

Münchener Medizinische Wochenschrift

München, 12. November 1971 113. Jahrgang Heft 46

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Altmann) der Universität Würzburg

Morphologie toxischer Hepatosen

von O. KLINGE und H.-W. ALTMANN

Zusammenfassung: Toxische Einwirkungen durch gewerbliche Substanzen oder Medikamente führen teils zu indikativen und adaptativen Leber-Zellveränderungen, teils zu primär alternativen Epithelläsionen. Indikative Formen sind starke Lipopigmentierungen des Leberepithels, die nach Phenacetin-Abusus infolge erhöhten zellulären Umsatzes als Schlackenprodukte auftreten. Ihnen steht als zelluläres Adaptationsphänomen die Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums zur Seite, ausgelöst besonders durch anhaltende Medikamentwirkung oder chronischen Alkoholabusus. Von Beginn an alternative Epithelläsionen äußern sich in vier — oft miteinander verquickten — zellulären Grundtypen: Zelluntergang und fokale Zytoplasmaknekrose in Form des alkoholischen Hyalins; intrahepatische Cholestase; toxische Zellschwellung infolge ausgeprägter Glykogenspeicherung; Epithelverfettung vom fein- und gemischtropfigen Typ. Kernveränderungen sind demgegenüber meist unspezifisch. Gewebliche Reaktionen beschränken sich im akuten Stadium toxischer Läsionen auf diskrete Abraumprozesse. Die toxischen Hepatosen werden deshalb auch begrifflich den Hepatitiden gegenübergestellt. Erst bei anhaltenden Intoxikationen setzen stärkere gewebliche Reaktionen — Mesenchymaktivierung, Infiltration, Faservermehrung — ein, so daß die Abgrenzung zur chronischen Hepatitis unsicher wird. Der Prozentsatz toxisch verursachter Zirrhosen bleibt daher unbestimmbar. — Für die Pathogenesen zytotoxischer Leberläsionen dürften Art der Applikation, Expositionsdauer, Dosis der Noxe und Summationseffekte mit anderen Stoffen und überdies immunologische, konstitutionelle oder genetische Faktoren bedeutsam sein.

Zur Erfassung von gewerblichen Substanzen und Medikamenten, die toxische Wirkungen an der Leber entfalten können, sind in den letzten Jahren

Nach Vorträgen, gehalten auf dem Symposium „Leber und Arzneimittel“ am 5. bis 6. Juli 1969 in Baden-Baden und auf der „3. Haller Fortbildungstagung für klinische und praktische Medizin“ am 21. November 1970 in Schwäbisch Hall.

Summary: Morphology of toxic hepatoses. Toxic effects by industrial substances or drugs partly lead to indicative and adaptive changes of liver cells and partly to primary alternative epithelial lesions. Indicative forms are extensive depositions of intraepithelial lipopigment occurring after abusos of Phenacetine in consequence of enhanced cellular turnover. Beside to this, hypertrophy of agranular endoplasmatic reticulum develops as a cellular adaptation phenomenon, induced especially by prolonged action of drugs or by chronic alcohol abusos. Primary epithelial lesions manifest in four clear cut or mixed basic types: in cell degradation and focal cytoplasmatic necrosis in the form of alcoholic hyaline; in intrahepatic cholestasis; in toxic cell swelling as a result of marked glycogen storage; in epithelial fine or mixed fatty droplet deposition. Usually nuclear changes in comparison are nonspecific. Histological reactions in acute stages are confined to discrete resorptive processes. Therefore toxic hepatosis is — conceptually and in fact — differentiated from hepatitis. Only when long lasting intoxications leading to distinct histological reactions — mesenchymal activation, infiltration, fibre production — delimitation to chronic hepatitis becomes doubtful. The percentage of toxic induced cirrhosis therefore remains indeterminable. — In pathogenesis of cytotoxic liver lesions the form of application, duration of exposition and dose of the poisoning matter, summation effects with additional substances and, on the other hand, immunological, constitutional or genetic factors seem to be important.

vielseitige Anstrengungen gemacht, die bekannt gewordenen Agenzien listenmäßig erfaßt (27) und in größerem Rahmen kritisch erörtert worden (32, 51, 83, 84, 105). Ihre Zahl dürfte damit jedoch keineswegs schon erschöpft sein, wahrscheinlich sind überdies eine Fülle von Stoffen aus der Umwelt von Bedeutung. Aber selbst im Verhältnis zur Fülle

der bislang gesicherten Hepatotoxine und den daraus sich ergebenden Schädigungsmöglichkeiten, die jeweils unter den Symptomen undefinierter Krankheitsbilder verlaufen, ist den morphologischen Reaktionen an der Leber vergleichsweise geringe Beachtung geschenkt worden. Das liegt zum Teil vermutlich daran, daß im Einzelfall die jeweils eingreifende Noxe keineswegs generell vorhersehbar, nur schwer abzugrenzen und selten eindeutig zu erfassen ist. Denn abgesehen von einigen Giften, die unter allen Umständen Leberalterationen hervorrufen, handelt es sich in der Mehrzahl der hier in Frage stehenden Stoffe um Substanzen, die im allgemeinen, und jedenfalls soweit es sich um Medikamente handelt, nicht zu besonderen Unverträglichkeitserscheinungen an der Leber zu führen brauchen. Um so mehr ist die ätiologische Aufklärung nicht nur wünschenswert, sondern von entscheidender Bedeutung, weil die konsequente Therapie nicht, wie bei den entzündlichen Lebererkrankungen, vergleichsweise unspezifisch sein kann, sondern wesentlich in der ätiologischen Klärung selbst und damit in der Elimination der zugrunde liegenden Schädlichkeit besteht. Von solch ursächlicher Auffassung bleiben wir freilich in vielen fraglichen Fällen bislang noch weit entfernt. Denn es gelingt keinesfalls, einem bestimmten Stoff oder einer Stoffgruppe auch ein fest umrissenes hepatisches Schädigungsmuster zuzuordnen. Indessen erlaubt das histologische Substrat für die meisten Intoxikationen eine zumindest grobe morphologische Rubrifizierung resultierender Leberalterationen. So können auf der zellulären Ebene indikative Veränderungen, d. h. solche, die auf einen verstärkten zellulären Umsatz verweisen, abgegrenzt werden von adaptiven Zellphänomenen und akuten primär alternativen Schädigungstypen gegenüber gestellt werden.

Indikative Zellsubstrate

Lipofuszinosen

Aus der Anzahl richtungweisender Veränderungen der Leberzelle heben sich als Besonderheit gewisse Substanzanhäufungen hervor, die längerwährende Stoffwechselbelastungen des Parenchyms anzeigen und sich in bestimmten Zellpigmentierungen äußern. Es handelt sich dabei um Pigmentablagerungen im Zytoplasma des Leberepithels, die, für sich genommen, qualitativ durchaus dem Alters- und Abnutzungspigment gleichen (14,85). Sie stimmen auch histochemisch damit weitgehend überein, weshalb sie, entsprechend den ähnlichen Substanzanhäufungen in der Niere (68), zu den Lipofuszinosen gerechnet werden können. Doch ergeben sich über der Pigmentierung der Zellen im alternen oder im atrophischen Organ quantitative Abweichungen insofern, als das auf toxische Einflüsse

hinweisende Lipopigment ungewöhnlich massiv ausfällt (Abb. 1). Das gilt nicht nur für die einzelne Zelle, sondern auch für die Ablagerungsstätte im Parenchymverband. Während das reine Alterspigment in der Nachbarschaft der Gallekapillare abgelagert wird, sind bei der Lipofuszinose so reichliche und ungewöhnlich grobe Körner vorhanden, daß eine bestimmte Lokalisation des Pigments innerhalb der Epithelien nicht immer beibehalten wird (Abb. 1a, b). Außerdem sind nicht nur die läppchenzentralen Parenchymzonen befallen, sondern darüber hinaus oft auch die intermediären Läppchenabschnitte (Abb. 1a). Damit kann der feingewebliche Befund in ausgeprägten Fällen dem des Dubin-Johnson-Syndroms so weitgehend ähneln (11, 93), daß sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben.

Wir haben Lipofuszinosen in der Leber vieler Patienten nachweisen können, bei denen eine langjährige Einnahme Pyrazolon- oder Phenacetin-haltiger Medikamente bekannt war oder sich nachträglich ermitteln ließ (vgl. 1). Dabei mag von Interesse sein, daß schon Dosen hinreichen, wie starke Asthmatiker sie bei chronischem Gebrauch von Asthmo-Kranit® zu sich nehmen, Mengen also, die insbes. an der Niere noch keine ins Gewicht fallende Epithelläsion hervorrufen. Auch an der Leber kann von einer besonderen Schädigung nicht die Rede sein. Vielmehr läßt sich anhand histochemischer Reaktionen zeigen, daß dieser Pigmentierung Ablagerungen von Lipoproteiden zugrunde liegen (Abb. 1c), die für die Epithelfunktion offensichtlich ohne Bedeutung sind und wahrscheinlich als Endprodukte eines gesteigerten zellulären Arzneimittelmetabolismus zu Lebzeiten der Zelle nicht mehr aus dem Zytoplasma ausgeschleust werden. Freilich ist die Zellmauserungsrate offensichtlich erhöht, denn Nekrosen sind in geringer Zahl ebenso regelmäßig nachzuweisen wie in Sternzellen aufgehäuftes Pigment. Nicht selten sind Lipofuszinosen mit den adaptativen Zellumwandlungen der nächsten Gruppe kombiniert.

Zelluläre Adaptationsphänomene

Am Zytoplasma lichtmikroskopisch ablesbare Anpassungsprozesse sind einem stärkeren, substrat-abhängigen Wechsel unterworfen. Es handelt sich dabei um Vermehrungen des glatten endoplasmatischen Retikulum, das, im normalen Leberepithel nur wenig ausgeprägt und daher lichtoptisch nicht zu fassen, während kräftig gesteigerter Entgiftungsvorgänge adaptativ vermehrt wird (88, 106). Es tritt dann in Form eigenartiger feinkörniger, milchglasartig getrübtter Zytoplasmaareale in Erscheinung, die die basophilen Schollen des rauen endoplasmatischen Retikulum an die Zellperipherie oder in die unmittelbare Nachbarschaft des Kernes ver-

®
Lipofuszin



24906102

Abb. 1b

Abb. 2a

Abb. 2b

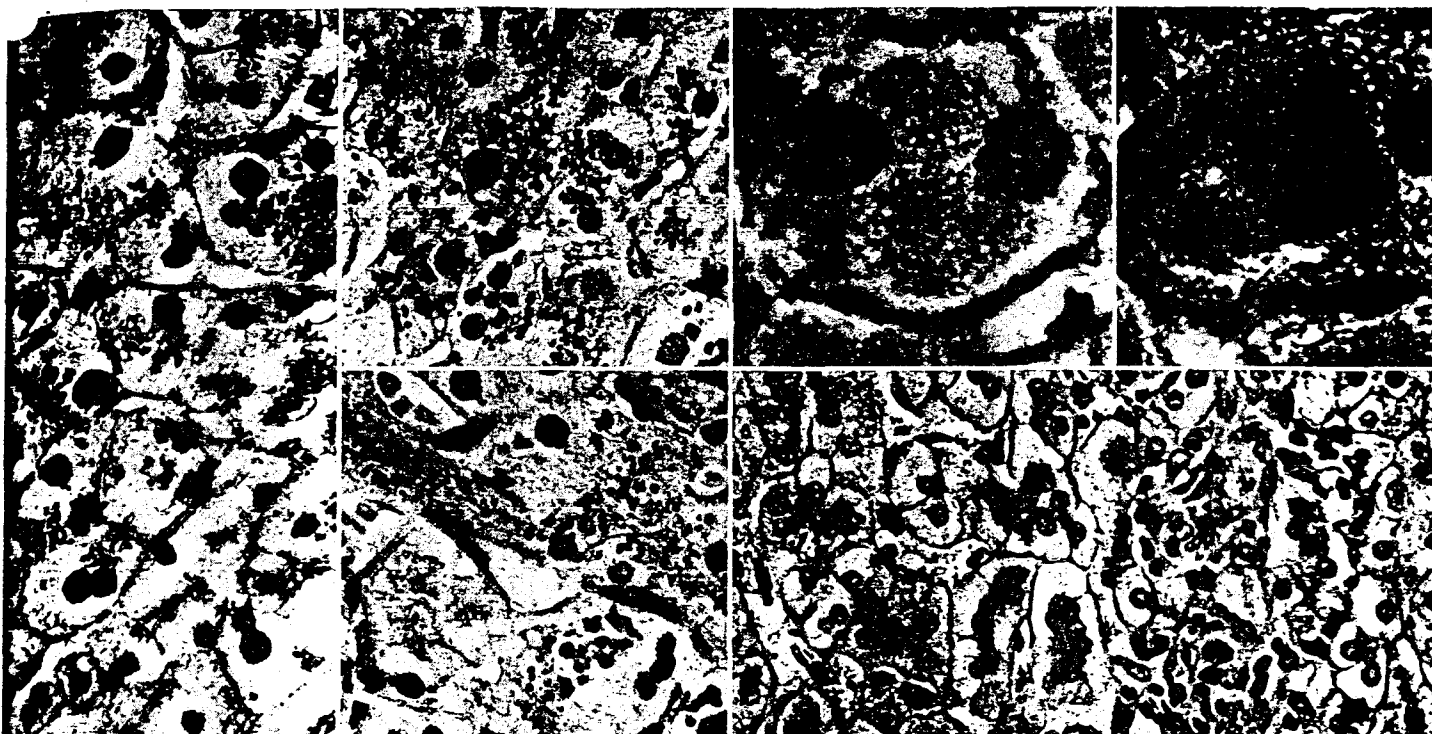


Abb. 1a

Abb. 1c

Abb. 2c

Abb. 1: Lipofuszinose: Große Mengen grobkörnigen, vielfach diffus im Zytoplasma der Leberepithelien verteilten Pigments nach langjährigem Optalidon-Abusus (links) und Phenacetin-Abusus (rechts).

a) HE, b) Masson-Hamperl, c) Ziehl-Neelsen, a)–c) 660 x.

