANNÉE 1993

- 2 février 1993 conférence
en collaboration avec les Départements de Dermatologie et de
Chirurgie Plastique du CHL
Les lésions tumorales destructives du visage Drs J. REIF-
FERS-METTELOCK, N. CALTEUX
- 10 février 1993 conférence
en collaboration avec la Société luxembourgeoise de Pédiatrie
Le Calcium, l'Enfant et l'Adolescent
Prof. M. VIDAILHET, Hôpital d'Enfants de Nancy
- 17 février 1993 conférence
L'hypertrophie prostatique
Dr. P. DEPIREUX, CHU Liège
- 17 mars 1993 séminaire
18.00 h en collaboration avec le Département d'Hématologie-
Cancérologie du CHL
Le cancer du sein (aspects biologiques, dépistage du cancer
du sein au Luxembourg, le traitement adjuvant, le traitement de
la maladie métastatique)
Drs J. LONGUEVILLE, UCL Bruxelles
M. DICATO, D. HANSEN-KOENIG, J. SAND, F. RIES
- 17 mars 1993 conférence
20.00 h Le laboratoire du sommeil: la place du praticien
Dr A. LACHMAN, Hôpital Molière-Longchamp Bruxelles

- 19 mars 1993 – conférence
Les conjonctivites. La rhinite allergique
Prof. LEMAGNE, UCL, Dr Monique JANSSENS, Recherche
Clinique de Janssen Pharmaceutica
- 31 mars 1993 – Assemblée Générale, suivie d'une
Séance de Communications
- * Evaluation par échodoppler des transplantations hépatiques
(Drs J. DEFRANCQ, G. TROTTEUR, R. F. DONDELINGER,
CHU, Liège)
 - * Tétraplégies aiguës à la suite d'une réanimation. Exemples.
Types. Diagnostic différentiel (Dr Y. DE SMET, Ettelbruck)
 - * Les tumeurs germinales du testicule au Luxembourg, aspects
épidémiologiques de 1977 à 1991 (T. HEIN, Luxembourg)
 - * L'intérêt des fractals et du chaos en médecine (M. KEIPES,
M. DICATO, Luxembourg)
 - * Endoprothèses vasculaires percutanées artérielles et vei-
neuses. Indications actuelles. (J. C. KURDZIEL, Luxembourg)
 - * Les implants dentaires ostéointégrés (R. KRAEMER, Luxem-
bourg)
 - * Maladie de LYME révélée par un B.A.V. complet (C. PESCH,
B. ESSAMRI, J. JORDANT, J. ERPELDING, Luxembourg)
 - * Traitement d'une crise rénale de sclérodermie «sine sclero-
derma» par un inhibiteur expérimental de la rénine (F. PROS-
PERT, R. APSNER, R. HUMBEL, R. S. BOGER, G. DECAUX:
Luxembourg, Chicago, Bruxelles)
 - * L'ostéochondrite disséquante de l'astragale (L. SCHUMAN,
Luxembourg)
 - * Cas d'intoxications mortelles par la dihydrocodéine (R. WEN-
NIG, Luxembourg)
 - * Pseudo-Anévrysme fémoral (R. WILHEM, J. N. BECK,
Luxembourg)
- 28 avril 1993 – conférence
en collaboration avec les Départements d'Urologie et d'Hé-
pato-Gastroentérologie du CHL
- La lithotritie extracorporelle en urologie
(Prof. J. SIMON, ULB Bruxelles)
- La lithotritie biliaire et pancréatique
(Prof. M. CREMER, Dr Myriam DELHAYE, ULB Bruxelles)
- 5 mai 1993 – conférence
en collaboration avec le Département des Maladies Infec-
tieuses du CHL
- Aspects cliniques et traitement des maladies diarrhéiques:
(Prof. J. P. BUTZLER, V.U.B. Bruxelles)
- 7 mai 1993 – conférence
en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Méde-
cine Esthétique, la Société Luxembourgeoise d'ORL et de Pa-
thologie Cervico-Faciale
- Possibilités astucieuses en chirurgie plastique du visage, la profi-
loplastie
(Prof. Dr. C. WALTER, Klinik am Rosenberg, Heiden)

