



ATTIE

CARDIOVASCOLARI

rivista internazionale di studi sul cuore, sui vasi e sul circolo

Comitato internazionale :

CHAVEZ I.	(Messico)
CONDORELLI L.	(Italia)
COURNAND A.	(U.S.A.)
DOGLIOTTI G. C.	(Italia)
DUCHOSAL P. W.	(Svizzera)
FROMENT R.	(Francia)
GIBERT-QUERALTO J.	(Spagna)
GRANT R. P.	(U.S.A.)
HECHT H. H.	(U.S.A.)
KIMURA N.	(Giappone)
KNIPPING H.	(Germania)
MYASNIKOV A. L.	(U.R.S.S.)
PUDDU V.	(Italia)
RIJLANT P.	(Belgio)
SOULIÉ P.	(Francia)
TAQUINI A. C.	(Argentina)
WERKÖ L.	(Svezia)
WOOD P.	(Inghilterra)

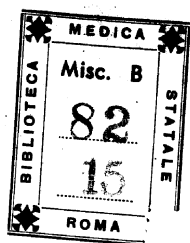
direttori :

E. GREPPI (Firenze) - J. LENÈGRE (Parigi)

J. LEQUIME (Bruxelles) - E. MARTIN (Ginevra)

redattore capo : M. ROSSELLI

volume I. **N. 1** gennaio 1960



COMITATO DI REDAZIONE

REDATTORE CAPO: *M. Rosselli* - Centro Cardiologico della Clinica Medica Universitaria,
Firenze.

REDATTORI NAZIONALI: *L. Corti* (Italia) - *P. Maurice* (Francia) - *O. Polis* (Belgio) -
L. Vernet (Svizzera).

AIUTI DI REDAZIONE: *B. Cajni* - *R. Gallini* - *P.R. Lapi* - *P.L. Malfanti* - *M. Morpurgo* -
P. Panuccio - *S. Viola*.

SEGRETARIO DI REDAZIONE: *A. Sordi*.

SEDE SCIENTIFICA: Centro Cardiologico della Clinica Medica Universitaria.
Viale Morgagni, 85 - Firenze - Tel.: 410.895.

AMMINISTRAZIONE ED ABBONAMENTI:

Italia: « MALATTIE CARDIOVASCOLARI » - Via Ponte di Mezzo, 5 - FIRENZE.

Autres pays: « MALADIES CARDIOVASCULAIRES » 10, rue Dieu, PARIS (Xème), FRANCE.

PIÙ ATTIVA DELLA
TEOFILLINA - ETILENDIAMINA
SENZA I SUOI INCONVENIENTI
•
DIIDROSSIPROPIL
TEOFILLINA
CRISTALLIZZATA
•
78% DI TEOFILLINA ATTIVA

**SOLUBILE
E
NEUTRA**

NEUTRAFILLINA HOUDÉ

**STABILITÀ
TOLLERANZA**

Presentazioni:

NEUTRAFILLINA (semplice)
Fiale - Compresse
Supposte adulti e pediatriche

NEUTRAFILLINA SEDATIVA
Compresse - Supposte

NEUTRAFILLINA-PAPAVERINA
Fiale - Compresse - Supposte

NEUTRAPIRINA
Compresse - Supposte

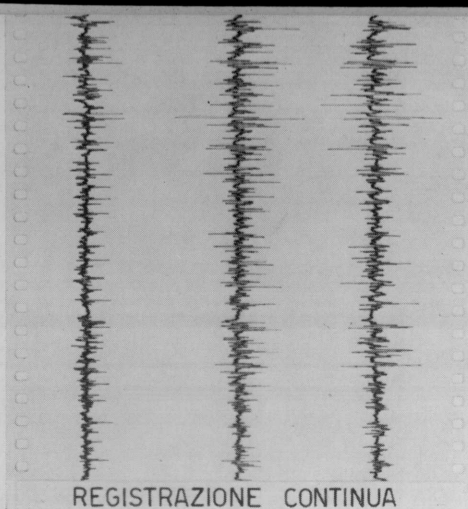
Associazione antiasmatica, eupneica
ed anticoagulante a base
di Neutrafillina.

Saggi e letteratura
a richiesta dei
signori Medici

LIRCA - MILANO
VIA CARLO GOLDONI. 39

*Un considerevole
progresso*

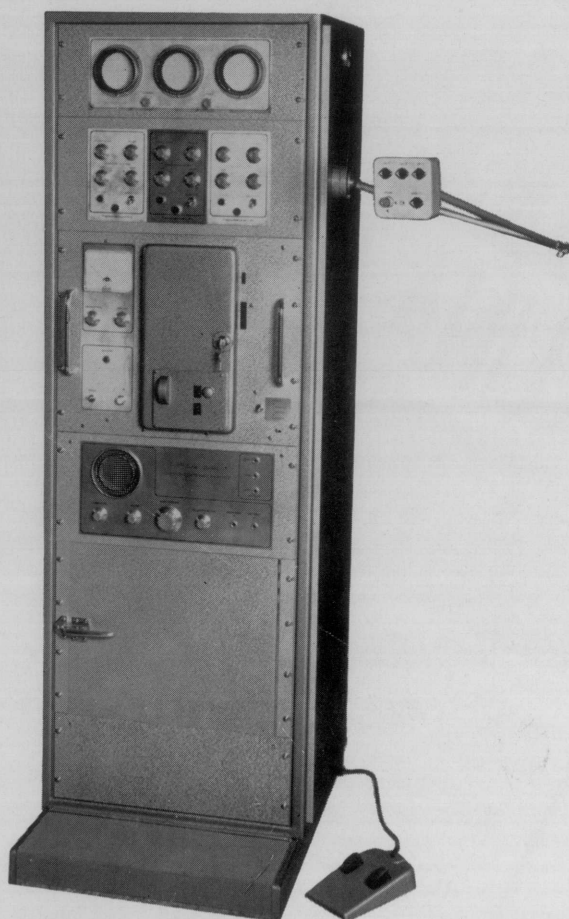
SULLE
**TEOFILLINE
SOLUBILIZZATE**



 **OFFICINE
GALILEO**

Elettro- miografo

R 81 a a 3 canali



Registrazione con tre tubi a r. c.
su carta fotosensibile.

Velocità di registrazione continua
5 cm/sec - trasversale 50-100-200
-400 cm/sec.

Visione dei fenomeni su tre tubi
a r. c. di 7 cm. cad.

Altoparlante per l'ascolto dell'atti-
vità muscolare.

Sensibilità da 1 a 1000 microV/mm.

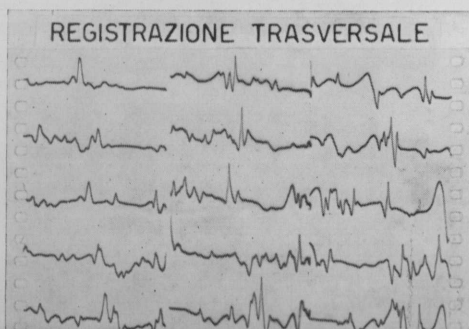
Curva di risposta da 0,5 a 15000 Hz.

Filtri passo basso e passo alto.

Taratura automatica.

Impiego anche in ELETTRICAR-
DIOGRAFIA ed ELETTRICENEFAL-
LOGRAFIA.

***Agenzie di Vendita e Assi-
stenza Tecnica in Italia e
nel mondo.***



**O
T
E**
FIRENZE

**OFFICINE TOSCANE
ELETTROMECCANICHE**

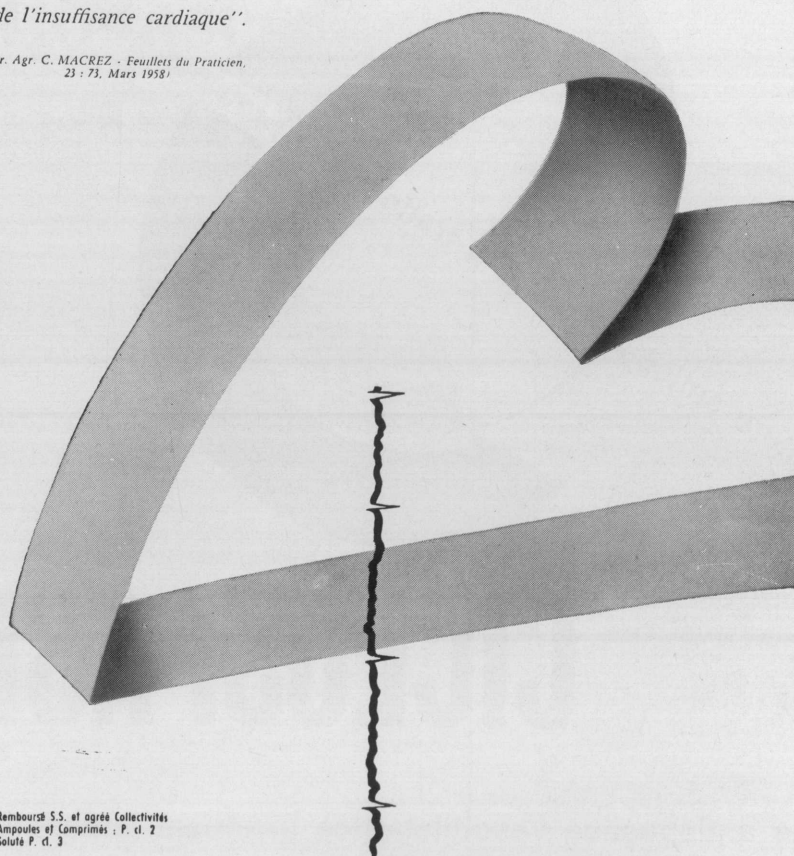
VIA DI CACIOLLE, 15 - TELEF. 410.921

concessionaria
elettrodiagnostici

 **OFFICINE
GALILEO**

*"On n'a pas encore trouvé
d'autre tonicardiaque
aussi complet et aussi puissant
quelle que soit la modalité
de l'insuffisance cardiaque".*

*(Pr. Agr. C. MACREZ - Feuilles du Praticien,
23 : 73, Mars 1958)*

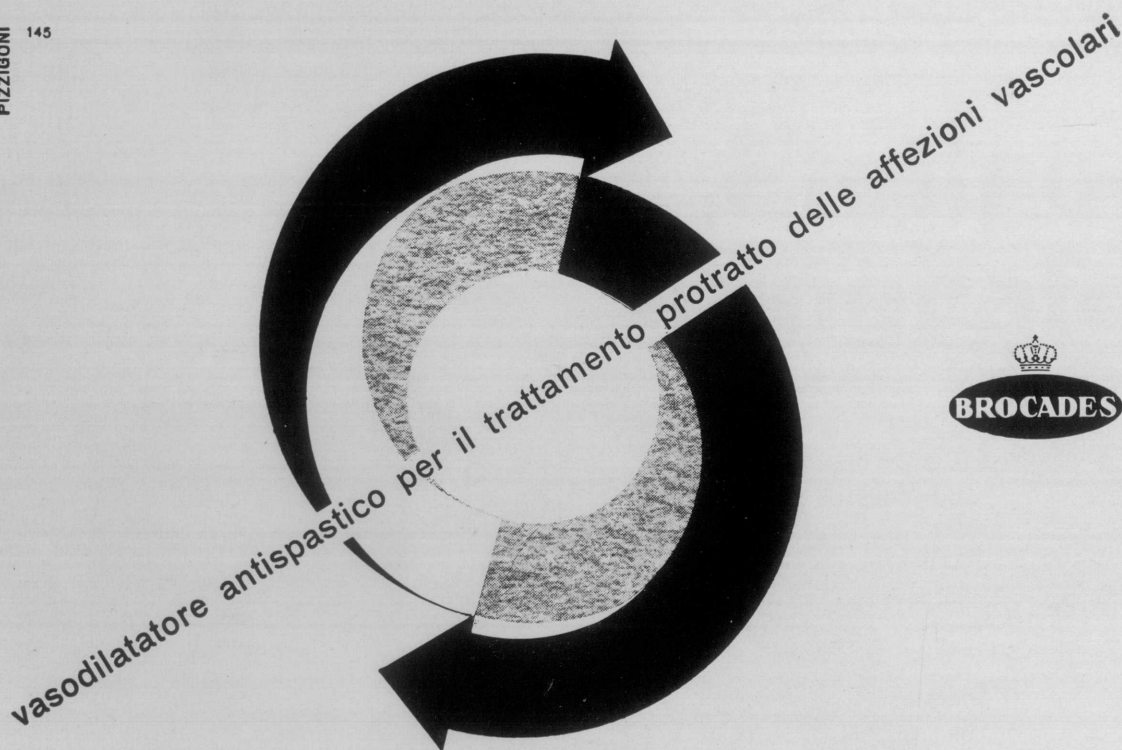


Remboursé S.S. et agréé Collectivités
Ampoules et Comprimés : P. cl. 2
Soluté P. cl. 3

**digitaline
nativelle**



LABORATOIRE NATIVELLE - 27, Rue de la Procession - PARIS (XV^e)



CICLOSPASMOL

Azione antispastica vasodilatatrice graduale, efficace, prolungata

Assenza completa di effetti collaterali

Bassa posologia: 1 confetto 3 volte al giorno

Indicazioni: arteriosclerosi, angina pectoris, arteriti, tromboflebiti, sindrome varicosa, m. di Buerger, m. di Raynaud, vasculopatia diabetica.

IN ITALIA:

DOTT. *Formenti* S.p.A.

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA - MILANO - VIA CORREGGIO, 45

malattie cardiovascolari

rivista internazionale
di studi sul cuore,
sui vasi e sul circolo

Direttori :

E. GREPPI (Firenze)

J. LENÈGRE (Parigi)

J. LEQUIME (Bruxelles)

E. MARTIN (Ginevra)

Redattore capo :

M. ROSSELLI

Misc 63-82/15

volume I.

N. 1 gennaio 1960

Mal. card.



DU CŒUR

P. Rijlant *

IGNACIO CHÁVEZ avec toute l'autorité de sa personne et de ses hautes fonctions, nous a dit la grandeur et les dangers d'une spécialisation nécessaire. Avec une rare élévation de pensée il a, en humaniste, revendiqué l'obligation impérative d'un nouvel humanisme donnant aux efforts isolés et spécialisés une signification commune dans la satisfaction d'un besoin profond de l'homme et qui pense.

Je m'en voudrais, effort d'ailleurs inutile, de tenter d'appuyer une cause défendue avec autant de chaleur et de subtile intelligence, fruit d'une méditation profonde dont la poésie d'expression est part intime de la pensée.

Mon propos sera autre. Il vous paraîtra peut être à la fois puéril et audacieux. Mon ambition est de vous parler du cœur, en physiologiste, non pas pour vous instruire ou étendre votre connaissance des mécanismes particuliers, mais pour tenter au travers de la définition des moyens et des réalisations le retour vers une conception unitaire qui juge de la fin.

Mon ami CHÁVEZ, y verra, je l'espère, le second panneau du diptyque.

Je ne pourrais ici examiner systématiquement toutes les propriétés du cœur pour en faire la synthèse nécessaire et construire ainsi mes conclusions. Aussi je limiterai cette rapide esquisse à ce qui apparaît dans l'horizon du promeneur qui s'arrête un instant pour saisir les lignes essentielles, ou qui lui paraissent telles, du paysage, qui en définissent la signification globale, qui transcendent la vérité des nombres pour établir cette réalité plus profonde qui est dans l'homme, qui est cet aboutissement, dont l'élaboration fut certes nuancée mais qui apparaît étrangement pur dans son unité de valeur.

* Institut de Physiologie (Pr. P. Rijlant), Université Libre de Bruxelles. — Conférence donnée au III Congrès Mondial de Cardiologie, Bruxelles, le 17 septembre 1958.

* * *

C'est la contraction du cœur qui assure la continuité de la circulation sanguine en maintenant à un niveau suffisant la pression à l'origine des grands vaisseaux artériels.

Le cœur ainsi se contracte et se relâche, éjecte puis reçoit, utilise complètement le temps. ERASISTRATE et GALIEN nous ont depuis près de vingt siècles familiarisés avec cette notion.

La contraction qui diminue le volume cavitare transporte le sang vers les espaces artériels auxquels le jeu délicat et efficace des valvules assure le bénéfice total du travail effectué.

L'effort contractile est ainsi nécessairement quasi simultané puisqu'il doit pour être utile réduire le volume cavitare au bénéfice des réservoirs artériels.

Cette simultanéité dépend certes d'abord de contingences structurelles mais aussi et surtout des mécanismes qui assurent une utilisation adéquate des unités contractiles. La structure, c'est la disposition des fibres musculaires en une calotte hémisphérique dont la diminution de volume oriente la pression vers un centre auquel correspond la seule issue vers les grandes artères. L'effort est utilisé au maximum sans interférence entre les unités activées dont le travail simultané est ainsi complètement additif. La structure c'est encore l'ensemble des faisceaux de fibres conductrices qui descendent de l'étage auriculaire pour aborder la calotte sphérique contractile par sa face interne.

Les mécanismes, c'est surtout le jeu de la conduction; de cette fonction espace temps qui doit intervenir pour assurer la généralisation de la contraction en un laps de temps suffisamment court pour qu'une fraction importante, seule utile en définitive, de la durée de la contraction voie l'intervention simultanée de toutes les unités contractiles. Le myocarde chez les vertébrés ne manifeste en effet pas d'automatisme, tout au moins dans les limites des conditions normales. Il ne fait que répondre à la sollicitation efficace par cette réexcitation de proche en proche qu'est la conduction dont la vitesse a nécessairement une valeur limite dépendant entre autres des caractéristiques quantitatives de l'excitabilité.

La conduction par ailleurs a dans le cœur ce rôle essentiel de toucher absolument toutes les unités contractiles, qui répondent d'ailleurs toutes, assurant ainsi le Tout ou Rien du cœur. La conduction les atteint en effet au moment fixé par la périodicité normale du centre d'automatisme cardiaque dont le rôle apparaît ainsi non seulement d'assurer l'alternance des phases de contraction et de relaxation mais aussi de veiller à ce que l'intervalle d'activation soit assez long pour que le muscle ventriculaire ait pu, dans toutes ses parcelles, redevenir normalement excitable. Ici intervient par ailleurs cette étonnante adaptation qui lie la durée locale d'une contraction et par le fait même la durée de la période réfractaire à la durée de l'intervalle d'activation qui la précède.

La brièveté du trajet radiaire que parcourt la conduction, la vitesse importante

de celle-ci, assurent en un temps court la généralisation de l'état de contraction à toute la paroi ventriculaire. La contraction par ailleurs a malgré son installation rapide cette allure insolite d'un effort longuement soutenu qui assure ainsi une longue phase de possession efficace.

La conduction apparaît d'une importance exceptionnelle qui explique peut être cette conception qui eut encore cours pendant les premières décades de ce siècle qui faisait de la masse ventriculaire une unité structurelle, un vaste syncytium dans lequel la généralisation de la riposte obéissait aux lois impératives du Tout ou Rien de la cellule ou de la fibre.

Cependant l'intervention nécessaire, entre les étages auriculaire et ventriculaire, du faisceau de His, des piliers et du réseau de Purkinjé était déjà établie par l'effort convergent d'ERLANGER, de LÉON FREDERICQ, de HERING, de TIGERSTEDT, entre autres, mais l'apparente infaillibilité du Tout ou Rien auriculaire et ventriculaire paraissait rendre inutile au niveau du myocarde une définition plus serrée de ses mécanismes d'activation.

Les exemples sont nombreux de modifications essentielles de l'invasion ventriculaire qui mettent en défaut cette loi physiologique de la généralisation obligée de la riposte à toute l'étendue ventriculaire. Déjà l'alternance de systoles d'amplitude différente sans que la période ait été modifiée implique une invasion modifiée dans son déroulement ou son étendue; mais ce sont les conditions expérimentales plus facilement réalisables dans le cœur isolé du mammifère qui ont montré la possibilité d'une altération spécifique de la conduction terminale écartant une part plus ou moins importante du myocarde de la participation au travail.

Ainsi le curare, mais aussi la strychnine, la quinine ou l'hydroquinidine peuvent en concentration suffisante, d'ailleurs très élevée, non seulement retarder considérablement le moment d'activation de telle ou telle parcelle du myocarde, mais encore la protéger contre toute sollicitation, limitant ainsi l'étendue du territoire activé. Une part importante du cœur peut rester quiescente alors que la contraction reste possible en d'autres territoires; un ventricule, ou la base, ou la pointe peuvent être exclus du travail tandis que les territoires voisins se contractent en apparence normalement. Il suffit d'ailleurs en général que la fréquence du travail soit abaissée pour que les territoires inactifs participent à nouveau à la contraction et que celle-ci réapparaisse complète et normale.

En fait, et je fais ici surtout allusion à des expériences que j'ai poursuivies dans mon laboratoire pendant près de trente-cinq ans, aidé au cours des années récentes par quelques jeunes collaborateurs, c'est surtout un retard progressif de la conduction terminale qui explique l'action des agents modificateurs, action dont par ailleurs au niveau d'autres structures les homologues sont bien connus. Car certes le blocage neuro-musculaire par le curare est aujourd'hui défini dans l'essentiel de son mécanisme, et il en est de même pour de nombreux autres agents modificateurs de la transmission de discontinuité, au niveau des synapses en particulier. Et ici je voudrais rappeler le nom d'un homme à qui la science belge doit beaucoup, ERNEST

SOLVAY, qui non seulement fut le brillant chimiste que l'on sait, et l'homme d'action et l'homme de bien, mais qui eut aussi sur l'évolution de la pensée physiologique une action certaine. C'est à lui en effet que l'on doit dès 1893 la notion de discontinuité qui lui paraissait être à la base de toute possibilité de contrôle et pour laquelle il avait proposé le mot *d'épaphé* (ἐπαφή) ou contact. Certes à ce moment c'est le système nerveux central qui était seul considéré mais la notion fut exprimée sous une forme absolument générale.

Deux aspects, d'ailleurs différents, doivent être ici considérés sans qu'il soit actuellement toujours possible d'en délimiter le domaine d'intervention. L'un est la discontinuité certaine, et les caractéristiques fonctionnelles changeantes, de la liaison entre les tissus spécifiques de conduction, le réseau des fibres de Purkinjé, et les fibres du myocarde qui développent l'énergie de la contraction. L'autre est dans l'étendue de la propagation qui certainement joue dans le continuum fonctionnel de la structure myocardique sans que nous connaissions exactement ses caractéristiques quantitatives normales. Il n'est pas exclu d'ailleurs, au contraire, que ce continuum fonctionnel ne soit la traduction d'une transmission de contact entre unités voisines dont les lois exactes devront encore être précisées.

Je soulève ici ce problème parce que les actions modificatrices envisagées et dépendant de l'intervention d'agents pharmacodynamiques ont leur contrepartie dans les modifications de l'état physique plus aisément définissables et aussi dans l'action d'agents modificateurs physiologiques tels la variation de la concentration de certains ions, les ions potassium et calcium en particulier, ou l'intervention des substances dites mimétiques du système nerveux autonome, les esters de la choline, l'adrénaline et la noradrénaline.

Par ailleurs il existe un antagonisme certain entre divers agents modificateurs qui permet par exemple à l'acétylcholine et à l'adrénaline de neutraliser l'action de l'hydroquinidine et de la strychnine ou de l'accroissement de la concentration en ions potassium.

Mais c'est surtout sur l'action de l'abaissement de la température que je voudrais d'abord fixer votre attention car il coupe lui aussi la continuité fonctionnelle entre le réseau de conduction et le myocarde après avoir dans des proportions spectaculaires d'abord retardé l'activation. Seule la continuité fonctionnelle du myocarde peut encore éventuellement à ce moment suppléer à l'absence de la coordination spécifique. Et ici le même antagonisme joue qu'à mis en évidence MALMEJAC pour pouvoir abaisser sans danger la température chez le chien ou le singe hibernés et qui permet à l'adrénaline de rétablir la conduction supprimée par l'abaissement excessif de la température.

Et enfin la polarisation électrique, chère au physiologiste parce qu'il peut immédiatement et exactement contrôler son intervention quantitative, agit elle aussi sur la transmission de discontinuité entre tissu de conduction et myocarde. Une seconde raison d'ailleurs favorise cette technique qui est applicable sans autre à l'animal intact et qui le laisse tel. L'activation du myocarde peut être retardée ou

même supprimée par une polarisation électrique de l'interface entre tissu de conduction et myocarde. Ainsi puisque cette transmission est par ailleurs dépendante de l'état de la restauration tissulaire le contrôle simultané de la fréquence et de la polarisation d'interface permet d'installer un battement alternant ou telle autre forme d'activation anormale jusques et y compris divers aspects de la fibrillation ventriculaire.

Par ailleurs la polarisation permet de neutraliser localement l'action modificatrice des agents pharmacodynamiques ou du froid qui ont bloqué la transmission et de la rétablir ainsi tout au moins de façon transitoire. Enfin la variation de la distension cavitaire permet elle aussi de modifier les conditions de la transmission terminale et peut ainsi interférer avec les effets d'une part des agents pharmacodynamiques et d'autre part du refroidissement ou de la polarisation électrique.

Nous ne retiendrons de ce bref rappel expérimental que l'existence d'un problème physiologique et clinique: celui de la conduction terminale assurée apparemment par l'intervention successive ou par ailleurs éventuellement parallèle d'une conduction de discontinuité entre éléments terminaux du tissu conducteur et myocarde et d'une conduction au sein même du continuum non structurel mais fonctionnel du myocarde dont les unités, dont l'étendue ne nous est cependant pas exactement connue, peuvent apparemment agir efficacement les unes sur les autres par des mécanismes qui peut être se rattachent à ceux que RALPH LILLIE a cru saisir et a défendu avec tant de chaleur et de conviction et qui invoquent l'excitation électrique directe d'éléments inactifs par leurs voisins actifs, hypothèse combien féconde dans les divers domaines de la physiologie nerveuse et dont l'application paraît absolument générale.

* * *

Ce n'est pas de cette longue étude expérimentale que j'ai voulu aujourd'hui vous parler. Si je l'ai nécessairement évoquée c'est dans l'intention d'établir la réalité du problème de la conduction terminale et de le situer dans la possibilité d'une définition exacte de ses mécanismes et de ses défaillances.

Mon but est autre. Il tend à opposer à l'expérimentation qui nécessairement isole ou tend à isoler une manifestation pour en dépouiller le mécanisme actuel et établir ainsi les bases certaines d'une connaissance et définir de ce fait tous les possibles dans toutes les conditions particulières, une attitude de l'esprit qui accepte la manifestation dans son ensemble, dans son aboutissement global, sans en dissocier les constituants, et tente ainsi de donner non pas une définition précise exacte du détail, mais ne veut connaître que la somme non pas dans ses conséquences mais dans sa manifestation même.

Une attitude de l'esprit qui se propose de connaître du cœur non pas par le détail des mécanismes intimes qui assurent son intervention efficace, et non pas par l'aboutissement de celle-ci que l'on peut saisir au niveau des témoins que

fournit la dynamique cardiaque. Attitude qui se propose de connaître du cœur pour lui-même dans son unité d'action.

L'ambition n'est pas excessive. Elle n'est pas non plus inutile. Et c'est ce que je me suis proposé de vous montrer.

Je voudrais d'abord définir plus complètement cette attitude et à cette fin procéder par exclusion. Cette attitude ne se propose pas comme c'est habituellement le cas aussi bien pour le physiologiste que le clinicien d'enregistrer ou de définir les témoins mécaniques de l'activité du cœur: la variation des diamètres, ou du volume, ou de mesurer la variation de la pression endocavitaire, pour définir ainsi exactement ce à quoi l'effort contractile du cœur a effectivement abouti en fournissant une somme des manifestations mécaniques, une intégration qui donne pour chaque instant un seul nombre et doit ainsi complètement ignorer les participations particulières, si elle connaît encore cependant l'évolution temporelle.

Il doit certes d'abord en être ainsi. Il est essentiel que nous sachions, et ce sans équivoque, sans inutile complication, si la fonction est effectivement assurée et dans quelle mesure elle répond à nos espoirs. C'est cela qui doit d'abord arrêter notre attention. La contraction développe-t-elle normalement la tension endocavitaire, atteint-elle les valeurs prévues dans le temps alloué, se maintient-elle pendant la durée attendue? Que faut-il de plus pour que l'assurance d'un fonctionnement parfait, d'une efficience totale, conforme aux normes de l'espèce nous fasse délivrer le certificat de normalité expecté? Tout est certes pour le mieux. Et cependant le physiologiste garde cette inquiétude des moyens qui ont été mis en œuvre. Il connaît des multiples assurances qui font que le même aboutissement peut correspondre à des contributions très différentes et dont la connaissance est importante non seulement pour le physiologiste mais plus encore pour le clinicien qui sait mieux que quiconque que des apparences parfaitement satisfaisantes peuvent couvrir des défaillances proches qui sont déjà inscrites dans le choix des moyens actuels particuliers s'ils n'ont pas encore de contrepartie dans l'aboutissement apparemment idéal d'aujourd'hui. Les moyens seuls sont pour l'instant suspects parce que le cœur n'a pu y ressortir qu'à défaut des moyens plus immédiatement physiologiques. La multiple assurance a dû jouer, le clavier des possibles s'est ainsi rétréci, demain est devenu moins certain s'il doit survenir une nouvelle limitation.

Les témoins de la dynamique cardiaque, par la perfection même de leur définition sans équivoque de l'aboutissement, ne paraissent ainsi utilisables qu'au travers de leur éventuelle variation au cours d'épreuves, avec les sens multiples du mot, qui peuvent ne pas être sans danger. Si ce n'est pas du côté des témoins de l'activité mécanique, combien importante cependant, qu'il faut chercher — à moins que nous n'invoquions ces techniques subtiles, limitées par leur difficulté même au silence du laboratoire de recherche, qui dans les mains de WIGGERS dépouillent le travail des ventricules dans ses particularités les plus cachées, mais qui sont, inutilisables chez l'homme, — il ne nous reste que les témoins électriques à considérer.

Nous savons depuis WALLER, depuis la fin du siècle dernier, que nous pouvons sans autre capter ceux-ci à la surface du corps et BURDON-SANDERSON, BURCH, EINTHOVEN, limitant ainsi à l'excès la citation, ont défini dès ce moment leurs caractéristiques essentielles.

En quoi ces témoins peuvent-ils nous être utiles pour tenter d'atteindre à cette définition complémentaire qui nous permettrait de séparer des manifestations dynamiques apparemment toutes parfaites en catégories normale et suspecte.

Il nous faut un instant nous attarder à considérer ce que sont et ce que signifient les témoins électriques de l'activité du cœur et ensuite comment ils s'additionnent pour donner les Témoins que nous pouvons effectivement mesurer ou connaître. Vous me pardonnerez et la brièveté et la simplicité de mon langage.