Abb. 2: Vermehrtes glattes endoplasmatisches Retikulum bei Alkoholismus (a, b) und nach Barbiturat-Abusus. Feinstkörnige, im HE-Präparat blaß-eosinophile Zytoplasma-Areale, Verdrängung der basophilen Schollen in die Umgebung der Kerne, prominente Nukleolen: a) und c). Kräftige Glykogen-Anreicherung innerhalb der glatten Areale: b). Kleinherdige Nekrose mit Sternreaktion: c).

a) und c): He, b) Bestsches Karmin, a) und b) 1570 x, c) 400 x.

drängen (Abb. 2a, c) (vgl. 20). Dieser ist gewöhnlich aufgeheilt und vergrößert, also funktionell geschwollen, was auch an einem kräftig färbaren Nukleolus erkennbar wird. Benutzt man Glykogen-Färbungen, so zeigt sich, daß die fahlen Zytoplasmabezirke oft mit Polysacchariden stark angereichert sind (Abb. 2b). Das weist auf Beziehungen zum Glykogen-Stoffwechsel hin (9, 86), die freilich inkonstant zu sein scheinen und in ihrer Eigenart bislang nicht endgültig aufgeklärt sind (vgl. 8, 91, 109). Dem lichtoptischen Bild entsprechen im Elektronenmikroskop ausgedehnte Areale vesikulärer oder tubulär vernetzter agranulärer Membranen, zwischen denen Glykogen-Partikel mehr oder minder dicht gepackt sein können. Die Identität des licht- und elektronenmikroskopischen Bildes ist am menschlichen Leberpunktat gesichert (z. B. 17, 57). Im Tierexperiment (Lit. 8) hat sich gezeigt, daß die Proliferation der glatten Membranen grundsätzlich unspezifisch ist und durch alle möglichen lipoidlöslichen Substanzen

bewirkt wird, die im zellulären Stoffwechsel umgesetzt werden (21, 88, 90). Dabei kommen sowohl Kanzerogene in Frage wie eine Fülle anderer Stoffe, mit dem entscheidenden Unterschied freilich, daß die Reaktion nach der Einwirkung krebsauslösender Substanzen irreversibel bleibt (8). In allen anderen Fällen ist sie jedoch lichtmikroskopisch nur dann und nur so lange nachweisbar, wie der verantwortliche Stoff in hoher Konzentration über längere Zeiträume angeboten wird. Als Modellfall dafür kann der chronische Barbiturat-Abusus gelten (Abb. 2c) (90), gleichartige Bilder entstehen aber mitunter auch nach Dauermedikation von Tuberkulostatika wie PAS, von Zytostatika wie Trinemon oder — um ein weiteres ins Gewicht fallendes Beispiel zu nennen — beim chronischen Alkoholismus (57). Allerdings wird die Grenze der lichtmikroskopischen Sichtbarkeit und damit der diagnostischen Verwertbarkeit in diesem letztgenannten Falle keineswegs generell erreicht. Ob man das recht charakteristische Vorkommen

24906103

vermehrten glatten endoplasmatischen Retikulum in Zirrhosen als Ausdruck einer gesteigerten Leistung des Restparenchyms oder aber, was wahrscheinlicher ist, als Hinweis auf ursächliche oder zusätzliche toxische Einflüsse zu werten hat, ist nicht endgültig geklärt.

In der im übrigen normalen Leber taucht vermehrt glattes endoplasmatisches Retikulum entweder nur in einzelnen diffus verstreut liegenden Epithelien oder — häufiger — in läppchenzentral gruppierten Zellen auf. Mitunter ist aber auch fast das gesamte Parenchym davon betroffen. Dann jedoch zeigt sich, daß die Anhäufung dieser Zellorganellen nicht unbedingt und in jedem Fall einer Leistungssteigerung des Epithels gleichkommt (50) und daß sie, wo sie auf Kosten aller übrigen Zellbestandteile zustande kommt, ihre Grenze hat. Das äußert sich histologisch darin, daß in einem gleichförmig derart veränderten Leberparenchym typische hyaline Koagulationsnekrosen auftauchen (Abb. 2c), die man pathogenetisch auf eine Art einseitiger zellulärer Überkompensation wird beziehen dürfen. Dasselbe gilt, wenn sich Übergänge solcher Membranhypertrophien in umschriebene hyaline Nekrosen nicht der ganzen Zelle, sondern jeweils nur eines kleineren Zytoplasmaareals nachweisen lassen (3, 17). Die herdförmigen Zytoplasmanekrosen stellen sich im weiteren Verlauf als ziemlich dichte homogene und stark eosinophile Eiweißtropfen dar (56), die vom Restplasma durch einen Hof abgesetzt sein können (Abb. 3). Das ist oft in Hepatomen der Fall, die besonders reich an hypertrophiertem glattem endoplasmatischem Retikulum sind. Wir haben sie gelegentlich nach langjährigem Optalidon®-Abusus und in einem Fall bei einem chronischen Asthmatiker beobachten können. Häufiger kommen sie im Verlauf eines Alkoholabusus vor.

Die unspezifische Reaktion des glatten endoplasmatischen Retikulum läßt sich mit offenbar gutem Erfolg dort ausnutzen, wo, wie etwa beim Neugeborenen oder bei der konstitutionellen Hyperbilirubinämie, die Glukuronierung des Bilirubins nur unvollständig erfolgt. Da auch dieser Prozeß am glatten endoplasmatischen Retikulum stattfindet (vgl. 89), kann er zum Beispiel über eine durch Barbiturat oder DDT und seine Metaboliten induzierte Vermehrung der agranulären Membranen und ihrer Enzyme angeregt und gefördert werden (vgl. 40).

Alternative Epithelläsionen

In der Gruppe von Veränderungen, die von vorneherein als Schäden am Leberparenchym in Erscheinung treten, zeichnen sich einzelne Grundtypen klar ab. Meist kommen sie zwar untereinander vermischt vor, doch lassen sie sich mitunter auch in reiner Form beobachten (53).

Parenchymnekrosen

Zelluntergänge werden morphologisch bei allen möglichen Schäden kenntlich, besonders als Koagulationsnekrosen in Gestalt hyaliner Körper mit dichtem eosinophilem Plasma, das Reste des pyknotischen Zellkerns noch enthalten kann (Abb. 4a, b). Oder man findet sie als Zytolysen bzw. deren Vorstufen: blasse, stark aufgetriebene Zellen mit verwaschenen Grenzen und verdämmerten Kernen. Von solchen Formen allein kann auf eine toxische Ätiologie kaum geschlossen werden, im allgemeinen wird man nach zusätzlichen Hinweisen auf eine Intoxikation suchen müssen. In dieser Hinsicht richtungweisend können leukozytäre Abbauprozesse werden (Abb. 4c), sei es von Einzelzellen oder auch von kleinen Zellgruppen, selbst innerhalb des sonst nicht eindeutig alterierten Parenchyms. Noch eindeutiger sind oft damit vergesellschaftete partielle Zytoplasmanekrosen, die sich als bizarr geformte, unterschiedlich dichte eosinophile Zytoplasma-Areale mit wechselnder Schärfe von der Umgebung abheben (Abb. 5) (vgl. 16). Offenbar können sie durch Konfluenz kleinerer koagulierter Partien zustande kommen. Es handelt sich hier um das sog. *alkoholische Hyalin*, das als prognostisch ungünstiges Zeichen vornehmlich für massive Formen des chronischen Alkoholismus fast pathognomonisch ist. Allerdings sind licht- und elektronenmikroskopisch durchaus gleichartige fokale Zytoplasmanekrosen bei anderen exogenen wie endogenen toxischen Hepatosen — z. B. beim Morbus Wilson — gelegentlich vorhanden.

Fast noch eindeutiger können größere Gruppenausfälle des Parenchyms bewertet werden (Abb. 4e). Denn sie zeigen in ihrer reinen Form entweder einen vorausgegangenen schweren Kreislaufkollaps an, oder sie lassen fast sicher darauf schließen, daß eine giftige Substanz kräftig, aber zeitlich begrenzt, eingewirkt hat. Man sieht dann in ganz frischen Fällen ein leeres lockeres Gitterfasernetz, in dessen Maschen vermehrt Erythrozyten gefangen sein können. Lag die Schädigung schon einige Zeit zurück, so sammeln sich Sternzellen am Rande des Defektes, deren Zytoplasma geschwollen und mit bräunlichem, aus Leberzellschutt stammendem Zerfallspigment beladen ist. Es läßt sich mit bestimmten Reaktionen klar herausheben und weist auf die Phagozytose-Tätigkeit dieser Zellen hin (5). Mitunter sind solche Sternzellen auch in größerer Zahl diffus oder haufenförmig an die Stelle eines Parenchymdefektes getreten. Später wird der Ausfall im allgemeinen durch Leberepithel gedeckt. Wo diese Reparation längere Zeit ausbleibt, kann das Gitterfaserwerk kollabieren und in kollagenes Bindegewebe umgewandelt werden. In klassischer Ausprägung sind Gruppennekrosen der Läppchenzentren von der Amanita-Vergiftung und der Läpp-

Eff

Sauerst
ohne Un
perlingu

A

Erkennt
Adenyls
für Kor

Zusammenset
1 g Adenyl
Adenosin-5'-m
Adenosin
Myokard-Extra
Extr. Fruct. Cr
Indikationen
Alle Formen k
Nachbehandl
zur Infarktpr
Altersherz, ze
hypotone Reg
Kontraindik
Keine.

Anwendung u
2-3x tägl. 15-
perlingual.

Handelsforme
Flasche mit 20
Flasche mit 50
Klinikpackung

Bei allen Form
Herzinsuffizit

ADENYL
mit 1/2 mg Dig

Handelsforme
Flasche mit 20
Flasche mit 50
Klinikpackung

24906104

Abb. 4a

Abb. 4b

Abb. 4c

Abb. 4d

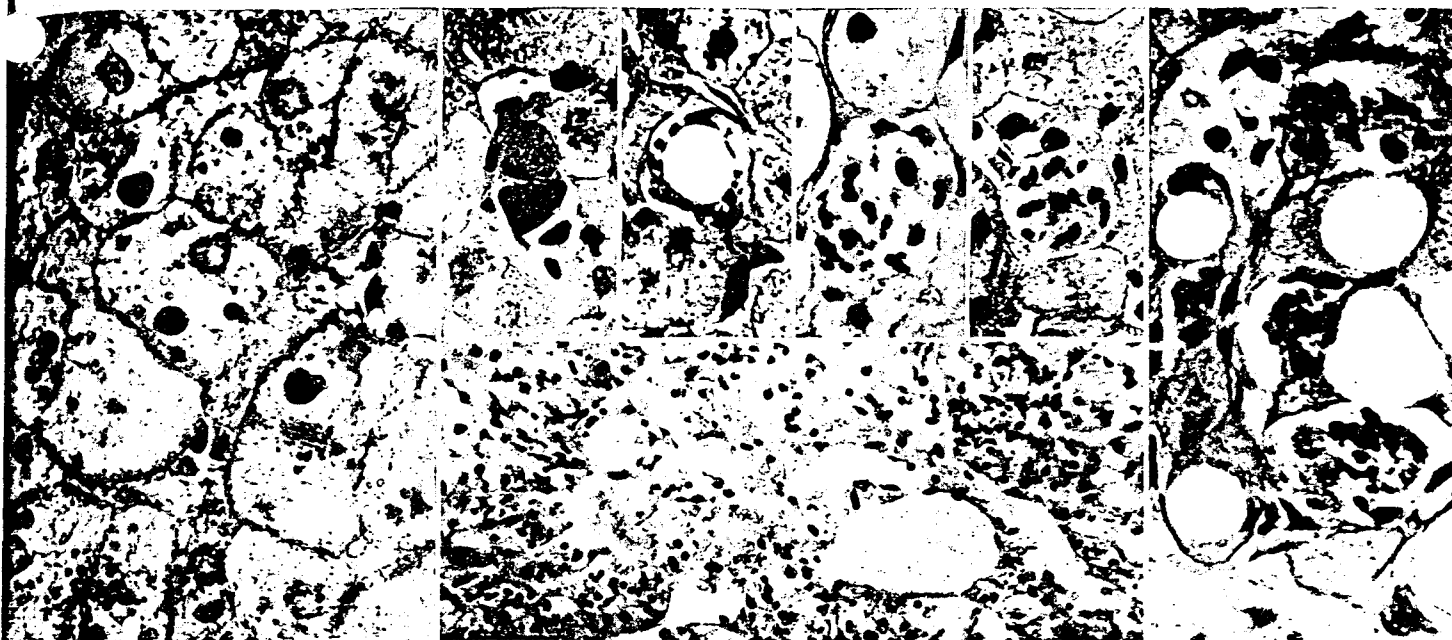


Abb. 3

Abb. 4e

Abb. 5

Abb. 3: Intraepitheliale hyaline Tropfen bei einem chronischen Asthmatiker. Kleine lockere Vorstufen (unten) und ausgebildete grobe dichte, kräftig eosinophile Kugeln, gelegentlich (Mitte) mit angedeuteter Schichtung. — He, 680 x.

Abb. 4: Formen der Nekrose. a) Hyaline Nekrose mit pyknotischem Kernrest. b) Koagulation des zytoplasmatischen Randsaums bei mitteltropfiger Zellverfettung. c) Epithelabbau durch gelapptkernige Leukozyten und d) durch gewucherte Sternzellen. e) Ausgedehnter läppchenzentraler Parenchymsausfall nach Dimethylformamid-Vergiftung. In den leeren Maschen des Gitterfasergestüts reichlich Erythrozyten, am Rande des Defekts beginnende Sternzellaktivierung. a) — e) HE, a) — d) 610 x, e) 295 x.