- 12 mai 1993 – conférence
Neuere Ergebnisse der experimentellen Schmerzforschung und ihre Bedeutung für die Klinik
(Dr. phil. F. ANTON, Universität Erlangen/Nürnberg)
- 18 mai 1993 – conférence
Approche rationnelle de la réhabilitation orale sur implants ostéointégrables
(Prof. R. LEGRAND, GHU Sart Tilman, Liège)
- 26 mai 1993 – conférence
en collaboration avec le Département de Néphrologie du CHL
Les syndromes pneumo-rénaux
(Dr D. DROZ, Hôpital Necker, Paris)
- 9 juin 1993 – conférence
La Lp(a): un nouveau facteur de risque indépendant pour l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires
Les marqueurs sérologiques de l'infection par l'Epstein-Barr Virus: une nouvelle technique de dosage
Une nouvelle approche dans le screening de l'EBV
(Drs G. GILSON, FASSOTTE, V. LUYASU)
- 11 juin 1993 – conférence
en collaboration avec le Département de Néphrologie du CHL
Les anomalies des membranes basales rénales. Syndrome d'Alport
(Dr. M. C. GUBLER, Hôpital Necker, Paris)
- 15 juin 1993 – conférence
en collaboration avec le Centre Culturel Français et l'Association Luxembourgeoise d'Etudes analytiques
L'anorexie mentale. Approche psychanalytique
(Dr. J. R. FREYMANN, Strasbourg)
- 17 juin 1993 – conférence
Anesthésie totale intraveineuse Tiva, du concept à l'application
(Dr. K. JOUCKEN, UCL, Mont Godinne)
- 25 juin 1993 – conférence
en collaboration avec le Département d'Hématologie et de Cancérologie du CHL
Effet du radon sur la santé
(P. FEIDER, Sv de Radioprotection Luxembourg)
- 29 septembre 93 – conférence
en collaboration avec le Département de Cardiologie du CHL
Le bon usage des antiarythmiques
(Dr. J. BEISSEL, CHL)
- 6 octobre 1993 – conférence
Integral / Madaus
Erbgut und Umwelt – Wegbereiter von Immunkrankheiten
(Prof. Dr. H. B. BAENKLER, Erlangen)

- 9 octobre 93** – 3. Journée de Gastro-entérologie
en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Gastro-entérologie
Les sels biliaires dans le traitement des choléstases chroniques
(Prof. R. POUPEON, Paris)
Minarendoskopie des biliopankreatischen Systems
(Prof. J. F. RIEMANN, Ludwigshafen)
Echographie du tube digestif: un examen non-invasif dans les affections intestinales
(Dr J. WEBER, CHL)
Progrès récents dans le traitement médical des maladies inflammatoires intestinales
(Prof. J. BELAICHE, CHU Liège)
Le shunt transjugulaire intrahépatique porto-systémique, un nouveau traitement de l'hypertension portale
(Dr. J. M. PERARNAU, Metz)
- 13 octobre 93** – conférence
Allergie aux pollens et moisissures
Réactions croisées entre allergènes respiratoires et alimentaires
Le latex: un allergène important et méconnu
(Drs N. NOLARD, IHE Bruxelles, F. HENTGES ET C. LEHNERS, CHL)
- 20 octobre 93** – conférence
L'immunité cellulaire dans la pathogénèse du diabète insulino-dépendant
(Prof. Ch. BOITARD, Hôpital Necker, France)
- 27 octobre 93** – conférence-débat
en collaboration avec le CHL
Les urgences de la main
(Drs V. MITZ, Paris - N. CALTEUX, M. HEYMANS, P. KNIPPER, CHL)
- 10 novembre 93** – séminaire
en collaboration avec le Département d'Hématologie -
Cancérologie du CHL
Le cancer colo-rectal: épidémiologie, biologie, chirurgie de la maladie métastatique hépatique, radiologie interventionnelle hépato-biliaire, radiothérapie, traitement médical adjuvant, traitement médical de la maladie métastatique.
(Drs G. MAHON, CE – M. DICATO, CHL – JAECK, Strasbourg – J. C. KURDZIEL, CHL – P. BEY, Nancy – C. DUEM, CHL F. RIES, CHL)
- 19 novembre 93** – conférence
en collaboration avec ALFORMEC
Actualités thérapeutiques dans le domaine des mycoses
(Prof. G. E. PIERARD, CHU, Liège)