* * *

Nous savons que l'activation se traduit toujours dans un transfert d'ions au travers de la paroi membranaire. Ce transfert est au sens électrique un courant qui est complètement défini par la connaissance de la charge, de la vitesse et du nombre des ions et de la trajectoire suivie. Un tissu activé apparaît ainsi comme un milieu conducteur de second ordre dans lequel des ions se déplacent, créant une distribution de potentiel aisément mesurable et ce en particulier à la limite du milieu conducteur. Au cours de l'activation cardiaque le corps apparaît ainsi comme un système générateur définissable à chaque instant au travers de la géographie de la distribution de surface des potentiels.

Celle-ci évoquée sous une forme très simplifiée et schématique par WALLER est en réalité encore actuellement de définition précise impossible. Aucun d'entre nous ne dispose aujourd'hui d'une méthode ou d'un outillage qui permettent de définir exactement, et ce pour chaque instant, la distribution des potentiels à la surface du corps. Certes divers laboratoires, dont le mien, tendent vers cette définition qui est théoriquement possible, mais les moyens ne sont pas actuellement suffisamment développés sur le plan quantitatif.

S'il est théoriquement possible de définir exactement ce qui apparaît à la surface du corps il doit rester entendu qu'il faut d'autres éléments de connaissance pour déduire de ce qui a été mesuré la contribution effective du cœur. En particulier la connaissance exacte de la géométrie du milieu conducteur et de ses caractéristiques de conductivité en chaque point apparaît nécessaire.

Et ainsi l'indétermination est transposée au niveau du cœur lui-même car une même distribution de surface peut correspondre à des dispersions très différentes de générateurs élémentaires dont ni le nombre, ni l'orientation ne sont connus. C'est l'éternel problème de la boîte dans laquelle il se passe quelque chose et que l'on n'a pas l'autorisation d'ouvrir pour en explorer le contenu. Un nombre infini de définitions différentes apparaît également satisfaisant.

du réseau une distribution de potentiel identique à celle qui est actuellement établie du fait de l'activation du cœur.

Le cœur et le générateur unique apparaissent ainsi pour les observateurs choisis absolument identiques, l'un pouvant être substitué à l'autre.

* * *

Ce concept est-il, dans sa rigueur, susceptible de nous aider dans l'interprétation de la fonction du cœur. Nous permettra-t-il d'aller au delà de ce que l'étude de la dynamique cardiaque a permis de saisir, nous révélera-t-il dans quelle mesure la vie a déjà agi pour limiter les possibles dans le choix des mécanismes ou des moyens.

Que nous donne en fait la connaissance, à chaque instant, de ce générateur unique. Faut-il par ailleurs considérer pour lui-même l'ensemble d'informations qu'il convie ou faut-il au contraire le considérer en corrélation avec ce que donne par exemple la mesure immédiate des témoins électriques à la surface du corps, mesure familière depuis un demi siècle.

La réponse sera nuancée. Elle proposera de voir dans la définition exacte d'un générateur unique cette opération fondamentalement simple qu'est l'établissement d'une somme, ce qui implique une unité de temps et de lieu. Ainsi pour chaque instant nous avons procédé par abstraction en ignorant la dispersion mais en conservant et les grandeurs et les orientations. Nous connaissons ainsi pour chaque instant la résultante apparente définie dans son orientation et sa grandeur.

Et ici d'emblée tournons-nous vers le cœur de l'homme ou de l'animal et interrogeons le pour lui demander comment effectivement évolue au cours du temps le générateur unique apparent substitué. Ceci nous évitera de nous perdre dans l'infinie variété des possibles.

Chez l'homme ou l'animal normal la réponse est étonnamment simple. Au cours de la phase d'invasion ventriculaire alors que tout paraissait possible la somme établie varie certes en direction et en grandeur en fonction du temps mais cette variation se limite à une évolution du vecteur représentatif dans un seul plan de l'espace et à une rotation qui souvent ne dépasse pas 180° , une relation simple unissant les valeurs angulaires et les grandeurs.

Tout se passe comme si dans le cœur normal des mammifères il existait une extraordinaire symétrie des manifestations électriques, équilibrant exactement et à chaque instant les translations d'ions par rapport à un plan qui prend ainsi l'absolue signification d'un plan de symétrie. Dans tous les cœurs normaux il en est ainsi. Certes nous pourrions supposer qu'il existe dans la distribution du système de conduction apportant l'ordre d'activation au niveau de la face interne des ventricules une harmonie telle que ce résultat surprenant se trouve atteint. Mais ce n'est pas là le facteur responsable puisqu'une extrasystole ventriculaire spontanée ou provoquée présente elle aussi dans sa manifestation électrique un plan de symétrie parfait. Ce n'est donc pas un mécanisme d'activation particulier qui est responsable,

c'est une propriété plus fondamentale que nous ne pouvons guère concevoir qu'en supposant une répartition statistiquement uniforme des possibilités de conduction de la masse cardiaque ventriculaire, égale pour toutes les directions.

Ne pourront ainsi intervenir pour établir une résultante utile que des facteurs d'asymétrie structurelle aisément définissables tels l'existence de lacunes dans la masse active au niveau des orifices artériels et auriculo-ventriculaires ou encore la variation d'épaisseur de la paroi.

Quoi qu'il en soit rien ne paraît transcrire dans l'électrogénèse globale normale des ventricules, au cours de la phase d'invasion, la distribution particulière d'un appareil de conduction.

Certes cette homogénéité étonnante, qui ne laisse que peu de place à la caractérisation individuelle, dont nous verrons cependant quelques aspects, est parfois en défaut. Ainsi au début et à la fin de la phase d'invasion l'orientation du vecteur apparaît moins bien fixée et le plan de symétrie peut ne pas être complètement respecté. Et parfois il en est de même au moment où le vecteur résultant atteint sa valeur la plus grande. Mais ces déviations restent de peu d'importance.

Les électrogénèses ne sont cependant pas toutes identiques. Dans leur plan de symétrie les figures représentatives peuvent être étroites ou larges, présenter une forme lancéolée ou ovalaire, ou triangulaire ou même rectangulaire et la relation entre les variations angulaires et de grandeur, la vitesse instantanée apparente, varie d'un cœur à l'autre. Des caractéristiques individuelles existent indiscutablement mais leur variation est peu étendue. Ajoutons y les caractéristiques particulières de l'extrasystole dont le plan de symétrie est différent de celui de la systole normale et dont la forme de représentation est elle aussi différente.

A cette simplicité de l'électrogénèse du cœur normal s'oppose d'emblée celle du cœur modifié par la maladie ou tout simplement suspect du fait des conditions de vie passées.

Certes la constatation ne peut guère nous étonner d'une électrogénèse plus complexe chez des individus atteints d'infarctus étendu, quoique cependant la modification apportée par la maladie se limite à une plicature du plan de symétrie constitué ainsi dorénavant par deux plans fortement inclinés l'un sur l'autre, souvent à angle droit, également encombrés. Tout se passe comme si la symétrie fondamentale restait respectée pour l'essentiel mais qu'intervenait brusquement une lacune étendue dans la masse activable ce qui nécessairement doit donner à la composante opposée, seule respectée, une importance brusquement accrue et ainsi la déflexion à angle droit, temporaire, de la résultante jusqu'à ce que la lacune dépassée, l'invasion puisse reprendre ses caractéristiques normales, le plan de symétrie initial étant tardivement réutilisé.

Chez des angineux, des coronariens, des vieillards à myocarde suspect nous avons pu observer des modifications analogues.

Mais dès que nous nous fûmes proposé d'étendre nos observations en examinant systématiquement d'un part des adeptes de sports violents ou des jeunes gens qui

au cours de leur adolescence participèrent à des épreuves de compétition sévères et d'autre part les étudiants qui pour diverses raisons apparaissaient suspects, soit que leur enfance ait connu l'atteinte par la maladie, soit que les conditions de vie aient été précaires, nous nous trouvâmes avec une fréquence statistique très grande devant des électrogénèses globales complexes, le plan de symétrie étant substitué par une surface courbe, par deux ou trois plans, ou encore par une surface gauche. Si au maximum 5% des individus supposés normaux présentent une électrogénèse globale modifiée, 50% des individus formant le second groupe présentent des modifications en général très importantes de l'électrogénèse globale qui objectivent une atteinte du cœur. En cependant chez tous le fonctionnement du cœur peut être admis comme parfait pour le présent.

Si j'ai d'abord attiré votre attention sur l'électrogénèse de la phase d'invasion c'est qu'elle est certes plus complètement définie. Cependant je m'en voudrais de ne pas signaler que l'espace ST ne connaît pas toujours un silence électrique complet, que souvent il existe une composante électrique d'amplitude et d'orientation constante qui naît au cours de la phase d'invasion et se dissipe assez rapidement au moment où l'onde T passe par son maximum et s'annule 4 centièmes de seconde avant la fin de l'onde T. La déflexion ST apparaît ainsi tout à fait distincte de l'activité de retraite T. Cette dernière d'ailleurs mérite, elle aussi, d'être considérée de plus près car son évolution apparaît systématiquement très simple au point qu'elle est complètement caractérisée par la variation de grandeur d'un vecteur d'orientation constante. Si l'activité électrique de retraite se développe dans un plan qui prend la signification d'un plan de symétrie qui ne coïncide pas avec celui de l'invasion il doit cependant être entendu que ce plan correspond à l'interférence de deux composantes distinctes T et ST et de signification causale indépendante.

Il nous faut maintenant conclure. De ce que nous venons de considérer il résulte que la disposition des masses successivement activées est telle dans le cœur normal des mammifères que leurs activités électriques s'ordonnent avec une symétrie parfaite par rapport à un plan; qu'il en est ainsi au cours de la phase d'invasion ventriculaire; qu'il en est encore ainsi pendant la phase de retraite.

La raison en paraît bien être dans une multiple assurance, dans l'intervention parallèle de plusieurs mécanismes, qui fait que dans la paroi ventriculaire la conduction s'effectue avec une harmonie de distribution parfaite.

Mais par ailleurs la fragilité des mécanismes paraît certaine ou tout au moins leurs caractéristiques paraissent susceptibles d'une variation quantitative importante. Il en résulte une redistribution dans la succession des activations élémentaires qui peut ruiner la symétrie absolue du cœur intact. Cela n'a certes pas d'incidence majeure sur la dynamique actuelle du cœur. La durée de la phase d'activité simultanée et le travail développé restent suffisants mais le cœur a cessé de manifester la perfection de l'invasion normale. Il en est ainsi chez les sportifs dont l'entraînement excessif ne fut pas convenablement contrôlé au cours de l'adolescence et il en est ainsi chez tous ceux qui au cours de leur enfance ont subi des atteintes

sérieuses de leur myocarde soit du fait d'une maladie infectieuse, soit du fait d'une carence alimentaire importante, il en est encore ainsi chez ceux qui présentent une malformation cardiaque importante mais sans retentissement clinique actuel.

Entre les individus à cœur parfaitement normal et ceux dont le cœur manifeste des signes certains de défaillance il existe ainsi un groupe important d'individus dont le cœur porte dans son électrogénèse globale les signes d'une atteinte compensée. L'histoire du cœur s'inscrit dans les témoins électriques de son invasion modifiée.

* * *

Le jugement ici ne porte donc plus sur un aspect particulier de l'activation ventriculaire mais sur l'invasion considérée dans son ensemble, dans l'harmonie de son aboutissement. L'intégration est complète et ne tolère aucune défaillance même peu étendue ou transitoire. L'image globale reste certes susceptible d'une interprétation particulière; ses modifications pointent vers le territoire à fonction altérée et rien ne s'oppose à ce que des mesures directes de la distribution locale des potentiels à la surface du corps viennent préciser cette utilisation. Mais la signification fondamentale est dans la définition du cœur dans l'ensemble de son action distribuée spatialement et temporellement et qui doit répondre à des normes stricts pour que le physiologiste puisse en reconnaître la perfection.

Le cœur apparaît ainsi aux yeux du physiologiste et du clinicien avec son unité d'action et de fin dans l'harmonie des moyens. Il est défini d'emblée dans sa normalité ou encore dans ses altérations compensées ou non. Son devenir se dessine au travers des témoins permanents de son passé.

EFFECT OF ACETYLCHOLINE
ON THE DISTRIBUTION
OF PULMONARY BLOOD FLOW
CHRONIC PULMONARY EMPHYSEMA

C. A. Chidsey III *
H. W. Fritts Jr.
G. P. Zocche
A. Himmelstein
A. Courmand

In 1946 von Euler and Liljestrand published the first of three papers in which they suggested that localized hypoxia plays a role in regulating the distribution of the pulmonary blood flow (Von Euler and Liljestrand, 1946; Liljestrand, 1948; Von Euler 1951). They based their hypothesis on (a) the observation that induced hypoxia frequently raises the pulmonary arterial pressure; (b) the belief that this pressor effect is due to constriction of the pulmonary vessels; and (c) the presumption that localized hypoxia causes localized vasoconstriction which, in turn, diverts blood from the affected regions to vessels in better-aerated parts of the lungs. Experiments with severe unilateral hypoxia have supported this theory, since they have demonstrated a diversion of flow to the opposite side (Dirken and Heemstra, 1948; Atwell and coll., 1951; Peters and Roos, 1952; Rahn and Bahnsen, 1953; Venrath and coll., 1955; Blakemore and coll., 1955; Borst and coll., 1957; Himmelstein and coll., 1958). Whether more limited hypoxia exerts a significant regulatory action is less certain. An assessment of its importance in patients with pulmonary emphysema is the purpose of this report.

The present study was based on an earlier observation that acetylcholine tends to reverse the pressor effect of hypoxia (Harris and Coll., 1956; Fritts and Coll., 1958). Hence, an infusion of acetylcholine should change the distribution of the pulmonary blood flow provided localized hypoxia is playing an important role. To estimate this importance we (1). analyzed the arterial blood composition; (2). measured the cardiac output and the intravascular pressures, and (3). calculated the distribution of

From the Department of Medicine and Surgery, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, and the Cardio-Pulmonary Laboratory of the First Medical and Chest Services, Columbia University Division, Bellevue Hospital, New York, N.Y.

This investigation was supported by research grants (H 2001 (C)) from the National Heart Institute of the National Institutes of Health, Public Health Service.

Received for publication July 20, 1959.

pulmonary transit times before and during an infusion. The transit times were calculated by applying the method which Bradley, Nickel and Leifer (1952) originally used to analyze nephron function, and which Wheeler, Combes and Childs (1955) later used to study the splanchnic vascular bed.

Methods

All patients were studied in the post-absorptive, basal state, without prior medication. A n° 9 single lumen cardiac catheter was advanced until its tip lay in the main pulmonary artery, and a n° 8 single lumen catheter was advanced until its tip lay at the mouth of the right atrium, above the level of the tricuspid valve. A Courmand needle was inserted into the right brachial artery.

The experimental protocol comprised three 15-minute breathing periods separated by 10 minute intervals of rest. In the first period the patient breathed through a mouthpiece into an open breathing circuit. After a steady-state had been achieved, the blood and gas samples for the estimation of the cardiac output by the Fick principle were collected. Following these collections, 3 cc of T-1824 dye were rapidly injected into the right atrium and simultaneous dilution curves were inscribed from the pulmonary and brachial arteries (Fritts and Coll., 1957). Both curves were recorded with Colson densitometers. A n° 9 single lumen catheter was interposed between the densitometer and the brachial arterial needle, so that the effect of sampling through a catheter would be superimposed on the brachial, as well as the pulmonary, arterial curves.

The second and third periods were identical with the exception that during one a solution of acetylcholine was infused into the right atrium at the rate of 3 mgm/min. The solution contained 0.5 mgm acetylcholine per 1 cc saline. In alternate patients, the sequence of the drug and control periods was reversed.

During these last two periods, pressures were recorded from the pulmonary and brachial arteries at the 2nd, 4th, 6th and 12th minutes. At the 9th minute, the cardiac output was measured, and, at the 11th minute, simultaneous dye curves were drawn.

Blood samples were analyzed according to the method of Van Slyke and Neil. Gas samples were analyzed in a Scholander microanalyzer. Dye concentrations were read in plasma in a Beckman Model DU spectrophotometer. For those patients in whom the dye curves were used to estimate the cardiac output, the curves were calibrated according to the pooled-sample method of McNeely and Gravallese (1954).

Systolic and diastolic pressures were averaged over at least two breathing cycles; mean pressures were obtained by planimetric integration of the areas under the pressure curves.

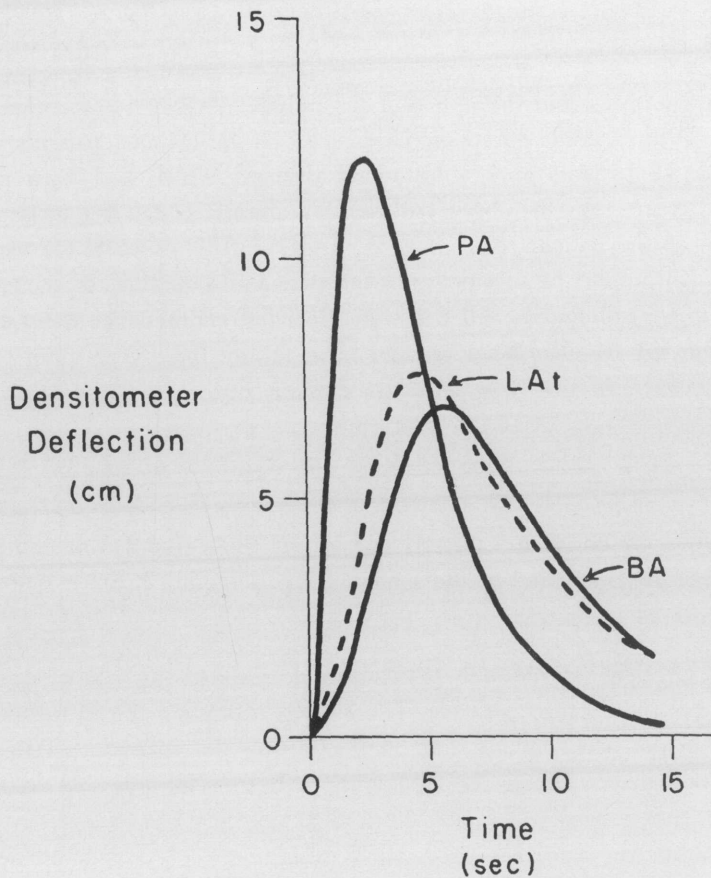


FIG. 1.

A comparison of the dye curves recorded from the pulmonary (PA) and brachial (BA) arteries with the derived left atrial curve (LA†).

Calculations

In eleven patients the cardiac output was estimated by using the Fick equation. Because the remaining two patients (G. K. and M. S.) could not tolerate the mouth-piece, their cardiac outputs were estimated by applying the formula of Hamilton (Hamilton and Coll., 1932) to their brachial arterial dye curves.

The calculation of the distribution of transit times is detailed in the Appendix. In brief, the procedure entailed (a) converting the recorded curves to the same sensitivity by assuming that the outputs of the two ventricles were equal, (b) using the brachial arterial curve to derive the curve theoretically existing in the left atrium, and (c) employing the derived curve, in conjunction with the pulmonary arterial curve, to estimate the transit times. A derived curve and reproductions of the recorded curves are illustrated in Figure 1.

Case Material

The vital statistics and the results of the pulmonary function tests are presented in Table I. With a single exception (A. C.), all of the thirteen patients were men.

Each of the patients gave a history of dyspnea which had been present for four or more years. All had been bothered by chronic cough for an equally long period. Five of the patients (G. K., T. B., L. d'A., A. C., and S. L.) were studied within one month after the subsidence of the signs and symptoms of congestive heart failure due to cor pulmonale. All five were receiving maintenance doses of digitalis. A sixth patient (A. M.) had been in right heart failure three years prior to the time of the study, but had not been receiving digitalis during the intervening months.

Results

The results presented in Tables II and III are those recorded during the second and third breathing periods. In the tables, the patients are listed in order of their pulmonary arterial pressures.

Arterial Oxygen Saturation. — Acetylcholine lowered the arterial oxygen saturation in nine of the thirteen patients. The average saturation for all thirteen patients was 89.1% before acetylcholine and 84.9% during the infusion. This difference would have occurred by chance less frequently than 1 in 100 times ($t = 4.06$; $DF = 12$; $P < .01$).

To establish the variations in oxygen saturation occurring spontaneously, we compared the values measured in the initial breathing period to those measured in the other period when acetylcholine was not infused. On the average the two sets of saturations agreed within 0.3%; the standard deviation of the differences was 1.8%.

Pulmonary Arterial Pressure. — The pressures recorded for each patient in Table III represent the averages of those measured at the 2nd, 4th, 6th, and 12th minutes of the breathing period. In general, acetylcholine lowered the pressure in the pulmonary artery. When analyzed by the « t » test of Fisher (Chambers, 1955), the average fall of 5 mm Hg in the systolic pressure was significant ($t = 2.75$; $DF = 12$; $.02 > p > .01$), as was the average fall of 2 mm Hg in the diastolic pressure ($t = 2.32$; $DF = 12$; $.05 > p > .02$), and the average fall of 3 mm Hg in the mean pressure ($t = 2.74$; $DF = 12$; $.02 > p > .01$).

Brachial Arterial Pressure. — Acetylcholine did not affect the brachial arterial pressure.

Ventilation, Oxygen Uptake and Respiratory Exchange Ratio. — Acetylcholine did not affect these parameters of gas exchange.

TABLE I
VITAL STATISTICS AND PULMONARY FUNCTION DATA

Patient	Age	Body Surface Area	Vital Capacity	Total Lung Capacity	$\frac{\text{Residual Volume}}{\text{Total Lung Capacity}} \times 100$	Index of Intrapulmonary Mixing	Maximum Breathing Capacity
		M ²	% predicted	% predicted	%	% N ₂	% predicted
G. K.	63	1.50					
T. B.	55	1.72	48	149	41	7.4	33
M. S.	51	1.69	30	110	76	10.2	20
J. R.	61	1.54	70	130	56	13.7	30
L. d'A.	65	1.89	80	130	52	2.9	50
A. M.	50	1.70	59	93	52		26
H. W.	34	1.70	52	89	44	3.3	42
G. B.	68	1.57	80	130	48	9.1	50
W. H.	63	1.56	40	150	79		20
M. R.	45	1.99	60	110	49	3.8	30
A. C.	48	1.73	59	133	69	5.6	42
S. L.	65	1.42	44	100	71	10.1	13
G. P.	61	1.72	48	118	68		26

TABLE II
EFFECT OF INFUSION OF ACETYLCHOLINE ON GAS EXCHANGE AND BLOOD GAS COMPOSITION *

Patient	Infusion	$\dot{V}_E$ L./min./M. ²	$\dot{V}_{O_2}$ ml./min./M. ²	R_E	Ca_{O_2} ml./100 ml.	$Ca_{O_2} - \bar{C}\bar{V}_{O_2}$ ml./100 ml.	CAP_{O_2} ml./100 ml.	$Paco_2$ mm.Hg.	pH _s
G. K.	Before During				12.6 12.8		16.3 16.5	56 56	7.38 7.38
T. B.	Before During	6.10 5.68	145 136	.80 .77	16.5 15.3	4.8 4.4	19.4 19.4	53 52	7.28 7.29
M. S.	Before During				15.8 15.6		18.9 19.8	66 66	7.27 7.28
J. R.	Before During	5.99 6.07	152 157	.84 .87	12.7 12.6	5.1 5.0	14.8 14.7	43 43	7.41 7.41
L. d'A.	Before During	5.54 6.02	141 154	.83 .83	16.5 15.2	5.1 4.3	19.1 18.6	48 47	7.40 7.40
A. M.	Before During	5.80 5.64	152 149	.76 .79	18.4 18.4	4.3 4.2	21.7 21.7	43 45	7.37 7.39
H. W.	Before During	5.38 7.03	109 134	.82 .88	12.4 10.8	4.8 3.7	13.6 13.6	32 29	7.45 7.48
G. B.	Before During	6.03 5.18	114 101	.76 .71	15.2 14.0	4.9 4.0	16.9 17.0	40 45	7.42 7.38
W. H.	Before During	5.06 5.09	131 128	.82 .85	16.8 16.6	5.0 5.4	19.0 18.9	53 52	7.35 7.36
M. R.	Before During	6.98 7.49	163 163	.78 .80	16.1 15.3	4.8 4.7	18.3 17.6	39 39	7.41 7.40
A. C.	Before During	3.70 4.32	112 136	.82 .79	14.6 13.9	4.3 4.5	16.2 16.4	50 49	7.39 7.40
S. L.	Before During	5.16 4.88	137 142	.89 .84	16.6 15.6	6.1 5.2	18.5 18.0	49 49	7.41 7.41
G. P.	Before During	6.60 5.22	167 147	.91 .84	18.4 17.1	6.2 5.1	19.6 19.6	32 36	7.49 7.46
Mean	Before During	5.67 5.69	138 141	.82 .82	15.6 14.9	5.0 4.6	17.9 17.8	47 47	7.39 7.39

* The symbols used in Tables II and III are defined as follows: $\dot{V}_E$ volume of gas expired per minute (BTPS); $\dot{V}_{O_2}$ volume of oxygen taken up per minute (STPD); R_E , respiratory exchange ratio; Ca_{O_2} , arterial blood oxygen content; $\bar{C}\bar{V}_{O_2}$, mixed venous blood oxygen content; CAP_{O_2} , arterial blood oxygen capacity; $Paco_2$, arterial blood carbon dioxide tension; pH_s, pH of serum; Sao_2 , arterial blood oxygen saturation.

TABLE III
EFFECT OF INFUSION OF ACETYLCHOLINE ON ARTERIAL BLOOD OXYGEN SATURATION, CARDIAC INDEX,
HEART RATE, AND PRESSURES IN THE BRACHIAL AND PULMONARY ARTERIES.

Patient	Infusion	Sa ₀₂	Cardiac Index L./min./M. ²	Heart Rate beats/min.	Brachial		Pulmonary	
					S.	D.	S.	D.
		%	L./min./M. ²	beats/min.	mm./Hg.		mm./Hg.	
								M.
G. K.	Before	79	2.56	90	110	74	75	36
	During	79	2.47	90	113	72	68	36
T. B.	Before	86	3.03	76	126	74	55	26
	During	80	3.09	76	120	70	54	19
M. S.	Before	85	2.31	120	144	88	38	24
	During	80	3.00	126	139	93	38	24
J. R.	Before	88	2.98	96	122	73	44	21
	During	88	3.14	100	127	75	27	15
L. d'A.	Before	88	2.76	80	143	85	43	18
	During	83	3.58	74	145	80	38	16
A. M.	Before	86	3.53	94	147	101	36	20
	During	86	3.55	94	149	101	36	20
H. W.	Before	94	2.27	100	123	84	36	17
	During	82	3.62	100	126	81	21	11
G. B.	Before	92	2.33	68	126	72	36	16
	During	84	2.53	68	118	70	25	11
W. H.	Before	90	2.62	80	129	72	29	15
	During	90	2.37	72	122	71	26	14
M. R.	Before	90	3.40	86	118	82	27	13
	During	89	3.47	98	116	78	22	12
A. C.	Before	92	2.60	90	118	66	24	13
	During	86	3.02	97	127	72	24	14
S. L.	Before	92	2.25	88	103	70	27	14
	During	88	2.73	84	111	73	28	15
G. P.	Before	96	2.69	112	140	80	19	10
	During	89	2.88	112	147	82	20	11
Mean	Before	89	2.72	91	127	79	38	19
	During	85	3.03	92	128	79	33	17

TABLE IV
EFFECT OF INFUSION OF ACETYLCHOLINE ON THE DISTRIBUTION OF THE PULMONARY TRANSIT TIMES.

Patient	Infusion	Percentage of Total Pulmonary Blood Flow Appearing at 1-second Intervals											
		1 sec.	2 sec.	3 sec.	4 sec.	5 sec.	6 sec.	7 sec.	8 sec.	9 sec.	10 sec.	11 sec.	12 sec.
T. B.	Before	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	During	8	12	16	15	12	11	8	6	4	3	3	2
M. S.	Before												
	During	24	32	28	16	12							
J. R.	Before												
	During	19	22	19	12	7	4	4	3	3	3	2	2
L. d'A.	Before												
	During	8	14	16	16	12	9	7	5	4	4	3	2
A. M.	Before												
	During	5	7	12	22	15	13	8	6	4	3	3	2
H. W.	Before												
	During	12	18	26	19	10	5	4	2	2	2		
G. B.	Before												
	During	10	18	20	20	14	12						
W. H.	Before												
	During	14	18	17	20	14	9	8	7	5	4	3	
M. R.	Before												
	During	20	20	18	14	11	10	7	6	4	4		
S. L.	Before												
	During	10	18	20	14	11	10	7	6	4	3		
G. P.	Before												
	During	6	8	14	20	20	14	10	8	4	4		
Mean	Before	12.2	16.2	19.5	18.0	11.8	8.5	5.2	3.5	1.9	1.7	1.0	0.5
	During	10.7	19.7	22.8	15.9	11.7	7.4	5.1	2.5	1.9	1.2	0.6	0.2

Cardiac Output. — In ten patients the cardiac output was larger during the infusion of acetylcholine than it was during the control period. The average change for all thirteen patients was .31 L/min/M². This change would have occurred by chance less frequently than 1 in 50 times ($t = 2.85$; $DF = 12$; $.02 > p > .01$).

Heart Rate. — Acetylcholine did not affect the heart rate.

Distribution of Pulmonary Transit Times. — Adequate curves for the analysis of the distribution of pulmonary transit times were obtained in twelve of the patients during the two control periods, and in all but one of these twelve during the infusion of acetylcholine. The values calculated for the control periods were averaged, and these averages, together with the values calculated for the infusion period, are presented in Table IV. Acetylcholine did not produce a consistent effect.

Discussion

In keeping with the hypothesis of von Euler and Liljestrand, the relief of the vasoconstrictive effect of localized hypoxia should increase the perfusion of poorly ventilated alveoli and thus cause a reduction in the saturation of the arterial blood. The effects produced by acetylcholine are compatible with this thesis: on the average, the drug lowered the arterial oxygen saturation by a significant decrement.

The results become more meaningful, however, if the patients are divided into two groups. The first comprises the eight patients (T. B., M. S., L. d'A., H. W., G. B., A. C., S. L. and G. P.) who manifested reductions in saturation of at least 4%; the second includes the remaining five patients in whom the changes were 4% or less. Justification for using a 4% decrement as the basis for this grouping is provided by the comparisons of the saturations in the two periods when acetylcholine was not infused. As mentioned under Results, the standard deviation of these differences was 1.8%; thus, two standard deviations are 3.6%.

Of the eight patients in the first group, three (T. B., H. W., and G. B.) showed an associated fall of from 5 to 9 mm Hg in the mean pressure in the pulmonary artery. Such a change in pressure might have been caused by a reduction in cardiac output, an alteration in the intrapulmonic or intrapleural pressure, a change in the peripheral circulation, or a lowered left atrial pressure. But the cardiac output did not fall; there was no evidence that the pressures inside the chest were altered; the peripheral circulation appeared to be unaffected; and, according to previous studies, small doses of acetylcholine do not lower the left atrial pressure as judged by the pressure recorded at the end of a wedged catheter (Fritts and Coll., 1958). Thus, by suggesting that the fall in pressure resulted from dilatation of the pulmonary vessels, the data provide additional support for the theory of von Euler and Liljestrand.