Abb. 5: Chronischer Alkoholismus: „Alkoholisches Hyalin“. Unregelmäßig gestaltete dichte, unscharf begrenzte und wechselnd große Eiweißfällungen im Zytoplasma verfetteter und nicht verfetteter Leberepithelien. Leukozyten-Immigration in die betroffenen Zellen. — HE 830 x.

chenperipherie von der Essigsäure-Vergiftung bekannt. Gleichartige Befunde gibt es nach schweren gewerblichen Intoxikationen (vgl. 105), z. B. mit Tetrachlorkohlenstoff (48, 51) und Phosphor (92), mit verschiedenen Lösungsmitteln der Kunststoffindustrie, z. B. Dimethylformamid (Abb. 4e) (47, 69, 87). Daneben kommen Gruppennekrosen — sie stellen im Grunde Abortivformen der akuten Leberdystrophie dar — auch als Folge einer Medikamentenunverträglichkeit vor, so von Zytostatika (71, 112), Sulfonamiden (18) Antipyretika (34, 35, 76), von Narkotika (2, 52) und — nach eigener Erfahrung — von Psychosedativa. Überdies führt eine Fülle von Medikamenten zu Einzelzellnekrosen (vgl. 51, 83, 101, 105). Die Liste reicht von verschiedenen Antipyretika (12, 33, 70) über einzelne Sulfonamide (44, 65, 73), Antibiotika (66, 67, 113), Tuberkulostatika (24, 45, 63, 74, 104) und Zytostatika (23, 28, 36) bis hin zu Monoaminoxidasehemmern (82, 100, 107), Antikonvulsiva (32, 98) und Narkotika (2, 52). Fraglich erscheint, ob das Norethandrolon massive Parenchymsausfälle zu bewirken vermag oder ob hier eine Kombination mit Cortison entscheidend ist. Jedenfalls sind unter

solcher Therapie nicht nur zonale Nekrosen, sondern darüber hinaus an Stelle des Parenchyms defektes Blutseen beobachtet worden. Sie sollen bis zum Bild des zentralen Typs (39) einer Peliosis hepatis führen (15, 39, 58, 115), worunter man größere Blutareale innerhalb des Leberparenchyms versteht, in deren Bereich das Gitterfasernetz in Verlust geraten ist (vgl. auch 10). Mit Sicherheit lassen sich derartige Veränderungen im Tierversuch durch langfristig niedrig dosierte Karzinogene hervorrufen (Banasch und Angerer, in Vorbereitung).

Intrahepatische Cholestase

Die Cholestase aus nicht-entzündlicher hepatischer Ursache bereitet, wo sie in massiver Ausprägung auftritt, mitunter auch histomorphologisch erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Sie kommt nach fast allen Substanzen und nach einigen mehr vor, die auch für Nekrosen verantwortlich sein können. Tatsächlich gibt es kein absolut verlässliches Kriterium, auch elektronenmikroskopisch nicht (95, 96), das es gestatten würde, die toxische Cholestase insbeson-

24906105

dere vom inkompletten Verschlussikterus in jedem Falle allein am Punktat zweifelsfrei abzugrenzen. Immerhin gelingt es in den meisten Fällen auf Grund einiger recht eindrucksvoller Veränderungen (Abb. 6): Die Gallenablagerungen finden sich vornehmlich in den läppchenzentralen Partien als intraepitheliale Tropfen oder, häufiger noch und in vielen Fällen ausgeprägter (56) als interzelluläre Thromben (Abb. 6a, b). Das Zytoplasma des von der Cholestase betroffenen Leberepithels ist dabei mit großer Regelmäßigkeit charakteristisch umgewandelt: Es ist wechselnd deutlich, oft kräftig aufgehell, die basophilen Zytoplasmaschollen sind in der Nachbarschaft der interepithelialen Gallenkanälchen stark konzentriert (Abb. 6a). Dabei fehlt, im Gegensatz zu den extrahepatischen Cholestasen, eine Erweiterung der präformierten Gallengänge, die Cholangiolen sind, zumindest bei frischen und unkomplizierten Formen, nicht gewuchert. Dagegen sieht man fast regelmäßig diffus verstreut liegende Einzelzellnekrosen, freilich in recht wechselnder Zahl.

Dieser Typ der intrahepatischen Cholestase ist seit langem bekannt in Form des sog. Schwangerschaftsikerus (41). Es ist daher nicht verwunderlich, daß er neuerdings weit häufiger als früher beobachtet wird als Nebenwirkung der antikonzeptionellen Ovulationshemmer (z. B. 26, 64, 81,

110). Es ist deshalb nicht verwunderlich, weil sich hat nachweisen lassen, daß beide Formen gemeinsam zurückgehen auf die Wirkung hoher Konzentrationen von Steroiden, die am C₁₇-Atom α -ketyliert sind, hier also der Östrogene (7, 22, 30). Zwei Besonderheiten lassen sich am Drogenikterus analysieren: Zum einen leiden Frauen, die nach Ovulationshemmern eine toxische Cholestase bekamen, häufig auch während der Gravidität unter einem Ikterus. Das läßt an eine, wie auch immer geartete individuelle Schwäche des Enzymsystems denken, ja, es scheint sie fast sicher zu beweisen. Darüber hinaus spricht für eine genetische Komponente der Umstand, daß der durch Ovulationshemmer verursachte Ikterus in Skandinavien auffällig häufig beobachtet wird. Zum anderen aber sind Einzelfälle bekannt geworden, bei denen eine intrahepatische Cholestase trotz kontinuierlicher Gabe des verantwortlichen Medikamentes zurückging (32). Offenbar treten dann die zuvor skizzierten adaptativen Mechanismen am glukuronierenden System des agranulären endoplasmatischen Retikulums verzögert zwar, aber schließlich doch wirksam ins Spiel. Freilich ist dergleichen keineswegs gesetzmäßig zu erwarten, üblicherweise geht der sog. Drogenikterus erst einige Zeit nach Absetzen des Arzneimittels zurück, und bisweilen hält er auch dann noch Wochen oder gar Monate an (49,

Abb. 6b

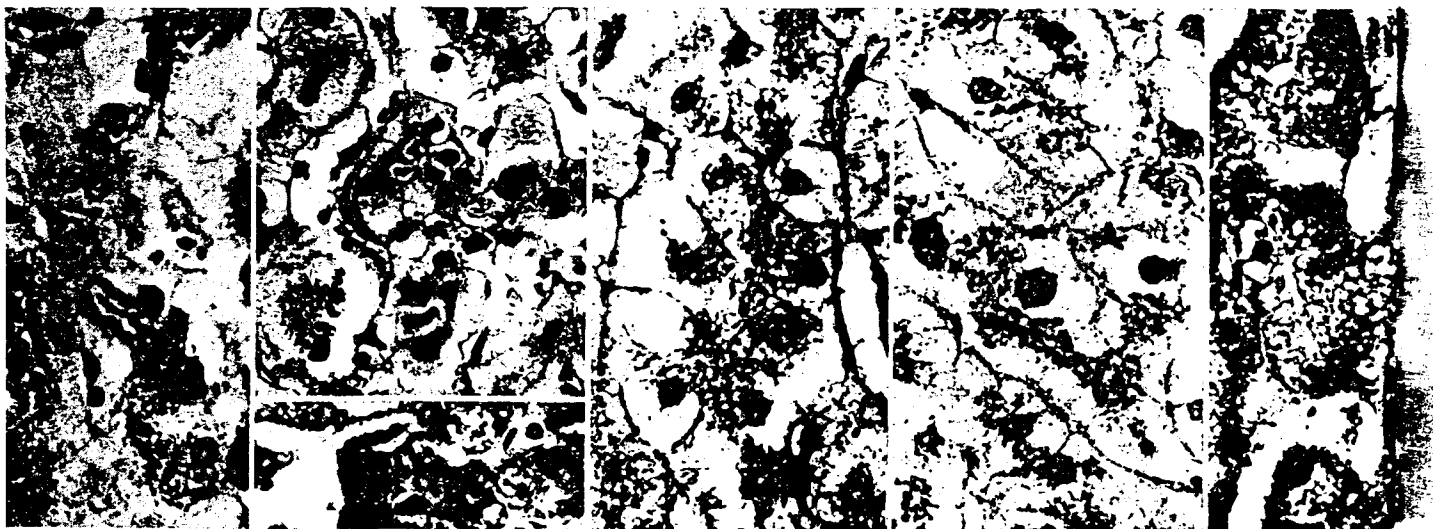


Abb. 6a

Abb. 6c

Abb. 7a

Abb. 7b

Abb. 7c

Abb. 6: Drogenikterus, a) nach Kombination von Antibiotika und Steroiden, b) und c) nach Anovlar. Einzelne intraepitheliale Galletropfen, zahlreiche kräftige interzelluläre Gallethromben: a) und b). Konzentration der basophilen Zytoplasmaschollen am zellulären Gallepol, besonders deutlich in a). Aufhellung: b) und Glykogen-Stapelung: c) der sinusoid-nahen Epithelzonen.

a) Kresyl, b) HE, c) Pearse. a) — c) 570 x.

Abb. 7: Toxische Zellschwellung nach Trichloräthylen-Vergiftung. Vergrößerte Epithelien mit peribiliärer Ergastoplasma-anhäufung: a); bei gleichzeitiger Abnahme der basophilen Schollen: b); Anreicherung von Glykogen in dem auffallend hellen, den Sinus benachbarten Epithelbezirken: c).

a) HE, b) Kresyl, c) Pearse. a) — c) 570 x.

Kli
Fluocor
gut für
gibt es
vallpac
Patiente
nehmer

Die
Fluocor
beschri
weiterfi

Die
vallpac
Risiko i

Die
funktio
Patient
ausgelie
unter de
bei tägli
hemmu
1 Interv
zu je 20
3 Interva

Kontrair
Ulth
Substitut
dauernd
schwere
Herpes z
impfunge
mit Ausn

Ein
wissensc
Mai 1971
besonde
Verträgl
tionen un
maßnahm
weise zur
Ermittlun
der Nahr
Wirkung
eventuell
Auftrere
wendung
ders Lufu
Hypertor
suffizienz
in der Sa

24906106

79). Solche schweren Verläufe, auch nach Steroid- andlung (37, 94) toxisch-cholestatischer Leberschäden gelten vor allem für die Phenothiazine (51, 84, 102, 105), so daß sie gleichsam als Prototyp dieser Gruppe bezeichnet werden können. Unbestritten der Tatsache, daß nach Chlorpromazin schwerste, sich über Monate oder gar Jahre (25, 79) hinziehende Cholestasen beschrieben worden sind, gilt jedoch auch hier, daß die individuelle Toleranz außerordentlich unterschiedlich ist (83, 84, 105). Insbesondere ist die Schädigung gewöhnlich nicht von Dauer, und ob sie tatsächlich das Bild einer primären biliären Zirrhose nach Phenothiazin-Medikation entwickeln kann (49, 59, 83, 114), muß bei kritischer Sichtung der Literatur — von einem Fall vielleicht abgesehen (72) — zumindest als fraglich gelten. Das um so mehr, als der Drogeniker nach allen anderen dafür in Frage kommenden Medikamenten einen gutartigen Verlauf zu nehmen pflegt (vgl. 80). Das gilt auch für jene Fälle von intrahepatischer Cholestase, die vor allem beim jugendlichen Alkoholiker gleichsam als erstes Warnsymptom vorkommen können, ohne daß schon weitere Parenchymveränderungen lichtmikroskopisch deutlich erkennbar zu werden brauchen (56).

Toxische Zellschwellung

Das mitunter nur diskrete und wahrscheinlich deshalb wenig beachtete Bild der toxischen Zellschwellung (53) zeigt der intrahepatischen Cholestase morphologisch verwandte Züge. Denn es manifestiert sich einerseits wiederum in einer Verlagerung der ribosomenbesetzten Lamellenpakete des endoplasmatischen Retikulum, der basophilen Zytoplasmaschollen, an den peribiliären Zellpol (Abb. 7a). Allerdings geht diese Konzentration der zytoplasmatischen Organellen hier offenbar häufig auch mit ihrer Abnahme einher. Es zeigt sich nämlich, daß die Färbbarkeit der Zellen mit basophilen Farbstoffen insgesamt, und nicht etwa nur in der Zellperipherie, abnimmt (Abb. 7b). Die kräftige Aufhellung des Zytoplasmas in der Umgebung des sinusoidalen Zellpols stellt die zweite charakteristische Abweichung bei diesem Schädigungstyp dar (Abb. 7a, b). Sie hat zunächst zu der Annahme geführt, daß es sich um eine hydropische Schwellung der Epithelien handle (z. B. 32, 105), doch läßt sich histochemisch in den allermeisten Fällen nachweisen, daß der Befund auf intraepithelialer Anreicherung von Polysacchariden beruht (Abb. 7c), die selbst am formolfixierten Punktatzylinder in der Regel noch einwandfrei darstellbar bleiben, obgleich bei dieser Fixationsart gewöhnlich ein großer Teil des Glykogens aus dem Gewebe herausgelöst wird. Die Veränderung ist außerordentlich kennzeichnend; ihre Ursache könnte auf eine Utilisationsstörung des Glykogens hinweisen, das zwar synthetisiert,

vermutlich aber von der Zelle nicht oder nicht mehr in vollem Umfange abgegeben werden kann. Eben dieselbe Koppelung von zellulärer Basophilie-Verlagerung und Glykogenstapelung ist es, die auch der epithelialen Aufhellung bei intrahepatischen Cholestasen zugrunde liegt (Abb. 6c). Da das Phänomen mit oft kräftiger Zellvergrößerung einhergeht, kann man die zuletzt skizzierte Form, nichts präjudizierend, als toxische Zellschwellung kennzeichnen.

Die Veränderung kommt vornehmlich in den Läppchenzentralen Arealen, gelegentlich aber auch sektorförmig begrenzt oder schließlich diffus verteilt vor. Sie bildet sich unter so zahlreichen toxischen Einflüssen aus, daß sie — neben der Epithelverfettung — als häufigste Alteration angetroffen wird. Unter den gewerblichen Giften sind es besonders halogenierte Kohlenwasserstoffe, die das Bild, kräftig ausgeprägt, bewirken können. Manchmal findet man es beim chronischen Alkoholiker; das größte Kontingent stellen aber medikamentöse Unverträglichkeiten. Wir sind auf solche Befunde nach Therapie mit Tuberkulostatika und Antibiotika, Glycerol-Derivaten, anabolen Steroiden, nach Antikonvulsiva, Sedativa und Analgetika gestoßen (vgl. auch 32, 105). Wahrscheinlich ist die Liste damit keineswegs schon vollständig.