24 novembre 93 – Séance de communications

- * Activité in vivo de FLT (3'-deoxy-3'fluorothymidine) inhibiteur de la reverse transcriptase du HIV
(V. ARENDT, F. SCHNEIDER, R. HEMMER, L. THEMELIN, D. NINOVE, C. LAMBERT, O. COURTEILLE, P. KIRPACH)
- * L'orthodontie linguale. Historique et application actuelle (G. BECKER)
- * L'injection de la toxine botulinique dans les syndromes dystoniques. Expériences sur 27 cas. (N. DIEDERICH)
- * L'enfant mongoloïde et la chirurgie plastique (A. Hebisch)
- * La lipoaspiration au secours des radiologues (M. HEYMANS)
- * Torsades de pointe et Erythromycine
(J. JORDANT, B. ESAMRI, L. PESCH, C. DELAGARDELLE et J. BEISSEL)
- * Agénésie rénale unilatérale révélatrice d'un phéochromocytome (F. PROSPERT, C. LORANG et S. LAMY)
- * Médicaments et chiralité (J. L. ROBERT)

30 novembre 93 – symposium

en collaboration avec l'Association Luxembourgeoise des Malades Rénaux et le Département de Néphrologie du CHL
La dialyse péritonéale (principes de base, éducation du patient en dialyse péritonéale continue ambulatoire, le suivi du patient, le cathéter de dialyse péritonéale vu par le chirurgien, Ostéodystrophie rénale et dialyse péritonéale

(Drs D. POUTHIER, CHL – L. HOOGHE, Bruxelles, Pr M. DRATWA, Bruxelles – Mles Ch. SCHILTZ et J. HUBERTY du CHL)

2 décembre 1993 – conférence

en collaboration avec le Centre Universitaire et l'Université Catholique de Louvain

Les transplantations

(Prof. J. B. OTTE, Faculté de Médecine)

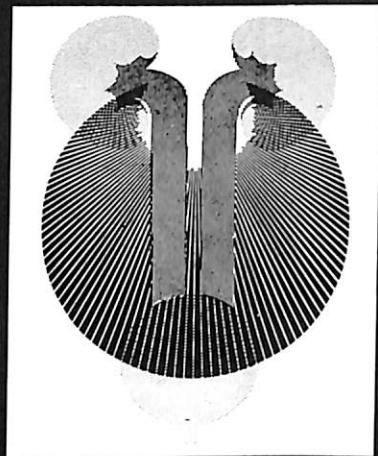
7 décembre 1993 – conférence

idem

Biologie de la vieillesse

(Prof. Ph. VAN DEN BOSCH de AGUILAR)

Harnweginfekte kompromisslos und spezifisch behandeln



Urospasmon®

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko –
daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

Urospasmon Tabletten Urospasmon sine Kapseln

Zusammensetzung: 1 Tablette Urospasmon enthält: Sulfadiazin 150 mg, Nitrofurantoin 50 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. 1 Kapsel Urospasmon sine enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg. Anwendungsgebiete: Akute und chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung, Harnblasenentzündung, Harnröhrentenzündung, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflussstörungen; zur Vorbeugung gegen Infektionen bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; besonders zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit krampfartigen Beschwerden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide und Nitrofurantoin, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen wie Mangel an roten Blutkörperchen infolge Glucose-6-phosphatehydrogenasemangel, Scheibenrose, Nervenentzündung. Letzte Woche der Schwangerschaft, Stillzeit sowie bei Früh- und Neugeborenen bis zum 3. Lebensmonat kontraindiziert. Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Kribbeln, Schmerzen und Mißempfindungen an den äußeren Gliedmaßen sowie an der Ohrspeicheldrüse, Atembeschwerden, Magen-Darm-Störungen, Gallestauungen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen. Cave: Funktionsstörungen der Schilddrüse.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Urospasmon: Packungen mit 20 und 50 Tabletten; Urospasmon sine: Packungen mit 20 und 50 Kapseln. Anstaltspackungen Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA GMBH & CO., 8500 Nürnberg 1, Postfach 2260.