Three (A. C., S. L., and G. P.) of the remaining five patients in the first group had normal levels of pulmonary arterial pressure before the infusion of acetylcholine.

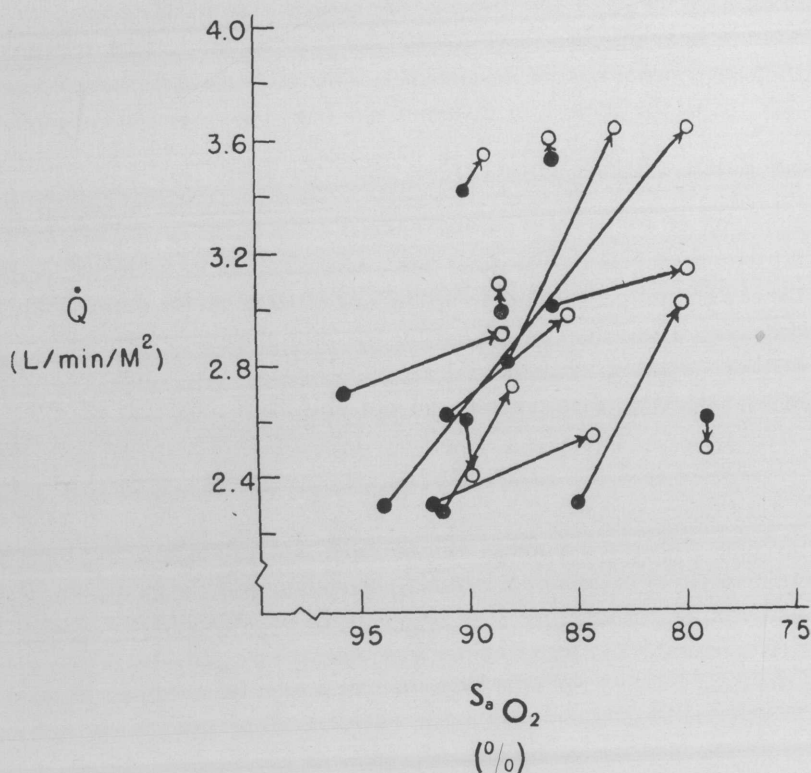


FIG. 2.

Effect of acetylcholine on the relation between cardiac output ($\dot{Q}$) and the arterial oxygen saturation (S_{aO_2}). Closed circles represent values recorded before the infusion; open circles represent values measured during the infusion.

Hence, one would not expect vasodilatation to have produced a striking fall in pressure, particularly in view of the fact that two of these patients (A. L. and S. L.) increased their cardiac outputs by more than 15%. Such an increase would have tended to mask the effect of dilatation had it occurred.

In the last two patients (M. S. and L. d'A.) in the first group, no changes in the pulmonary arterial pressure were observed. However, each manifested an increase in the cardiac output of more than 25%. In regard to the cardiac output, the augmentations recorded in the first group of patients were surprising in view of the results of earlier studies in which acetylcholine did not affect the cardiac output in normal subjects (Fritts and Coll., 1958). Perhaps these augmentations were not directly produced by acetylcholine. They may have been caused by the attendant fall in arterial oxygen saturation; the correlation between these two variables is shown in Figure 2.

In addition to the minimal changes in saturation, four of the five patients in

the second group showed only minimal changes in the pulmonary arterial pressure and cardiac output. Hence, the data suggest that in these patients factors other than hypoxia were controlling the distribution of the pulmonary blood flow. In the fifth patient (J.R.), the mean pulmonary arterial pressure fell 9 mm Hg during the infusion of acetylcholine. This fall in pressure cannot be readily explained.

In neither group of patients did acetylcholine alter the distribution of the pulmonary circulation times. This may have been due to the fact that the method is not sufficiently sensitive to detect the changes that may have occurred. However, the method was sufficiently sensitive to establish that the patients with emphysema had patterns that were different from those of eight normal subjects. These data, plotted in Figure 3, indicate that the curves of the patients with emphysema were more obviously skewed. To test the significance between the normal and patient groups, we first replotted each pattern on logarithmic probability paper and calculated the mean of the logarithmic distribution of each array. We then averaged the mean values in each group and compared the two averages by using a modified «t» test which did not assume equal variance. The difference would have occurred by chance less frequently than 1 in 20 times ($.05 > p > .02$). By including studies carried out in three additional patients with chronic pulmonary emphysema, the difference was highly significant ($p < .01$).

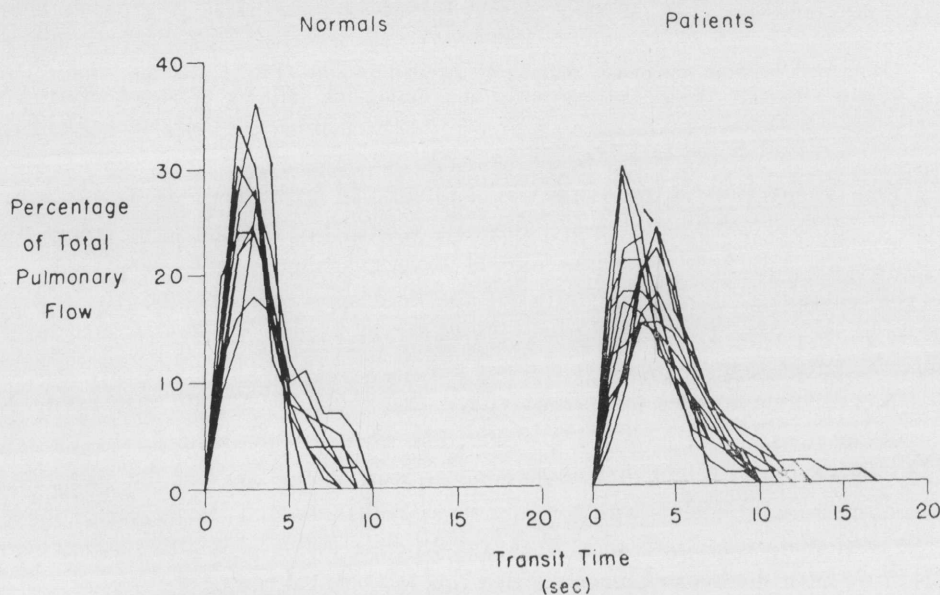


FIG. 3.

Frequency distribution curves of the pulmonary transit times calculated in 8 normal subjects and 12 patients with chronic pulmonary emphysema.

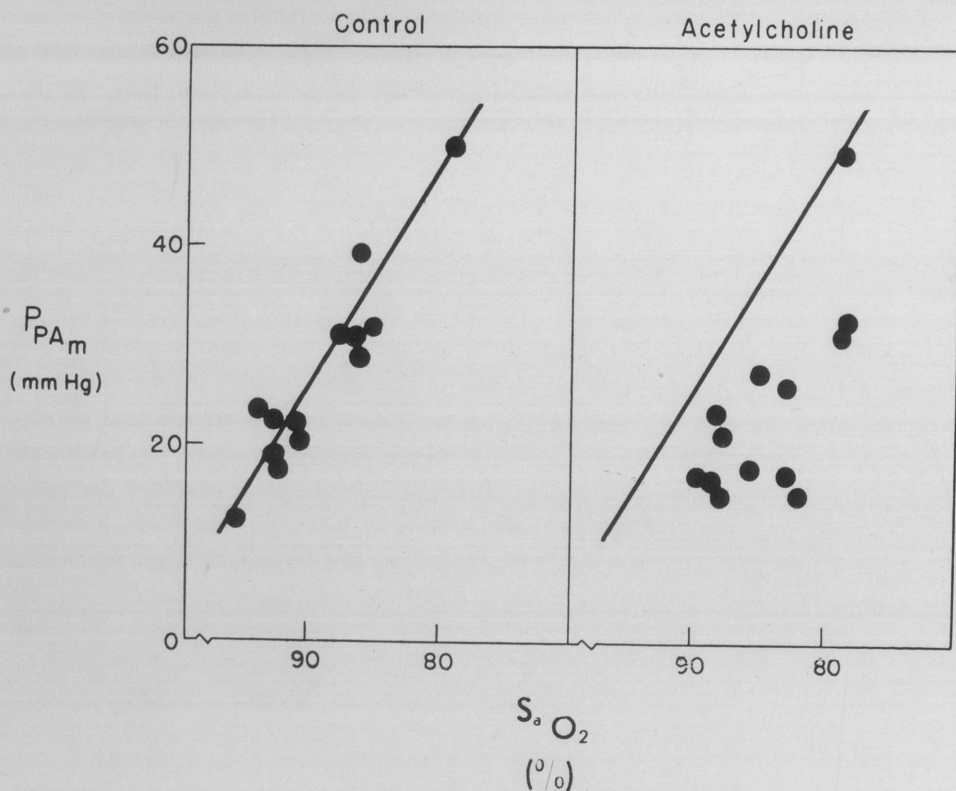


FIG. 4.

Correlation between the mean pulmonary arterial pressure (P_{PA_m}) and the arterial oxygen saturation (S_{aO_2}) existing before and during the infusion of acetylcholine.

One other feature of the results was of interest. In accord with previous observations (Cournand, 1950), the mean pulmonary arterial pressure measured before the infusion was correlated with the arterial oxygen saturation ($r = .954$; $DF = 11$; $p < .01$). However, during the infusion, the correlation was abolished ($r = .473$; $DF = 11$; $p > .05$). This observation, illustrated in Figure 4, suggests that local hypoxia, rather than hypoxemia, controls the pulmonary arterial pressure, and/or that acetylcholine reduces the pressor effects that these two stimuli may exert.

Other investigators have made observations that are pertinent to the present study. Wood (1958) found that single doses of acetylcholine lowered the pulmonary arterial pressure in patients with cor pulmonale. Söderholm and Werkö (1959) noted a fall in arterial oxygen saturation when acetylcholine was infused into patients with rheumatic heart disease and suggested that this fall resulted from either an increased perfusion of poorly ventilated spaces or the opening-up of shunts. Wescott and his co-workers (1951) and Wilson, Hoseth, and Dempsey (1955) found that the inhalation of oxygen reduced the pulmonary arterial pressure in patients with emphysema.

Before concluding, it must be emphasized that the evidence supporting von Euler and Liljestrand's theory is largely inferential. Without question, the arterial blood oxygen saturation noted in the present study could have been due to altered ventilation-perfusion ratios or to the opening-up of pulmonary arteriovenous shunts. Recent experiments in this laboratory have made the second possibility seem unlikely. A more complete investigation of the role of shunts and of ventilation-perfusion relationships is currently under way.

Conclusions

1) Infusion of acetylcholine into the right atrium of patients with chronic pulmonary emphysema frequently lowered the arterial blood oxygen saturation.

2) This effect appears to be best explained by presuming that acetylcholine dilated vessels constricted by hypoxia, thus increasing the perfusion of poorly ventilated areas of the lungs.

3) Such an interpretation supports the concept of von Euler and Liljestrand that local hypoxia plays a role in regulating the distribution of the pulmonary blood flow. However, as has been postulated repeatedly, this mechanism appears to be only one of several that determine the distribution of flow through emphysematous lungs.

4) Using the method of Bradley and his associates, we could not demonstrate that acetylcholine altered the pattern of transit times through the pulmonary vessels. The method did demonstrate a difference between the patterns recorded in patients with emphysema and those recorded in normal subjects.

Appendix

Derivation of the Left Atrial Curve.

The effect of the left ventricle on the curve recorded from the brachial artery can be estimated by assuming that 1. flow through the left ventricle is continuous; 2. the left ventricle mixes the dye completely and instantaneously; and 3. the chamber has a volume of 80 ml/m². Then, if the volumetric flow rate through the ventricle is $\dot{Q}$ and the concentration of dye entering the ventricle during an increment of time dt_1 is C_{L_1} the weight of dye in the chamber at the end of dt_1 can be calculated from

$$C_{L_1} \times \dot{Q} \times dt_1 \quad (1)$$

If this weight is completely mixed with the volume V of the ventricle, the concentration of dye in the blood leaving is

$$C_{A_1} = \frac{C_{L_1} \times \dot{Q} \times dt_1}{V} \quad (2)$$

Some of the dye remains in the ventricle and mixes with the dye entering the chamber in the second increment of time dt_2 . If the second entering concentration is CL_2 , the weight of dye in the ventricle at the end of dt_2 is

$$(CL_1 \times \dot{Q} \times dt_1 - C_{A_1} \times \dot{Q} \times dt_1) + C_{L_2} \times \dot{Q} \times dt_2 \quad (3)$$

which, diluted in V , yields

$$C_{A_2} = \frac{(CL_1 \times \dot{Q} \times dt_1 - C_{A_1} \times \dot{Q} \times dt_1) + C_{L_2} \times \dot{Q} \times dt_2}{V} \quad (4)$$

Rearranging:

$$C_{L_2} = C_{A_1} + \frac{V}{\dot{Q} \times dt} (C_{A_2} - C_{A_1}) \quad (5)$$

where $dt_1 = dt_2$

Continuation to the n th second gives the general form of the equation

$$C_{L_n} = C_{A_{n-1}} + \frac{V}{\dot{Q} \times dt} (C_{A_n} - C_{A_{n-1}}) \quad (6)$$

In applying the equation, CA_n and CA_{n-1} were obtained from the brachial arterial curve; $\dot{Q}$ was measured by the direct Fick principle; and dt was arbitrarily set at one second. As previously mentioned, V was assumed to be 80 ml/m². This figure was derived from estimates of the ventricular volume made with various methods in normal man (Liljestrand and Coll. 1939; Nylin, 1943; Bing and Coll., 1951).

Since none of the patients studied showed evidence of left ventricular hypertrophy or dilatation, the same value was used in the patients as in the normal subjects.

Calculation of Pulmonary Transit Times.

The sequential analysis developed by Bradley and his associates (1952; 1955) may be explained by representing the pulmonary vessels as a box interposed between the sites of origin of the two dilution curves. The total flow through the box is represented by $\dot{Q}$; the flow enters the box carrying a time-concentration curve of dye (C_v) and subsequently leaves the box with the time-concentration modified (CL). The modification is attributed to the spectrum of transit times existing within the box.

The first pathway to contribute dye to the effluent stream carries a flow $\dot{Q}_1$. The concentration CL_1 will be equal to the amount of dye contributed by $\dot{Q}_1$ divided by the total flow $\dot{Q}$ through the box. Hence,

$$CL_1 = \frac{\dot{Q}_1 \times C_{v_1}}{\dot{Q}} \quad (7)$$

Rearranging

$$\frac{\dot{Q}_1}{\dot{Q}} = \frac{C_{L1}}{C_{V1}} \quad (8)$$

During the next second the concentration of dye leaving the box will equal the amount of dye distributed by $\dot{Q}_1$ plus that contributed by $\dot{Q}_2$ divided by the total flow. Hence

$$C_{L2} = \frac{\dot{Q}_1 \times C_{V2} + \dot{Q}_2 \times C_{V1}}{\dot{Q}} \quad (9)$$

Rearranging

$$\frac{\dot{Q}_2}{\dot{Q}} = \frac{C_{L2} - (\dot{Q}_1 / \dot{Q}) \times C_{V2}}{C_{V1}} \quad (10)$$

Continuing this sequential analysis to the n th instant yields an expression which characterizes the ratio of flows at any instant in time.

$$\frac{\dot{Q}_n}{\dot{Q}} = \frac{C_{Ln} - [(\dot{Q}_1 / \dot{Q}) \times C_{Vn} + (\dot{Q}_2 / \dot{Q}) \times C_{Vn-1} + \dots \dot{Q}_{n-1} / \dot{Q} \times C_{V2}]}{C_{V1}} \quad (11)$$

The only variables in the equation are C_L and C_V . Values for these concentrations were obtained from the left atrial curves and pulmonary arterial curves respectively.

The only major assumption of the method is the estimate of the volume of the left ventricle. However, for a particular patient a change of 50% in this assumed value does not alter the mean circulation time or the standard deviation of this mean by more than 15%.

The other assumption is that the ratio of $\frac{\dot{Q}_n}{\dot{Q}}$ is constant. The validity of this premise cannot be assessed, although it seems doubtful that variations large enough to invalidate the method occur during the brief interval when the curves are inscribed.

CONCLUSIONI

1) L'infusione di acetilcolina nell'atrio destro di pazienti affetti da enfisema polmonare cronico è seguita frequentemente da una caduta della saturazione in ossigeno del sangue arterioso.

2) La spiegazione più convincente di questo fenomeno è che l'acetilcolina dilata i vasi il cui lume è ridotto per effetto dell'ipossia aumentando così la perfusione di aree polmonari mal ventilate.

3) Tale interpretazione appoggia il concetto di Von Euler e Liljestrand secondo il quale l'ipossia locale contribuisce alla regolazione della distribuzione del flusso ematico polmonare. Tuttavia, come è stato asserito ripetutamente, questo meccanismo sarebbe solo uno dei tanti che determinano la distribuzione del flusso nel polmone enfisematoso.

4) Usando il metodo di Bradley e Coll. non è stato possibile dimostrare che l'acetilcolina altera il comportamento dei tempi di transito attraverso i vasi polmonari. Il metodo tuttavia mostra una differenza tra tale comportamento nei pazienti con enfisema e nei soggetti normali.

RÉSUMÉ

1) L'injection d'acétylcholine dans l'oreillette droite de patients atteints d'emphysème pulmonaire chronique abaisse fréquemment la saturation oxygénée artérielle.

2) L'explication la meilleure de ce phénomène paraît être que l'acétylcholine dilate les vaisseaux contractés par l'hypoxie et accroît dès lors la perfusion au niveau des régions pauvrement ventilées des poumons.

3) Une telle interprétation est en faveur de la conception de von Euler et Liljestrand suivant laquelle une hypoxie locale joue un rôle dans la régulation de la distribution du flux pulmonaire. Cependant, comme on l'a postulé d'une façon répétée, ce mécanisme apparaît être seulement un de ceux qui détermine la distribution du flux sanguin dans les poumons emphysémateux.

4) En utilisant la méthode de Bradley et coll., les auteurs n'ont pu démontrer que l'acétylcholine modifie le comportement des temps de passage à travers les vaisseaux pulmonaires. Cette méthode cependant démontre une différence entre les comportements enregistrés chez des patients atteints d'emphysème et chez des sujets normaux.

REFERENCES

- ATWELL R. J., HICKAM J. B., PRYOR W. W., PAGE E. B.: Reduction of blood flow through the hypoxic lung. *Amer. J. Physiol.*, **166**, 37, 1951.
- BING R. J., HEIMBECKER R., FALHOF W.: Estimation of the residual volume of blood in the right ventricle of normal and diseased human hearts in vivo. *Am. Heart J.*, **42**, 483, 1951.
- BLAKEMORE W. S., CARLENS E., BJÖRKMAN S.: The effect of unilateral rebreathing of low oxygen gas mixtures upon the pulmonary blood flow in man. *Surg. Forum Clin. Congress Am. Coll. Surgeons*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, **5**, 691, 1955.

- BORST H. G., WHITTENBERGER J. L., BERGLUND E., MCGREGOR N.: *Effects of unilateral hypoxia and hypercapnia on pulmonary blood flow distribution in the dog.* Amer. J. Physiol., **191**, 446, 1957.
- BRADLEY S. E., NICKEL J. F., LEIFER E.: *The distribution of nephron function in man.* Trans. Ass. Amer. Phycns., **65**, 147, 1952.
- CHAMBERS E. G.: *Statistical Calculation for Beginners.* University Press, Cambridge, 1955.
- COURNAND A.: *The fourth Walter Wile Hamburger Memorial Lecture. Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases.* Circulation, **2**, 641, 1950.
- DIRKEN M. N. J., HEEMSTRA H.: *Adaptation of lung circulation to ventilation.* Quart. J. exp. Physiol., **34**, 213, 1948.
- FRITTS H. W. JR., HARRIS P., CLAUSS R. H., ODELL J. E., COURNAND A.: *The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic conditions.* J. clin. Invest., **37**, 99, 1958.
- FRITTS H. W. JR., HARRIS P., CHIDSEY C. A. III, CLAUSS R. H., COURNAND A.: *Validation of a method for measuring the output of the right ventricle in man by inscription of dye-dilution curves from the pulmonary artery.* J. appl. Physiol., **11**, 362, 1957.
- HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M., SPURLING R. G.: *Studies on the circulation. IV, Further analyses of the injection method, and in changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.* Amer. J. Physiol., **99**, 534, 1932.
- HARRIS P., FRITTS H. W. JR., CLAUSS R. H., ODELL J. E., COURNAND A.: *Influence of acetylcholine on human pulmonary circulation under normal and hypoxic conditions.* Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.), **93**, 77, 1956.
- HIMMELSTEIN A., HARRIS P., FRITTS H. W. JR., COURNAND A.: *Effect of severe unilateral hypoxia on the portion of pulmonary blood flow in man.* J. thorac. Surg., **36**, 369, 1958.
- LILJESTRAND G., LYSOHLM E., NYLIN G., ZACHERSSON C. G.: *The normal heart volume in man.* Am. Heart J., **17**, 406, 1939.
- LILJESTRAND G.: *Regulation of pulmonary arterial pressure.* Arch. intern. Med., **81**, 162, 1948.
- MC NEELY W. F., GRAVALLESE M. A. JR.: *Measurement of cardiac output by dye dilution technique: Use of an «integrated» sample collection in calibration of the photometric instrument.* J. appl. Physiol., **7**, 55, 1954.
- NYLIN G.: *On the amount, and changes in the residual blood of the heart.* Am. Heart J., **17**, 406, 1939.
- PETERS R. M., ROOS A.: *Effect of unilateral nitrogen breathing upon pulmonary blood flow.* Amer. J. Physiol., **171**, 250, 1952.
- RAHN H., BAHNSON H. T.: *Effect of unilateral hypoxia on gas exchange and calculated pulmonary blood in each lung.* J. appl. Physiol., **6**, 105, 1953.
- SÖDERHOLM B., WERKÖ L.: *Acetylcholine and the pulmonary circulation in mitral valvular disease.* Brit. Heart J., **21**, 1, 1959.
- Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology.* Federation Proc., **9**, 602, 1950.

- VENRATH H., LECHTENBÖRGER H., VALENTIN H., BOLT W.: *Das Verhalten von Atmung und Kreislauf bei uni- und bilateral Sauerstoffmangelatmung. Ein Beitrag zur Kompensation akuter Hypoxie durch Kreislaufumstellung.* Z. Kreisl.-Forsch., **44**, 544, 1955.
- VON EULER U. S., LILJESTRAND G.: *Observations on pulmonary arterial blood pressure in the cat.* Acta physiol. scand., **12**, 301, 1946.
- VON EULER U. S.: *Physiologie des Lungenkreislaufs.* Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch., **17**, 8, 1951.
- WESCOTT R. N., FOWLER N. O., SCOTT R. C., HAUSENSTEIN V. D., MCGUIRE J.: *Anoxia and human pulmonary vascular resistance.* J. clin. Invest., **30**, 957, 1951.
- WHEELER H. O., COMBES B., CHILDS A. W., WADE O. L.: *The splanchnic circulation time.* Trans. Ass. Amer. Physns., **68**, 177, 1955.
- WILSON R. H., HOSETH W., DEMPSEY M. E.: *The effects of breathing 99.4% oxygen on the pulmonary vascular resistance and the cardiac output in patients with pulmonary emphysema and chronic hypoxia.* Ann. intern. Med., **42**, 629, 1955.
- WOOD P.: *Pulmonary hypertension with special reference to the vaso-constrictive factor.* Brit. Heart J., **20**, 557, 1958.

L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

J. Lenegre *

L. Scebat

Il y a hypertension artérielle pulmonaire (H.T.A.P.) quand la pression artérielle pulmonaire mesurée par cathétérisme dépasse 25 mm de mercure pour la systolique ou 15 mm de mercure pour la moyenne, valeurs qui peuvent être considérées comme la limite supérieure de la normale.

L'H.T.A.P. n'est pas une maladie mais plutôt la conséquence fréquente d'affections très diverses du cœur, de l'artère pulmonaire ou de l'appareil respiratoire. Sa séméiologie est donc souvent dissimulée par les signes propres et préalables des maladies qui la provoquent. Son identification clinique reste le plus souvent incertaine: elle n'est en réalité qu'un soupçon plus ou moins défini que seul le cathétérisme peut ou non confirmer. Elle acquiert cependant une véritable individualité quand elle atteint un haut degré: c'est alors une maladie surajoutée dotée d'une réelle personnalité clinique, radiologique, électrocardiographique et anatomique. Son importance pratique est alors très grande: elle aggrave le pronostic des maladies qu'elle complique et constitue, quand elle est très élevée, un obstacle sérieux, voire insurmontable, aux interventions chirurgicales qui pourraient être indiquées pour corriger le vice cardiaque. -

Historique.

La notion d'H.T.A.P. s'est dégagée lentement depuis plus de deux siècles: elle est contenue en germe dans les travaux de Vieussens (1715), de Hope (1832), de Gouraud (1865) et de Romberg (1891). Elle est explicitement incriminée par Huchard (1891) dans l'œdème aigu du poumon et dans le rétrécissement mitral. Vaquez et Giroux (1908) y voient la cause de l'artériosclérose pulmonaire dont Posselt (1908)

* Hôpital Boucicault, Paris.

Manuscrit reçu le 25 novembre 1959.

étudie les signes cliniques et radiologiques, repris plus tard par Laubry, Chaperon et Thomas (1926). Moschowitz (1927) décrit l'hypertension artérielle pulmonaire et Brenner (1935) en donne les aspects histologiques.

Le cathétérisme veineux du cœur droit et de l'artère pulmonaire accorde définitivement droit de cité à l'hypertension artérielle pulmonaire. Il en permet l'étude rationnelle et objective, poursuivie actuellement depuis Cournand dans d'innombrables communications qui ont précisé d'une part les signes cliniques, radiologiques et électrocardiographiques, d'autre part les différents mécanismes.

Etiologie.

Elle est extrêmement variée, puisque l'H.T.A.P. s'observe à tout âge, chez l'homme et chez la femme (mais plus souvent chez elle que chez lui):

1) dans la plupart des cardiopathies: affections mitrales, insuffisance ventriculaire gauche, myocardites, constriction péricardique, malformations congénitales avec shunt gauche-droit;

2) dans la plupart des affections respiratoires sévères portant sur les poumons, les bronches, les parois thoraciques, l'artère pulmonaire, et aboutissant au « cœur pulmonaire chronique ».

~ Elle peut plus rarement être primitive.

Anatomie pathologique.

Les altérations anatomiques ont été étudiées notamment par Heath (1958) et par Edwards (1957; 1958). Elles sont beaucoup plus intenses et marquées dans les cardiopathies congénitales et mitrales que dans le cœur pulmonaire chronique. Elle ne sont donc pas toujours présentes ni évidentes et, quand elles existent, elles portent essentiellement sur l'artère pulmonaire:

- Athérosclérose des grosses branches de l'artère pulmonaire, naguère décrite sous le terme impropre d'artérite pulmonaire.
- Epaissement de la paroi des petites artères et des artéioles pulmonaires, avec réduction de leur lumière, d'où une obstruction plus ou moins marquée, expliquant souvent l'augmentation des résistances pulmonaires; l'épaississement peut porter sur l'intima (sclérose), sur l'adventice et aussi sur la media (hyperplasie); toutes ces lésions sont isolées ou combinées, disséminées mais souvent segmentaires.
- Thromboses de tout calibre et de tout âge.

D'autres lésions ont été décrites, notamment des dilatations d'aspect parfois caverneux des petites artères.

L'hypertrophie ventriculaire droite est presque constante, d'autant plus marquée que l'hypertension artérielle pulmonaire est plus élevée.

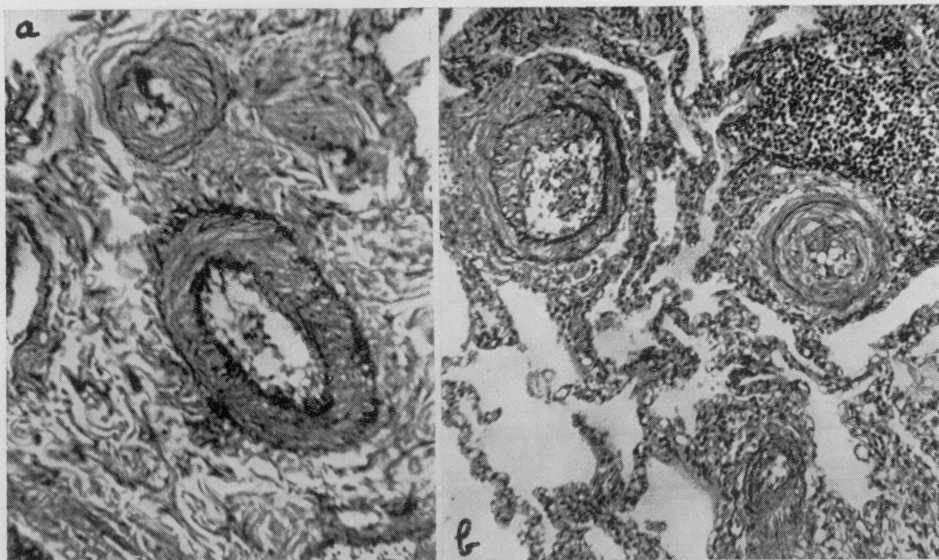


FIG. 1.

- (a) Epaissement de la média d'une petite artère pulmonaire. L'intima est presque normale. Au-dessus de la petite artère, une artériole pulmonaire dont la paroi est assez régulièrement épaissie par une prolifération de l'intima; la lumière artériolaire est très réduite.
- (b) Dans le coin supérieur gauche, une petite artère pulmonaire montre une média un peu épaissie et une prolifération segmentaire, en croissant, de l'intima; à droite, une artériole pulmonaire est presque totalement oblitérée par la prolifération intimale.

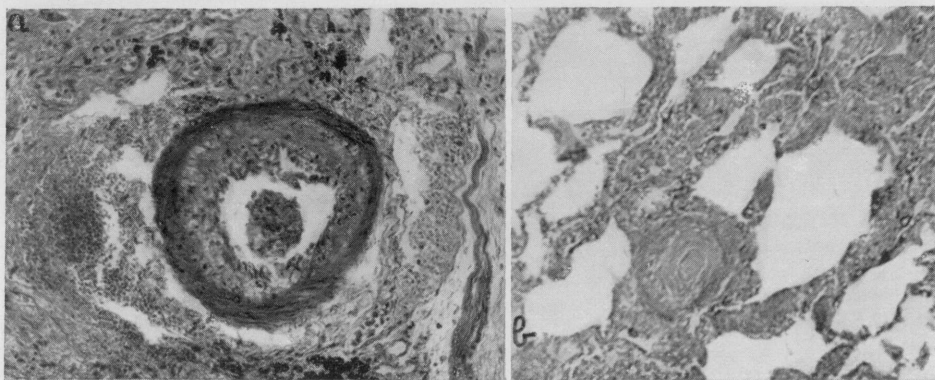


FIG. 2.