Epithelverfettung

Unsicherer noch sind die Kenntnisse um die Ätiologie toxischer Leberverfettungen, für die in aller Regel der Alkohol angeschuldigt wird. Unter den Medikamenten spielt besonders das Cortison und einige seiner Derivate eine Rolle (10, 29, 37, 97), daneben wird gelegentlich Phenylbutazon (31) erwähnt. Zwei Typen toxischer Parenchymverfettungen kommen vor: der geläufige findet sich als mittel- und grobtropfige Form, wobei die alterierten Epithelien diffus über die Leberläppchen verteilt oder zonal gruppiert liegen. Dabei gibt nach eigener Erfahrung insbesondere die Mischung unterschiedlicher Tropfengrößen innerhalb der Epithelien (Abb. 8b) einen wesentlichen Hinweis auf die toxische Ätiologie. Der zweite Typ äußert sich in gleichförmig diffuser feinstropfiger Fettablagerung im daher schaumig strukturierten Zytoplasma. Er ist ein eigenes Charakteristikum besonders akuter oder akut gesteigerter Intoxikationen. Damit wird erklärlich, warum diese Form gelegentlich beim chronischen Alkoholismus auftritt (Abb. 8a). Aus endogener, im einzelnen nicht aufgeklärter Ursache kommen schwerste, meist tödlich endende Parenchymverfettungen dieses Typs bei der akuten Schwangerschaftsfettleber vor (43, 61). Ob auch eine Tetracyclin-Therapie für sich allein (99) oder nur während einer Gravidität (32, 62) zu diesem Bilde führen kann, erscheint noch fraglich. Beide Ausprä-

24906107

Abb. 8a

Abb. 9a

Abb. 9c

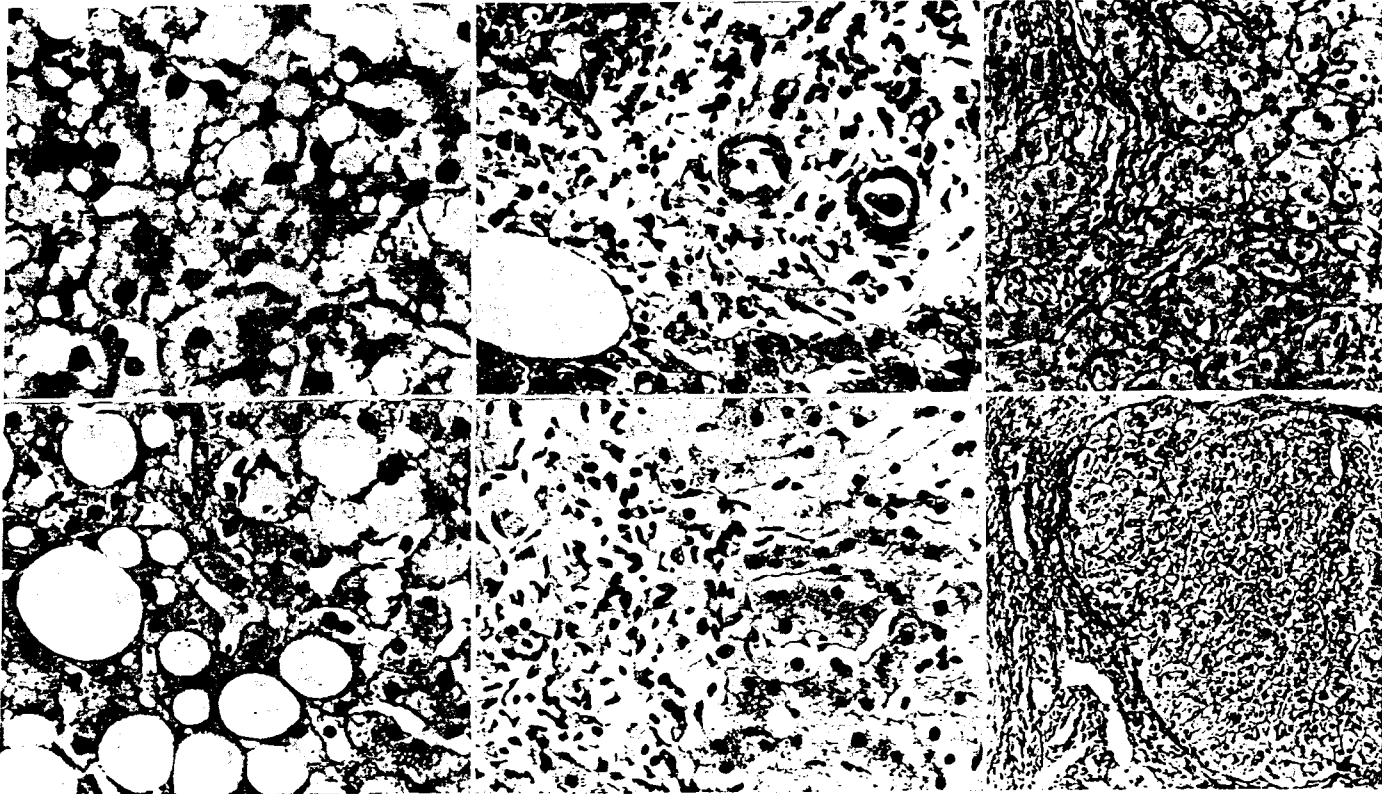


Abb. 8b

Abb. 9b

Abb. 9d

Abb. 8: Toxische Parenchymverfettung bei Alkoholismus. a) Feinstropfig-schaumige Form mit gleichzeitigen Merkmalen der toxischen Zellschwellung. b) Gemischtropfige Form mit Fettzyste (Mitte links) und Sternzellreaktion um eine untergehende verfettete Zelle (oben halb rechts).

a) und b) HE, 550 x.

Abb. 9: Gewebliche Reaktionen bei langwährenden Intoxikationen. a) Akutes Ödem, Infiltration des periportal Feldes mit Histiozyten und (nicht als solche erkennbaren) eosinophilen Leukozyten. b) Auf das Parenchym übergreifendes gemischtzelliges Infiltrat eines periportal Dreiecks bei toxischer Zellschwellung. c) Feinfasrige läppenzentrale Sklerose, Einzelausfälle bindegewebig gedeckt. d) Zirrhose mit noch erkennbarem feinen Fasertyp.

a) Goldner, b) HE, c) und d) v. Gieson. — a) und b) 308 x, c) 171 x, d) 107 x.

gungen der toxischen Verfettung, die feinstropfige wie die gemischtropfige, gehen schließlich recht häufig wiederum mit einer gleichzeitigen peribiliären Konzentration der basophilen Zytoplasmaschollen einher (Abb. 8a). Sie zeigen also Merkmale der toxischen Zellschwellung, zumal sich auch die kapillarständige Glykogen-Stapelung in geeigneten Fällen nachweisen läßt.

Kernveränderungen

Während das Zytoplasma also im Verlauf toxischer Schädigungen einige recht typische Veränderungen erfährt, sind die Umgestaltungen am Zellkern fast ausnahmslos uncharakteristisch. So beobachtet man oft eine über das altersübliche Ausmaß (6) hinausgehende Vermehrung von doppelkernigen Zellen, von Epithelien mit Großkernen sowie das Vorkommen zytoplasmatischer Kerneinschlüsse. Das geht darauf zurück, daß die erhöhte Nekrose-

rate einen regenerativen Stimulus setzt, der sich jedoch — wiederum wegen der toxischen Einwirkung — nicht ohne weiteres und jedenfalls nicht ohne Spuren zu hinterlassen durchsetzen kann. Es kommt also zu Mitosestörungen, deren Ergebnis sich in Verteilung und Gestalt der Zellkerne manifestiert (5, 54). Das aber ist nach allen möglichen, nicht nur nach toxischen Schädlichkeiten der Fall.

Demgegenüber kann gelegentlich eine chronische Bleivergiftung ein recht typisches karyologisches Phänomen hervorrufen. Und zwar findet man wechselnd umfangreiche eosinophile Kerneinschlüsse, die, im Gegensatz zu den uncharakteristischen zytoplasmatischen Inklusionen, ohne umhüllende Membran frei im Karyoplasma liegen (55). Sie sind außer bei der Bleivergiftung im Tierversuch nach längerer Wismut-Applikation und, in der Humanpathologie, bei einigen Viruskrankheiten bekannt (vgl. 75).

Damit ist das Spektrum isolierter zellpathologischer Befunde umrissen. Es ist vergleichsweise klein, verleiht aber dem Feinbild toxischer Hepatosen dadurch ein buntes Bild, daß es in einer Vielfalt von Kombinationen auftritt. Mit anderen Worten: Verfettung, Zellschwellung, Cholestase und Nekrosen gehen miteinander in wechselndem Ausmaß einher. Hyaline Tropfen, fokale Zytoplasmaknekrosen, vermehrtes glattes endoplasmatisches Retikulum und ein abgewandeltes Kernmuster können das Bild jeweils beleben und einen besonderen Akzent setzen.

Gewebliche Reaktionen

Während des akuten Stadiums einer toxischen Leberschädigung bleibt die gewebliche Reaktion im allgemeinen vergleichsweise gering (105). Sie beschränkt sich im wesentlichen auf umschriebene Abräumprozesse, die teils von Leukozyten (Abb. 4c), teils auch von gewucherten Sternzellen (Abb. 4d) bewerkstelligt werden. Eine diffuse Aktivierung des Mesenchyms fehlt ebenso wie eine nennenswerte Zellinfiltration der periportaln Dreiecke. Das aber heißt, daß eine primäre Entzündung nicht im Spiel ist und daß auch entzündliche Reaktionen nicht unbedingt zum Bild der toxischen Hepatose gehören. Daher erscheint es problematisch, das Zustandsbild, wie es oft geschieht, als toxische Hepatitis zu kennzeichnen. Es ist vielmehr sinnvoll, die durch Giftwirkung hervorgerufenen Leberzellschäden mit dem Begriff der toxischen Hepatosen zu umreißen und auf diese Weise von den primär entzündlichen Läsionen klar abzugrenzen (53).

Freilich können sich stärkere gewebliche Reaktionen hinzugesellen und das Bild weiter abwandeln. So treten manchmal schon vergleichsweise früh, meist im Verlauf eines Drogenikterus (102), zusätzliche Befunde an den periportaln Feldern auf. Hier sieht man dann ein kräftiges Ödem, das wegen der Lockerung und wäßrigen Durchtränkung des Fasergewebes die hier verlaufenden Gallengänge deutlich hervortreten läßt (Abb. 9a). Damit verbunden sind zellige Infiltrate, unter denen eosinophile Leukozyten vielfach vorherrschen (32, 83, 102, 103). Das hat dazu geführt, solche Bilder als eosinophile Cholangitis zu interpretieren. Damit könnte ein Hinweis auf eine mutmaßlich allergische Komponente oder gar Ätiologie der Veränderung im periportaln Feld sowohl wie am Parenchym gegeben sein (31, 83, 104, 108, 113), obgleich eosinophile Infiltrate immerhin auch bei sicher nicht allergischen Formen auftreten können, etwa bei der extrahepatischen Cholestase oder selbst beim Alkoholismus. Und eine eigentliche entzündliche Läsion der intrahepatischen Gallengänge als primäre Ursache oder Mitursache der Cholestase be-

steht in solchen Fällen sicher nicht, so daß dem Befund keine Eigenständigkeit zukommt.

Innerhalb des Parenchyms bilden sich stärkere Mesenchymreaktionen um Einzelzellnekrosen, bleiben aber für gewöhnlich lokal beschränkt. Eine mäßige diffuse Aktivität der Sternzellen beobachtet man mitunter bei chronischen Intoxikationen; sie geht dann oft mit Erythrozyten-Phagozytosen und konsekutiver Siderose dieser Zellen einher, wie das neben einigen gewerblichen Intoxikationen vornehmlich vom chronischen Alkoholismus bekannt ist, und hier wiederum besonders deutlich bei komplizierten Fällen, wie z. B. während eines Zieve-Syndroms und seiner Abortivformen (53, 56). Wo umfangreiche Parenchymausfälle vorausgegangen sind, können regelrechte Granulome gebildet werden, in denen manchmal eosinophile Leukozyten mit vorhanden sind, wie das nach Sulfonamid- (73, 111), Sulfonylharnstoff- (18) und Phenylbutazon-Unverträglichkeiten (38) beschrieben worden ist. Auch dann bleibt der primär toxische Charakter der Läsionen im allgemeinen gut erkennbar. Im übrigen haben wir dergleichen nur selten beobachtet, in Amerika scheint der Befund weitaus geläufiger.

Ebenfalls zu den ausgesprochenen Seltenheiten gehören solche Fälle, in denen sich im Anschluß an Parenchymnekrosen insbesondere unter Einwirkung von Senecio-Alkaloiden, eine intrahepatische Venthrombose und, als Folge davon, ein Budd-Chiari-Syndrom entwickelt (19). Davon abgesehen ist dieses Krankheitsbild nur einmal nach Zytostatika-Therapie einer Leukämie beschrieben worden (46).

Je länger freilich eine toxische Hepatose besteht, desto mehr können Klarheit und Eindeutigkeit des Befundes schwinden. Oft — besonders bei schweren Schäden, bei denen Zellschutt und -trümmer in größerem Umfang in die Lymphspalten des periportaln Feldes abdrainiert werden — treten schon bald stärkere Infiltrate innerhalb der Bindegewebsdreiecke auf, die mitunter auch aufs Parenchym übergreifen (Abb. 9b). Schon dadurch kann eine sichere Abgrenzung erschwert werden. Im weiteren Verlauf kann sich bei chronischen Giftwirkungen der Befund am Parenchym immer uncharakteristischer gestalten, und entsprechend treten die Veränderungen in der Peripherie mehr und mehr hervor. Schließlich resultieren dann Formen, die sich kaum oder gar nicht mehr von einer sog. chronischen Hepatitis unterscheiden, zumal der Prozeß, je länger je mehr, mit Faser vermehrungen innerhalb der Bindegewebsfelder und über sie hinausgreifend einhergeht (Abb. 9d; 46, 60, 77, 112). Dazu kondensiert vielfach auch das Gitterfasernetz (Abb. 9c), sei es, weil der im Disseschen Raum verlaufende Lymphstrom zu den Lymphgefäßen innerhalb der

periportalen Felder erschwert ist, sei es, weil im Gefolge einer Aktivierung oder Funktionsänderung der Sternzellen vermehrt Mukopolysaccharide im Bereich der Retikulinfasern niedergeschlagen werden. Dieser letztgenannte Vorgang ist jedenfalls für die periportale Faservermehrung gesichert (13). Kurz, der resultierende Befund kann nur in besonders günstig gelagerten Fällen noch von einer echten, primär auf entzündlicher Basis etablierten chronischen Hepatitis unterschieden werden. Solche günstigen Gegebenheiten bestehen dort, wo die initial noch feinfaserige läppchenzentrale Sklerose sich vergleichsweise lange erhält. Sie nämlich ist, wie sich am Beispiel der chronischen Alkohol-Intoxikation zeigen läßt, ein recht typischer, wo nicht obligater Befund all jener toxischen Leberschäden, die ohne allzu massive Zellausfälle einhergehen.