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE



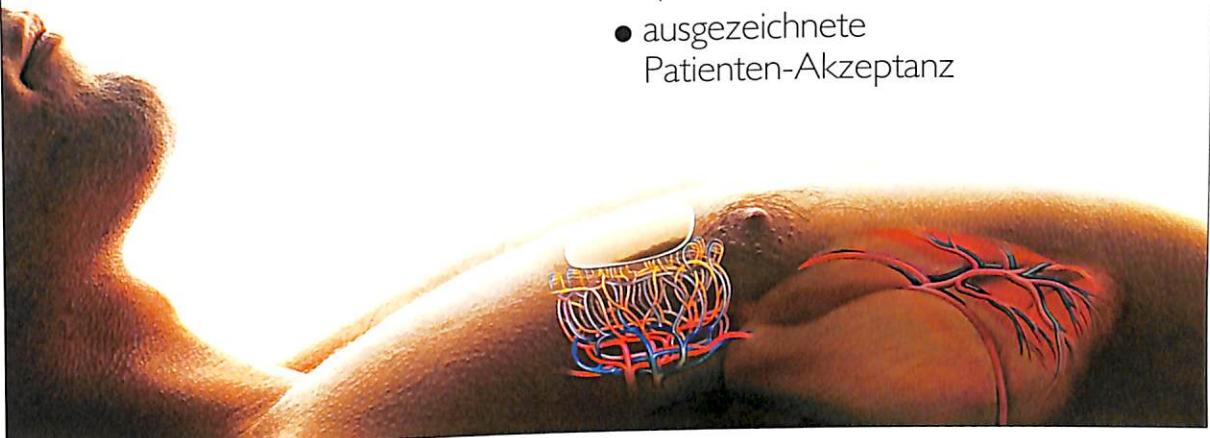






der erste Konzentrations-
Gradienten-gesteuerte
transdermale Nitroglycerin
Schutzfilm für das Herz

- systemkontrollierte transdermale Freisetzung
- gleichmäßige und haut- unabhängige Resorption
- kein "First-Pass" Metabolismus
- einmal tägliche Applikation
- zuverlässige und wirksame Therapie der Angina Pectoris
- 0,3 mm dünn, äußerst flexibel
- hervorragende Haftung
- einfache Handhabung, spezielle Abziehhilfe
- ausgezeichnete Patienten-Akzeptanz



Zusammensetzung: Ein transdermales Depot-Pflaster deponit® 5/deponit® 10 enthält 16 mg/32 mg Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin). Es werden durchschnittlich ca. 5 mg/10 mg Wirkstoff in 24 Stunden an die Haut abgegeben. **Anwendungsgebiete:** Anfallsprophylaxe der Angina Pectoris, Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit, chronische Linksherzinsuffizienz (zusätzlich zu Herzglykosiden und/oder Diuretika). **Gegenanzeigen:** Akutes Kreislaufversagen (Schock, Gefäßkollaps), sehr niedriger Blutdruck, akuter Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken. Hinweise: nicht geeignet zur Behandlung akuter Angina Pectoris-Anfälle. Während einer Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung anwenden. **Nebenwirkungen:** Nitratkopfschmerz, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Flush). Allergische Hautreaktionen, Jucken, Hautbrennen, Hautrotung. Verändertes Reaktionsvermögen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. **Wechselwirkung mit anderen Mitteln:** Die gleichzeitige Gabe von anderen Vasodilatatoren, Antihypertika, Kalzium-Antagonisten, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. **Dosierung sowie weitere Informationen:** siehe Gebrauchsinformation für Fachkreise. **Handelsformen und Packungsgrößen:** deponit® 5 – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. deponit® 10 – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. **Rezeptpflichtig.**

SCHWARZ PHARMA AG Mittelstraße 11–13 D-4019 Monheim

Bundesrepublik Deutschland.

SCHWARZ
PHARMA



**„Mein hohes HDL-Cholesterin
wünsch' ich auch
Ihren Lipidpatienten“**

Eskimos haben einen vorbildlich gesunden Fettstoffwechsel: Cholesterin- und Triglyceridwerte sind niedrig, der Schutzfaktor HDL-Cholesterin ist beneidenswert hoch. Für die Prävention der koronaren Herzkrankheit ist diese Konstellation von größter Bedeutung.

Cedur® retard

- erhöht deutlich den **Schutzfaktor HDL-Cholesterin**
- senkt Gesamt-Cholesterin und Triglyceride

Zusammensetzung: 1 Retarddragée Cedur retard enthält 400 mg Bezafibrat. 1 Dragée Cedur enthält 200 mg Bezafibrat. **Indikationen:** Alle Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch Ernährungs- und Verhaltensveränderungen oder Behandlung einer eventuell bestehenden Grundkrankheit nicht ausreichend beeinflusst werden können. **Kontraindikationen:** Eingeschränkte Nierenfunktion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl, Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber), Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Choleolithiasis, Gravidität, Laktationsperiode. Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Cedur retard oder Cedur besonders streng gestellt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich meist passagere gastrointestinale Störungen. In einzelnen Fällen ist über allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Haarausfall, Transaminasenanstiege und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Anstiege des Kreatininspiegels und bei Nichtbeachten der Dosierungsrichtlinien durch Kumulation myotoxische Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) auftreten. **Für die Verordnung:** Cedur retard: OP mit 30 und 100 Retarddragées. Cedur OP mit 50 und 100 Dragees. Rezeptpflichtig.

**BOEHRINGER
MANNHEIM**

PROPHAC
5, Rangwé
L-2412 Howald
Tél.: 482482