- (a) Une petite artère pulmonaire montre une média normale et une prolifération régulière, annulaire, de l'intima.
- (b) Oblitération scléro-hyaline, en pain à cacheter, d'une artériole pulmonaire.
- Les images de ces deux figures répondent à une hypertension artérielle pulmonaire primitive chez une femme de 25 ans. Les lésions sténosantes ou obstructives des petites artères et des artérioles pulmonaires sont généralisées.

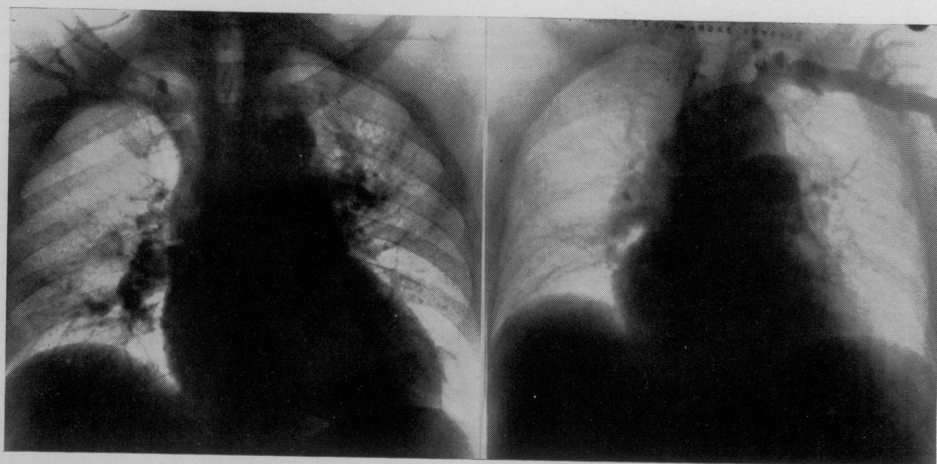


FIG. 5.

Angiocardiographies dans deux cas d'hypertension artérielle pulmonaire par cœur pulmonaire chronique embolique: à gauche, chez un homme de 46 ans, le cliché tiré 7 secondes après l'injection montre une opacification retardée, incomplète, inégale et très irrégulière de l'arbre artériel pulmonaire; certains secteurs (sommet droit, base gauche) paraissent totalement avasculaires; à droite, le cliché a été pris chez un homme de 55 ans, 15 secondes après l'injection et atteste un retard considérable dans l'opacification de l'arbre artériel pulmonaire; cette opacification est extraordinairement réduite, et les poumons sont en apparence, presque totalement avasculaires; dans le hile droit, l'artère lobaire inférieure droite n'est que très partiellement injectée: image caractéristique d'une thrombose de l'artère pulmonaire droite.

Le cathétérisme veineux du cœur droit et de l'artère pulmonaire est indispensable pour apporter la preuve hémodynamique de l'H.T.A.P. et pour en évaluer le degré: a) modéré quand les pressions systolique et moyenne dans l'artère pulmonaire n'excèdent pas respectivement 70 et 30 mm de mercure; b) élevé lorsque les mêmes pressions excèdent les valeurs précédentes; c) considérable lorsqu'elles dépassent respectivement 100 et 50 mm de mercure. Le cathétérisme apporte d'autres indications capitales:

a) Il précise s'il y a un shunt et éventuellement son siège, son sens et sa valeur approximative, tous éléments fondamentaux pour le diagnostic de la cardiopathie et pour l'identification d'une malformation congénitale qui est souvent complexe.

b) Il permet de connaître la pression dite capillaire pulmonaire qui est, on l'admet aujourd'hui, à peu près celle de l'oreillette gauche: quand cette pression capillaire pulmonaire est élevée (supérieure à 10 ou 12 mm de mercure) et surtout quand elle est très élevée (supérieure à 25 mm de mercure), on admet qu'il s'agit au moins dans une certaine mesure d'une H.T.A.P. post-capillaire, liée à un obstacle circulatoire situé en aval du capillaire pulmonaire, en pratique sur le cœur gauche (rétrécissement mitral, insuffisance mitrale, insuffisances ventriculaires gauches de causes diverses). Quand cette pression capillaire pulmonaire reste normale ou sub-

normale, on admet que l'H.T.A.P. est de nature précapillaire, liée à un obstacle situé à la terminaison de l'arbre artériel pulmonaire, en principe sur l'artériole pulmonaire.

c) Il permet le calcul des débits ^{portato} systémique et pulmonaire indispensable au nécessaire calcul des résistances systémique et pulmonaire; en général, les H.T.A.P. élevées coïncident avec des débits pulmonaires peu augmentés ou réduits, ce qui rend parfois difficile la détection d'un shunt gauche-droite quand il existe; au contraire, les H.T.A.P. faibles coïncident souvent quand il y a un shunt gauche-droite (c'est à dire une malformation congénitale) avec un débit pulmonaire très augmenté.

d) Il permet le calcul des résistances systémique et pulmonaire; dans le cas de l'H.T.A.P., ce sont les résistances pulmonaires qui sont le plus souvent et le plus profondément modifiées; quand la pression capillaire pulmonaire est très augmentée et qu'il s'agit d'une H.T.A.P. post-capillaire, c'est la résistance pulmonaire totale qui est augmentée; mais quand la pression capillaire pulmonaire est normale ou faiblement élevée, l'augmentation de la résistance pulmonaire est liée presque exclusivement à l'augmentation de la résistance artérielle pulmonaire: celle-ci joue dans le cadre général de l'H.T.A.P. un rôle majeur: elle peut dans le cas d'une H.T.A.P. très forte dépasser 600 dynes/cm⁻⁵/seconde et atteindre, voire dépasser les valeurs des résistances artérielles systémiques: c'est ainsi qu'on a signalé des résistances artérielles pulmonaires allant jusqu'à 2.000, voire 3.000 dynes/cm⁻⁵/seconde.

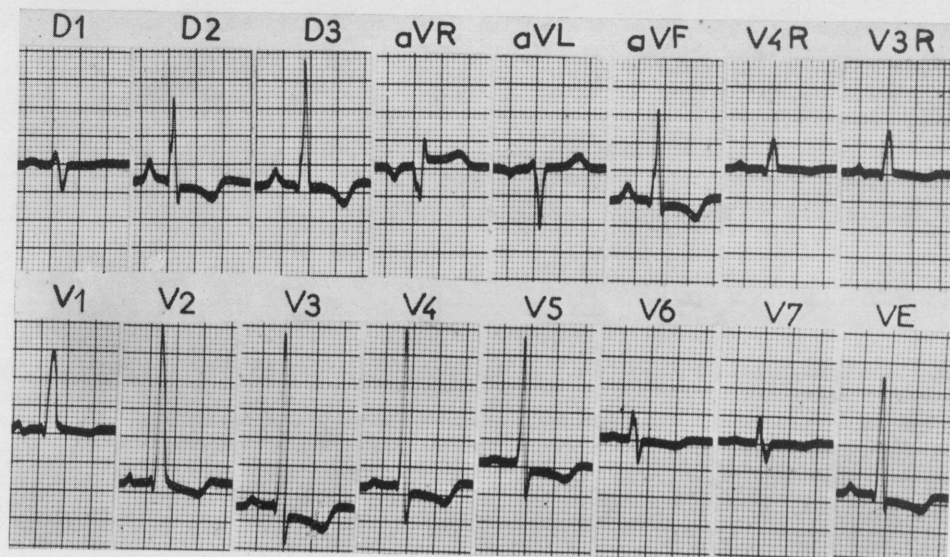


FIG. 6.

Electrocardiogramme d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive à 101/40 mm de mercure, chez un homme de 38 ans (même cas que figure 14): hypertrophie ventriculaire droite à signes complets avec bloc incomplet droit.

Evolution.

Elle est extrêmement variable. Une H.T.A.P. modérée, dans laquelle la pression moyenne n'excède pas 30 mm de mercure ou dans laquelle les résistances artérielles pulmonaires n'excèdent pas 500 dynes/cm⁻³/seconde, ne modifie pas franchement le tableau de la maladie causale, ni son évolution générale, à condition que cette H.T.A.P. reste stationnaire.

Mais l'H.T.A.P. peut atteindre un degré élevé soit d'emblée (il sera exposé plus loin que cette condition représente probablement une nécessité pour la survie dans certaines communications interventriculaires), soit progressivement (en particulier dans quelques cas de communication interauriculaire et dans certains rétrécissements mitraux très serrés) au point de dépasser finalement 50 mm de mercure ou plus pour la pression moyenne. Dans ce cas, la résistance artériolaire pulmonaire est toujours très élevée (égale ou supérieure à 1.000 dynes/cm⁻³/seconde) et l'H.T.A.P. tend alors à prendre une remarquable autonomie: elle efface ou atténue les signes propres de la maladie causale, par exemple d'un rétrécissement mitral, d'un shunt interventriculaire; elle domine progressivement toute la scène pathologique, réalisant une véritable maladie de l'artère pulmonaire avec distension du tronc artériel pulmonaire dans l'arc moyen gauche et hypertrophie ventriculaire droite. Elle aboutit alors dans un délai assez court (au maximum de quelques années) à la mort, tantôt progressive par insuffisance ventriculaire droite vite irréductible, tantôt rapide ou subite par collapsus circulatoire ou syncope. —

Formes cliniques.

Elles sont nombreuses suivant le degré de l'H.T.A.P.: il est des formes sans aucune individualité clinique, ni électrique, ni radiologique que seul met en évidence le cathétérisme; et à l'opposé des formes avec H.T.A.P. majeure qui réalisent le tableau caractéristique. Beaucoup d'autres formes peuvent encore être décrites suivant la cause première de l'H.T.A.P., suivant l'âge des malades.

On peut, sur le plan hémodynamique, opposer théoriquement l'H.T.A.P. post-capillaire et l'H.T.A.P. précapillaire. Mais il existe des formes mixtes et surtout une H.T.A.P. post-capillaire peut secondairement évoluer vers une H.T.A.P. précapillaire. Il faut encore réserver une place aux H.T.A.P. paroxystiques ou transitoires.

1) H.T.A.P. post-capillaire.

Le rétrécissement mitral en est la cause la plus fréquente et à un moindre degré l'insuffisance mitrale et les autres maladies du cœur gauche. On trouve dans tous ces cas, outre les signes de la maladie causale:

- Une pression capillaire pulmonaire élevée, voisine de 25 mm de mercure, génératrice des accidents de poumon cardiaque et même d'œdème pulmonaire aigu, quand la pression capillaire pulmonaire moyenne excède 35 mm de mercure.

- Une H.T.A.P. modérée qui modifie peu la séméiologie et l'évolution de la maladie causale.
- Un gradient de pression artério-capillaire pulmonaire normal ou subnormal, la pression artérielle pulmonaire moyenne n'excédant pas de plus de 10 mm de mercure la pression capillaire moyenne.
- Un débit cardiaque normal ou diminué.
- Des résistances artériolaires pulmonaires normales ou subnormales.
- Une saturation artérielle en oxygène sensiblement normale (sauf œdème aigu), c'est à dire voisine de 95%.

Dans certains cas, l'H.T.A.P. post-capillaire du rétrécissement mitral serré s'élève progressivement et fortement, bien que le débit cardiaque ait au contraire tendance à diminuer. Cette H.T.A.P. croissante est liée à une augmentation surajoutée des résistances artériolaires pulmonaires et traduit ainsi l'adjonction d'une véritable H.T.A.P. précapillaire à l'H.T.A.P. post-capillaire antérieure. Cette H.T.A.P. précapillaire du rétrécissement mitral peut atteindre un degré extrême et effacer les signes cliniques, électriques et hémodynamiques de la sténose mitrale dont l'identification peut, à ce stade ultime, devenir difficile.

2) H.T.A.P. précapillaire.

Elle résulte généralement :

- soit d'une maladie respiratoire chronique dont le type est l'emphysème pulmonaire sévère et l'H.T.A.P. est en ce cas généralement modérée, n'excédant guère 50 mm de mercure pour la systolique et 30 mm de mercure pour la moyenne;
- soit beaucoup plus rarement d'embolies artérielles pulmonaires massives ou réitérées et l'hypertension artérielle pulmonaire peut alors être très élevée;
- soit enfin de malformations congénitales cardiaques entraînant un shunt gauche-droite ou croisé.

Dans toutes ces conditions, la pression capillaire pulmonaire reste normale (sauf peut-être dans certains shunts); la pression artérielle pulmonaire est élevée ou très élevée; le gradient artério-capillaire pulmonaire est anormalement grand, dépassant 10, 20, 30 mm de mercure; la saturation artérielle en oxygène est souvent diminuée au-dessous de 90%.

Enfin, il existe des H.T.A.P. capillaires apparemment primitives, c'est à dire indépendantes de toute maladie décelable des bronches, du poumon ou du cœur.

3) H.T.A.P. paroxystique.

La pression artérielle pulmonaire, chez le sujet normal, est relativement fixe, ne variant que dans d'étroites limites. Même au cours d'efforts physiques intenses, qui augmentent beaucoup le débit cardiaque, donc le débit pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire ne s'élève que de quelques millimètres de mercure. Cette stabilité tensionnelle est due à la grande capacité d'adaptation du lit vasculaire pulmo-

naire, susceptible d'assurer sans grande augmentation de pression et par diminution des résistances pulmonaires, d'importants accroissements du débit sanguin pulmonaire.

Mais à l'état pathologique, on peut observer de véritables H.T.A.P. passagères ou paroxystiques, par exemple:

a) au cours de la crise d'asthme, où l'H.T.A.P. passagère du type précapillaire reste modérée, n'excédant guère quelques millimètres de mercure;

b) au cours de l'embolie pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire chez l'homme est mal connue: quelques observations isolées permettent de penser que l'embolie détermine une poussée d'H.T.A.P. Mais l'embolie pulmonaire expérimentale suggère par analogie que cette H.T.A.P. est très vraisemblable: en effet, chez le chien en particulier, l'embolie pulmonaire obtenue en introduisant un caillot sanguin dans l'artère pulmonaire provoque une hypertension artérielle pulmonaire immédiate (maxima une ou deux minutes après la réalisation de l'embolie), presque constante, franche (10 à 40 mm de mercure) mais passagère, revenant en quelques heures à sa valeur normale.

c) surtout au cours de la crise d'œdème pulmonaire aigu des cardiaques où le clocher de l'H.T.A.P. paroxystique est du type post-capillaire, lié à une brusque élévation de la pression capillaire pulmonaire qui peut dépasser 30 ou 40 mm de mercure. L'ascension tensionnelle dans l'artère pulmonaire débute avant la crise d'œdème pulmonaire aigu, est maxima à l'acmé de la crise, s'exagère lors des quintes de toux; sa diminution annonce la fin de la crise; après celle-ci, la pression artérielle pulmonaire revient à son niveau antérieur.

Diagnostic.

Il est orienté par la notion de la maladie causale, puis par une analyse et une discussion critique des divers signes décrits, notamment: a) la palpation et l'auscultation du foyer pulmonaire; b) l'aspect radiologique du tronc artériel pulmonaire et des branches artérielles pulmonaires dans les hiles (leur dilatation contraste souvent la raréfaction artérielle pulmonaire périphérique); c) l'aspect électrique, surtout dans les précordiales droites. En pratique, le diagnostic repose finalement sur le cathétérisme veineux du cœur droit qui permet d'éliminer, par exemple, un shunt gauche-droite à gros débit avec dilatation de l'arbre artériel pulmonaire et sans hypertension artérielle pulmonaire: c'est le cas d'un grand nombre de communications inter-auriculaires dans lesquelles, malgré un shunt important, la pression artérielle pulmonaire reste dans les limites de la normale, en raison de l'abaissement des résistances artérielles pulmonaires.

Il faut aussi éliminer les rétrécissements pulmonaires, principalement le rétrécissement pulmonaire orificiel ou isolé ou associé à une communication inter-auriculaire (trilogie de Fallot). En effet, le rétrécissement pulmonaire peut s'accompagner: a) à la radioscopie d'une saillie convexe et expansive de l'arc pulmonaire

(dilatation post-sténotique du tronc de l'artère pulmonaire); *b*) à l'électrocardiogramme, d'une hypertrophie ventriculaire droite majeure. Le diagnostic est évident au cathétérisme lorsque la sonde peut franchir l'orifice pulmonaire et enregistrer une pression artérielle pulmonaire basse ou normale. Il est plus difficile dans les cas où on ne réussit pas à cathétériser l'artère pulmonaire.

Il est plus rare que le diagnostic se pose avec la tétralogie de Fallot puisqu'en pareil cas la cyanose est presque toujours marquée avec hippocratisme digital, arc moyen gauche concave et artères pulmonaires grêles.

Diagnostic étiologique

En pratique, cette discussion étiologique est théorique parce qu'en général c'est d'abord la maladie primaire qui est reconnue (cardiaque ou pulmonaire) avant que soit faite la preuve de l'H.T.A.P. C'est dire que le diagnostic étiologique est le plus souvent évident et qu'il s'agit plus d'une classification que d'une discussion du diagnostic.

En principe, il y a trois causes principales d'H.T.A.P.:

- les maladies du cœur gauche, au premier chef le rétrécissement mitral,
- les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droite ou croisé, et enfin
- les maladies pulmonaires chroniques sévères.

1) *Le rétrécissement mitral* est une cause majeure, habituellement facile à reconnaître grâce aux signes d'auscultation avant même que s'impose la notion d'H.T.A.P. Celle-ci est généralement modérée, du type post-capillaire, c'est à dire qu'elle résulte essentiellement de l'augmentation importante de la pression capillaire pulmonaire et de la pression auriculaire gauche. Le débit cardiaque est normal ou un peu diminué. La saturation artérielle en oxygène normale (sauf œdème pulmonaire). Dans certaines formes exceptionnelles, l'H.T.A.P. du rétrécissement mitral augmente régulièrement et atteint un niveau hors de proportion avec l'hypertension capillaire pulmonaire. Lorsqu'elle devient extrême, c'est une véritable hypertension du type précapillaire qui efface partiellement ou totalement les signes stéthacoustiques et hémodynamiques du rétrécissement mitral.-

Les autres cardiopathies gauches génératrices d'H.T.A.P. sont l'insuffisance mitrale qui ne donne que très exceptionnellement une H.T.A.P. élevée et les différentes insuffisances ventriculaires gauches par valvulite aortique, aortite syphilitique, athérosclérose coronarienne ischémiant ou hypertension artérielle. Pour mémoire, des causes assez rares ou exceptionnelles, comme la péricardite chronique restrictive et les tumeurs du cœur gauche (myxome de l'oreillette gauche).

2) *Les cardiopathies congénitales* avec shunt gauche-droite ou croisé représentent la deuxième grande cause d'H.T.A.P.: il s'agit presque toujours d'une hypertension pulmonaire précapillaire, mais sa fréquence et son degré varient selon le siège et la nature du shunt. D'une façon générale, on peut dire que plus la pression artérielle pulmonaire est élevée et plus le shunt est réduit; inversement, plus le débit

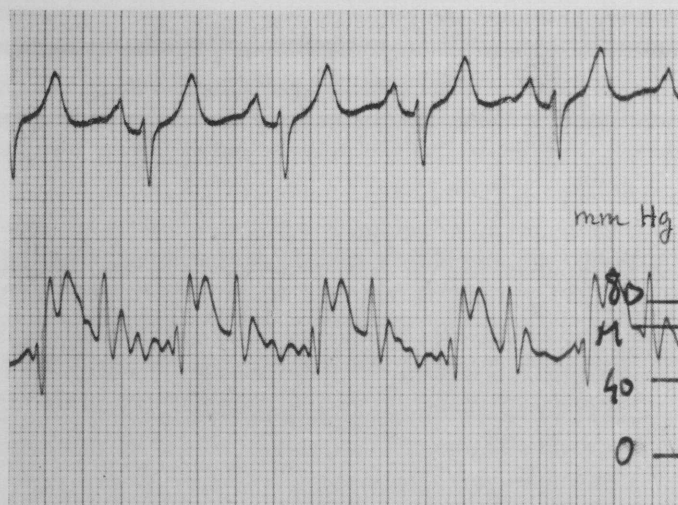


FIG. 10.

Courbe de pression artérielle pulmonaire dans un cas d'hypertension artérielle pulmonaire à 90/45, par sténose mitrale serrée chez un jeune homme de 18 ans (même cas que figure 8).

du shunt est fort, et moins l'H.T.A.P. est élevé. Mais il y a, bien entendu, quelques exceptions à cette « règle ».

a) Dans les communications inter-auriculaires, l'H.T.A.P. est inconstante, d'apparition tardive, le plus souvent après l'âge de 30 ans (Mignault et David, 1959) et généralement modérée. On peut l'observer dans toutes les variétés de communications inter-auriculaires, mais surtout dans l'ostium secundum compliqué d'un retour veineux anormal ou dans l'ostium primum avec canal auriculo-ventriculaire commun. Ce n'est, d'après Bedford (1959), que dans 17% des cas de communications inter-auriculaires que la pression artérielle pulmonaire s'élève franchement au point de dépasser 50 mm de mercure. Il est rare que les résistances artérielles pulmonaires dépassent 600 dynes/cm⁻⁵/seconde, rare qu'elles soient fixées: il est donc rare que l'H.T.A.P. constitue dans la communication inter-auriculaire un obstacle opératoire sévère.

b) Dans les communications inter-ventriculaires, l'H.T.A.P. est beaucoup plus fréquente et souvent très élevée. Elle peut avoisiner la pression systolique aortique et réalise alors en général le syndrome d'Eisenmenger avec cyanose. Ces H.T.A.P. très élevées sont généralement en rapport avec des C.I.V. de gros calibre, supérieur à un cm² par mètre carré de surface corporelle (Shepherd, 1957) et approchant ainsi le calibre de l'orifice aortique. Le shunt est ou bien gauche-droite de faible débit ou plus souvent croisé, parfois même plutôt droite-gauche, mais toujours peu important (de l'ordre d'un litre). La présence d'une H.T.A.P. très élevée, voisine de la pression artérielle systémique et relativement fixée, implique la présence de ré-

sistances artérielles pulmonaires très élevées, supérieures à $1.000 \text{ dynes/cm}^5/\text{seconde}$. C'est un obstacle opératoire sévère qui aggrave le pronostic chirurgical, à un point tel que l'intervention doit être parfois déconseillée. Certaines malformations peuvent être apparentées ou assimilées aux communications inter-ventriculaires telles le ventricule unique, la transposition vasculaire, le troncus arteriosus: elles donnent presque constamment des H.T.A.P. très élevées, égales à la pression systolique aortique.

c) Dans la persistance du canal artériel, l'H.T.A.P. n'est pas exceptionnelle (40% des cas). Mais quand elle est présente, elle est le plus souvent modérée, résultant bien plus de l'augmentation du débit pulmonaire que d'une élévation des résistances artérielles pulmonaires. Ce n'est que dans 10% des cas (d'après Hesfeld et coll., 1957) qu'elle dépasse 60 mm de mercure. Mais dans certains pays comme le Mexique, probablement en raison de la vie de la population à une certaine altitude, l'H.T.A.P. est plus fréquente, surtout dans la persistance du canal artériel. Quoiqu'il en soit, lorsque l'H.T.A.P. de la persistance du canal artériel est très élevée, il s'agit presque toujours d'un canal artériel gros et court: les conditions anatomiques sont alors très voisines de celles que réalise la fistule aorto-pulmonaire où une H.T.A.P. très élevée (pression systolique supérieure à 75 mm de mercure) a été trouvée dans nos trois cas personnels. Comme dans la communication inter-ventriculaire, une H.T.A.P. considérable par canal artériel persistant est un obstacle opératoire périlleux.

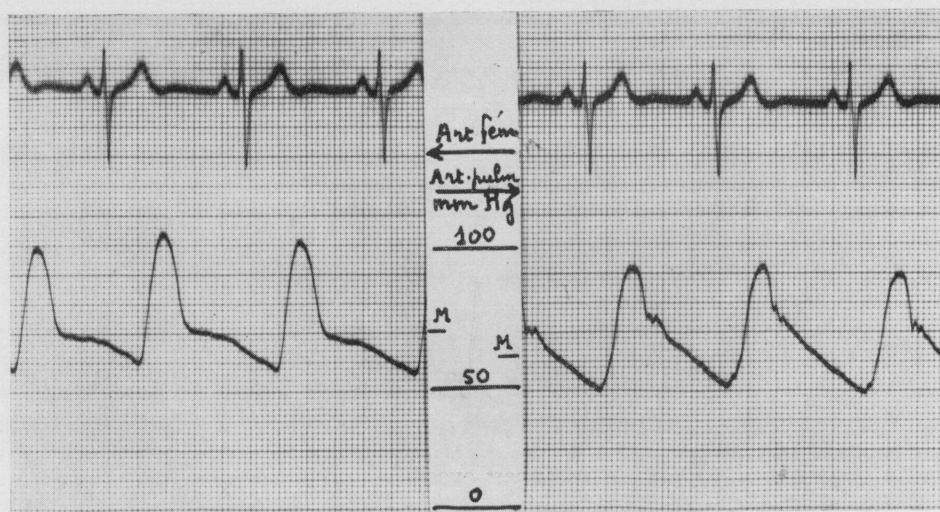


FIG. 11.

Courbes de pression artérielle fémorale (à gauche) et artérielle pulmonaire (à droite), dans un cas d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire par communication interventriculaire chez un jeune homme de 21 ans (syndrome d'Eisenmenger): la pression artérielle pulmonaire à 92/50 mm de mercure approche la pression artérielle fémorale à 103/56 mm de mercure.

3) *Le cœur pulmonaire chronique* se reconnaît en général facilement grâce à l'insuffisance respiratoire évidente, consécutive à un long passé pulmonaire. Le plus souvent il s'agit d'adultes du sexe masculin, atteints depuis 10, 20 ou 30 ans de catarrhe bronchique et d'emphysème pulmonaire. Les épreuves fonctionnelles respiratoires attestent la gravité du trouble apporté à l'hématose pulmonaire. Le cathétérisme met en évidence une H.T.A.P. généralement modérée (30 à 60 mm de mercure pour la pression systolique) et du type précapillaire: la pression capillaire pulmonaire est en effet normale, presque basse, d'où un gradient artério-

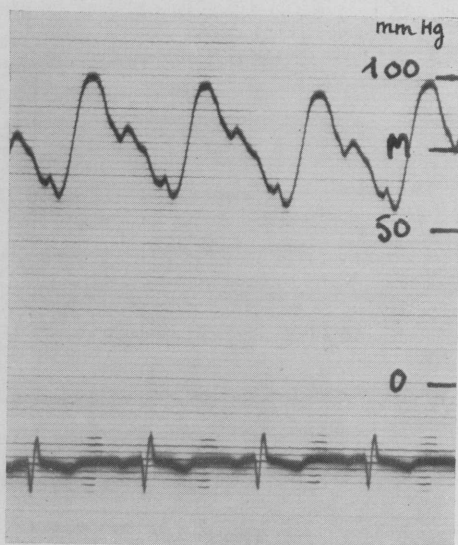


FIG. 12.

Courbe de pression artérielle pulmonaire dans un cas d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire à 98/54 mm de mercure, par persistance du canal artériel chez un garçon de 12 ans, ultérieurement opéré et guéri.

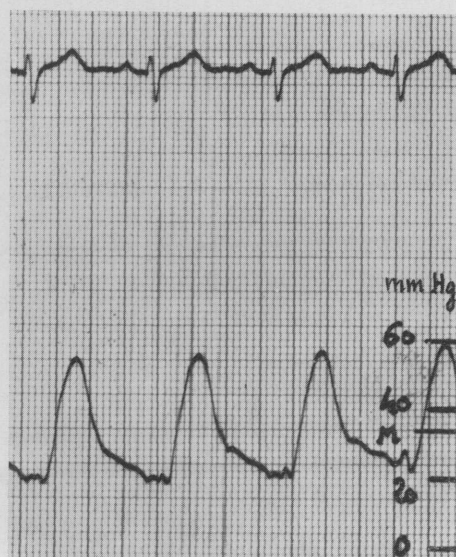


FIG. 13.

Courbe de pression artérielle pulmonaire dans un cas d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire à 58/20 mm de mercure, par cœur pulmonaire chronique embolique chez un homme de 55 ans (même cas que figure 5, à droite).

capillaire pulmonaire important. Le débit cardiaque est normal ou un peu augmenté. La saturation artérielle en oxygène est presque toujours diminuée (au-dessous de 90%); parfois même, dans des formes très sévères avec cyanose, extrêmement diminuée (au-dessous de 75%).

D'autres conditions pulmonaires peuvent être incluses dans le cadre du cœur pulmonaire chronique: notamment la tuberculose pulmonaire chronique étendue, presque toujours remaniée par la collapsothérapie, les scléroses pulmonaires, les pneumoconioses et notamment la silicose. Enfin, les cyphoscolioses majeures. Dans toutes ces conditions, le débit cardiaque est souvent diminué.

Il existe aussi un cœur pulmonaire chronique embolique d'identification souvent difficile, car le passé thrombo-embolique n'est pas toujours évident; le tableau est celui d'une hypertrophie ventriculaire droite majeure, parfois apparemment primitive, qui évolue en quelques mois ou années vers une insuffisance ventriculaire droite progressive et vite irréductible. L'H.T.A.P. est élevée ou très élevée, approchant pour la systolique 100 mm de mercure et du type précapillaire, donc avec une pression capillaire pulmonaire sensiblement normale. Le débit cardiaque est très diminué, au-dessous de 2 litres/minute et par mètre carré de surface corporelle. Le diagnostic peut être aidé par la notion de thromboses veineuses dans les antécédents, voire d'embolies pulmonaires, et parfois dans les cas litigieux par une angiocardigraphie qui montre des arrêts circulatoires sur les branches majeures de l'artère pulmonaire.

4) *L'hypertension artérielle pulmonaire primitive* est un diagnostic d'exclusion auquel on arrive lorsque l'H.T.A.P. ayant été dument démontrée par cathétérisme, on ne peut lui reconnaître aucune cause plausible: ni rétrécissement mitral serré, ni cardiopathie congénitale avec shunt, ni maladie grave du poumon, des bronches ou des artères pulmonaires. Il s'agit d'une affection rare qui frappe surtout la femme jeune et réalise une H.T.A.P. du type précapillaire, progressivement croissante, finalement extrême. Sa symptomatologie clinique est très pauvre et tardive: la dyspnée d'effort croissante qui va jusqu'à la suffocation au bout de quelques pas; plus rarement l'angine de poitrine d'effort ou les syncopes d'effort; finalement et surtout, l'hypertrophie ventriculaire droite radiologique et électrique et l'insuffisance ventriculaire droite irréductible, mortelle en quelques années tout au plus. L'évolution peut être abrégée par un collapsus ou une syncope.