Daß damit das morphologische Spektrum auch nur der Faservermehrung keineswegs schon erschöpft ist, macht das Feinbild der gleichsam endogenen chronischen Eisenvergiftung, der Hämochromatose, klar. Denn hier fehlt gerade der feine Fasertyp der läppchenzentralen Sklerose, während sich ausgesprochen grobschwielige Bindegewebsfasern von den periportalen Feldern her ausbreiten.

Schließlich bleibt zu bedenken, daß überall dort auch im Parenchymverband grobe Narben entstehen, wo größere Zellareale zugrunde gegangen und infolge der anhaltenden toxischen Schädigung nicht regenerativ ersetzt worden sind (54).

Damit wird klar, daß ein Teil der nicht ätiologisch behandelten toxischen Hepatosen zwangsläufig über eine chronische Verlaufsform zum zirrhotischen Leberumbau führen muß (Abb. 9d). Obwohl dieser Vorgang bis heute nur für den chronischen Alkoholismus und keineswegs schon generell akzeptiert ist, dürfte er dennoch auch zahlenmäßig eine bedeutsame Rolle spielen; aus Tierversuchen ist er mit verschiedenartigen hepatotoxischen Substanzen heute schon gut belegt. Wie hoch freilich der Anteil chronischer Intoxikationen an der Zahl menschlicher Leberzirrhosen tatsächlich ist, läßt sich allein vom morphologischen Befund her nicht aufklären, hier liegt ein dankbares Gebiet für die Zusammenarbeit aller medizinischen Spezialrichtungen.

Pathogenetische Überlegungen

Einer sachlichen Klärung der Frage, wodurch hepatotoxische Wirkungen ausgelöst werden, stehen nicht nur für den Einzelfall, sondern generell eine Fülle von Schwierigkeiten entgegen. Mitunter mag die Art der Applikation und die Höhe der Dosierung eine Rolle spielen; häufiger dürfte die Dauer der Exposition dafür verantwortlich sein, daß eine hepatotoxische Reaktion schließlich bemerkbar wird. Mitunter auch entfalten Kombinationen ganz

unterschiedlicher Stoffe erst in ihrer summierenden Wirkung einen toxischen Effekt. Vermutlich werden sich für einen Teil der Fälle immunologische Faktoren als entscheidend ermitteln lassen. Die größte Bedeutung jedoch scheint konstitutionellen oder genetischen Momenten zuzukommen, die über Enzymdefekte, fehlerhafte Fermentbildungen, Hemmungen der Proteinsynthese, Anhäufungen toxischer Zwischenprodukte oder anderes mehr eine an sich harmlose Substanz zum toxischen Agens umwandeln. Darüber ist bislang kaum Endgültiges bekannt. Auf der wahrscheinlich entscheidenden Bedeutung im wesentlichen genetisch festgelegter Reaktionen beruht auch, daß das Tierexperiment bei der Suche nach hepatotoxischen Substanzen und ihrem Angriffspunkt in vielen Fällen geringe Aussagekraft besitzt und daß auf diesem Wege gewonnene Ergebnisse unter Umständen durch nachträgliche widersprechende Erfahrungen der Humanpathologie korrigiert werden müssen. Nur ein Beispiel dafür bietet das Halothan, das, in zahllosen Versuchen an verschiedenen Tierarten ohne Komplikation erprobt, dennoch mitunter schwere, gelegentlich tödliche Leberschäden beim Menschen hervorruft. Man wird sich also oft — wo nicht in der Regel — auf eine nicht näher definierbare, jeweils unterschiedliche Toleranz des einzelnen Patienten verwiesen sehen und eine pathogenetische Klärung zumeist nur für den Einzelfall herbeiführen können.

Schrifttum: 1. Abrahams, C., Wheatley, A., Rubenstein, A. H. u. Stables, D.: *Lancet* (1964/II) 621—622. — 2. Affolter, H., Hartmann, G., Kapfhammer, V. u. Scheidegger, S.: *Schweiz. med. Wschr.* 94 (1964) 396—400. — 3. Albot, G. u. Jézéquel, A.-M.: *Sem. Hôp. Paris* 38 (1962) 517—523. — 4. Altmann, H.-W.: *Verh. dtsh. Ges. Path.* 50 (1966) 15—51. — 5. Altmann, H.-W.: *Die Histologie der akuten Virus-Hepatitis*. Tagg. d. Sozialmediziner, Bad Mergentheim 1970. — 6. Altmann, H.-W., Loeschke, K. u. Schenk, K.: *Virchows Arch. path. Anat.* 341 (1966) 85—111. — 7. Arias, I. M.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 104 (1963) 1014—1025. — 8. Bannasch, P.: *The cytoplasm of hepatocytes during carcinogenesis. Electron- and lightmicroscopical investigations of the nitrosomorpholine intoxicated rat liver*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968. — 9. Bannasch, P. u. Müller, H.A.: *Arzneimittel-Forsch.* 14 (1964) 805—814. — 10. Bässler, R.: *Virchows Arch. path. Anat.* 334 (1961) 118—131. — 11. Barone, P., Inferrera, C. u. Carrozza, G.: *Pigments in the Dubin-Johnson Syndrome*; in: *Pigments in Pathology*, 307—325. Ed.: M. Wolman. Academic Press, New York, London 1969. — 12. Becker, J. A.: *Amer. J. Gastroent.* 43 (1965) 23—29. — 13. Becker, K.: *Mukopolysaccharidstoffwechsel beim chronischen alkoholischen Leberschaden*. *Int. Symp. Alkohol und Leber*, Freiburg 1970. — 14. Berneis, K. u. Studer, A.: *Virchows Arch. path. Anat.* 343 (1967) 75—80. — 15. Bhagwat, A. G. u. Deodhar, D.: *Arch. Path.* 85 (1968) 346—456. — 16. Biava, C.: *Lab. Invest.* 13 (1964) 301—320. — 17. Biava, C. u. Mukhlova-Montiel, M.: *Amer. J. Path.* 46 (1965) 775—802. — 18. Bloodworth, J. M. B.: *Metabolism* 12 (1963) 287—301. — 19. Bras, G. u. McLean, E.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 111 (1963) 393—396. — 20. Bruni, C.: *Lab. Invest.* 9 (1960) 209—215. — 21. Burns, J.J., Conney, A. H. u. Koster, R.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 104 (1963) 881—893. — 22. Cachin, M.: *Münch. med. Wschr.* 109 (1967) 1962—1970. — 23. Clarke, D. A., Philips, F. S., Sternberg, S. S., Stock, C. C., Elion, G. B. u. Hitschings, G. H.: *Cancer Res.* 13 (1953) 593—604. — 24. Cohen, A. A. u. Law-

Bei n
läßt d
Ultral
abflie
rasch
Abtro
weger
Sekre
ziert.

Zusammensetzung
1 g Ultralan-Sal
2,5 mg Fluocort
loncapronat; di
in 1 g 25 mg Cle
1 g Ultralan-Cre
lontrimethylaceta
capronat.
10 g DM 5,40 · 3C
Dosierung:

- rente, S. H.: Ann. intern. Med. 46 (1957) 893—906. — 25. Cook, G. C. u. Sherlock, S.: Lancet (1965/I) 175—179. — 26. Cullerg, G., Lundström, R. u. Stenram, U.: Brit. med. J. (1965/I) 5—697. — 27. Dölle, W. u. Martini, G. A.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 6 (1959) 225—247; 9 (1962) 74—85; 11 (1964) 355—367. — 28. Doljanski, L. u. Rosin, A.: Amer. J. Path. 20 (1944) 945—959. — 29. Dontenwill, W., Hilscher, W. u. Frank, H.: Klin. Wschr. 33 (1955) 725—726. — 30. Drill, V. A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 104 (1963) 858—874. — 31. Ecker, J. A.: Amer. J. Gastroent. 43 (1965) 23—29. — 32. Edmondson, H. A. u. Peters, R. L.: Diagnostic problems in liver biopsies. In: Pathology annual 1967, 213—242. Ed.: Sh. C. Sommers. Butterworths, London 1967. — 33. Engleman, E. P., Krupp, M. A., Rinehart, J. F., Jones, R. F. u. Gibson, J. R.: J. Amer. med. Ass. 156 (1954) 98—101. — 34. Fisher, J. H.: Canad. med. Ass. J. 83 (1960) 1211—1212. — 35. Fraser, T. N.: Brit. med. J. (1955/I) 1318—1320. — 36. Gerhartz, H.: Arzneimittel-Forsch. 11 (1961) 191—194. — 37. Gilbert, E. F., Da Silva, A. Q. u. Queen, D. M.: J. Amer. med. Ass. 185 (1963) 538—539. — 38. Goldstein, G.: Ann. intern. Med. 59 (1963) 97—100. — 39. Gordon, B. S., Wolf, J., Krause, T. u. Shai, F.: Amer. J. clin. Path. 33 (1960) 156—165. — 40. Greim, H.: Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2198—2199. — 41. Haemmerli, U. P.: Jaundice during pregnancy. With special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. Springer, New York 1966. — 42. Haemmerli, U. P. u. Wyss, H. I.: Medicine 46 (1967) 299—321. — 43. Harms, D.: Frankf. Z. Path. 76 (1966) 95—101. — 44. Herbut, P. A. u. Scaricciotoli, T. M.: Arch. Path. 40 (1945) 94—98. — 45. Heymer, A.: Internist 3 (1962) 574—585. — 46. Hill, K. u. Jüngst, B.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 16 (1969) 297—307. — 47. Hofman, H. Th.: Zbl. Arbeitsmed. 11 (1961) 240—247. — 48. Hoschek, R.: Mat. Med. Nordmark 21 (1969) 257—264. — 49. Hurt, P. u. Wegmann, T.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 8 (1961) 87—95. — 50. Hutterer, F., Klion, F. M., Wengraf, A., Schaffner, F. u. Popper, H.: Lab. Invest. 20 (1969) 455—464. — 51. Klatzkin, G.: Toxic and drug-induced hepatitis. In: Diseases of the liver, 2. Aufl., S. 453—538, hrsg. v. L. Schiff, Pitman, London, 1963. — 52. Klinge, O.: Klin. Wschr. 43 (1965) 1042 bis 1049. — 53. Klinge, O.: Verh. dtsch. Ges. Path. 53 (1969) 298—302. — 54. Klinge, O.: Probleme der Leberregeneration. In: H.-A. Kühn u. H. Liehr (Ed.): Aktuelle Hepatologie, S. 13—22. — Thieme, Stuttgart 1969. — 55. Klinge, O.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 17 (1970) 151—159. — 56. Klinge, O.: Intrahepatische Cholestase und hepatozellulärer Alkoholschaden. In: Int. Symposium Alkohol und Leber, Freiburg 1970. — 57. Klinge, O. u. Bannasch, P.: Verh. dtsch. Ges. Path. 52 (1968) 568—573. — 58. Klitzen, W. u. Silny, J.: Canad. med. Ass. J. 83 (1960) 860—862. — 59. Kohn, N. u. Myerson, R. M.: Amer. J. Med. 31 (1961) 665—670. — 60. Kohn, R. M. u. Montes, M.: Amer. J. med. Sci. 258 (1969) 94—99. — 61. Kühn, H. A., Wegener, F. u. Hahn, J.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 14 (1967) 65—80. — 62. Kunelis, C. T., Peters, J. L. u. Edmondson, H. A.: Amer. J. Med. 38 (1965) 359—377. — 63. Kuntz, E., Liehr, H. u. Pfingst, W.: Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1718—1722. — 64. Larsson-Cohn, U. u. Stenram, U.: J. Amer. med. Ass. 193 (1965) 422—426. — 65. Lederer, M. u. Rosenblatt, P.: J. Amer. med. Ass. 119 (1942) 8—18. — 66. Lepper, M. H., Wolfe, C. K., Zimmermann, H. J., Caldwell, E. R. jr., Spies, H. W. u. Dowling, H. F.: Arch. intern. Med. 43 (1951) 271—283. — 67. Lowell, F. C.: Ann. intern. Med. 43 (1955) 333—344. — 68. Lund, T. u. Olsen, St.: Acta path. microbiol. scand. Section A, 78 (1970) 414—420. — 69. Massmann, W.: Zbl. Arbeitsmed. 6 (1956) 207—212. — 70. Mauer, E. F.: New Engl. J. Med. 253 (1955) 404—410. — 71. Meacham, G. C., Tillotson, F. W. u. Heinle, R. W.: Amer. J. clin. Path. 22 (1952) 22—27. — 72. Meyers, J. D., Olson, R. E., Lewis, J. H. u. Moran, T. J.: Trans. Ass. Amer. Physns 70 (1957) 243—261. — 73. More, R. H., McMillan, G. C. u. Duff, G. L.: Amer. J. Path. 22 (1946) 703—736. — 74. Moulding, T. S. u. Goldstein, S.: Amer. Rev. resp. Dis. 86 (1962) 252—255. — 75. Müller, H.-A. u. v. Ramin, D.: Beitr. path. Anat. 128 (1963) 445—487. — 76. Nathan, D. A., Meitus, M. L., Capland, L. u. Lev, M.: Ann. intern. Med. 39 (1953) 1096—1103. — 77. Niedobitek, F.: Z. Gastroent. 6 (1968) 290—298. — 78. Nissen, R. (Ed.): Kolloquium über Gefahren des Halothans. Vorträge aus der praktischen Chirurgie, Heft 68. Thieme, Stuttgart 1964. — 79. Nørredam, K.: Acta med. scand. 174 (1963) 163—170. — 80. Oldershausen, v., H.-F.: Zur Pathogenese des Arzneimittelikterus. In: K. Beck (Ed.): Ikterus, S. 242—247. F. K. Schattauer, Stuttgart-New York 1968. — 81. Oldershausen, v., H.-F., Eggstein, M., Dold, U. u. Knörr, K.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1290—1294. — 82. Popper, H.: J. Amer. med. Ass. 168 (1958) 2235—2242. — 83. Popper, H. u. Schaffner, F.: Ann. intern. Med. 51 (1959) 1230—1252. — 84. Popper, H., Rubin, E., Gardiol, D., Schaffner, F. u. Paronetto: Drug-induced liver disease: penalty for progress. Arch. intern. Med. 115 (1965) 128—136. — 85. Porta, E. A. u. Hartroft, W. S.: Lipid pigments in relation to aging and dietary factors (lipofuscins). In: Pigments in Pathology. Ed.: M. Wolman, S. 190 bis 235. Academic Press, New York-London 1969. — 86. Porter, K. R. u. Bruni, C.: Cancer Res. 19 (1959) 997—1009. — 87. Reinl, W. u. Urban, H.-J.: Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 21 (1965) 333—346. — 88. Remmer, H.: Die Entgiftungsfunktion der Leber. In: Kühn, H.-A. u. H. Liehr (Ed.): Aktuelle Hepatologie, S. 98—108. Thieme, Stuttgart 1969. — 89. Remmer, H. u. Hildebrandt, A.: Zur Induzierbarkeit bei der Glucuronidsynthese beteiligter Enzyme. In: K. Beck (Ed.): Ikterus, S. 19—27. F. K. Schattauer, Stuttgart-New York 1968. — 90. Remmer, H. u. Merker, H.-J.: Klin. Wschr. 41 (1963) 276—283. — 91. Rouiller, Ch.: Experimental toxic injury of the liver. In: The liver, II, Ed.: Ch. Rouiller, S. 335. Academic Press, New York 1964. — 92. Salfelder, K., Seelkopf, C. u. Inglessis, G.: Zbl. allg. Path. 108 (1966) 524—529. — 93. Samios, B., Pountouras, P. u. Theodossiou, A.: Acta hepatosplenol. (Stuttg.) 12 (1965) 93—98. — 94. Schaffner, F., Popper, H. u. Chesrow, E.: Amer. J. Med. 26 (1959) 249—254. — 95. Schaffner, F. u. Kniffen, J. C.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 (1963) 847—857. — 96. Schaffner, F. u. Sasaki, H.: Rev. int. Hépat. 15 (1965) 461—473. — 97. Schmid-Bircher, M.: Beitr. path. Anat. 114 (1954) 136—150. — 98. Schnabel, R. u. Lahl, R.: Zbl. allg. Path. path. Anat. 106 (1964) 42—55. — 99. Schultz, V. C., Adamson, J. F. jr., Workman, W. W. u. Norman, T. D.: New Engl. J. Med. 269 (1963) 999—1004. — 100. Shay, H. u. Sun, D. C. H.: Ann. intern. Med. 49 (1958) 1246—1252. — 101. Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. 3. Aufl., Blackwell, Oxford 1963. — 102. Sherlock, S.: Proc. roy. Soc. Med. 57 (1964) 881—886. — 103. Sherman, W. B.: J. Amer. med. Ass. 140 (1949) 447—450. — 104. Sleeper, J. C., Taylor, M. P. u. Smith, A. G.: Gastroenterology 39 (1960) 208—214. — 105. Smetana, H. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 (1963) 821—846. — 106. Smuckler, E. A. u. Arcasoy, M.: Int. Rev. exp. Path. 7 (1969) 305—418. — 107. Spellberg, M. A. u. Frankel, J. J.: Amer. J. Gastroent. 37 (1962) 64—69. — 108. Steiner, J. W.: Amer. J. Path. 38 (1961) 411—436. — 109. Steiner, J. W. u. Baglio, C. M.: Lab. Invest. 12 (1963) 765—790. — 110. Thulin, K. E. u. Nermark, J.: Brit. med. J. (1966/I) 584—586. — 111. Tisdale, W. A.: New Engl. J. Med. 258 (1958) 687—690. — 112. Uram, H., Fisher, B. u. Fisher, E. R.: Cancer 9 (1956) 144—147. — 113. Valdivia-Barriga, V., Feldman, A. u. Orellana, J.: Gastroenterology 45 (1963) 114—117. — 114. Walker, C. O. u. Combes, B.: Gastroenterology 51 (1966) 631—640. — 115. Yanoff, M. u. Rawson, A. J.: Arch. Path. 77 (1964) 159—165.