Il est clair que le diagnostic d'H.T.A.P. primitive ne peut être affirmé qu'à l'autopsie: en présence d'une H.T.A.P. très élevée, il n'est pas toujours facile d'éliminer un shunt de faible débit dans lequel les variations de la teneur en oxygène du sang des diverses cavités droites ne sont pas significatives. De plus, une thrombose pulmonaire massive ou des embolies pulmonaires multiples n'offrent souvent aucune évidence clinique ou autre. C'est pourquoi un examen anatomique négatif est indispensable pour autoriser le diagnostic. Les examens anatomiques et histologiques montrent d'une part l'épaississement considérable de la média des petites artères et des artéioles pulmonaires; d'autre part parfois une obstruction plus ou moins marquée de la lumière des artéioles, liée soit à l'épaississement de l'intima, soit à d'innombrables thromboses disséminées à la périphérie de l'arbre artériel pulmonaire. La cause de cette H.T.A.P. primitive reste inconnue. Pour certains, et notamment pour Lequime (1957) il s'agit d'une anomalie congénitale liée à la persistance chez l'adulte de la structure foetale de l'arbre artériel pulmonaire.

Physio-pathologie.

La circulation du sang dans l'appareil pulmonaire est réglée par trois facteurs principaux, susceptibles de larges variations et plus ou moins liés entre eux: a) la

pression sanguine dans les différents secteurs vasculaires des poumons; b) le débit sanguin pulmonaire; c) la résistance à l'écoulement du sang à travers les poumons. Il est clair que dans ces conditions les variations de la pression artérielle pulmonaire sont commandées par les variations du débit sanguin pulmonaire et des résistances pulmonaires. L'H.T.A.P. résulte donc en principe soit d'une augmentation du débit sanguin à travers les poumons, soit d'une augmentation des résistances pulmonaires, soit des deux mécanismes conjugués.

En pratique, l'augmentation du débit sanguin pulmonaire n'élève pas sensiblement la pression artérielle pulmonaire d'un sujet normal: les vaisseaux des poumons ont une très grande capacité de distension (l'organisme dispose d'une « réserve » artérielle pulmonaire) et sous l'influence d'une augmentation du débit pulmonaire, les résistances pulmonaires à l'écoulement sanguin s'abaissent assez (ouverture à la circulation de territoires non fonctionnels ou vaso-dilatation active) pour prévenir toute élévation notable de la pression artérielle pulmonaire. C'est ce qu'on observe par exemple chez un individu normal au cours de l'effort physique: le débit cardiaque, donc pulmonaire, peut doubler sans que la pression artérielle pulmonaire varie sensiblement ou durablement. Aussi, en fait, une H.T.A.P. définie suppose presque toujours une augmentation des résistances pulmonaires, c'est à dire un obstacle à la circulation sanguine dans les poumons.

Mécanisme.

Le mécanisme de l'H.T.A.P. varie dans une certaine mesure suivant la cause de l'H.T.A.P., tout en restant dominé par l'augmentation des résistances pulmonaires.

A) *Dans le rétrécissement mitral*, l'H.T.A.P. est relativement « passive » commandée en quelque sorte par l'augmentation de la pression sanguine dans l'oreillette gauche, dans les veines pulmonaires et dans les capillaires pulmonaires. Il en va de même dans l'insuffisance ventriculaire gauche. Dans tous ces cas, l'H.T.A.P. est modérée ne dépassant pas 30 ou 40 millimètres de mercure pour la pression moyenne et le gradient artério-capillaire pulmonaire reste normal, c'est-à-dire faible, de l'ordre de 10 millimètres de mercure. Mais dans certains cas de rétrécissement mitral serré et ancien, l'H.T.A.P. augmente à un degré qui est absolument hors de proportion avec l'hypertension capillaire pulmonaire: dans ces conditions, l'hypertension post-capillaire du rétrécissement mitral devient progressivement une H.T.A.P. pré-capillaire. Le stimulus responsable de cette H.T.A.P. pré-capillaire considérable de certains rétrécissements mitraux serrés est encore inconnu: peut-être est-ce un stimulus mécanique et réflexe commandé par l'hypertension et la distension des veines pulmonaires, peut-être le stimulus est-il différent. Quoiqu'il en soit, les petites artères et les artéioles pulmonaires sont soumises à un processus, qui au début paraît fonctionnel, purement vaso-moteur en raison de l'intégrité relative des parois de ces petites artères, mais qui rapidement et progressivement aboutit à des altérations anatomiques importantes d'épaississement de la paroi artérielle (hyper-

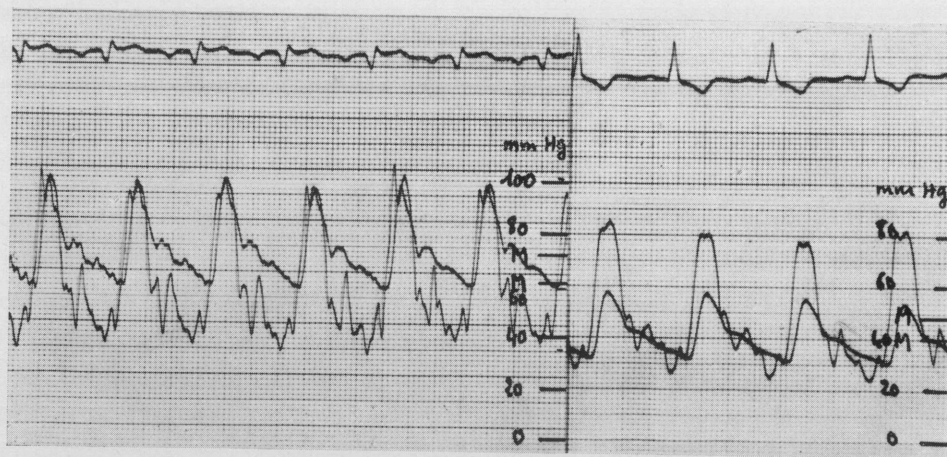


FIG. 14.

Courbes simultanées des pressions artérielles pulmonaire et humérale dans un cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive à 101/40 mm de mercure, chez un homme de 38 ans (même cas que figure 6). A gauche, enregistrement dans les conditions basales: identité des pressions systoliques de l'artère pulmonaire et de l'artère humérale; pression diastolique plus basse dans la pulmonaire que dans la fémorale. A droite, après injection d'un ganglioplégique (Arfonad), les pressions s'abaissent, mais beaucoup plus dans l'artère humérale (56/32) que dans la pulmonaire (82/25).

trophie de la media, épaissement scléreux de l'intima) et de réduction de la lumière artérielle ou artériolaire.

B) *Dans les maladies congénitales du cœur*, l'H.T.A.P. est en pratique pré-capillaire, puisque la pression capillaire pulmonaire est le plus souvent normale. Elle ne saurait, sauf cas particuliers et exceptionnels, s'expliquer par une augmentation du débit pulmonaire (shunt gauche-droit important), d'abord parce que la distensibilité d'un lit artériel pulmonaire normal est très grande, ensuite et surtout parce que les H.T.A.P. élevées comportent presque toujours un débit pulmonaire peu augmenté, voire normal (shunt gauche-droite réduit ou shunt croisé). En fait une H.T.A.P. marquée, dans le cas des cardiopathies congénitales, résulte presque toujours d'une augmentation de la résistance artérielle pulmonaire. Les angiopneumographies in vivo et post mortem confirment les calculs hémodynamiques en objectivant la réduction de l'arbre artériel pulmonaire.

Le mécanisme intime de l'augmentation de la résistance artérielle pulmonaire dans les shunts a suscité beaucoup de discussions. On tend actuellement à admettre les propositions suivantes:

1) Une part importante revient aux altérations anatomiques sténosantes et quasi constantes des petites artères et artérioles pulmonaires, généralement d'autant plus considérables que l'H.T.A.P. est plus élevée et plus ancienne.

2) Il s'y ajoute, en proportions variables selon les cas, un facteur fonctionnel d'hypertonie ou de vaso-constriction artérielle pulmonaire, comme le démontre la

chute passagère de la pression artérielle pulmonaire, indépendante de toute diminution du débit pulmonaire, sous l'influence de l'inhalation d'oxygène pur ou de l'injection de vaso-dépresseurs pulmonaires.

3) Dans le cas d'une communication interventriculaire de fort calibre et dans les conditions apparentées (ventricule unique, transposition vasculaire, truncus arteriosus, fistule aorto-pulmonaire, canal artériel large et court), c'est le shunt lui-même qui est générateur de la maladie artérielle pulmonaire. En effet, à la systole, les ventricules, l'aorte et l'artère pulmonaire ne constituent plus qu'une seule cavité, et la disposition anatomique permet à la pression systolique du ventricule gauche de se transmettre presque directement à l'arbre artériel pulmonaire. Si, aussitôt après la naissance, la circulation pulmonaire avait subi ses modifications normales, la pression artérielle pulmonaire se serait rapidement abaissée très au-dessous de la pression aortique: presque tout le sang rouge aurait été shunté dans la circulation pulmonaire, le débit systémique serait tombé à un niveau inférieur au minimum vital, donc incompatible avec la vie. La survie n'est possible que grâce au maintien d'une circulation artérielle du type foetal: ventricule droit puissant, artères pulmonaires à media fortement musclée, pression artérielle pulmonaire voisine de la pression aortique. Dans ces conditions, le volume du shunt est considérablement réduit, et le malade peut survivre, mais au prix d'altérations anatomiques probablement croissantes des artères pulmonaires.

4) Le fait essentiel est donc la pression transmurale élevée des artères pulmonaires, directement transmise du ventricule gauche par une large communication (Roddie et Shepherd, 1958). Il est clair que cette pression d'injection (Scebat et Coll., 1957), ou pression sous laquelle le sang injecté par la cavité gauche arrive dans la cavité droite, dépend des caractères anatomiques du shunt: maxima lorsqu'une communication large et courte n'offre aucune résistance au passage du sang.

5) Les variations du shunt sont le fait d'un système régulateur sollicité par les besoins en oxygène de l'organisme grâce au jeu combiné des résistances artérielles pulmonaires et systémiques (Scebat, 1957). L'effort, par exemple, modifie profondément la circulation systémique de ces malades, réduisant la résistance artérielle, augmentant le débit et la vitesse circulatoires; mais il ne modifie pas sensiblement la circulation pulmonaire dont le débit et la résistance ne varient guère: dans ces conditions, le gradient de pression transartériel diminue, et avec lui le volume du shunt.

Il est clair que ces considérations ne s'appliquent pas aux communications interauriculaires: du fait du siège du shunt à l'étage auriculaire: a) la pression d'injection du shunt est faible et b) la circulation pulmonaire n'est plus soumise à la pression systolique du ventricule gauche. C'est pourquoi l'H.T.A.P. des communications interauriculaires est inconstante et, quand elle existe, généralement modérée ou d'apparition tardive. Elle résulte probablement (Dexter, 1956) de facteurs variés, dont les réactions artérielles pulmonaires d'abord fonctionnelles, puis ana-

tomiques et obstructives, que détermine à la longue, sur l'arbre artériel pulmonaire, un débit pulmonaire considérablement accru.

Dans le cœur pulmonaire chronique, l'H.T.A.P. est du type pré-capillaire pur, car la pression capillaire pulmonaire reste toujours normale, voire basse. Le mécanisme de l'H.T.A.P. dans le cœur pulmonaire n'est pas totalement élucidé.

1) On trouve bien dans quelques cas, à l'examen histologique du poumon, des lésions évidentes des petites artères et des artérioles: épaississement de la paroi par des processus divers et diminution de la lumière.

2) Mais ces altérations artérielles sont inconstantes; d'une part, elles font, en apparence du moins, totalement défaut chez certains malades qui ont ainsi un appareil artériel pulmonaire relativement normal; d'autre part, quand elles existent, elles ne sont pas toujours très intenses, ni très diffuses. Ainsi, un doute subsiste sur le mécanisme fonctionnel (vaso-moteur) ou anatomique (réduction organique du lit artériel pulmonaire) de l'H.T.A.P. du cœur pulmonaire chronique. Ce qui est sûr, c'est qu'au moins pendant une très longue partie de l'évolution, cette H.T.A.P. est relativement labile, susceptible d'augmenter et de diminuer (soit spontanément, soit par les drogues ou les traitements) dans de larges proportions, sans qu'il y ait de variation notable du débit pulmonaire: probablement le mécanisme est-il mixte, en partie fonctionnel surtout au début, en partie anatomique, surtout à un stade avancé de l'évolution. L'origine du stimulus qui va de l'emphysème pulmonaire à l'H.T.A.P. est encore mal élucidée: l'anoxie alvéolaire et peut-être l'anoxémie, ainsi que la rétention du CO_2 jouent un rôle certain, peut-être par voie réflexe.

Dans le cœur pulmonaire chronique d'origine embolique, le mécanisme de l'H.T.A.P. est également mixte: les embolies massives réduisant de plus des 2/3 le lit artériel pulmonaire déterminent une H.T.A.P. probablement essentiellement mécanique par obstruction vasculaire. Les embolies non massives déterminent une H.T.A.P. immédiate et passagère, qui postule l'intervention de troubles vaso-moteurs réflexes (vaso-constriction artérielle pulmonaire). C'est, du moins, ce que suggère l'expérimentation chez le chien, car il est évident que l'embolie pulmonaire n'a pas été l'objet chez l'homme d'explorations hémodynamiques systématiques, sauf dans le cas du cœur pulmonaire chronique embolique actuellement bien connu, malgré sa rareté: l'H.T.A.P. y est du type pré-capillaire; elle est élevée, s'accompagne d'une réduction considérable du débit cardiaque, et résulte bien d'un mécanisme surtout obstructif.

Traitement.

Il se confond avec celui de la maladie causale, mais l'addition d'une H.T.A.P. élevée pose un problème particulier, crucial et difficile.

Comme l'H.T.A.P. n'obéit durablement à aucun régime, ni jusqu'ici à aucun traitement médicamenteux, elle doit être tenue pour rebelle à toute mesure médicale actuellement connue. Comme son évolution est presque inexorablement fatale,

elle devrait être considérée chez un cardiaque comme représentant à elle seule une indication opératoire formelle. Mais d'autre part, une expérience cruelle établit qu'une H.T.A.P. élevée, quand elle ne s'accompagne pas d'un débit pulmonaire très augmenté, aggrave beaucoup les aléas de l'intervention. Quand sa valeur systolique dépasse les 2/3 de la pression systolique aortique, le risque opératoire devient tel que l'indication opératoire justifie des investigations minutieuses: l'administration d'oxygène ou l'injection de vaso-dépresseurs pulmonaires est-elle capable d'abaisser franchement l'H.T.A.P. sans réduire le débit pulmonaire, donc de diminuer nettement la résistance artérielle pulmonaire? Si non, il faut rejeter l'intervention; si oui, on peut alors espérer qu'une telle H.T.A.P. labile est, pour une certaine part, fonctionnelle (liée à la vaso-constriction), donc réversible, et susceptible de diminuer après la cure chirurgicale de la cardiopathie. On est alors, en droit, non sans appréhension, d'en proposer la cure chirurgicale, si elle est techniquement réalisable.

Les résultats lointains de cette chirurgie récente sur l'H.T.A.P. sont encore inconnus. Les résultats immédiats n'ont été étudiés que sur un petit nombre d'observations. Ils paraissent favorables, mais incomplets.

1) Dans le rétrécissement mitral, l'H.T.A.P. constitue plus une indication opératoire qu'un obstacle, sauf si elle atteint un degré important, approchant par exemple la valeur de la pression systolique: en effet, dans ce cas la commissurotomie même satisfaisante d'un rétrécissement mitral généralement très serré, risque d'être suivie d'une insuffisance ventriculaire droite aigue ou d'un collapsus circulatoire.

2) Dans les cardiopathies congénitales, la signification et le pronostic de l'H.T.A.P. sont très variables:

a) l'H.T.A.P. des communications interauriculaires est généralement modérée, et dans ces conditions le risque opératoire est faible: dans la statistique de Bedford (1959), qui porte sur 112 cas d'ostium secundum sans H.T.A.P. élevée, la mortalité globale a été de 5%. L'adjonction d'une H.T.A.P. définie au shunt interauriculaire aggrave le risque, mais de façon encore modérée et généralement acceptable: les résultats cliniques sont bons, les résultats hémodynamiques dissociés.

b) Dans l'H.T.A.P. des communications interventriculaires et des canaux artériels, le risque opératoire est plus grand, les résultats cliniques sont bons, le débit pulmonaire retombe à la normale, la pression artérielle pulmonaire et les résistances artérielles pulmonaires s'abaissent franchement sans revenir à des valeurs normales.

On peut conclure qu'une H.T.A.P. élevée ajoute à une cardiopathie congénitale un risque supplémentaire sévère, aggrave le risque opératoire et représente parfois une contre-indication opératoire d'autant plus regrettable que l'intervention offre le seul espoir légitime.

3) Dans le cas particulier du cœur pulmonaire chronique par hypoventilation alvéolaire, le traitement de l'H.T.A.P. se confond avec celui de la maladie causale:

la désinfection bronchique par les antibiotiques, les traitements fongiques ou chimiques de la tuberculose pulmonaire, le recours possible dans certains cas de plus en plus nombreux aux hormones corticoïdes ont permis d'améliorer de façon sensible ou spectaculaire l'évolution autrefois défavorable du cœur pulmonaire chronique consécutif à une maladie broncho-pulmonaire chronique.

4) Reste le cas de l'H.T.A.P. liée soit à un cœur pulmonaire chronique d'origine embolique ou par thrombose artérielle pulmonaire, soit à une H.T.A.P. primitive: les traitements essayés qu'ils soient médicaux (anticoagulants, fibrinolytiques, vaso-dilatateurs artériels pulmonaires), ou qu'ils soient éventuellement chirurgicaux, lorsqu'une thrombose a pu être localisée sur une branche majeure de l'artère pulmonaire, restent encore souvent décevants.

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire est l'apanage des maladies cardiaques et des affections respiratoires sévères. Exceptionnellement elle peut être primitive.

Sa séméiologie, souvent masquée par les signes préalables de la maladie cardiaque ou pulmonaire qui la provoque, ne prend toute sa personnalité que quand elle atteint un haut degré, approchant la pression artérielle systémique: la suffocation à l'effort, l'examen clinique du cœur, la radioscopie (grosse artère pulmonaire), l'électrocardiogramme (hypertrophie ventriculaire droite majeure), la font alors fortement suspecter.

Le cathétérisme du cœur droit et de l'artère pulmonaire précise, outre la nature exacte de la cardiopathie: 1) le degré de l'hypertension pulmonaire; 2) sa nature, post-capillaire dans les cardiopathies gauches; pré-capillaire dans les cardiopathies congénitales et pulmonaires, par augmentation parfois considérable des résistances artérielles pulmonaires; 3) son comportement sous l'influence des vaso-dépresseurs pulmonaires.

Les lésions et le mécanisme de l'hypertension artérielle pulmonaire varient grandement suivant la cause de l'affection: deux facteurs sont généralement associés en proportion très variables, l'un fonctionnel (vaso-constriction artérielle pulmonaire d'origine mécanique ou anoxique), l'autre anatomique (lésions obstructives des artères pulmonaires).

L'évolution est sévère quand l'hypertension artérielle pulmonaire atteint un haut degré. Elle peut être prolongée par des mesures surtout médicales dans le cas d'une affection pulmonaire chronique, ou par une intervention chirurgicale sur la cardiopathie causale quand la chose est possible. Malheureusement toute intervention cardio-pulmonaire comporte, en cas de forte hypertension artérielle pulmonaire, un risque opératoire considérable. On ne peut l'accepter avec quelques chances de succès que dans les cas où les vaso-dépresseurs pulmonaires sont capables de réduire fortement à la fois la pression et les résistances artérielles pulmonaires.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension is the lot of severe disease of the heart or the lungs. Only exceptionnally may it be primary.

Its clinical picture, often masked as it is by the preceding signs and symptoms of the causative heart or lung disease, assumes its individuality only when the hypertension reaches a high level, approaching the level of the systemic blood pressure: then, choking on effort, the clinical and the radiological (enlarged pulmonary artery) examinations of the heart, the electrocardiogram (major right ventricular hypertrophy) strongly arouse suspicion.

Catheterisation of the right heart and of the pulmonary artery determines, besides the exact nature of the heart trouble: 1) the degree of pulmonary hypertension; 2) its nature, either post-capillary in diseases affecting the left side of the heart, or pre-capillary in congenital and pulmonary heart disease, through an increase, which is sometimes important, of pulmonary arterial resistance; 3) its behaviour under the influence of pulmonary vaso-depressive substances.

The lesions and the mechanism of pulmonary arterial hypertension vary markedly according to the cause of the disease: two factors are usually associated in very variable proportions, one fonctionnal (pulmonary arterial vaso-constriction of mechanical or anoxic origin), the other anatomical (obstructive lesions of the pulmonary arteries).

The course is a severe one, when pulmonary arterial hypertension reaches a high degree. It can nevertheless be prolonged by measures, mainly medical in chronic lung disease, or surgical if the causative heart disease is amenable to operation. Unfortunately, any cardiac operation, performed on cases with a high pulmonary arterial hypertension, involves a considerable operative risk. This may be accepted with a reasonable chance of succes only in cases in which pulmonary vaso-depressors have been shown to diminish markedly both pulmonary arterial pressure and resistance.

REFERENCES

- BEDFORD E.: A propos du traitement chirurgical des communications interauriculaires. *Rev. lyon. Méd.*, **8**, 783, 1959.
- BRENNER O.: Pathologie of the vessels of the pulmonary circulation. *Arch. intern. Med.*, **56**, 211, 457, 724, 976, 1189, 1935.
- COURNAND A.: Recent observations on the dynamics of the pulmonary circulation. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **23**, 27, 1947.
- DEXTER L.: Atrial Septal Defect. *Brit. Heart J.*, **18**, 206, 1956.

EDWARDS J. E.: *Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital heart disease*. Circulation, **15**, 164, 1957.

GOURAUD X.: *De l'influence pathogénique des maladies pulmonaires sur le coeur droit*. Thèse Paris, 1865.

HEATH D., HELMHOLZ H. F. Jr., BURCHELL H. B., DUSHANE J. W., EDWARDS J. E.: *Graded pulmonary vascular changes and hemodynamic findings in cases of atrial and ventricular septal defect and patent ductus arteriosus*. Circulation, **18**, 1155, 1958.

HEATH D., EDWARDS J. E.: *The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects*. Circulation, **18**, 533, 1958.

HESEELD E., DAVIDSEN H. G., PEDERSEN A.: *Angeborene Herzfehler mit linksrechts schunt*. Verh. dtsch. Ges. Kieisl.-Forsch., **23**, 264, 1957.

HOPE J.: *A treatise on the diseases of the heart and great vessels*. Kidd, London, 1832.

HUCHARD H.: *Traité clinique des maladies du coeur et des vaisseaux*. Doin, Paris, 1893.

LAUBRY Ch., CHAPERON R., THOMAS M.: *Etude radiologique du hile et des vaisseaux pulmonaires à l'état normal et pathologique*. Amer. Med., **20**, 217, 1926.

LEQUIME J.: *Il cuore nelle malattie dei polmoni*. Cardiol. prat., **8**, 451, 1957.

MIGNAULT J. de L. et DAVID P.: *Communication inter-auriculaire chez l'adulte*. Rev. lyon. Méd., **8**, 803, 1959.

MOSCHOWITZ E.: *Hypertension of the Pulmonary Circulation*. Amer. J. med. Sci., **174**, 388, 1927.

MOTLEY H. L., COUNNAND A., WERKÖ L., HIMMELSTEIN A., DRESDALE D.: *The influence of short periods of acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man*. Amer. J. Physiol., **150**, 315, 1947.

POSSELT A.: *Die Klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose*. Münch. med. Wschr., **55**, 1625, 1908.

POSSELT A.: *Die Erkrankungen des Lungenschlagader*. Ergebn. allg. Path. path. Anat., **13**, 298, 1909.

Pulmonary Circulation, International Symposium, 1958, édité par ADAMS W. R. et WEITH L., Grune et Stratton, New York, 1959.

RILEY R. L., HIMMELSTEIN A., MOTLEY H. L., WEINER H. M., COUNNAND A.: *Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease*. Amer. J. Physiol., **152**, 372, 1948.

RODDIE I. C., SHEPHERD J. T.: *Control of pulmonary vascular resistance in man with special reference to pulmonary hypertension*. Irish J. med. Sci., **40**, Jan., 1958.

SCEBAT L., VORIDIS E., RENAI S., LENEGRE J.: *Etude du mécanisme des shunts dans les communications interauriculaires et aortopulmonaires*. Arch. Mal. Coeur, **50**, 818, 1957.

SCEBAT L., VORIDIS E., RENAI S., LENEGRE J.: *L'hypertension artérielle pulmonaire dans les communications interventriculaires et aortopulmonaires*. Arch. Mal. Coeur, **50**, 801, 1957.

SHEPHERD J. T., EDWARDS J. E., BURCHELL H. B., SWAN H. J. C., WOOD E. M.: *Clinical, physiological and pathological considerations in patients with idiopathic pulmonary hypertension*. Brit. Heart J., **19**, 70, 1957.

VAQUEZ H., GIROUX: *Artériosclérose généralisée de l'artère pulmonaire avec athérome. Rôle de l'hypertension dans la genèse de l'artériosclérose*. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **26**, 183, 1908.

VIEUSSSENS R.: *Traité nouveau de la structure et des causes du mouvement naturel du coeur*. Guillemette, Toulouse, 1715.

WOOD P.: *Diseases of the Heart and Circulation. Pulmonary hypertension*. Eyre and Spottiswoode, London, 1956.

FORMES PARTICULIÈRES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

J. Lequime *

Jusqu'il y a peu de temps, les physiopathologistes qui s'efforçaient de comprendre la dynamique circulatoire de l'insuffisance cardiaque chronique se divisaient en deux camps: pour les uns, la défaillance cardiaque était caractérisée par la dilatation des cavités du cœur qui se remplissaient d'une quantité de sang qu'elles étaient incapables d'expulser; il en résultait un accroissement des pressions en amont de la cavité dilatée et un engorgement progressif de la circulation veineuse (théorie de la défaillance en amont ou *backward failure*); pour les autres, le caractère fondamental de l'insuffisance cardiaque résidait dans une diminution primaire du débit du cœur (théorie de la défaillance en aval ou *forward failure*). Les défenseurs de ces théories, opposées en apparence, tentaient d'expliquer par elles la symptomatologie observée.

En fait, les résultats différents obtenus par ces deux groupes d'investigateurs étaient dus à ce que leurs recherches restaient imprécises et fragmentaires: tout d'abord, les méthodes de détermination du débit cardiaque utilisées manquaient d'exactitude et étaient souvent peu applicables à l'examen de conditions pathologiques; par ailleurs, l'on était dans l'ignorance des modifications éventuelles des pressions intracardiaques et artérielles pulmonaires; enfin, ces diverses études avaient toujours été réalisées chez des patients au repos et les variations du débit et des pressions lors de l'effort étaient inconnues.

Le cathétérisme des cavités du cœur et de l'artère pulmonaire a permis de déterminer avec précision le débit cardiaque. De plus, grâce à ce procédé, on a pu mesurer de façon simultanée le débit du cœur et les pressions intracavitaires tant au repos qu'à l'effort. Les connaissances ainsi obtenues ont autorisé le calcul

* Université de Bruxelles. - Clinique Médicale (Pr. P. BASTENIE) et Clinique Cardiologique (Pr. J. LEQUIME) de l'Hôpital Saint Pierre. — Groupement scientifique pour le diagnostic et le traitement des Cardiopathies.

Manuscrit reçu le 16 juin 1959.

des résistances vasculaires périphériques et pulmonaires et du travail des ventricules. Enfin, nous disposons à l'heure actuelle de techniques rendant possible l'estimation du volume sanguin intrathoracique.

Rappelons les caractéristiques circulatoires que nous considérons comme normales chez le sujet bien portant: débit cardiaque, 5,5 à 6,5 litres/minute; index cardiaque, 3,1 à 3,8 lit. min. m²; débit systolique, 80 à 90 cc; différence artérioveineuse en oxygène, 40 à 45 cc par litre; pressions: auriculaire droite, - 2 e + 2 mm Hg; pressions artérielles pulmonaires, systolique, 20mm Hg, diastolique, 7 mm Hg, moyenne, 12 mm Hg; pression « capillaire » pulmonaire moyenne ou wedge pressure, 7 à 9 mm Hg; pression veineuse pulmonaire, 6 mm Hg; pression auriculaire gauche moyenne et pression diastolique ventriculaire gauche, 5 mm Hg. Résistances: vasculaires périphériques, 1.100 dynes cm⁻⁵ sec.; vasculaires pulmonaires, 50 à 100 dynes cm⁻⁵ sec.; pulmonaires totales, 100 à 200 dynes cm⁻⁵ sec. Travail du coeur: ventricule gauche, 75 joules-minute; ventricule droit, 8 à 10 joules-minute. Masse sanguine, 2.750 cc par m², masse globulaire 1.150 cc par m²; masse plasmatique, 1.600 cc par m²; hémocrite, 45%; masse sanguine intrathoracique, 1.220 cc. par m². Chez l'homme normal, soumis à une épreuve d'effort, le débit cardiaque s'accroît de 600 à 900 cc par 100 cc d'oxygène consommé en plus du métabolisme de base; dans de telles conditions, la pression pulmonaire ne s'élève que très faiblement (quelques mm de mercure); cette hausse légère survient précocement dès le début de l'effort; très rapidement la pression pulmonaire se stabilise ou même diminue avant la fin de l'exercice (Lequime, 1956).

Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque globale due aux causes les plus habituelles (*cardiopathies valvulaires, coronaires, hypertensives*) présentent généralement une diminution de leur débit du coeur au repos (tableau I); cette

TABLEAU I.

MODIFICATIONS DU DÉBIT DU COEUR AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Remarques	Nombre de cas.	Index cardiaque (litres/min./m ²)	Débit systolique (cm ³ /minute)
Cardiopathies hypertensives (chiffres moyens)	14	2.10	43
Cardiopathies hypertensives et scléreuses (chiffres moyens)	11	1.93	36
Sclérose coronaire simple (chiffres moyens)	7	1.84	27
Cardiopathies rhumatismales (chiffres moyens)	10	1.99	42

TABLEAU II.
MODIFICATIONS DES PRESSIONS AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.
(D'après Cournaud, Lequime et Regniers)

R e m a r q u e s	Nombre de cas.	Press. ventr. droite diastol. (mm Hg)	Pression art. pulmonaire			Pression art. humérale		
			syst.	diast.	moy.	syst.	diast.	moy.
Cardiopathies hypertensives (chiffres moyens)	4	11	62	33	46	202	126	152
Cardiopathies hypertensives et sclé- reuses (chiffres moyens)	11	11	53	26	36	172	94	122
Sclérose coronaire simple (chiffres moyens)	7	10	38	25	30	118	78	95
Cardiopathies valvulaires	8	13	77	31	45	142	78	101

TABLEAU III.

MODIFICATIONS DU DÉBIT CARDIAQUE ET DE LA PRESSON ARTÉRIELLE PULMONAIRE
AU COURS DE L'EFFORT DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Remarques	Index cardiaque		Taux d'accroiss. déb. card. (L. p. 100 cm ³ O ₂ en excès)	Pression moy. art. pulm.	
	Repos (l./min./m ²)	Effort (l./min./m ²)		Repos (mm Hg)	Effort (mm Hg)
Six observations (Résultats moyens) . .	2.4	2.9	0.380	35	57

TABLEAU IV.

MODIFICATIONS DE LA MASSE SANGUINE AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.
(D'après Cournaud, Lequime et Regniers)

Remarques	Nombre de cas.	Total (cc/m ²)	Plasmatique (cc/m ²)	Globulaire (cc/m ²)	Hématocrite
Sujets normaux	—	2.750	1.600	1.150	45
Cardiopathies hypertensives (chiffres moyens) . .	4	3.580	1.935	1.645	46
Cardiopathies hypertensives et scléreuses (chiffres moyens) . .	11	3.400	1.855	1.545	45
Sclérose coronai- re simple (chiffres moyens) . .	7	4.400	2.375	2.025	46
Cardiopathies valvulaires (chiffres moyens) . .	8	4.130	2.480	1.650	40

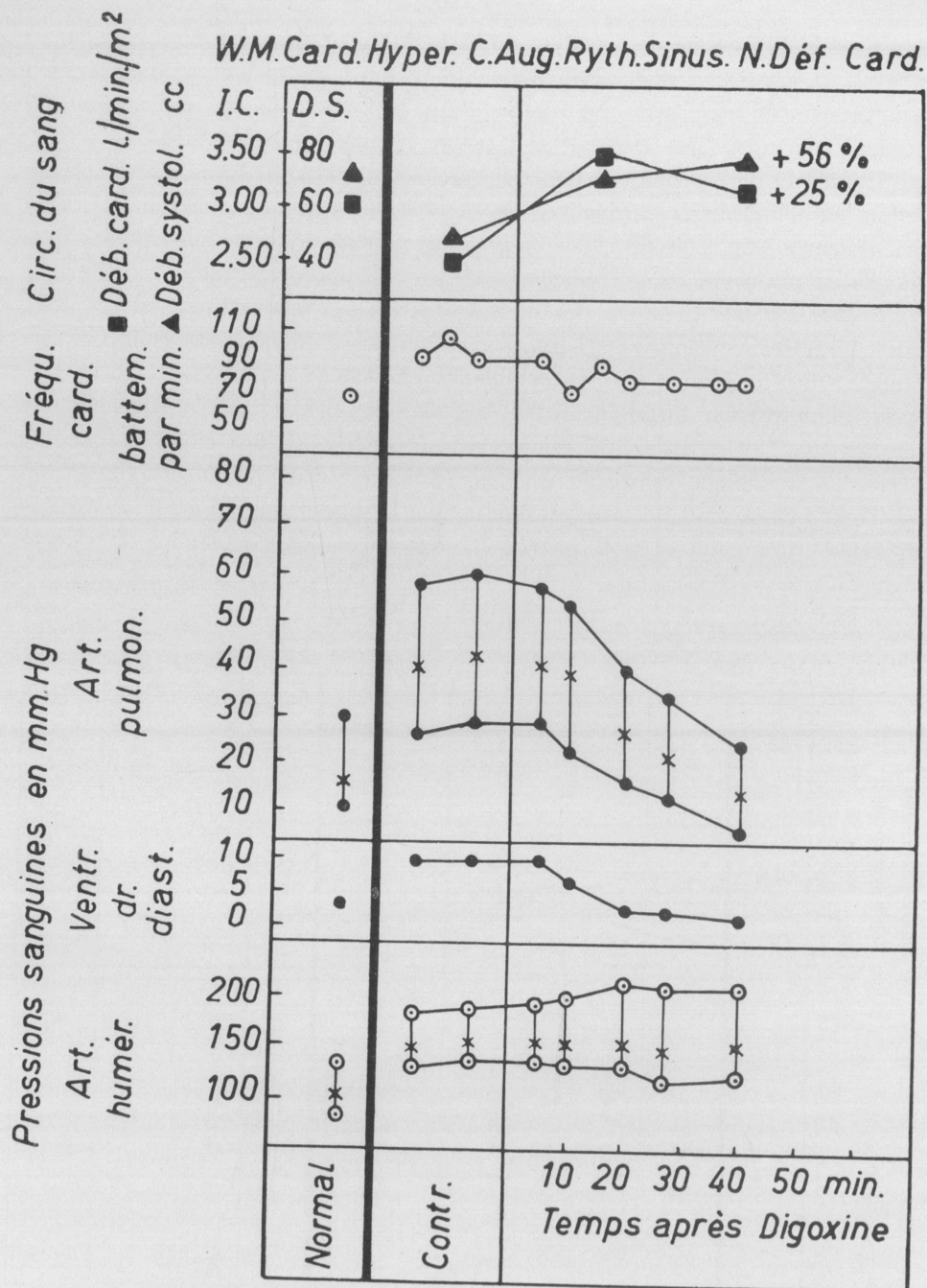


FIG. 1

Influence d'une injection intraveineuse de digoxine dans un cas de cardiopathie hypertensive en insuffisance cardiaque.

I.C.: Index cardiaque; D.S.: débit systolique; C. Aug.: coeur augmenté de volume; Déf. Card.: défaillance cardiaque.

réduction de la capacité de transport du sang du coeur dans les deux circulations en aval est associée à une augmentation du volume résiduel et à une élévation de la pression de remplissage des ventricules; celle-ci détermine un réajustement des pressions veineuses dans la grande et la petite circulation (tableau II).

L'étude de la dynamique circulatoire de ces malades au cours d'une épreuve d'effort est d'un intérêt particulier: on observe, en effet, que chez eux le taux d'accroissement du débit du coeur est nettement diminué; cette impossibilité dans laquelle se trouve le coeur d'adapter son débit de façon adéquate s'accompagne d'une élévation très marquée des pressions artérielles pulmonaires (tableau III). Enfin, l'insuffisance cardiaque globale se caractérise par une hypervolémie qui sera d'autant plus importante que la défaillance circulatoire est sévère (tableau IV). Après administration intraveineuse de digitale, on observe très rapidement une élévation significative du volume-minute en même temps qu'une chute marquée de la pression diastolique ventriculaire droite et des pressions artérielles pulmonaires (fig. 1). Des effets similaires peuvent être notés à la suite d'une soustraction sanguine importante (Cournand et Coll., 1952). La recompensation circulatoire est caracté-

*Débit cardiaque à l'effort, avant et après récompensation.
C.R. Sclérose coronaire. Insuffisance cardiaque.*

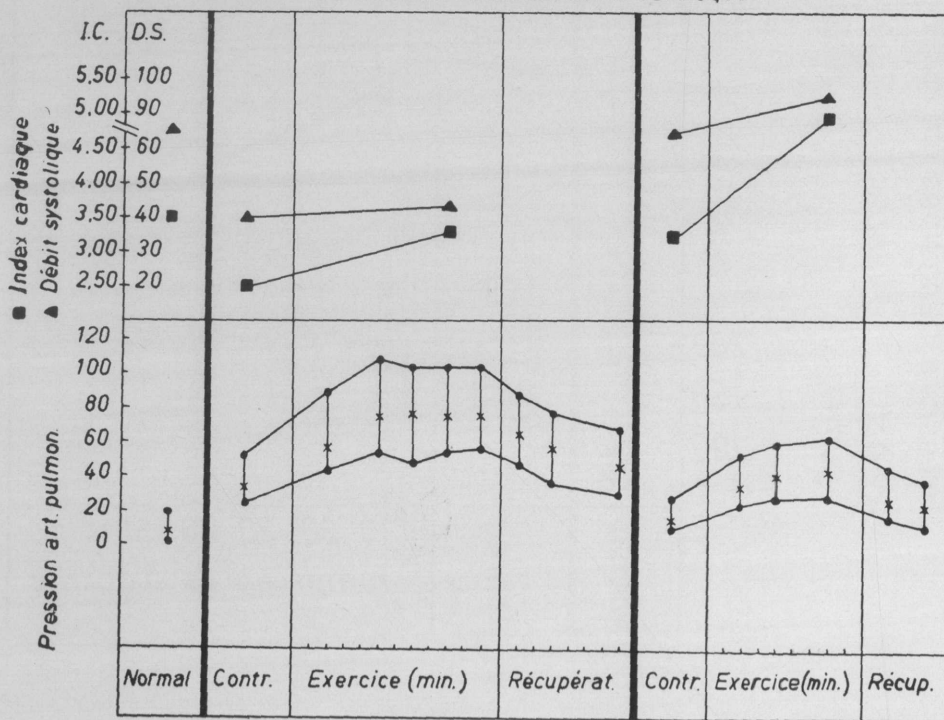


FIG. 2

Réponse à l'effort au cours de l'insuffisance cardiaque avant et après récompensation.

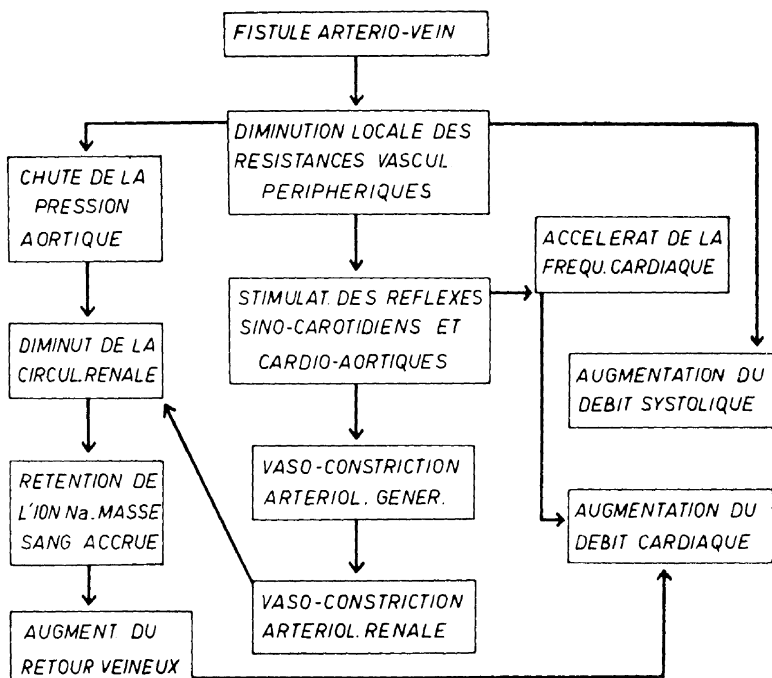


FIG. 3

Schéma de la circulation lors d'un anévrysme artério-veineux.

risée par un retour vers la normale de la réponse du débit cardiaque et de la pression pulmonaire à l'effort (fig. 2).

Les insuffisances cardiaques globales sont susceptibles de présenter des différences hémodynamiques significatives selon que le cœur reste en rythme sinusal ou est en fibrillation auriculaire; en règle habituelle, pour un même degré de défaillance cardiaque, les pressions artérielles pulmonaires sont moins élevées quand le cœur est en fibrillation auriculaire; les raisons d'un tel phénomène restent assez conjecturales; il semble que le volume sanguin pulmonaire soit moindre chez les malades en fibrillation auriculaire que chez ceux qui ont conservé un rythme régulier.

Certaines formes d'insuffisance cardiaque peuvent s'accompagner d'un débit du cœur élevé; on a dès lors parfois voulu les opposer aux types habituellement rencontrés et que nous venons de décrire. Nous les passerons brièvement en revue.

1) *Insuffisance cardiaque consécutive aux anévrysmes artério-veineux.* Lors d'un anévrysme artério-veineux, la pression artérielle tend à s'abaisser et le débit cardiaque augmente d'une façon souvent considérable, par suite de la diminution locale des résistances périphériques dont l'importance dépend des dimensions de la fistule (fig. 3); la chute de la pression artérielle entraîne une tachycardie réflexe par stimulation sino-carotidienne; de plus, on note chez ces patients un accroissement de la masse sanguine, surtout lorsqu'il s'agit de fistules artério-veineuses larges (Lequime et Coll., 1951; Jonnart et Coll., 1952). L'occlusion temporaire ou définitive de l'anévrysme produit une élévation de la pression artérielle, une diminution marquée du débit systolique et un ralentissement cardiaque (phénomène de Branham). L'accroissement du débit du cœur, par l'augmentation du travail cardiaque qui en est la conséquence, provoque après une période de temps variable selon les cas, de la défaillance cardiaque; à ce moment le débit du cœur diminue mais reste plus élevé qu'il ne l'est chez un sujet normal (tableau V); il est en réalité insuffisant pour les besoins en oxygène de l'organisme; au cours d'une épreuve d'effort, ces patients ont un comportement assez comparable à celui observé dans les formes classiques d'insuffisance cardiaque: on note une hausse importante des pressions artérielles pulmonaires et un taux d'accroissement trop faible du volume-minute.

2) *Insuffisance cardiaque de la maladie osseuse de Paget.* Une situation analogue à celle réalisée par l'anévrysme artérioveineux peut se rencontrer dans la maladie de Paget; dans cette condition clinique, la circulation périphérique est fortement accrue au niveau du périoste des os affectés par la maladie; il peut en résulter une augmentation du débit cardiaque au repos (Edholm et coll., 1945;

TABLEAU V.

MODIFICATIONS CIRCULATOIRES AU COURS DE L'ANÉVRYSME ARTÉRIO-VEINEUX.

Remarques	Pressions vasculaires et cardiaques				Index card. (l./min./ m ²)	Fréq. du pouls (min.)	Masse sang. (cc/m ²)
	Art. humér.		Vent. dr. Syst. diast. (mm Hg)	Or. dr. moy. (mm Hg)			
	Syst. diast. (mm Hg)	Moy. (mm Hg)					
Fistule ouverte .	116/57	75	51/11	4	4.05	83	3.300
Fistule fermée .	158/87	105	47/5	0	2.79	55	—

TABLEAU VI.
MALADIE DE PACET. ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Observations	O ₂ cons. (cc/min.)	Débit card. (litres/min.)	Index card. (l./min./m ²)	Press. art. pulm. (mm Hg)	Résist. pulm. totales (dynes cm. ⁻⁵ sec.)	Résist. vasc. périph. (dynes cm. ⁻⁵ sec.)	Taux d'accroiss. débit card. (L. p. 100 cc O ₂)
Deg., Jean:							
Repos . .	260	5.72	3.66	25/8MY12	168	1.840	—
Effort . .	490	10.90	6.46	28/10MY13	95	856	2.252
Dur., Zélie:							
Repos . .	213	5.18	3.27	35/10MY20	310	2.106	—
Effort . .	476	8.66	5.48	42/15MY25	201	1.258	1.320

Howarth, 1953); en règle habituelle, cependant, l'accroissement de la circulation locale est insuffisant pour modifier de façon significative la dynamique circulatoire générale des patients examinés à l'état basal; par contre, lors d'une épreuve d'effort on note chez eux, dans tous les cas (tableau VI), *une élévation excessive du débit cardiaque* (Lequime, 1954). L'augmentation du travail du cœur qui en est la conséquence paraît susceptible de jouer un rôle important dans le déterminisme de l'insuffisance cardiaque survenant tardivement chez les malades atteints d'ostéite déformante; lorsque la défaillance cardiaque s'installera, le débit du cœur pourra se maintenir dans des limites apparemment normales au repos, mais son adaptation à l'effort, d'exagérée qu'elle était, deviendra insuffisante.

3) *L'insuffisance cardiaque au cours des anémies graves.* Dans les anémies graves, l'élévation du volume-minute est proportionnelle à la diminution du taux d'hémoglobine du sang lorsque celui-ci tombe en dessous de 5 g % (tableau VII).

Il convient de remarquer qu'avant l'apparition de la défaillance circulatoire, les pressions intracardiaques et artérielles pulmonaires ainsi que la pression artérielle périphérique restent normales chez ces patients; il s'ensuit que les résistances vasculaires périphériques doivent être diminuées; ceci résulte essentiellement de la réduction du nombre des globules rouges. L'accroissement du volume-minute est immédiatement réversible sous l'influence d'une transfusion sanguine (Brannon et coll., 1945). Les constatations expérimentales faites chez l'animal sont superposables aux observations réalisées en physiopathologie humaine; au cours de l'anémie chronique provoquée par saignées répétées chez le chien, on note une élévation considérable du débit cardiaque due en ordre principal à la diminution de la viscosité sanguine, phénomène qui réduit énormément la résistance périphérique et raccourcit le temps circulatoire (tableau VIII) (Lequime et Denolin, 1945).

TABLEAU VII.

MODIFICATIONS CIRCULATOIRES AU COURS DE L'ANÉMIE.

Observations	O ₂ consommé (cc./min./ m ²)	Index cardiaque (l./min./m ²)	Pression auricul. dr. (mm H ₂ O)	Pression artér. moy. (mm Hg)
Normaux	128	3.3	31	85
Anémie avec taux d'Hb > 5 Gm %	133	3.6	36	90
Anémie avec taux d'Hb < 5 Gm %	144	5.7	43	79

TABLEAU VIII.
MODIFICATIONS CIRCULATOIRES AU COURS DE L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN.

Remarques	Glob. rouges (millions)	Capacité (cc O ₂ %)	Viscosité sang.	O ₂ consommé (cc/minute)	Différence A V en O ₂ (cc %)	Débit card. (l./min.)	Débit syst. (cc)	Utilisation O ₂ %	Temps circulatoire (sec.)	Pression art. (cm Hg)
Chien 1 :										
Avant anémie	5,800,000	20.72	5.4	88	4.91	1.79	14	24	22	12
Anémie .	1,900,000	8.52	2.4	102	3.59	3.26	17	42	13	10
Chien 2 :										
Avant anémie	6,800,000	23.96	6.3	112	4.47	2.77	16	19	17	13
Anémie .	2,200,000	5.30	2.6	121	1.61	7.51	37	30	10	10.5

Lorsque la défaillance cardiaque survient, la circulation présente des aspects particuliers: le débit du coeur reste élevé, quoique diminué par rapport à la période précédant la décompensation et les résistances vasculaires périphériques sont abaissées (tableau IX); l'adaptation du débit cardiaque à l'effort est, chez ces malades, inadéquate comme elle l'est dans les formes habituelles d'insuffisance cardiaque.

TABLEAU IX.

LA CIRCULATION DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AU COURS DE L'ANÉMIE.

Diagnostic	Débit cardiaque (l./min.)	Index cardiaque (l./min./m ²)	Press. v. dr. diast. (mm Hg)	Hématocrite %
Anémie grave	17.0	9.40	13	13
Anémie grave	6.1	4.30	16	16
Anémie grave	11.0	5.79	10	20

4) *L'insuffisance cardiaque du béri-béri.* Chez les patients atteints de béri-béri par carence absolue ou relative en vitamine B1, on note une vaso-dilatation périphérique due à l'action de métabolites acides (acides pyruvique et lactique); de plus, au niveau du myocarde, les coefficients d'extraction des lactates, pyruvates et de l'oxygène sont diminués d'une façon significative (Bing, 1955). Le débit du coeur est fortement accru par suite du retour prématuré de sang au coeur droit. La défaillance cardiaque, rapidement réversible à la suite de l'administration de thiamine, est due aux altérations du métabolisme myocardique et à l'exagération du volume-minute (tableau X); au cours de l'effort, on observe chez ces malades

TABLEAU X.

LA CIRCULATION DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AU COURS DU BÉRI-BÉRI.

Remarques	Débit cardiaque (l./min.)	Press. v. dr. diast. (mm Hg)	Pression art. pulm. (mm Hg)
Béri-Béri:			
Avant traitement	11.8	17	65/36
Béri-Béri:			
Après traitement (Thiamine) .	5.3	0	32/16

en insuffisance circulatoire, un accroissement des pressions pulmonaires avec augmentation insuffisante du débit cardiaque; après traitement, le débit du cœur et les pressions pulmonaires retournent à des valeurs physiologiques au repos et, lors de l'exercice, le volume-minute s'élève de façon normale, sans variations importantes des pressions artérielles pulmonaires (Campbell et coll., 1951).

5) *L'insuffisance cardiaque des thyroétoxicoses.* Dans l'hyperthyroïdie, le débit du cœur est considérable; pendant l'effort, son taux d'accroissement est anormalement élevé, tout au moins lors d'une hyperthyroïdie modérée (Bishop et coll., 1955); en cas d'hyperthyroïdie sévère, mais sans insuffisance cardiaque, ce taux se situe dans les limites normales (Lequime, 1956); chez les hyperthyroïdiens en défaillance cardiaque, le débit du cœur peut rester relativement élevé au repos mais ses variations lors de l'effort sont faibles (tableaux XI et XII).

TABLEAU XI.

LA CIRCULATION DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AU COURS DE L'HYPERTHYROIDIE.

Remarques	Débit cardiaque (l./min.)	Index cardiaque (l./min./m ²)	Press. v. dr. diast (mm Hg)	Press. moy. art. pulm. (mm Hg)
Observ. I. .	8.6	6.00	12	29
Observ. II. .	8.5	5.60	16	33

TABLEAU XII.

LA CIRCULATION DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AU COURS DE L'HYPERTHYROIDIE.

Remarques	Débit cardiaque (l./min.)	Index cardiaque (l./min./m ²)	Press. moy. art. pulm. (mm Hg)	Taux d'accr. L. p. 100 cc O ₂ en excès
Repos . . .	8.60	6.00	29	—
Effort . . .	9.90	6.90	53	0.415

6) *L'insuffisance cardiaque des pneumopathies avec anoxémie.* En pathologie humaine, il existe deux types de pneumopathies s'accompagnant d'anoxémie; ces deux formes de maladies du poumon peuvent exister à l'état pur; assez souvent elles sont susceptibles de se combiner: a) pneumopathies caractérisées par de l'hypoventilation alvéolaire; b) pneumopathies s'accompagnant de troubles de la diffusion des gaz au niveau de la membrane alvéolo-capillaire.

Les *pneumopathies avec hypoventilation alvéolaire* sont essentiellement réalisées par des états importants d'emphysème pulmonaire: la diminution de la pression partielle d'oxygène et l'augmentation de la pression partielle d'anhydride carbonique dans les alvéoles entraînent de l'anoxémie et de l'hypercapnie. L'anoxémie aura diverses conséquences; tout d'abord par des mécanismes qui ne sont pas encore entièrement élucidés (Denolin, 1955; Lequime, 1958), elle provoquera de l'hypertension artérielle pulmonaire; par ailleurs, par suite du stimulus anoxique, la masse sanguine globulaire augmentera considérablement; enfin les états anoxémiques s'accompagneront d'une augmentation du débit cardiaque (tableau XIII). Cette élévation du volume-minute a probablement des causes diverses: augmentation de la masse sanguine intrathoracique (Salonikidès, 1958), mais surtout action directe de l'anoxémie sur le myocarde (fig. 4). De telles modifications hémodynamiques, par

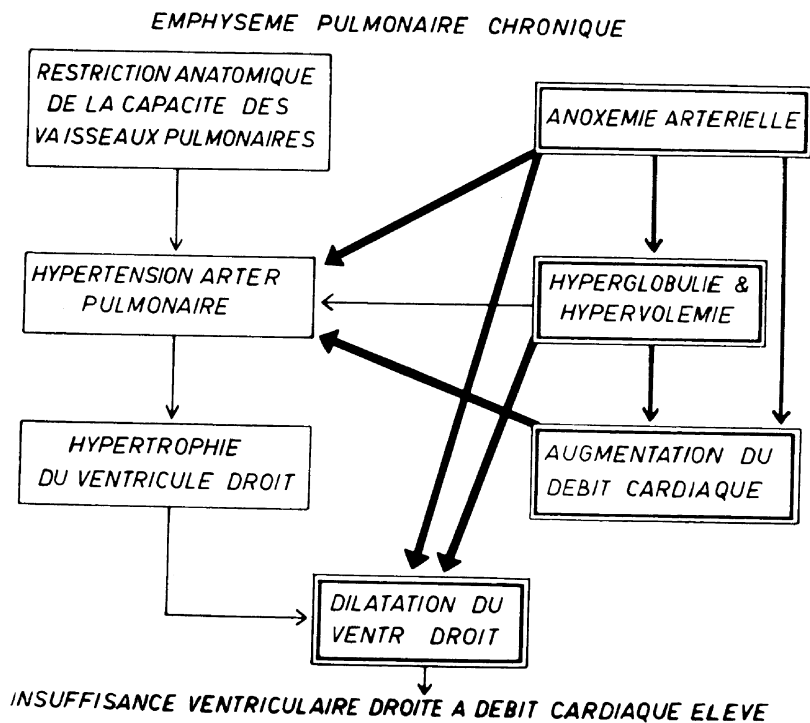


FIG. 4

Facteurs déterminants l'insuffisance cardiaque dans les pneumopathies avec anoxémie.

TABLEAU XIII.
MODIFICATIONS CIRCULATOIRES AU COURS DES PNEUMOPATHIES CHRONIQUES SANS INSUFFISANCE CARDIAQUE

Diagnostic	Nombre de cas.	Satur. O ₂ Sang. art.		Index card. au repos (l./min./m ²)	Pressions sanguines (mm Hg)			Masse sang. totale (cc/m ²)	Hématocrite %
		Repos %	Effort %		Syst./diast.	Moy.	Ventr. dr. diast.		
Malad. pulm. sans anoxémie	6	93	94	3.24	26/9	15	2	2.770	39
Emphys. pulm. avec anoxémie	6	86	54	5.57	40/13	25	2	3.240	49

TABLEAU XIV.
MODIFICATIONS CIRCULATOIRES AU COURS DE L'ÉMYPHÈME ET DE LA SCLÉROSE PULMONAIRE AVEC INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE.

Diagnostic	Nombre de cas.	Index card. (l./min./m ²)	Pressions sanguines (mm Hg)			Masse sanguine		Hématocrite %	Satur. O ₂ %	CO ₂ pr. part. (mm Hg)
			Art. pulm. Syst./diast.	Ventr. dr. diast.		Totale (cc/m ²)	Plasmat. (cc/m ²)			
Emphysème avec I.V.D. . .	4	4.65	71/36	13		5.180	1.790	65	58	69
Sclérose pulm. avec I.V.D. . .	6	2.39	87/36	12		4.064	1.750	56	86	45

l'accroissement du travail ventriculaire droit qu'elles provoquent, déterminent à plus ou moins longue échéance de l'hypertrophie du cœur droit avec surcharge ventriculaire droite à l'électrocardiogramme et finalement de l'insuffisance cardiaque droite. Ce type d'insuffisance cardiaque est assez particulier puisqu'il peut s'accompagner d'un débit du cœur pouvant rester supérieur à la normale (tableau XIV). Dans ce cas aussi, bien que paraissant élevé, le débit du cœur est en réalité insuffisant pour les besoins métaboliques du patient: il s'accroît lors de l'administration intraveineuse de digoxine comme il le fait dans les défaillances cardiaques banales (fig. 6).

Cournand et ses collaborateurs ont décrit, en 1951, un syndrome particulier qu'ils ont appelé *bloc alvéolo-capillaire*. Il s'agit de pneumopathies au cours desquelles on observe des troubles de la diffusion des gaz au niveau de la paroi alvéolaire (sarcoïde de Boeck, sclérodémie pulmonaire, asbestose, granulomes dus au béryllium, carcinomatose miliaire du poumon, tuberculose hémato-gène). Chez ces patients, les examens physiologiques montrent une tension alvéolaire en oxygène augmentée, un accroissement considérable du gradient alvéole-sang artériel en oxygène, une

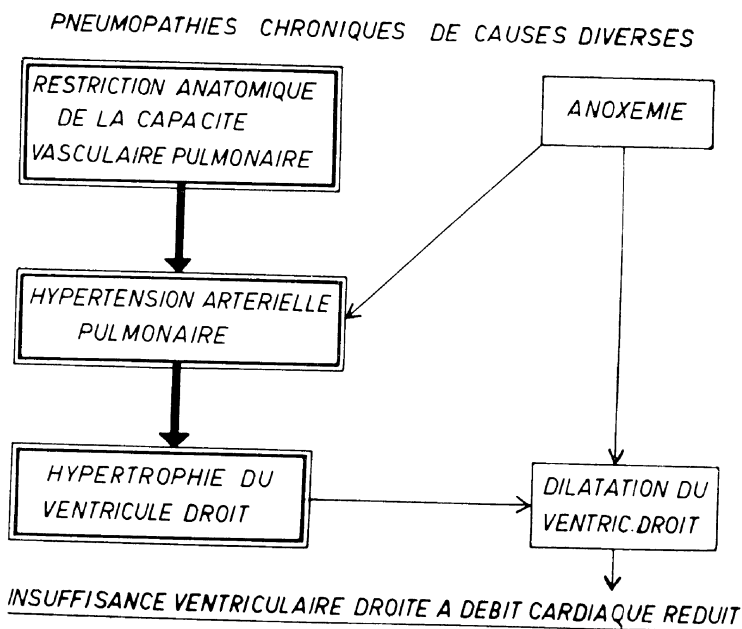


Fig. 5

Facteurs déterminants l'insuffisance cardiaque dans les pneumopathies avec réduction du lit vasculaire.

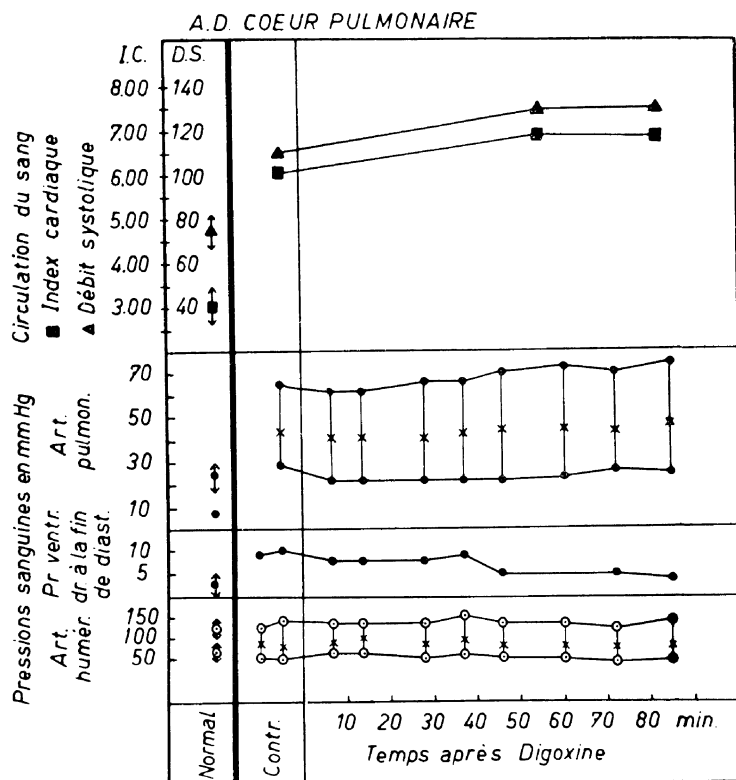


FIG. 6

Influence d'une injection intraveineuse de digoxine
au cours de l'insuffisance ventriculaire droite chez un emphysemateux.

désaturation oxygénée artérielle, une hypertension pulmonaire modérée ou importante selon les cas, un débit cardiaque habituellement accru. Ces patients évoluent de la même façon que les malades atteints d'emphysème et finissent par présenter de l'insuffisance cardiaque à débit relativement élevé, pour les mêmes raisons.