Anschr. d. Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. O. Klinge und Prof. Dr. med. H.-W. Altmann, Patholog. Inst. der Univ., 87 Würzburg, Luitpoldkrankenhaus.

48. DUCOIS, P., P. AMBLARD, B. DE BIGNICOURT & J. LEORAND. 1972. Acropathie polyvinylque professionnelle. *Bull. Soc. Franc. Dermatol. Syphiligr.* 79: 197.
49. ECKARDT, R. E. & R. HINDIN. 1973. The health hazards of plastics. *J. Occupational Med.* 15: 808.
50. EDMONDSON, H. A., R. L. PETERS, H. H. FRANKEL & S. BOITOWSKI. 1967. The early stage of liver injury in the alcoholics. *Medicine* 46: 119.
51. EUROPACHEMIE. 1972. Handelsblatt GmbH. Düsseldorf, West Germany.
52. FARMALL, L. T. 1957. *Industrial Toxicology—2nd ed.* The Williams & Wilkins Company-Baltimore-Md.
53. FILATOVA, V. S. & E. SII. GRONBERG. 1957. Sanitarno-gigienicheskie usloviya truda v proizvodstve poliklorovinilovoi smoly i meryl ikh ozdorovleniya. *Gigiena Sanit.* No. 1: 38.
54. FILATOVA, V. S., L. I. BALAKHONOVA & E. SII. GRONBERG. 1958. Gigienicheskaya kharakteristika proizvodstva kloristovo vinila. *Gigiena Truda Prof. Zabolovaniya* 2(1): 6.
55. FILATOVA, V. S., E. SII. GRONBERG, N. A. SMIRNOVA, E. A. STULOVA & I. V. ORESKEVIC. 1965. Voprosy gigieny truda i sostoyaniye zdorov'ya rabotnikov zanyatyykh na proizvodstve lateksnovo polivinilkhlorda. *Gigiena Truda Prof. Zabolovaniya* 9: 9.
56. FILATOVA, V. S. & V. A. ANTONYUZIENKO. 1971. Gigienicheskiye usloviya truda i professional'naya zabolevaemost' rabotnikov proizvodstva suspensionnovo polivinilkhlorda v dinamike za ryad let. *Gigiena Truda Prof. Zabolovaniya* 15(4): 32.
57. FISCHER, J., H. MUNDSCIENK & R. WOLF. 1965. Milzszintigraphie mit 1-Dromomercuri (¹¹³g)-2-hydroxypropan (DMHP). *Fortschr. Gebiete Roentgenstrahlen Nuklearned.* 103: 349.
58. FISCHER, J., R. WOLF & H. GANNM. 1973. Die Milzszintigraphie. *Dtsch. Ärztebl.* No. 7: 401.
59. GIBBS, C. T. 1969. *Tumors of the Liver. In Diseases of the Liver—L. Schiff, Ed. 3rd ed.* J. B. Lippincott Company-Philadelphia, Pa.
60. GIBBS, C. T. 1971. Acro-osteolysis in PVC workers. *Med. Bull. Stand. Oil Co.* 31(1): 49.
61. GÜNTHER, O. 1956. Die Kunststoffe und ihre arbeitsmedizinische Bedeutung. *Zentr. Arbeitsmed.* 6: 156.
62. HARRIS, D. K. 1953. Health problems in the manufacture and use of plastics. *Brit. J. Ind. Med.* 10: 235.
63. HARRIS, D. K. & W. G. F. ADAMS. 1967. Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride. *Brit. Med. J.* 3: 712.
64. HENSCHLER, D., Ed. 1972/1973. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen).* Verlag Chemie, Weinheim, West Germany.
65. HERRLE, K. 1963. Polyvinylchlorid. *In Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie.* W. Foerst, Ed. 3rd ed. Vol. 14. Urban & Schwarzenberg, München, West Germany.
66. HERVIEUX & TESSIER. 1959. Quelques observations d'exposition et d'intolérance aux dérivés vinyliques et aux résines éthoxylées. *Arch. Maladies Prof.* 20: 61.
67. IUER, F. L. 1970. Portal hypertension in the presence of normal liver morphology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 170(1): 115.
68. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE. 1971. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety.* Geneva, Switzerland. Vol. II: 387.
69. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE. 1972. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety.* Geneva, Switzerland. Vol. II: 1467.
70. JAMES, D. B. 1963. *Isolated hepatocellular carcinoma. In Aliphatic Hydrocarbons—Industrial Hygiene and Toxicology.* D. W. Fassett & D. D. Fisher, Eds. Interscience Publishers, New York, N.Y.
71. JAVITT, M. B. 1970. Clinical and experimental aspects of sulphobromophthalicin and related compounds. *In Progress in Liver Disease.* H. Popper & F. Schaffner, Eds. Vol. III. Grune & Stratton, New York, N.Y.
72. JUDANT, J., A. E. MCLEAN & E. K. MCLEAN. 1970. Biochemical mechanisms of liver injury. *Am. J. Med.* 49: 609.
73. JÜTE, S. & C. E. LANGER. 1972. Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom, Acroosteolysen bei Arbeitern der PVC-herstellung. *Industrie. Dermatol. Wochenschr.* 97: 1922.

24910001

74. KELLY, R. E. 1973. Vinyl chloride and acroosteolysis. *J. Occupational Med.* 15: 858.
75. KLATSKIN, G. 1969. Toxic and drug induced hepatitis. *In Diseases of the Liver.* L. Schiff, Ed. 3rd ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Pa.
76. KLING, O. & H. W. ALTMANN. 1971. Morphologie toxischer Hepatosen. *Münch. Med. Wochenschr.* 113: 1529.
77. KLUGE, T., H. SONNENSCHILD & A. FLATMARK. 1970. Sinusoidal portal hypertension. *Surgery* 68: 294.
78. KRAMER, C. G. & J. E. MUTOULON. 1972. The correlation of clinical and environmental measurements for workers exposed to vinyl chloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 33: 19.
79. LANGE, C. E., S. JÜTE, G. STEIN & G. VELTMAN. 1974. Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit. *In Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie.* 10: 1.
80. LEAKE, C. D. (1934) The role of pharmacology in the development of ideal anesthesias. *J. Am. Med. Assoc.* 102: 1.
81. LEAKE, C. D. 1966. *Chemical Hazards of the Environment.* 2nd ed. Interm. Arch. Arbeitsmed. 1: 1.
82. LÉFÈVRE, M. J. 1972. Internationales Symposium der Werkstoffe der Chemischen Industrie, 27-29 April 1972, Ludwigshafen. As cited in Stein *et al.*, 1973.
83. LEHMANN, K. B. & F. FLURY, Eds. 1938. *Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel.* Julius Springer, Berlin, Germany.
84. LESTER, D., L. A. GREENBERG & W. R. ADAMS. 1963. Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24: 265.
85. LINDNER, H. 1973. Laparoscopy in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 64: 842.
86. MACSWEEN, R. N., M. J. M. VETTERS, S. K. ROSS, J. FERGUSON, J. M. JOHNSTONE & A. T. SANDISON. 1973. Haemangio-endothelial sarcoma of the liver. *J. Pathol.* 109: 39.
87. MARSH, K. E. & R. L. ZIEGLER. 1964. *Industrial Toxicology and Dermatology.* 2nd ed. in the Production and Processing of Plastics. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands.
88. MALTONI, C., M. CRESPI & P. J. R. DURCII, Eds. 1973. II International Symposium on Cancer Detection and Prevention, Bologna, April 9-12, 1973. *Excerpta Medica Int. Congr. Ser. No. 275.*
89. MARIN, A., J. STRAUSS, R. MICHELIS, J. P. BENOIT, R. BALTE & C. PIERRE. 1967. Acro-osteolysis d'origine professionnelle (Travail présenté à la Ligue Française contre le Rhumatisme, séance du 30 mai 1967). *Rev. Rhumat.* 34: 340.
90. MARKOWITZ, S. S., C. J. McDONALD & M. S. KERZNER. 1972. Occupational acro-osteolysis. *Arch. Intern. Med.* 132: 1211.
91. MARSTELLER, H. J., W. K. LEDA & ROINER & G. VELTMAN. 1973. In der PVC-Produktion. *Deut. J. Arbeitsmed. Hyg.* 36: 244.
92. MASTROMATTEO, E., A. M. FISIELI & A. M. FISIELI. 1960. Acute inhalation toxicity of vinyl chloride. *J. Hyg.* 51: 394.
93. MAYERS, M. R. 1969. *Occupational Diseases.* Baltimore, Md.
94. MCCORD, C. P. 1970. A new oc. 12: 234.
95. MIKKESEN, W. P., H. A. EDMONDSON, R. E. ECKARDT & T. B. REYNOLDS. 1965. Extra-hepatoportal sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 62: 425.
96. MISCELO, V., H. J. STOLPMAN & V. MISCELO. 1965. Vinylchlorid-Polymerisate. *Chem. Ber.* 98: 425.
97. MORRIS, J. S., T. HITUT & A. E. MORRIS. 1961. Rheumatic Diseases 31: 1.
98. NETTLESHIP, A. & W. J. FINK. 1961. Necrosis of the liver following injection of thorotrast. *Am. J. Clin. Pathol.* 35: 422.
99. OETTEL, H. 1963. *Gewerbetoxikologie und Physiologie einzelner Polymerisate.* Polymersate chlorierter Äthylene. *In Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie.* 10: 1.

A

AL

NOTICE THIS MATERIAL MAY BE
PROTECTED BY COPYRIGHT LAW
(TITLE 17 U.S. CODE)

The Journal of the American Medical Association

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 102, No. 1

CHICAGO, ILLINOIS

JANUARY 6, 1934

THE RÔLE OF PHARMACOLOGY IN THE DEVELOPMENT OF IDEAL ANESTHESIA

C. D. LEAKE, Ph.D.
SAN FRANCISCO

Since no drug is quite ideal for its purpose, stimulus exists for commercial as well as scientific efforts to develop better drugs than any now in use for a particular clinical effect. Scientifically, such an effort is usually based on some phase of what may be called biochemorphology,¹ i. e., the relation between chemical constitution and biologic action. A chemist, after considering, for instance, the biochemorphic aspects of hypnotics, synthesizes a new substance, which is found to have hypnotic action. Commercially there now comes a strong temptation to introduce the new agent clinically without furnishing physicians sufficient comparative scientific data to enable them to judge whether or not it has advantages recommending it over hypnotics already in common use. One would be naive indeed to believe that the pharmaceutical concern developing the new hypnotic could give unbiased judgment on this point. But it is thus that the hopeful good humor of physicians is too often exploited with unnecessary harm or expense to their patients.