Dans les pneumopathies que nous venons de décrire (emphysème, bloc alvéolo-capillaire), les manifestations physiologiques observées sont dominées par l'anoxémie; les lésions vasculaires pulmonaires sont souvent peu importantes et ne jouent qu'un rôle accessoire. Il n'est pas sans intérêt d'opposer ces états cliniques à ceux dont le

caractère essentiel réside dans une *restriction du lit artériel pulmonaire*. Expérimentalement, on a pu démontrer que des réductions localisées du lit vasculaire pulmonaire ne produisent pas d'hypertension; c'est ainsi qu'après pneumonectomie, alors que le débit cardiaque est cependant doublé, la pression pulmonaire reste généralement normale ou sensiblement normale (Denolin, 1955). Pour que la pression artérielle pulmonaire s'élève, il est nécessaire que la vascularisation pulmonaire soit réduite d'une façon généralisée; c'est ce qui a été montré d'une façon très suggestive par Courtoy et Salonikidès (1956): lorsque l'on réalise une obstruction diffuse de la circulation pulmonaire par injections répétées de spores de lycopode dans le tronc commun de l'artère pulmonaire, on observe une hypertension précoce et importante due essentiellement au blocage mécanique des artérioles pulmonaires. En pathologie humaine, une restriction généralisée de la capacité vasculaire des poumons peut être rencontrée dans des maladies très diverses: embolies pulmonaires récurrentes, anémie drépanocytaire, schistosomiase, thromboses pulmonaires, artérites pulmonaires (lupus érythémateux, périartérite noueuse), hypertension pulmonaire primitive; cette dernière condition clinique qui peut exister à l'état isolé ou accompagner certaines cardiopathies congénitales paraît résulter de la persistance, après la naissance, d'une circulation pulmonaire du type fœtal. L'hypertension pulmonaire observée dans ces différentes maladies est variable: minime et évoluant lentement ou importante et rapidement progressive, elle subit des à-coups constants provoqués par toute augmentation du débit cardiaque sous l'influence d'efforts quotidiens ou d'infections. Elle entraîne une hypertrophie du cœur droit et à plus ou moins brève échéance de l'insuffisance cardiaque. Cette insuffisance cardiaque, contrairement à celle rencontrée dans les états où l'anoxémie joue le rôle principal, s'accompagne d'un débit du cœur diminué (tableau XIV, fig. 5). Son apparition est cependant souvent hâtée par une poussée d'anoxémie aiguë consécutive à une infection broncho-pulmonaire.

Conclusions et résumé.

Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique due aux causes les plus habituelles (cardiopathies valvulaires, coronaires, hypertensives) présentent généralement une diminution de leur débit du cœur au repos; cette réduction de la capacité de transport du sang du cœur dans les deux circulations en aval est associée à une augmentation du volume résiduel et à une élévation de la pression de remplissage des ventricules; celle-ci détermine un réajustement des pressions veineuses de retour dans la grande et la petite circulation. Au cours d'une épreuve d'effort, on note de plus chez de tels malades un taux d'accroissement du débit du cœur nettement inférieur aux chiffres recueillis chez des sujets normaux.

Quelque types d'insuffisance cardiaque peuvent cependant s'accompagner d'un débit du cœur élevé au repos. Lors d'un anévrysme artério-veineux, on observe une élévation considérable du débit cardiaque: celle-ci résulte d'un retour prématuré de sang au cœur droit. Cet accroissement du débit du cœur ainsi que la tachycardie

provoquée par la stimulation sino-carotidienne sont responsables de la défaillance cardiaque qui survient plus ou moins tardivement dans cet état; à ce moment, le débit du coeur peut rester apparemment élevé mais est en réalité insuffisant pour les besoins en oxygène des tissus; au cours d'une épreuve d'effort, ces patients ont un comportement assez comparable à celui observé dans la décompensation cardiaque à débit du coeur diminué: on note une hausse importante des pressions artérielles pulmonaires et un taux d'accroissement insuffisant du débit du coeur. Des constatations similaires peuvent être faites au cours de la maladie osseuse de Paget.

Lors d'états anémiques cliniques et expérimentaux, le débit cardiaque s'élève fortement dès que la taux d'hémoglobine tombe en dessous de 5 g %: il peut rester accru lors de l'apparition de l'insuffisance cardiaque tout en étant toutefois inférieur à ce qu'il était avant la période de décompensation.

Les conséquences hémodynamiques du béri-béri et de l'hyperthyroïdie sont envisagées; ici aussi le débit cardiaque est accru en raison de la diminution des résistances périphériques; lors de la défaillance cardiaque, il peut rester relativement élevé mais est incapable de s'adapter d'un façon satisfaisante à l'effort.

Dans les états caractérisés par de l'anoxémie due à de l'hypoventilation ou à des troubles de la diffusion des gaz au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, il existe de l'hypertension artérielle pulmonaire, un accroissement de la masse sanguine globulaire et une élévation du débit du coeur; cette dernière résulte essentiellement de l'action directe de l'anoxémie sur le myocarde. La défaillance cardiaque de ces malades s'accompagne d'un volume-minute apparemment élevé; en réalité ce débit cardiaque est insuffisant et est d'ailleurs susceptible de s'accroître très nettement lors de la recompensation circulatoire.

Cet examen des divers types d'insuffisance cardiaque à débit du coeur élevé montre qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre leur comportement hémodynamique et celui des formes classiques à débit diminué; ici aussi le caractère essentiel de la défaillance cardiaque réside dans l'incapacité dans laquelle se trouve le myocarde malade d'adapter son débit aux besoins métaboliques de l'organisme.

SUMMARY

Patients with chronic heart failure due to the most habitual causes (valvular, coronary and hypertensive cardiopathies) present generally a decrease of their cardiac output at rest; this reduction of the transport capacity of the heart's blood is associated with the raising of the residual volume and an elevation of the ventricular filling pressure; the former determines a readjustment of the venous return pressure in the systemic and in the pulmonary circulation. During an exercise test, we note that these patients have an increase of their cardiac output distinctly inferior to the figures observed with normal subjects.

Some heart failure types are however able to be accompanied by a raised cardiac output at rest. During an arterio-venous aneurism we observed a considerable cardiac output raise resulting from a premature return of blood to the right heart. This raise of cardiac output and the tachycardia provoked by the sinocarotidian stimulation are responsible for the heart failure which follows more or less tardily in this condition; at this moment the cardiac output is able to stay apparently raised but is in reality insufficient for tissue needs in oxygen: during an exercise test, the behaviour of these patients is comparable to that observed in low output failure: we note an important raise of pulmonary arterial pressures and an insufficient increase rate of the heart output. Similar constatations are able to be made in Paget's disease.

During clinical and experimental anemic conditions, the cardiac output is strongly raised as soon as the hemoglobin falls under 5 g%; it is able to stay raised during heart failure in spite of however inferior it was before the decompensation period.

The hemodynamical consequences of Beri-Beri and hyperthyroidism are examined; here also the heart output is raised because of the decrease of peripheral resistances; during heart failure, it is able to stay relatively high but it is unable of adapting itself to effort in a satisfactory manner.

In the conditions characterized by anoxemia due to hypoventilation or to gas diffusion troubles there exists pulmonary arterial hypertension, a raise of the red cell blood volume and a raise of the cardiac output, the latter resulting especially from direct action of anoxemia on the myocardium. The heart failure of these patients is accompanied by an apparently increased minute volume; in reality this cardiac output is insufficient and is moreover susceptible to distinctly increase during circulatory recompensation.

This examination of different types of heart failure with high cardiac output shows that there is not a fundamental difference between their hemodynamical conduct and those of the classical forms of low failure: in the two cases the essential character of heart failure resides in the fact that the myocardium is unable of adjusting to increased metabolic needs.

RIASSUNTO

I pazienti colpiti da insufficienza cardiaca cronica per affezioni valvolari, coronariche ed ipertensive, presentano abitualmente a riposo una caduta della portata cardiaca, con incremento del volume residuo ed elevazione della pressione di riempimento ventricolare.

Ne consegue un nuovo equilibrio delle pressioni venose di ritorno nella grande e nella piccola circolazione. Dopo sforzo si ha in questi malati un accrescimento della portata cardiaca, nettamente inferiore alla norma. Alcune forme di insufficienza cardiaca si associano invece ad un incremento del volume-minuto a riposo: nell'aneu-

risma arterovenoso, l'elevazione considerevole del volume-minuto dipende da un ritorno prematuro del sangue al cuore destro che, con la tachicardia provocata dalla stimolazione seno-carotidea, produce più o meno tardivamente una *défaillance* miocardica.

In questa fase la portata cardiaca pur essendo alta è insufficiente rispetto ai bisogni in ossigeno dei tessuti. La prova da sforzo produce un comportamento simile a quello osservato nei pazienti a scompenso cardiaco con volume-minuto ridotto. Un innalzamento evidente delle pressioni arteriose polmonari si accompagna all'insufficiente elevazione del volume-minuto.

Una condizione simile si verifica nella malattia di Paget.

Nelle situazioni anemiche cliniche e sperimentali la portata cardiaca si innalza quando il tasso di emoglobina cade sotto i 5 g%; è ancora accresciuta se interviene insufficienza miocardica, pur restando inferiore rispetto ai valori della fase di compenso.

Nell'ipertiroidismo e nel beri-beri il volume-minuto è aumentato per la diminuzione delle resistenze periferiche. Anche in questi casi, il volume-minuto in condizione di scompenso, anche se superiore alla norma, è inadatto alle esigenze emodinamiche.

Negli stati caratterizzati da anossiemia per ipoventilazione o per turbe di diffusione dei gas a livello della membrana alveolo-capillare, esiste una ipertensione arteriosa polmonare con pletora eritrocitaria e aumento della portata cardiaca; quest'ultima dipende da un aumento della massa sanguigna intratoracica e soprattutto dall'azione diretta dell'anossiemia sul miocardio.

Anche qui, nello stato di scompenso, esiste un volume-minuto apparentemente aumentato ma insufficiente rispetto ai bisogni, come è dimostrato dall'ulteriore aumento nel paziente che riacquista il compenso circolatorio.

L'esame di questi diversi tipi di insufficienza cardiaca con volume-minuto aumentato non mostra sostanziali differenze rispetto alle condizioni più comuni con volume-minuto ridotto; in tutti i casi il carattere centrale del déficit cardiaco risiede nell'incapacità miocardica di adattarsi ai bisogni metabolici dell'organismo.

REFERENCES

- AUSTRIAN R., MC CLEMENT J. H., RENZETTI A. D., DONALD K. W., RILEY R. L., COURNAND A.: Clinical and physiologic features of some types of pulmonary disease with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of alveolar-capillary block. *Amer. J. Med.*, **11**, 667, 1951.
- BING R. J.: The metabolism of the heart. *Acta cardiol.*, **10**, 1, 1955.
- BISHOP J. M., DONALD K. W., WADE O. L.: Circulatory dynamics at rest and on exercise in the hypercinctic states. *Clin. Sci.*, **14**, 319, 1955.
- BRANNON E. S., MERRIL A. J., WARREN J. V., STEAD E. A.: The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *J. Clin. Invest.*, **24**, 332, 1945.

CAMPBELL J. A., SELVERSTONE L. A., DONOVAN D. L.: *Studies on the right output in cardiac failure of occidental beri-beri* - in COURNAND A., LEQUIME J., REGNIERS P.: *L'insuffisance cardiaque chronique*. Masson, Paris, 1952.

COURNAND A., LEQUIME J., REGNIERS P.: *L'insuffisance cardiaque chronique*. Masson, Paris, 1952.

COURTOY P., SALONIKIDES N.: *Hypertension pulmonaire aigüe expérimentale*. Acta cardiol., 11, 52, 1956.

DENOLIN H.: *Le cœur pulmonaire chronique en médecine interne*. Verhand. dtsch. Ges. Kreislforsch., 21, 217, 1955.

EDHOLM O. G., HOWARTH S., MC MICHAEL J.: *Heart failure and bone blood flow in osteitis deformans*. Clin. Sci., 5, 243, 1945.

HOWARTH S.: *Cardiac output in osteitis deformans*. Clin. Sci., 12, 271, 1953.

JONNART L., LEQUIME J., DENOLIN H.: *Recherches expérimentales sur les anévrysmes artérioveineux périphériques chroniques*. Acta cardiol., 7, 76, 1952.

LEQUIME J.: *Recherches sur la dynamique circulatoire au cours de la maladie osseuse de Paget*. Bull. Acad. roy. Méd. Belg., 19, 461, 1954.

LEQUIME J.: *Le cœur dans les maladies du poumon*. Année Cardiologique Internationale, 6, 1957.

LEQUIME J., DENOLIN H.: *Modifications circulatoires au cours de l'anémie expérimentale*. Rev. Belge Sci. Méd., 16, 443, 1945.

LEQUIME J., DENOLIN H., JONNART L.: *Les anévrysmes artérioveineux périphériques*. Acta cardiol., 6, 11, 1951.

LEQUIME J.: *La physiopathologie de la circulation pulmonaire*. Sem. Hôp. Paris, 17-18, 1287, 1958.

SALONIKIDES N.: *Variations physiologiques et pathologiques du débit cardiaque et du volume sanguin central, mesuré par la méthode de Stewart-Hamilton (T. 1824), chez l'homme et l'animal d'expérimentation*. Acta Medica Belgica, Bruxelles, 1958.

J. Gibert-Queralto *
I. Balaguer-Vintro
A. Gregorich-Servat
M. Torner-Soler
J. M. Morato-Portell
A. Casellas-Bernat
E. Trilla-Sanchez

QUELQUES REMARQUES
SUR LA CLINIQUE
DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE
DANS LA SENESCENCE

Au cours de ces dernières années des travaux nombreux et excellents ont réuni les aspects les plus saillants de la clinique de l'infarctus du myocarde aussi bien pour son étude isolée que dans le cadre d'une étude plus large comprenant toute la pathologie clinique des coronaropathies. L'existence de certains facteurs aussi bien que le rôle de ceux-ci dans la contribution à la présentation ou à la fréquence de la thrombose coronarienne ont fait l'objet d'amples débats. Les formes atypiques de l'infarctus du myocarde ont été traitées dans plusieurs publications étant donné les innombrables problèmes de diagnostic qu'elles soulèvent.

On doit étudier la fréquence de la présentation de la thrombose coronarienne par rapport à l'âge en partant de deux points de vue différents. D'une part par rapport aux modalités cliniques que présente la thrombose coronarienne en accord avec l'âge du sujet; d'autre part, par rapport à la fréquence, dans un pays donné, de la maladie coronarienne. Dans les cas d'infarctus du myocarde survenant après 60 ans, on tiendra compte de l'influence du vieillissement de l'arbre vasculaire, de la différence anatomique des artères coronariennes, d'une plus grande affection artérielle pariétale, d'un degré plus faible de stress physique, d'une plus grande atteinte du myocarde, etc.... Mais à côté de ces facteurs, il est indubitable que la pathologie coronarienne sera très différente même à 60 ans passés, dans les pays où l'infarctus à 40 ans est une exception, de celle des pays où l'on enregistre un pourcentage élevé d'infarctus apparaissant à un âge précoce; ceci indique une pathologie coronarienne beaucoup plus étendue et évoluée.

Dans un de nos précédents travaux (Gibert-Queralto et Balaguer-Vintro) nous nous étions fixés le but d'exposer l'état de la pathologie coronarienne dans nos milieux. Comme conclusion aux données que nous avons fournies, nous signalions que dans notre pays la pathologie coronarienne avait encore des débuts tardifs. Le

* Ecole de Cardioangiologie de l'Université de Barcelone (Pr. J. GIBERT QUERALTO).

Manuscrit reçu le 12 juin 1959.

présent travail groupe l'étude des données générales et des données cliniques de 100 cas d'infarctus du myocarde survenu à 60 ans passés. Bien que les statistiques ne soient pas très vastes, nous croyons que la comparaison des données cliniques et des données générales peut contribuer non seulement à mettre l'accent sur certains aspects de la clinique de la thrombose coronarienne mais aussi à augmenter les connaissances sur la pathologie géographique de cette affection en Espagne.

Matériel et méthode.

Nous avons sélectionné 100 cas parmi les 138 observations d'infarctus du myocarde survenu à 60 ans passés. Ces observations s'échelonnent sur une période de 5 ans; elles ont été effectuées à la consultation externe de l'Ecole de Cardio-angiologie de l'Université de Barcelone et aussi parmi la clientèle privée des auteurs de cette publication. Tous les dossiers ont été revus afin de rassembler les données suivantes: A) Données générales: âge d'apparition de l'infarctus, sexe, profession, type constitutionnel et antécédents héréditaires cardiovasculaires dégénératifs. B) Données cliniques: comment il débute, son activité dès qu'il apparaît, antécédents de maladie coronarienne, principaux symptômes (douleurs, collapsus), autres symptômes, insuffisance cardiaque précédente, actuelle ou postérieure, avec étude de son évolution, affections vasculaires associées, dimension cardiaque radiologique, degré d'athérome aortique, affection vasculaire dégénérative localisée ailleurs, pronostic immédiat et tardif. C) Données électrocardiographiques, localisation topographique de l'infarctus, AQRS, hypertrophie auriculaire ou ventriculaire gauche et troubles de la conduction.

Ce sont les commentaires des résultats observés qui constituent la base du présent exposé.

Résultats et discussion.

Données générales

Age et sexe: (Tableau I.). La moitié des cas étudiés correspondait à l'intervalle 60-64 ans et les quatre cinquièmes à la dizaine entre 60 et 69 ans. Dans une précédente publication, nous avons observé (Gibert-Queralto et Balaguer-Vin-

TABLEAU I.
AGE DE L'APPARITION DE L'INFARCTUS ET SEXE.

Age	Total	Hommes	Femmes
	100	81	19
60-64	51	44	7
65-69	30	23	7
70-85	19	14	5

tro) que dans nos milieux, les périodes de 10 ans entre 50-59 et 60-69 sont celles pour lesquelles toutes les formes cliniques de la maladie coronarienne sont les plus fréquentes. Entre 70 et 85 ans, nous n'avons recueilli que 19 observations. Parmi 116 observations au-dessus de 60 ans, Dagnini (1955), en trouve 55 appartenant à la première période quinquennale, 38 à la deuxième et 23 entre 70 et 80 ans, résultats analoges à ceux que nous avons obtenus nous-mêmes.

Nous croyons qu'à côté de la diminution du nombre de personnes ayant atteint cet âge à la suite des décès, on doit signaler d'autres facteurs (réduction de l'activité physique et émotive, repos absolu pour le traitement d'autres affections, etc....) et même peut-être une diminution dans l'incidence des tableaux clinico-électrocardiographiques d'insuffisance coronarienne lorsque la maladie coronarienne se présente sous d'autres formes cliniques plus sournoises. Froment et coll. (1955) ont signalé que cette diminution de la fréquence de la maladie coronarienne après 70 ans revenait dans toutes les statistiques.

Il est fort probable qu'une étude de la pathologie coronarienne consacrée à ses différents aspects de présentation au dessus de 70 ans devrait comprendre en plus des formes algues dans ses différents types, beaucoup de cas d'insuffisance cardiaque chronique chez lesquels l'image électrocardiographique évoque en tout cas des signes d'ischémie sous-endocardique ou simplement une hypertrophie ventriculaire gauche ou biventriculaire (Adams, 1953). Nous ne devons pas oublier non plus ces formes d'insuffisance cardiaque, moins fréquentes, rebelles à la thérapeutique, avec intolérance digitalique ou mauvaise réponse à ce traitement, et accompagnées de troubles du rythme fréquents et variés.

Une première particularité de la pathologie coronaire chez le vieillard peut être constituée par le fait que l'infarctus du myocarde est chez lui moins fréquent. C'est cet aspect de la maladie qui va constituer le sujet de la présente communication.

Chez les individus jeunes et chez ceux qui sont à l'âge moyen de la vie, la prédominance masculine en pathologie coronarienne, diminue graduellement à mesure que l'âge augmente. La moyenne de 19% de femmes, très voisine de celle de 21% atteinte avec une somme plus considérable de cas, antérieurement exposés (Gibert-Queraltó et Balaguer-Vintro), donne pour valable ce pourcentage pour les coronaropathies survenues après 60 ans, ce qui contraste avec les pourcentages bien inférieurs chez les femmes, dans la décade antérieure.

En considérant l'ensemble des malades coronariens que nous avons étudiés (Gibert-Queraltó et Balaguer-Vintro) on constate que le pourcentage de femmes par rapport au total est de 15%, tandis que ce pourcentage se trouve porté à 19% pour les cas d'infarctus du myocarde au dessus de 60 ans. Dagnini (1955) trouve pour l'infarctus du myocarde chez les moins de 60 ans un pourcentage de 10% qui, lorsque l'âge dépasse 60 ans s'élève aussi à 19%. Wright et coll. (1959) ont trouvé chez les Américains pour la décade 50-59 une proportion de 15,4% de femmes, laquelle s'élève pour la décade suivante à 32,5%, tandis qu'entre 70-79

ans elle atteint 36,6%. Dans nos propres statistiques cette diminution frappante de la différence entre les pourcentages suivant l'âge et par rapport au sexe n'apparaît pas d'une façon aussi nette. Dans une étude statistique comprenant 147 cas d'infarctus du myocarde chez les femmes, James et coll. (1956) ont trouvé que celui-ci s'était manifesté après 60 ans avec un pourcentage de 58%, et ont signalé que le diabète et l'hypertension séparément ou simultanément, se rencontraient chez les femmes atteintes d'infarctus du myocarde dans 69,9% des cas. Tout aussi bien dans nos propres statistiques on a retrouvé ces deux facteurs dans une proportion très élevée chez les femmes qui était de 73% dans les cas de simultanéité d'hypertension et de diabète et de 26% pour ce dernier. Master (1953) a indiqué aussi le rôle qu'on peut attribuer à l'hypertension dans l'apparition de la maladie coronarienne chez le sexe féminin.

Influence de la profession chez les hommes: Un des aspects les plus en vue quand on considère l'étendue de l'artériosclérose coronarienne est celui de son rapport avec le mode de vie, le milieu ambiant, l'alimentation, etc... A défaut de données statistiques plus exactes et en accord avec les normes habituelles, nous avons divisé notre groupe suivant les activités professionnelles et nous nous sommes bornés au sexe masculin, son étude sous cet aspect étant plus facile. Dans le tableau II on peut comparer les résultats obtenus dans ce rapport, avec des données antérieures (Gibert-Queralto et Balaguer-Vintro) qui ont trait à un groupe de coronariens de tout âge. Comme on peut s'en rendre compte, de ces données on ne saurait déduire que la fréquence des cas coronariens par rapport à l'âge varie sensiblement dans les différents groupements de population. Il est difficile d'établir d'une façon exacte où réside le facteur différentiel. On peut même songer comme l'ont suggéré Froment et coll. (1955) au rôle exercé par le tempérament lors du choix d'une profession déterminée. Quoi qu'il en soit on doit mettre en relief que dans des pays à grands écarts sociaux les groupements professionnels qui ont servi à notre étude mènent des genres de vie bien différents.

TABLEAU II.
PROFESSIONS DES HOMMES.

	Données totales (20-85 ans ⁽¹⁾)	60-85 ans	
		A ⁽¹⁾	B ⁽²⁾
A) Entrepreneurs, commerçants, professions libérales	129	67	45
B) Techniciens et fonctionnaires	39	20	13
C) Artisans et ouvriers spécialisés	79	30	11
D) Ouvriers industriels (manœuvres)	13	5	2
E) Ouvriers agricoles	16	12	7

⁽¹⁾ Données publiées antérieurement. Se rapportent au total des coronaropathies.

⁽²⁾ Données correspondant au travail actuel.

Antécédents héréditaires: L'hérédité rattachée sûrement à un biotype déterminé joue un rôle important dans les statistiques des jeunes coronariens, tel que Gertler et White (1954) l'ont démontré. Le tableau III montre que dans notre groupe d'infarctus du myocarde survenus après 60 ans, le rôle de l'hérédité continue à se manifester avec une intensité non négligeable. D'après les données fournies par les malades, dans 66% des cas étudiés on constatait qu'il y avait des antécédents soit de coronaropathies dégénératives soit d'accidents vasculaires dégénératifs aigus chez l'un des progéniteurs ou le frère, tandis que, dans un peu plus de la moitié des cas, il s'agissait à la fois du père et de la mère ou bien d'un des progéniteurs et d'un frère. Le pourcentage d'antécédents héréditaires semble décroître lorsqu'il s'agit des âges au dessus de 70 ans; cependant ces données ne sont pas concluantes au point de vue statistique.

TABLEAU III.
ANTECÉDENTS HÉRÉDITAIRES D'AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES DÉGÉNÉRATIVES.

	Total	60-64	65-69	70-85
Avec antécédents . . .	49	27	14	8
Sans antécédents . . .	25	12	7	6
Antécédents douteux . .	4	2	1	1
Ignorés	22	10	8	4

Biotype: Dans le tableau IV on a mis en rapport le biotype prédominant chez notre groupe de coronariens de tout âge (Gibert-Queraltó et Balaguer-Vintro) avec les données fournies par la présente étude. Comme nous l'avons signalé précédemment (Gibert-Queraltó et coll., 1955), la prédominance des types mésomorphe et endomorphe-mésomorphe, qui est très apparente chez les coronariens précoces, s'affaiblit considérablement avec l'âge.

TABLEAU IV.
RAPPORT ENTRE LE BIOTYPE ET L'ÂGE.

<i>Biotype dominant:</i>	Données antér. (20-85 ans ¹)	Total	60-64	65-69	70-85
Endomorphe . .	39	18	12	4	2
Endomorphe- mésomorphe . .	88	25	14	9	2
Mésomorphe . .	8	3	1	2	0
Ectomorphe- mésomorphe . .	21	19	12	2	5
Ectomorphe . .	28	13	4	4	5

(¹) Données publiées antérieurement.

L'ensemble des données apportées dans les trois derniers alinéas peut difficilement faire pour le moment l'objet d'une conclusion arrêtée. Bien que nos données puissent présenter un certain degré d'utilité, on pourrait difficilement tirer des conclusions d'une statistique limitée pour un problème aussi complexe et qui présente de nombreuses inconnues difficiles à démêler.

Données cliniques

Etant donné l'abondance des publications consacrées ces dernières années à la clinique des coronaropathies et compte tenu de l'exigüité relative de nos statistiques nous avons décidé de nous occuper uniquement d'une façon quelque peu étendue de certains aspects partiels des modalités cliniques des coronaropathies d'apparition tardive.

Antécédents coronariens: (Tableau V). Nous nous occuperons d'abord des antécédents coronariens que présentaient nos cas d'infarctus du myocarde. Dans 46% des cas le premier accident survenu au malade a été le tableau infarctogène; il faut ajouter à ce pourcentage 10 cas ne présentant pas de tableau clinique d'infarctus et qui ont été décelés grâce à l'électrocardiogramme. Nous reviendrons sur ces 10 cas lorsque nous décrirons les formes cliniques. Dans 44 autres cas l'accident a été précédé par d'autres manifestations d'insuffisance coronarienne; dans 18 de ceux-ci, ces manifestations ont pu être cataloguées dans l'angor d'effort, en général de longue évolution. Dans 9 autres cas, on a enregistré des malaises douloureux à localisation rétrosternale, tout en étant cependant à caractère atypique quant aux caractéristiques de la douleur. Enfin dans 17 cas on a constaté la présence d'un syndrome prémonitoire, soit qu'il se soit manifesté par des crises angineuses de repos chez un patient sans antécédents coronariens, soit qu'il ait apparu par l'aggravation d'un angor d'effort, en accord avec les descriptions de Maurice et coll. (1956) et de Froment et coll. (1955). Quelques uns des cas à syndrome prémonitoire du présent travail ont déjà été publiés antérieurement in extenso par Torner-Soler et Coll.

TABLEAU V.
ANTÉCÉDENTS CORONARIENS.

	Total	60-64	65-69	70-85
I.M. asymptomatique	10	6	3	1
Sans antécédents préalables	46	20	14	12
Avec antécédents d'insuffisance coronarienne	44	25	13	6
S. prémonitoire	17	12	4	1
Angor simple d'effort	18	8	6	4
Douleur précordiale atypique	9	5	3	1

(1958). Il faut bien souligner que les syndromes prémonitoires se sont manifestés plus fréquemment entre 60 et 64 ans que passé cet âge, tandis que le pourcentage d'antécédents d'angor simple après un effort augmente légèrement avec l'âge.

Genre d'activité au moment de l'attaque: Dans 52 % des cas qui ont pu être vérifiés (tableau VI) l'attaque s'est déclenchée pendant le repos, le sujet se trouvant généralement au lit, tandis que dans 23 % des cas il était en train d'exercer une activité n'exigeant pas d'effort ou en tout cas un effort très faible. L'exercice physique modéré ou excessif joue dans nos résultats un rôle moins important que celui qui découle des statistiques de coronariens moins âgés. C'est ainsi que Yater et coll. (1951) trouvent chez les moins de 50 ans un pourcentage plus élevé de cas dans lesquels l'accident se produisit pendant un effort moyen ou intense.

TABLEAU VI.
ACTIVITÉ AU MOMENT OÙ COMMENCE LA PHASE AIGÛE.