Four years ago, before the Portland session of the American Medical Association, I tried to outline in a general way the position of pharmacology in the appraisal of drugs suggested for general use in medicine.² It was pointed out that clinical trial of a new chemical should be made only after disinterested pharmacologic study has estimated in comparison with related agents (a) its possible harmful effects, (b) its type or mode of action and (c) the reasonableness of its replacing existing drugs in application to human beings. It was further indicated that the new agent should not be offered for general use to physicians until favorable reports on it had been published from reliable chemical, pharmacologic and clinical sources. Pharmacologic data are more readily accepted from university laboratories than from commercial labora-

tories, and clinical information is usually relied on when it comes from a university or independent research hospital. Physicians might place greater confidence in commercial concerns if they would cooperate with such institutions rather than supplant them with their own. While it is to be hoped that Sir Henry Dale's pious good wishes for American pharmaceutical houses may come true,³ past experience indicates that American physicians must support more fully the judgment of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association and insist more strongly on adequate and reliable pharmacologic and clinical data in connection with new drugs if they are to free themselves from exploitation. One need only think of the current situation in local anesthesia and preanesthetic medication to realize the significance of these remarks. It is yet to be satisfactorily demonstrated, not only pharmacologically and clinically but also from the standpoint of expense, that for infiltration and spinal anesthesia or nerve block a better local anesthetic is available than procaine, that any of the many modifications of barbital surpass it for ordinary preanesthetic hypnosis,⁴ or that tribrom-ethanol ("Avertin") is better than paraldehyde for rectal narcosis.⁵

RATIO OF TOXICITY TO EFFICIENCY

In the pharmacologic evaluation of new chemicals for various uses in anesthesia as elsewhere, the essential proposition is the critical quantitative estimation of the ratio of the toxicity of the substance to its efficiency in comparison with related agents. Both the toxicity and the efficiency must be thoroughly investigated. It is not enough to estimate an average lethal dose (M. L. D.). This gives no information regarding the minimal dosage, either single or total cumulative, at which harmful effects may be encountered in the susceptible organism, which in the case of the human being is just the one to protect. For some drugs the toxic dose range is wider than for others because there may be a greater individual variation in response to it.⁶ The physician should have this full information. If the toxic dose range overlaps the effective dose range, the drug is not a safe one. In appraising a series of drugs giving a satisfactorily intense and prolonged effect, the one that has the greatest margin of safety between the effective dose range and the toxic dose range will be best in general. Too seldom are full data on this essential matter in anesthesia given to physicians.

Some of these propositions may be illustrated to advantage in connection with problems of current

3. Dale, H. H.: Academic and Industrial Research in the Field of Therapeutics, *Science* 77: 521 (June 2) 1933.

4. Leake, C. D.: Some Pharmacologic Aspects of Preanesthetic Medication, *Northwest Med.* 29: 561 (Dec.) 1930. Grabfield, G. P.: Observations on the Efficiency of Commonly Used Hypnotics, *J. A. M. A.* 96: 1865 (May 30) 1931.

5. Stewart, J. D.: Rectal Paraldehyde Before Operation, *Brit. M. J.* 2: 1139 (Dec. 24) 1932.

6. Burn, J. H.: Errors of Biological Assay, *Physiol. Rev.* 10: 146 (Jan.) 1930.

From the Pharmacological Laboratory of the University of California Medical School.

Read before the Section on Miscellaneous Topics, Sessions on Anesthesia, at the Eighty-Fourth Annual Session of the American Medical Association, Milwaukee, June 15, 1933.

1. The adjective "biochemorphic" has been coined to connote "that pertaining to the relationship between chemical constitution (including physical properties) and pharmacologic (physiologic or biologic) action." Such a term is badly needed, especially when the restricted term "chemotherapy" (Ehrlich) is becoming loosely employed to cover this whole field (e. g., Dyson, G. M.: *The Chemistry of Chemotherapy*, London, 1928). The noun indicating "the study of the relationship between chemical constitution and biologic activity" would be "biochemorphology." The literal meaning of the term, "knowledge of living chemical structure," really implies the fundamental objective of investigations on the relationships between chemical constitution and biologic activity, so that there is no essential conflict with its technical meaning.

2. Leake, C. D.: *The Pharmacologic Evaluation of New Drugs*, *J. A. M. A.* 93: 1632 (Nov. 23) 1929.

24910002

119063

interest in anesthesia. For general inhalation anesthesia, although a number of substances are commonly used, not one is ideal. Partly by accident⁷ and partly by deliberation,⁸ the anesthetic properties of the unsaturated hydrocarbon ethylene ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) were rediscovered in 1922, although they were known to Richardson fifty years before.⁹ This revived interest in the search for better general anesthetics, since ethylene, in spite of its explosibility, was found to have many physiologic advantages over its competitors.¹⁰ It was found that further unsaturation, as in acetylene ($\text{CH}\equiv\text{CH}$), or increasing the number of carbon atoms, as in propylene ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$), does not seem to improve the anesthetic qualities but may introduce undesirable ones. The careful studies of Prof. V. E. Henderson and his associates on the cyclohydrocarbons, however, are most promising and have led to

the demonstration of cyclopropane $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ as a

relatively nontoxic and powerful inhalation anesthetic worthy of clinical trial.¹¹ Rather than discuss this, I hope I may be pardoned for the seeming egotism of using as an illustration work with which I am more directly familiar.

DIVINYL OXIDE AND VINYL CHLORIDE

A consideration of the biobiochemorphic aspects of general anesthetics led to the prediction that a compound incorporating the structural characteristics of ether ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) and ethylene ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) would be a general anesthetic, and further that this unsaturated ether ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$, divinyl oxide) would be better than any unsaturated ether with a greater number of carbon atoms in the side chains. When this prediction was made, divinyl oxide, although theoretically known to chemists, did not exist. When I requested this specific compound with other unsaturated ethers from Prof. Lauder Jones of Princeton University, his associates, Drs. Randolph Major and W. T. Ruigh, sent me an impure sample, which was found, however, to have the properties predicted of it.¹² Later Drs. Major and Ruigh¹³ became associated with the Laboratory of Pure Research of Merck & Co. and prepared for the first time pure divinyl oxide, which they were kind enough to furnish in amounts large enough for pharmacologic study and later for clinical trial when its advantages had been demonstrated.¹⁴ Pure divinyl oxide, although explosive like ether and ethylene, is more powerful and rapid in its anesthetic action. It is more volatile than ether (boiling point

28.3 C.) and less irritating locally, and its general physiologic effects are less severe. It has no significant pathologic effect when administered without anoxemia. Its minimal certain anesthetic concentration, like ether, is about one-third its minimal toxic concentration when allowed to act for ten minutes, but greater circulatory reserve remains when respiration fails. Recovery is more prompt than from ether or ethylene and less attended with nausea or other complications. A great practical advantage revealed by animal experimentation is that abdominal relaxation, without intercostal muscular paralysis, may more easily be obtained with divinyl oxide than with other common general anesthetics. Following our pharmacologic studies, Gelfan and Bell¹⁵ of the University of Alberta demonstrated its safety in anesthetic concentrations for man. At its first surgical use with Dr. Dorothy Wood as anesthetist at the University of California Hospital, San Francisco, in an operation on an obese patient for removal of the gallbladder, its practical advantages were clearly evident. These have now been independently confirmed.¹⁶

But divinyl oxide is not, of course, an ideal inhalation anesthetic. In addition to its explosibility and probable expense, it may polymerize or decompose with the appearance of such dangerous irritants as formaldehyde and formic acid. Difficulty with such impurities has already been experienced.¹⁷ But so far results justify the hope that similar biobiochemorphic studies may lead more closely to an ideal general anesthetic.

Further steps in this direction are being taken in our laboratory. Dr. S. A. Peoples is investigating the anesthetic properties of the halogenated unsaturated hydrocarbons. These were suggested by the fact that the union of a halogen with an unsaturated carbon atom is more stable than otherwise, so that such compounds might not be expected to decompose in the body, causing untoward effects, as seems to be the case with saturated halogenated hydrocarbons.¹⁸ Vinyl chloride ($\text{CH}_2=\text{CHCl}$), which may most appropriately be compared to ethyl chloride ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{Cl}$), is a gas (boiling point -13.9°C .) heavier than air and with an ethereal odor. Its narcotic action has already been noted.¹⁹ Dr. Peoples²⁰ found that, although it is not quite as powerfully anesthetic as ethyl chloride, it has a wider margin of safety between its anesthetic range and its toxic range. It is very rapid in its action and recovery from it is prompt with no apparent untoward effects, even after prolonged anesthetization. It is, of course, much more powerful than ethylene as a general anesthetic, and significantly it is not explosive. It is also very cheap. The chlorine in it is split off only with difficulty, so that physiologically it seems relatively free from many of the untoward effects of ethyl chloride. It remains for further pharmacologic study to indicate whether or not it is worthy of use in human beings. Dr. Peoples is also studying higher halogenated unsaturated hydrocarbons, such as β -bromopropylene ($\text{CH}_3-\text{CBr}=\text{CH}_2$), which are nonexplosive and powerful anesthetics.

7. Luckhardt, A. B., and Carter, J. B.: Physiologic Effects of Ethylene: A New Gas Anesthetic, *J. A. M. A.* 80: 765 (March 17) 1923.

8. Brown, W. E., and Henderson, V. E.: On Ethylene as an Anesthetic, *Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap.* 28: 257, 1923.

9. Richardson, B. W.: A Synopsis of Anesthetics, *Scient. Am.* (supplement) 20: 8227, 8240, 1885.

10. Luckhardt, A. B., and Lewis, Dean: Clinical Experiences with Ethylene-Oxygen Anesthesia, *J. A. M. A.* 81: 1851 (Dec. 1) 1923.

11. Leake, C. D.: The Effect of Ethylene-Oxygen Anesthesia on the Acid-Base Balance of Blood: A Comparison with Other Anesthetics, *J. A. M. A.* 83: 2062 (Dec. 27) 1924.

12. Henderson, V. E., and Lucas, G. H. W.: Cyclopropane, a New Anesthetic, *Anesth. & Analg.* 9: 1 (Jan.-Feb.) 1930; The Effect of Cyclopropane on Metabolism, *Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap.* 37: 155, 1930. Henderson, V. E., and Johnston, J. F. A.: Anesthetic Potency in the Cyclohydrocarbon Series, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 43: 89 (Sept.) 1931.

13. Leake, C. D., and Chen, M. Y.: Anesthetic Properties of Certain Unsaturated Ethers, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 28: 151 (Nov.) 1930.

14. Ruigh, W. L., and Major, R. T.: Preparation and Properties of Pure Divinyl Ether, *J. Am. Chem. Soc.* 53: 2662 (July) 1931.

15. Gelfan, C. D., Knoefel, P. K., and Guedel, A. E.: Anesthetic Action of Divinyl Oxide in Animals, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 47: 5 (Jan.) 1933.

16. Gelfan, S., and Bell, I. R.: Anesthetic Action of Divinyl Oxide on Humans, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 47: 1 (Jan.) 1933.

17. Goldschmidt, Samuel; Raydin, I. S.; Lucke, Baldwin; Muller, G. P., and Johnston, C. G.: Divinyl Ether: Experimental and Clinical Studies, *J. A. M. A.*, this issue, p. 21.

18. Waters, R. M., and Guedel, A. E.: Independent personal communication to the author.

19. Lucas, G. H. W.: Fate and Toxicity of Bromine and Chlorine Containing Anesthetics, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 34: 223 (Oct.) 1928.

20. Patty, F. A.; Yant, W. P., and Waite, C. P.: Acute Response of Guinea-Pigs to Vapors of Some New Commercial Organic Compounds: V. Vinyl Chloride, *Pub. Health Rep.* 45: 1963 (Aug. 22) 1930.

21. Peoples, S. A., and Leake, C. D.: Anesthetic Action of Vinyl Chloride, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, to be published.

Biochem
Henders
unsatura
cology n
anesthet
cologic
achievin
oxide w
methods
in our c
in the
organis
technic
complic
heat los
carbon
mum by
or wast
trol. I
importa
physiol
siderati
life is
may th
This is
physiol
must be
worthy
that it
inadequ
patients

A gr
have b
(b) reg
the ind
direct
and (e
cology
approa
existing
shou
flea
in
de
and m
may l
anesth

Phar
tional
atopir
with a
to mor
lasting
stipati
metab
with r
anesth
anesth
trauma

21. W
tures, C
22. H
Special
(May 6)
stration
The Ch
C. D.
Med. 33

24910003

IMPORTANCE OF TECHNIC

Biochemorphic studies, such as those of Prof. V. E. Henderson's on the cyclohydrocarbons and those on unsaturated hydrocarbons, illustrate the rôle pharmacology may play in the development of ideal inhalation anesthetics. Technic is another phase of the pharmacologic evaluation of anesthetics which may aid in achieving ideal anesthesia. In our studies on divinyl oxide we had occasion to examine critically various methods of administering inhalation agents. No method in our opinion is as sound physiologically, as reflected in the anesthetic and postanesthetic condition of the organism, as the Waters²¹ carbon dioxide filtration technic. In our experimental work we found that such complicating factors in general anesthesia as water or heat loss from the lungs, asphyxiation, anoxemia and carbon dioxide accumulation can be reduced to a minimum by this method. Furthermore, it minimizes loss or waste of anesthetic and permits very accurate control. In this study we were impressed again with the importance of anoxemia as a factor in the deleterious physiologic effects of a general anesthetic. These considerations are more significant clinically when human life is at stake than experimentally. Pharmacology may thus be helpful in evaluating anesthetic technic. This is now so complex, involving so many difficult physiologic and pharmacologic propositions, that it must be obvious that anesthesia is a medical specialty worthy of the best attention of able physicians, and that it can no longer be entrusted to individuals with inadequate medical training without denying surgical patients the skill they deserve.

CHEMICAL ADJUNCTS TO ANESTHESIA

A great variety of chemical adjuncts to anesthesia have been proposed for (a) preanesthetic hypnosis, (b) regulation of metabolism preoperatively, (c) aid in the induction, maintenance and prompt recovery from direct anesthesia, (d) relief of postanesthetic nausea, and (e) postoperative analgesia. Reference to pharmacology in this overgrown field would greatly help in approaching more ideal conditions than those now existing, especially regarding preanesthetic hypnotics. It should be clinically obvious that routine preanesthetic preparation or use of chemical adjuncts to anesthesia is in the best interests of the patient. Each patient should be individually considered with regard to the chemical to be used, if necessary at all, and its dosage and mode of administration. Axiomatic though this may be, it is usually honored in the breach in anesthesia.

Pharmacologic evidence indicates that much traditional rubbish in common beliefs regarding morphine, atropine and scopolamine (hyoscine) might be removed with advantage to anesthetic practice. The objections to morphine are central nervous system stimulation outlasting the obvious depression, tendency to cause constipation, tendency to disturb carbohydrate and fat metabolism, depression of respiration and interference with rapidity of absorption and excretion of a volatile anesthetic.²² Nevertheless, it remains the best preanesthetic hypnotic and postoperative analgesic when traumatic pain is present. Codeine is preferable if the

traumatic pain is slight. It is to be hoped that the thorough biochemorphic studies of Small and Eddy may lead to the discovery of an ideal agent in this regard.²³ In congestive pain, amidopyrine or a similar acting antipyretic which seems to restore fluid from tissues to blood²⁴ may be recommended as a substitute. Little rational evidence exists that opium or a mixture of its alkaloids free from nonalkaloidal material ("pantopon") has any advantage over morphine as a preanesthetic hypnotic; indeed, the evidence is otherwise.²⁵ Atropine has rational indications when chloroform or ethyl chloride are to be used or when an embarrassing mucous or salivary flow is expected. Otherwise it has little merit in anesthesia, its relaxation of the intestine probably contributing to the frequent postoperative stasis. What critical pharmacologic or chemical information is available regarding scopolamine fails to justify its use in anesthesia.²⁶ Since it is chemically related to atropine, it may be expected to have actions and disadvantages similar to the latter.

Current interest in preanesthetic hypnotics is focused on the barbiturates, to the unfortunate neglect of many other equally promising chemical types. On pharmacologic evidence from normal human beings, barbital by mouth may be recommended as a suitable preanesthetic hypnotic if no pain is present.²⁷ Although commercial rivalry has produced an amazing number of modifications of barbital, satisfactory evidence is still lacking to show the undoubted superiority of any of them over barbital. The biochemorphology of this group of drugs has been well reviewed by Shonle.²⁸ As an example of gross commercial exploitation in this field, combinations of barbiturates in fixed proportions with amidopyrine ("allonal," "cibalgin," "pyraminal") may be mentioned. In spite of direct pharmacologic evidence of the danger of such mixtures,²⁹ since the analgesic component is excreted more rapidly than the hypnotic, so that cumulative barbital poisoning is possible on repeated administration, they remain "successful." Similarly, the "success" of tribrom-ethanol as a "basal anesthetic" is chiefly commercial, pharmacologic and clinical evidence failing as yet to indicate that it is any better than paraldehyde by rectum.³

My destructive criticism should not lead to a loss of hope that hypnotics more satisfactory than those commonly used now may not be found. The principles of biochemorphology may be expected to advance our knowledge to this end if they may be patiently and steadfastly pursued without the pressure of business expediency. Dr. P. K. Knoefel³⁰ in our laboratory has made some interesting studies on the paraldehyde series which may be of practical significance.

Many hypnotics of different chemical types, which may be used as basal narcotics, seem to inhibit the gen-

23. Eddy, N. B.: Studies of Morphine, Codeine and Their Derivatives, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 45:339, 361 (July) 1932.

24. Barbour, H. G.: Heat Regulation and Water Exchange, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 29:427 (Oct.) 1926; *Physiol. Rev.* 1:295 (April) 1921.

25. Barlow, O. W., and Stormont, M. F.: Premedication Values of Morphine, Codeine, Papaverine, Narcotine and Pantopon in Relation to Nitrous Oxide Anesthesia, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 46:141 (Oct.) 1932.

26. Barlow, O. W.: Preanesthetic Value of Scopolamine and Mixtures of Scopolamine and Morphine in Relation to Nitrous Oxide Anesthesia in the Rat, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 46:131 (Oct.) 1932.

27. Anderson, H. H.; Chen, M. Y., and Leake, C. D.: Possible Substitutes for Morphine in Preanesthetic Medication: Observations on Common Barbituric Acid Derivatives, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 39:271 (July) 1930; Effects of Barbituric Acid Hypnotics on Basal Metabolism in Humans, *ibid.* 40:215 (Oct.) 1930.

28. Shonle, H. A.: Chemical Basis of Hypnotic Action as an Index of Clinical Efficiency, *Anesth. & Analg.* 11:210 (Sept.-Oct.) 1932.

29. Koppányi, T., and Lieberman, A.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 39:177 (June) 1930.

30. Knoefel, P. K.; Loneragan, Lester, and Leake, C. D.: Biochemorphic Aspects of Paraldehyde and Certain Acetals, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 29:730 (March) 1932.

21. Waters, R. M.: Carbon Dioxide Absorption from Anesthetic Mixtures, *California & West. Med.* 35:342 (Nov.) 1931.

22. Herb, Isabella C.: Administration of General Anesthetics with Special Reference to Ether and Chloroform, *J. A. M. A.* 56:1312 (May 6) 1911. Gatch, W. D.: The Use of Rebreathing in the Administration of Anesthetics, *ibid.* 57:1599 (Nov. 11) 1911. Bevan, A. D.: The Choice of the Anesthetic, *ibid.* 57:1821 (Dec. 2) 1911. Leake, C. D.: Chemical Adjuncts to General Anesthesia, *California & West. Med.* 33:714 (Oct.) 1930.

eral hyperactivity of the sympathetic nervous system caused by ether, chloroform and other volatile anesthetics. Knoefel has suggested that their use, therefore, may be an important factor in counteracting suprarenal exhaustion and anesthetic shock.^{30a} Pharmacologic study should indicate what hypnotics are best suited for this purpose.

In many other cases in which chemical adjuncts to anesthesia are used, as for respiratory or circulatory stimulation, disinterested critical pharmacologic evidence of the value of new drugs should be demanded before clinical trial is undertaken. The advances made by biochemorphic studies in the epinephrine series³¹ justify the hope that their continuation may lead to more ideal agents in this group for adjunctive use in anesthesia than any now available.

LOCAL ANESTHETICS

As an example of sound critical pharmacologic evaluation along the lines I have suggested, the work of Sollmann³² and of Schmitz and Loevenhart³³ in the procaine series of local anesthetics is outstanding. Here is a field in which biochemorphology has been used to produce such an abundant harvest that its pharmacologic evaluation, except in scattered instances, has scarcely begun.³⁴ Pending this necessary comparative pharmacologic appraisal, clinicians should be very cautious in using new local anesthetics on their patients. It is in this field especially that the ratio of toxicity to efficiency in comparison with related agents or with standard local anesthetics is most important. Fortunately, these comparative ratios may be accurately estimated by proper pharmacologic methods. Clinicians should insist that data of this sort be plainly and fully presented so that they may be the ones to judge of the worthiness of new substances for clinical uses. For surface (mucous membrane) anesthesia it is desirable that thorough study be made of local anesthetics in order to find such satisfactory substitutes for cocaine that there will not longer be any hesitancy in discarding completely this dangerous habit former. For infiltration or subarachnoid anesthesia or nerve block, procaine will be hard to surpass because of its unusually wide margin of safety between its effective and toxic doses.

In the quinine series there is the possibility that biochemorphic considerations may aid in the finding of relatively safe and efficient local anesthetics with prolonged action. Nupercaine is by no means ideal in this regard, but its development indicates the hope.³⁵ There is also the hope that prolongation of action may be achieved in the relatively safer procaine series by biochemorphic studies. But this desideratum may be attained by other methods suggested by pharmacologic observations. Absorption may be delayed by causing local vasoconstriction, as is commonly done by adding epinephrine to a local anesthetic solution. But this

increases the toxicity of the local anesthetic, and substituting ampules of pitressin for epinephrine gives no advantage.³⁶ Biochemorphic considerations have suggested incorporating vasoconstricting and local anesthetic properties in a single chemical substance, and the recent synthesis of many such agents³⁷ offers the hope of advance in this direction toward more ideal local anesthesia. Some compounds being studied in our laboratory by Knoefel and Alles seem very promising.

Reduction of absorption by local vasoconstriction is also an important factor in minimizing systemic poisoning by local anesthetics. But the discovery of the prophylaxis of systemic local anesthetic toxicity by means of the barbitals and certain other hypnotics³⁸ is a practical pharmacologic contribution of greater significance in the development of ideal anesthesia, since it may be used to relieve the patient's fear and excitement as well as to protect against untoward reactions. The possibility of incorporating central nervous system depressant action with local anesthetic action in the same chemical has been proposed by Dr. Knoefel on biochemorphic grounds; his studies indicate definite hope in this direction.³⁹

SUMMARY

In the development of ideal anesthesia, pharmacology must play a major rôle, particularly in the critical appraisal of the relative merits of new chemicals proposed for use in anesthesia. Significant advance may follow studies on the relation between chemical constitution and biologic action (biochemorphology). Such a possibility is already promised for inhalation anesthesia by observations on the cyclohydrocarbons, unsaturated ethers, and halogenated unsaturated hydrocarbons, and especially for preanesthetic hypnotics and local anesthetics by a variety of chemical types. Unfortunately, commercial considerations have largely dominated this field, so that proper pharmacologic data on new drugs, especially relating to toxicity and efficiency in comparison with related or commonly used agents, have not usually been furnished physicians to enable them to judge whether or not the new drugs are worthy of clinical use. Such data may advantageously be secured by cooperation with university medical laboratories. Loevenhart proposed a cooperative therapeutic institute for obtaining data of this sort under ideal conditions but unfortunately commercial houses were unwilling to establish and support it.⁴⁰

ABSTRACT OF DISCUSSION

DR. M. H. SEEVERS, Madison, Wis.: When the time comes for the clinical trial of a new drug, even after extensive pharmacologic investigation with favorable results, one must proceed as cautiously as if one had little or no knowledge of the drug, because additional action, which did not manifest itself in the lower animals, may preclude its clinical use. A capable anesthetist, who has been in the foreground in the clinical trial of newer anesthetic agents, recently stated that he will not attempt to evaluate any new drug until it has had an extensive clinical application.

36. Knoefel, P. K.: Use of Pitressin in Local Anesthesia, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 30: 243 (Nov.) 1932.

37. Alles, G. A., and Knoefel, P. K.: Local Anesthetics with Vasoconstrictor Activity, *Arch. internat. pharmacodyn. therap.*, to be published.

38. Tatum, A. L.; Atkinson, A. J., and Collins, K. H.: Acute Cocaine Poisoning, *J. A. M. A.* 84: 1177 (April 18) 1925. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 26: 325 (Dec.) 1925. Cunningham, T. D.: A Method for the Permanent Staining of Reticulated Red Cells, *Arch. Int. Med.* 38: 405 (Sept.) 1926. Knoefel, P. K., Herwick, R. P., and Loevenhart, A. S.: Prevention of Acute Intoxication from Local Anesthetics, *Pharmacol. & Exper. Therap.* 39: 397 (Aug.) 1930.

39. Knoefel, P. K.: Carbazol Derivatives: Local Anesthetics, *Pharmacol. & Exper. Therap.* 47: 69 (Jan.) 1933.

40. Loevenhart, A. S.: A Proposed Therapeutic Institute, *Proc. Third Race Betterment Conference*, Jan. 26, 1928, p. 489.

30a. Knoefel, P. K.: Nature of Anesthetic Shock and the Value of Premedication, *California & West. Med.* 29: 344 (Nov.) 1933.

31. Chen, K. K., and Schmidt, C. F.: Ephedrine and Related Substances, *Medicine* 9: 1 (Feb.) 1930. Hartung, W. H.: Epinephrine and Related Compounds, Influence of Structure on Physiological Activity, *Chem. Rev.* 9: 389 (Dec.) 1931.

32. Sollmann, Torald: Comparative Activity of Local Anesthetics, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 10: 379 (Nov.) 1917; 11: 1, 9, 17, 69 (Feb.) 1918; 13: 429 (Aug.) 1919.

33. Schmitz, H. L., and Loevenhart, A. S.: Comparative Study of Local Anesthetics, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 24: 159, 167 (Sept.) 1924.

34. Hirschfelder, A. D., and Bieter, R. N.: Local Anesthetics, *Physiol. Rev.* 12: 190 (April) 1932.

35. Uhlmann, F.: Percaine, *Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap.* 36: 253 1929. Wahl, C. C., and Knoefel, P. K.: Toxicity of Nupercaine, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 29: 368 (Jan.) 1932. Frequent sloughs at the site of infection are reported by numerous clinicians.

The clinical lesions follow may indicate ever, it is a logic diagnostic necropsy. (indicate whether inflammatory ventriculograzation.

When the able for operation it is cortical plastic or no distinguishing operation, with purpose of of the surgical be cystic. T ing the cerebral regard to etic inflammatory

Congenital cephalic, epinephrine either comm the ventricle, the brain the outline. The epithelium in and the contents cysts encountered containing clear and glistening neoplasm or i of trauma or designated co

Inflammatory lesions of arachnoid space associated with little evidence the liquefaction

Traumatic tomias, calcified whether subdural group because the cortex of frequently the re encountered are not likely simple cysts, tered following gain clear fluid evidence of ne

The most operation consists of rotation by Echinococcus and frequently

From the Section of the Mayo Clinic. Read before the Twenty-Fourth Annual Meeting, June 16, 1933.

UMI Information Store REG US1C Ord 1316755 B Slot 042W

Order Date & Time 5-DEC-94 @ 12:05 Needs By: To Location: 3BLDDStaffer:



Call Number: F9-6019
Journal/Book Title: INTERNATIONALES SYMPOSION DER WERKSAERZTE DER
CHEMISCHEN INDUSTRIE
LUDWIGSHAFEN, 27-29 APR 1972

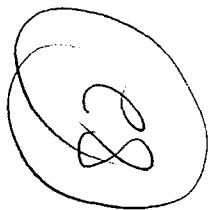
Volume: Issue: ISSN/ISBN:

DATE: 1972

PAGES: UNK

Article Title: UNK

Author: LEFEVRE, M J



Runner Note: ELL

Page Count	8
Reason Not Filled	

Client Order Num.: 5393
Client Sequence 1: 5393
Client Sequence 2: BAN

REG US1C Ord 1316755 B Slot 042W

249100054