	Total	60-64	65-69	70-85
Repos	38	16	16	6
Léger effort	17	10	3	4
Moyen effort	16	10	2	4
Sérieux effort	2	1	1	0

Forme clinique: Ce qui a frappé d'abord l'attention dans la clinique de l'infarctus du myocarde chez le vieillard c'est la fréquence des formes atypiques (Tableau VII) dans lesquelles fait défaut la douleur rétrosternale avec ou sans ses irradiations, accompagnée d'une chute de tension plus ou moins intense et même sans signes cliniques de collapsus. Ce tableau typique n'a été observé que dans 70 % des cas. Il est à noter que les formes que Froment et coll. (1955) signalent comme

TABLEAU VII.
FORMES CLINIQUES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

	Total	60-64	65-69	70-85
Forme typique	70	35	21	14
Forme accompagnée d'insuffisance cardiaque	9	5	3	1
Forme syncopale ou lipotymique	7	3	2	2
Forme accompagnée de douleur atypique	4	2	1	1
Forme asymptomatique	10	6	3	1

hyperalgiques ont été très peu fréquentes. Il faut aussi signaler que, dans une proportion très élevée des cas à scène typique l'attaque douloureuse a été de courte durée. Bishop et Aronson (1953) ont insisté sur la diminution de l'intensité et de la durée de la douleur en rapport avec l'avancement de l'âge. Vis-à-vis de ces données il y a lieu de mettre en relief que les signes cliniques de collapsus périphérique (Tableau VIII) ont été observés dans une proportion de 43% et que dans 16% le collapsus fut intense. Ces chiffres sont plus élevés que ceux apportés par Froment et coll. (1955) qui sont de 28 et 6% respectivement et aussi que ceux de Wright (1954) avec 26%.

TABLEAU VIII.
COLLAPSUS DANS LA PHASE AIGÜE.

	Total	60-64	65-69	70-85
Sans collapsus	57	26	20	11
Avec collapsus	43	25	10	8
— modéré	27	14	7	6
— intense	16	11	3	2

Tandis que la réduction de l'intensité et de la durée de la douleur peut être attribuée à l'augmentation de la circulation collatérale par le progrès silencieux de l'affection artérioscléreuse, le plus grand pourcentage de cas avec collapsus nous mène à établir son rapport avec la détérioration du myocarde avec l'âge (Gregorich, 1953). On pourrait même établir un rapport entre ce plus grand pourcentage de collapsus et la fréquence très élevée d'insuffisance cardiaque (Tableau IX) pendant les premières semaines qui font suite à l'infarctus, cette insuffisance ayant atteint 42% des cas. Mis à part les cas où la scène infarctogène est dominée par une claudication paroxystique aigüe du ventricule gauche et sur lesquels nous reviendrons plus tard, les premières semaines aussitôt après l'infarctus on a relevé des signes d'insuffisance congestive du cœur droit. Cette insuffisance cardiaque tantôt a évolué progressivement vers sa disparition à mesure qu'ont été rétablies les conditions hémodynamiques du myocarde ou bien elle est restée soit irréductible soit évoluant par poussées constituant ainsi le problème clinique central du malade.

TABLEAU IX.
INSUFFISANCE CARDIAQUE APRÈS L'INFARCTUS.

	Total	60-64	65-69	70-85
Avec insuffisance cardiaque . .	42	24	11	7
Sans insuffisance cardiaque . .	58	27	19	11

Suivant la symptomatologie prédominante on peut dans les formes atypiques former des groupements homogènes. Dagnini (1955) insista sur les formes à insuffisance cardiaque et sur celles syncopales. Les formes atypiques n'atteignent que 18 % des cas au dessus de 60 ans et il les trouve plus fréquentes en dessous de cet âge. De son côté Schnebli (1955) signale 30% de formes sans douleur, 20% de celles-ci ne présentant pas d'antécédents à épisode clinique évocateur du tableau infarctogène. Plusieurs auteurs parmi lesquels Roger (1955) ont signalé l'existence d'un infarctus silencieux du myocarde lorsqu'il est simultanément avec un accident vasculaire aigu du cerveau.

Celles rencontrées dans notre travail s'établissent comme suit:

1. — Forme à insuffisance cardiaque paroxystique: nous avons observé 9 cas présentant cette forme clinique qui se sont manifestés par un tableau d'insuffisance cardiaque, d'emblée, à type paroxystique. Dans la totalité de ces 9 cas, au tableau de l'œdème pulmonaire aigu qui domine la scène clinique vient s'ajouter une forme de douleur ou oppression précordiale plus ou moins typique, tandis que dans 3 de ces cas il s'est présenté un degré modéré de collapsus. Tous les facteurs associés qui ont été établis comme étant en rapport avec les coronaropathies ont été fréquents dans ce groupe. Dans 4 autres d'entre eux il y avait des antécédents de diabète, dans 3 autres il y avait de l'hypertension diastolique au dessus de 110 mm tandis que dans 3 autres existaient des oblitérations de la circulation des membres inférieurs. De même l'électrocardiogramme montrait une image de bloc total de branche gauche dans 3 cas. Souvent l'insuffisance cardiaque s'installe de façon définitive ou évolue par poussées à partir de l'accès infarctogène, ce qui est en contraste avec la récupération totale de l'insuffisance cardiaque qui se produit souvent chez les malades moins âgés présentant cette forme d'infarctus du myocarde.

2. — Forme syncopale ou lipothymique: Nous avons observé 7 cas dans lesquels la scène clinique évocatrice de l'infarctus était une crise syncopale, une lipothymie d'effort ou un collapsus de courte durée. Dans aucun de ces cas il n'existait de douleur, bien que dans 3 d'entre eux et faisant suite au tableau décrit il se présentait un angor d'effort. A l'intérieur de ce groupement il faut placer le cas d'âge le plus avancé (82 ans) dont la seule symptomatologie consistait en une lipothymie d'effort suivie d'abondantes sueurs et qui dans un tracé postérieurement établi montra un infarctus antéroseptal.

Deux de ces cas à syncopes correspondaient à des syndromes de Stokes-Adams dus probablement à l'installation du bloc auriculo-ventriculaire au moment de l'infarctus. Ils étaient semblables à ceux décrits par Papp (1952).

3. — Forme à douleur qui n'évoquait pas l'infarctus; nous avons hésité avant de créer cette catégorie que nous avons affectée à quelques-uns des cas rencontrés. Ceux-ci se caractérisent par la présence d'une scène douloureuse précordiale de courte durée dont ni la localisation ni les caractères ne suggéraient l'infarctus du myocarde, cet infarctus ayant été une révélation inattendue de l'électrocardiogramme.

Ce n'est que par l'analyse du tracé qu'on a pu établir un rapport sûr entre le tableau clinique et l'accident coronarien. Parmi les 4 cas classifiés sous ce groupe, il y en avait deux qui souffraient d'un broncho-emphysème pulmonaire chronique. Un autre présentait une précordialgie avec sueurs. L'E.C.G. montrait un infarctus antéro-septal. Il présenta plus tard un BBG simultané avec un BAV complet. Le dernier présentait des précordialgies accompagnées d'une légère sudation.

4. — Forme asymptomatique: Dans 10 cas il était impossible d'établir le tableau clinique qui accompagnait la thrombose coronarienne. On a longuement insisté sur ces formes asymptomatiques. Parmi ces formes il faut faire une distinction entre les cas ayant présenté un tableau d'angor d'effort et les cas sans symptomatologie douloureuse. Dans le premier groupe nous avons quatre cas parmi ceux observés. Il s'agissait de malades avec crises de douleur à l'effort, à évolution plus ou moins longue, mais sans que l'on puisse trouver dans leurs antécédents une aggravation, une crise de repos, ou quelques uns des symptômes (oedème aigu du poumon, lipothymie, douleur atypique persistante, crise de Stokes-Adams) caractéristiques des formes préalablement étudiées. Il ne nous échappe pas la possibilité qu'un interrogatoire plus serré eût pu nous conduire à la découverte de quelque variation dans le type de la douleur. Il s'agit toujours de sujets entre 60-64 ans avec cependant quelques particularités cliniques qu'il faut marquer. Parmi eux il y en avait deux à hypertension sérieuse avec tension diastolique de 120 mm et accusant de l'insuffisance cardiaque, et la radiologie montrait une dilatation cardiaque avec un haut degré d'athérome aortique. C'est un cas de BBG. Un autre présentait une oblitération des membres inférieurs en même temps qu'une insuffisance cardiaque. Quant au dernier il s'agissait d'un malade avec des répercussions vasculaires peu importantes et dont le tableau clinique faisait contraste avec les trois précédents.

Les 6 cas qui restent sont les seuls sans douleur ni collapsus. Ces 6% se rapprochent très étroitement des 5,8% de formes sans douleurs que Froment et coll. (1955) ont pu établir sur 1.000 cas minutieusement révisés. Ces Auteurs remarquant que les formes sans douleur deviennent plus nombreuses avec l'âge. Suivant Yater et coll. (1951) la douleur en tant que symptôme de l'attaque aiguë baissait de 92% à 84% chez les sujets de plus de 50 ans. D'après nos propres observations il y en a deux qui correspondent aux premières 5 années étudiées et les quatre restants se situent entre 68 et 70 ans. L'un d'eux montrait un BAV complet stabilisé, un autre avait présenté pour toute symptomatologie pendant les deux dernières semaines une hémoptysie lors de rapports sexuels. Les quatre restants souffraient d'insuffisance cardiaque. Chez l'un d'eux l'infarctus fit son apparition probablement à la suite d'une crise de fibrillation auriculaire et c'est le seul qu'il faudrait classer sous la dénomination de forme arythmique de l'infarctus du myocarde. Chez un autre la scène clinique fut celle d'un infarctus pulmonaire à partir duquel une insuffisance cardiaque persistante progressa jusqu'à la mort. Quant aux deux autres qui eux aussi accusaient de l'insuffisance cardiaque ils présentaient

des signes marqués d'angiosclérose, l'un avec oblitération des extrémités inférieures, l'autre avec diabète et BBG à l'E.C.G.

L'étude des formes atypiques nous apporte comme caractéristique commune à toutes, la fréquence de signes d'atteinte vasculaire. L'insuffisance cardiaque est, en effet, très courante. Elle se présente tantôt sous forme de claudication gauche paroxystique, forme clinique bien définie, tantôt dans sa forme congestive qu'on voit dans les diverses formes atypiques. Les antécédents de maladie hypertensive, les tableaux oblitératifs des extrémités, les troubles de la conduction sont souvent mis à jour quand on procède à la lecture de leurs protocoles.

Sur le tableau X, on a mis en rapport la fréquence de ces données dans les deux groupes (formes typiques et atypiques). Comme on peut s'en rendre compte les signes qui décèlent une atteinte plus sérieuse du myocarde et une atteinte aortique plus importante se trouvent plus souvent dans le groupe des formes atypiques. On peut en affirmer de même pour ce qui est du bloc total de la branche gauche et on peut l'affirmer logiquement, pour les motifs mentionnés, du BAV du troisième degré.

TABLEAU X.

RÔLE DE CERTAINS FACTEURS DANS LA PRÉSENTATION DES FORMES ATYPIQUES.

	Total	F. Typiques	F. Atypiques
Casistique	100	70	30
Insuffisance cardiaque après l'infarctus . .	42	24	18
Hypertension artérielle	36	24	12
modérée	26	18	8
sérieuse	10	6	4
Antécédents de diabète	25	20	5
Grandeur cardiaque radiologique:			
degré 1	40	34	6
degré 2	45	33	12
degré 3	5	2	3
Athérome aortique:			
degré 1	27	23	4
degré 2	38	26	12
degré 3	11	6	5
Troubles de conduction:			
BAV complet	3	0	3
BBD	7	5	2
BBG	13	5	8
I.I.V.G. électrocardiographique	44	26	18
Localisation topographique de l'infarctus:			
antérieur	60	40	20
postérieur	34	27	7
latéral	6	3	3

Données électrocardiographiques: Le groupement topographique des infarctus suivant trois grandes localisations électrocardiographiques, c'est-à-dire antérieures, postérieures et latérales nous renseigne sur l'ordre décroissant de leur fréquence qui est celui même de l'énumération que nous venons d'en faire, mais cela ne nous autorise pas à en tirer des conclusions de type clinique. Sur ce point tous les travaux cliniques sont de la même opinion.

La déviation de AQRS est relativement uniforme. Pour tous les cas d'infarctus antérieurs cette déviation se trouve être comprise entre $+ 80^\circ$ et $- 90^\circ$, avec pourtant un cas exceptionnel avec un BBD dont l'axe était de $- 130^\circ$. Pour les cas postérieurs la déviation était entre $+ 80^\circ$ et $- 60^\circ$, tandis que pour les infarctus latéraux elle était comprise entre $+ 80^\circ$ et $- 30^\circ$.

Dans 44% des cas on a observé l'image d'hypertrophie du ventricule gauche, sa fréquence progressant avec l'âge.

Finalement il faut faire le point sur la fréquence des troubles de conduction que nous avons commentée en rapport avec les formes cliniques: un cinquième des cas montrait des images de bloc de branche presque toujours total, la branche gauche se trouvant être la plus affectée. Dans tous ces tracés et d'après les critères actuels en électrocardiographie, on était autorisé à identifier l'infarctus. Lorsque des doutes se sont présentés, nous avons retiré les cas destinés à ce travail qui a été établi sur les tracés électrocardiographiques dans lesquels les signes de nécrose myocardique étaient évidents.

RÉSUMÉ

On a passé en revue les données générales cliniques et électrocardiographiques de 100 sujets au dessus de 60 ans atteints d'infarctus du myocarde. 81 % de ces cas s'inscrivaient entre 60-69 ans et le sexe féminin s'y trouvait pour 19 %. L'étude du milieu social, des données héréditaires, du biotype et du genre d'activité professionnelle nous porte à penser qu'il existe un ensemble de facteurs qui conjointement ou séparément continuent à jouer un rôle important dans la progression de la fréquence des coronaropathies du vieillard dans notre pays. Parmi ces facteurs nous relevons: le fait que les hommes se trouvent plus souvent que les femmes à des postes de responsabilité; la tendance à la vie sédentaire qu'accompagne généralement un niveau de vie supérieur; la présence d'antécédents vasculaires dégénératifs et enfin la prédominance des biotypes mésomorphes et endomorphes. Cependant on voit apparaître une diminution du rôle de quelques-uns de ces facteurs pour les âges compris entre 70 - 85 ans.

Dans 44% des cas, la scène infarctogène a été précédée d'un angor d'effort, d'un syndrome prémonitoire ou d'une douleur précordiale atypique. Dans 75% des cas le malade était au repos ou se livrait à une activité légère quand le trouble fit son apparition. 70 % présentaient un tableau typique. 43 % accusaient

un degré plus ou moins accentué de collapsus. A l'intérieur de l'ensemble des formes atypiques observées, on trouve 9% de cas avec insuffisance cardiaque paroxystique, 7% avec syncopes et lipothymies, 4% avec des douleurs précordiales atypiques et 10% qui n'ont même pas montré de tableau clinique évocateur de l'infarctus. L'absence de toute douleur a été observée dans 6% des cas. Dans les formes atypiques on a observé une prédominance des altérations myocardiques par des signes d'athérome aortique, une sérieuse hypertension, des blocs de branche gauche et des signes ecg d'hypertrophie ventriculaire gauche. La localisation topographique de l'infarctus s'est trouvée être antérieure dans 60% des cas, postérieure dans 34%, et latérale dans 6%. La déviation de AQRS oscillait entre $+ 80^\circ$ et $- 90^\circ$. Dans 21% des cas il y avait des troubles de conduction; dans 13 cas il s'agissait de BBG, dans 3 cas de bloc auriculoventriculaire complet, et dans 7 de BBD, seul ou associé.

SUMMARY

The authors have reviewed the clinical and electrocardiographical data of 100 patients above 60, having myocardial infarction. 81 of these cases are between 60-69 years of age, 19% being of the female sex. The study of the social situation, of the hereditary data, of the biotype and of the professional activity have brought us to presume that there exists a group of factors which concurrently or separately play an important role in the progression of the coronary diseases in our country. Among these factors, we remark: that men more often than women have places of responsibility; the sedentary life; the presence of degenerative vascular antecedents and lastly the predominance of mesomorphic and endomorphic biotypes. However the role played by several of these factors diminishes for the ages between 70-85 years.

In 44% of the cases the infarction was preceded by an effort angor, a premonitory syndrome or an atypical precordial pain. In 75% of the cases the patient was resting or having a light physical activity when the trouble appeared. 70% present a typical picture. 43% reveal a more or less accentuated degree of collapsus. Among the atypical forms observed we find 9% with paroxysmal heart failure, 7% with lipothymia and fainting, 4% with atypical precordial pain and 10% who have not shown a clinical picture suggesting an infarction. The absence of pain has been observed in 6% of the cases. In the atypical forms, myocardial alterations were suggested by the presence of aortic atheroma, severe hypertension, block of the left branch and signs of left ventricular hypertrophy. The topographical localization of the infarction is found to be anterior in 60% of the cases, posterior in 34% and lateral in 6%. The deviation of AQRS was situated between $+ 80^\circ$ and $- 90^\circ$. In 21% of the cases conduction troubles were observed. In 13 cases it concerned a left bundle branch block, in 3 cases a complete auriculo-ventricular block and in 7 cases a right bundle branch block alone or associated.

RIASSUNTO

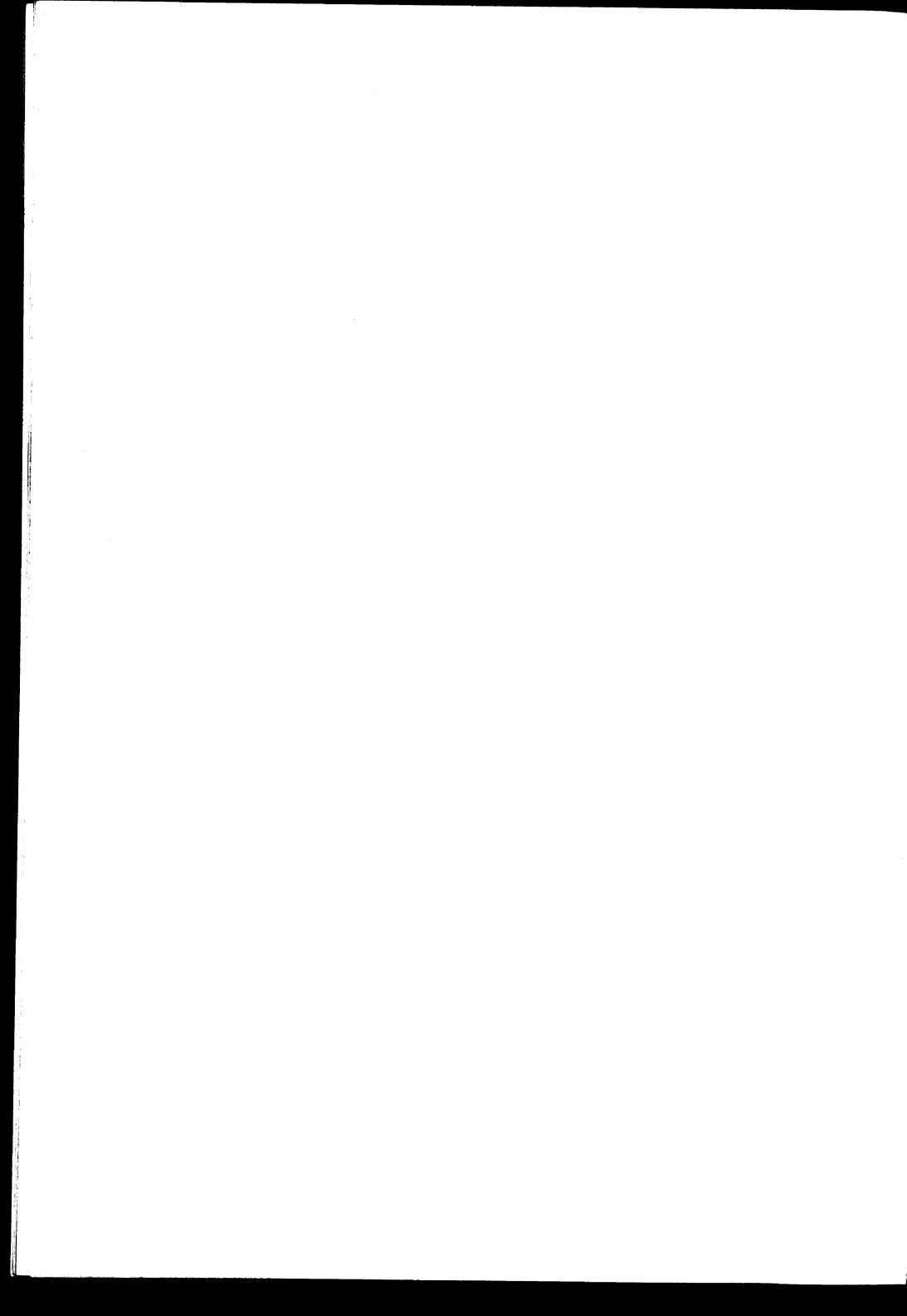
Vengono studiati gli aspetti clinici e elettrocardiografici di cento pazienti di età superiore ai 60 anni, colpiti da infarto miocardico. Di essi l'81% tra 60 e 69 anni; il sesso femminile è rappresentato nel 19%. Vengono analizzati alcuni fattori come l'ambiente sociale (maggiore responsabilità sociale per l'uomo rispetto alla donna), l'ereditarietà (antecedenti vascolari degenerativi), il biotipo (prevalenza di mesomorfi e endomorfi) e l'attività professionale (vita sedentaria per le attività intellettuali), capaci di giuocare, unitamente o separatamente, un ruolo importante nella incidenza delle coronaropatie nel vecchio.

Questi vari fattori diminuiscono d'importanza oltre i 70 anni. Nel 44% dei casi il quadro clinico è stato preceduto da un angore da sforzo, da una sindrome premonitrice o da un dolore precordiale atipico. Nel 75% dei casi il malato era a riposo o esplicava un'attività leggera al momento della comparsa del disturbo. Nel 70% il quadro infartuale era tipico, nel 43% esisteva collasso più o meno marcato. Tra le forme atipiche si riscontra il 9% di insufficienze cardiache parossistiche, 7% di sincopi e lipotimie, 4% di precordialgie aspecifiche e il 10% senza alcuna definita sintomatologia infartuale. Nel 6% dei casi assenza di ogni manifestazione dolorosa. Nelle forme atipiche prevalgono i casi con pregresse alterazioni miocardiche e aortiche, seria ipertensione, blocco di branca sinistro e ipertrofia ventricolare sinistra elettrocardiografica. Per quanto concerne la localizzazione dell'infarto essa era anteriore nel 60% dei casi, posteriore nel 34%, laterale nel 6%. Asse del QRS tra +80 e -90. Nel 12% dei casi disturbi di conduzione: 13 con blocco di branca sinistro, 3 con blocco atrio-ventricolare completo e 7 con blocco di branca destro, solo o associato.

REFERENCES

- ADAMS W.: *Coronary artery diseases in the aged*. J. Amer. Geriat. Soc., 1, 166, 1953.
- BISHOP L. F., ARONSON A. R.: *Myocardial infarction in the aged*. J. Amer. Geriat. Soc., 1, 95, 1953.
- DAGNINI G.: *Formes atypiques de l'infarctus de myocarde*. Sem. Hôp. Paris, 31, 793, 1955.
- FROMENT R., GONIN A., GALLAVARDIN L., CAHEN P., PERRIN A., HAYETTE A.: *Formes anatomiques et cliniques des oblitérations coronariennes. Les thromboses artérielles*. Masson et Cie, Paris, 1955.
- GERTLER M. M., WHITE P. D.: *Coronary Heart Disease in young adults*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1954.
- GIBERT-QUERALTO J.: *Atipismo clínico del infarto de miocardio en el viejo*. 1° Congreso Español de Geriatria. Libro de Actas, Ulta, Zaragoza, 1952.
- GIBERT-QUERALTO J., BALAGUER VINTRO I., GRAU CODINA L., TORNER SOLER M.: *Das lipoidogramm und der klinische-elektrocardiographische Verlauf der koronaratheromatose und deren beeinflussung durch heparin*. Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch., 21, 1491, 1955.

- GIBERT-QUERALTO J., BALAGUER-VINTRO I.: *La fréquence de la maladie coronarienne en Espagne*. Acta cardiol. (sous presse).
- JAMES TH. N., POST H. W., SMITH F. J.: *The menopause and myocardial infarction*. J. Amer. Geriat. Soc., **4**, 797, 1956.
- MASTER A. M.: *Hypertension and coronary occlusion*. Circulation, **8**, 170, 1953.
- MAURICE P., BEAUMONT J. L., LEPIN A., LENÈGRE J.: *La période prémonitoire de l'infarctus du myocarde*. Arch. Mal. Cœur, **49**, 551, 1956.
- PAPP C.: *Acute cardiac infarction without pain*. Brit. Heart J., **14**, 250, 1952.
- ROGERS F. B.: *Unsuspected cardiac infarction with cerebrovascular accidents*. J. Amer. Geriat. Soc., **3**, 714, 1955.
- SCHNEBLI M.: *Zur Klinik des Herzinfarktes*. Cardiologia, **26**, 129, 1955.
- TORNER SOLER M., BALAGUER-VINTRO I., MORATO-PORTELL J. M.: *L'Electrocardiogramme dans le syndrome prémonitoire de l'infarctus du myocarde*. Cardiologia, **32**, 355, 1958.
- WRIGHT I. S., MAPPLE CH. D., BECK D. F.: *Myocardial Infarction*, Grunc e Stratton, New York, 1954.
- YATER W. M., WELSCH P. P., STAPLETON J. F., CLARK M. L.: *Comparison of clinical and pathologic aspects of coronary artery disease in men of various age groups*. Ann. intern. Med., **34**, 352, 1951.
- GREGORICH A.: *El shock tardío en el infarto de miocardio*. Med. clin., **21**, 331 1953.



LA SINDROME CARDIO-VOCALE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE

A. de Micheli *

J. Espino-Vela **

Studio di un caso

Introduzione.

L'esistenza di una paralisi della corda vocale sinistra per compressione del nervo laringeo inferiore omolaterale, dovuta a dilatazione aneurismatica dell'atrio sinistro (Fetterolf e Norris, 1911; Notkin, 1924; Thompson e Kistin, 1948; Clerf, 1953) o dell'arteria polmonare (Talley e Fowler, 1936; Erlanger e Levine, 1945; Dolowitz e Lewis, 1948; Brinton, 1950), non costituisce una pura curiosità della letteratura medica. Questa complicanza, che si definisce attualmente « Sindrome cardio-vocale » (Stocker e Enterline, 1958), sembra essere più frequente nelle cardiopatie acquisite (Diefenbach, 1949; Zelman e Nice, 1952). Tuttavia, non è del tutto eccezionale nelle cardiopatie congenite, specialmente nei casi di pervietà del condotto arterioso (PCA), dato che tale malformazione produce a volte una gran dilatazione dell'arteria polmonare (Henschen, 1906; Posselt, 1909; Moench, 1924; Wahl e Gard, 1931). Schroetter ha riferito per primo, all'inizio di questo secolo, un caso di PCA con paralisi della corda vocale sinistra e conseguente disfonia. In seguito, le osservazioni sono andate moltiplicandosi (Mead, 1910; Huppler e Coll., 1955; Stocker e Enterline, 1958).

Fra i soggetti con cardiopatia congenita, che sono stati esaminati nell'Istituto Nazionale di Cardiologia del Messico dall'epoca della sua fondazione a tutt'oggi (circa 2500 individui), non si è riscontrata finora la complicanza summenzionata. Pertanto ci è sembrato opportuno descrivere il caso di una paziente con PCA, nella quale è stata constatata l'esistenza di una sindrome cardio-vocale e si son potute fare interessanti constatazioni di ordine fisiopatologico e clinico.

* Borsa di studio all'Istituto Nazionale di Cardiologia del Messico, proveniente dall'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Modena (Italia).

** Capo del servizio di Cardiopatie Congenite dell'Istituto Nazionale di Cardiologia del Messico.

Pervenuto in Redazione il 6 dicembre 1959.

Presentazione del caso.

Donna di 18 anni, nubile, proveniente da Puebla Pue. (2243 metri sul livello del mare), dedita a lavori domestici.

Anamnesi familiare: padre di 68 anni, diabetico. Madre apparentemente sana.

Anamnesi personale: la paziente è frutto di una sesta gravidanza, che è stata ben tollerata e si è conclusa a termine con parto eutocico. Sviluppo fisico e psichico normali. Menarca a 13 anni, con cicli sempre regolari.

Anamnesi patologica: occasionalmente tonsilliti acute, febbrili. Episodi influenzali relativamente frequenti.

Disturbi attuali: questi sono apparsi nel dicembre 1957, dopo un episodio acuto delle vie respiratorie, quando la paziente ha cominciato a presentare voce bassa e bitonale. Un otorinolaringoiatra ha formulato in quell'epoca la diagnosi di cardiopatia. La paziente è stata esaminata successivamente (agosto 1958) presso il servizio di congeniti dell'Istituto di Cardiologia. Quivi, l'esame obiettivo generale permetterà di apprezzare marcato dermografismo rosso sulle pareti toraciche e nella regione del collo, come pure un brusco impulso della trachea e della laringe verso il basso per effetto dell'espansione sistolica dei grossi vasi del mediastino (segno di Oliver-Cardarelli). Lo studio dell'apparato cardio-vascolare rivelava l'esistenza di pulsazioni energeiche in tutta l'area precordiale e nella regione del collo. Ilto della punta ampio e forte nel 7° spazio intercostale sinistro, sulla linea ascellare anteriore. Fremito sistolo-diastolico nel mesocardio, lungo il margine sinistro dello sterno e lungo i vasi del collo. Nel 1° e nel 2° spazio intercostale sinistro, si ascoltava un soffio continuo di grado III con rinforzo telesistolico e protodiastolico, che si trasmetteva lungo il margine sternale omolaterale. La componente sistolica di tale soffio si percepiva anche nella regione della punta e nel dorso. Il 1° tono era accentuato, grado II, nel focolaio di ascoltazione della mitrale; il 2° tono era rinforzato, grado II, e sdoppiato sul mesocardio.

Ritmo sinusale 100 al minuto.

Pressione arteriosa: 190/60-0 mm Hg al braccio destro;

150/60-0 mm Hg al braccio sinistro.

Polso ampio e celere nelle arterie degli arti superiori e degli arti inferiori.

L'ascoltazione polmonare non forniva dati particolari.

Riflessi osteo-tendinei vivaci.

Voce diminuita di intensità e bitonale.

Radioscopia: cardiomegalia, grado III, per aumento volumetrico di ambo i ventricoli. Aumento volumetrico dell'atrio sinistro, grado I. Aorta iperpulsatile. Arteria polmonare dilatata, grado IV, e con pulsilità aumentata.

Movimenti di bascula fra il peduncolo vascolare ed il ventricolo sinistro. Ili accentuati, grado III, con pulsilità leggermente aumentata. Circolazione polmonare esagerata.

L'impressione diagnostica era di pervietà del condotto arterioso, o di fistola aorto-

polmonare, con gran corto circuito artero-venoso e sindrome cardio-vocale, dovuta a compressione del nervo laringeo inferiore sinistro. Si è pensato anche, come possibilità più remota, alla comunicazione interventricolare di tipo antero-basale, complicata con insufficienza aortica.

Gli esami di laboratorio hanno dato i risultati seguenti.

Radiografia. 19/VIII/1958. Dati sovrapponibili a quelli della radioscopia (fig. 1).

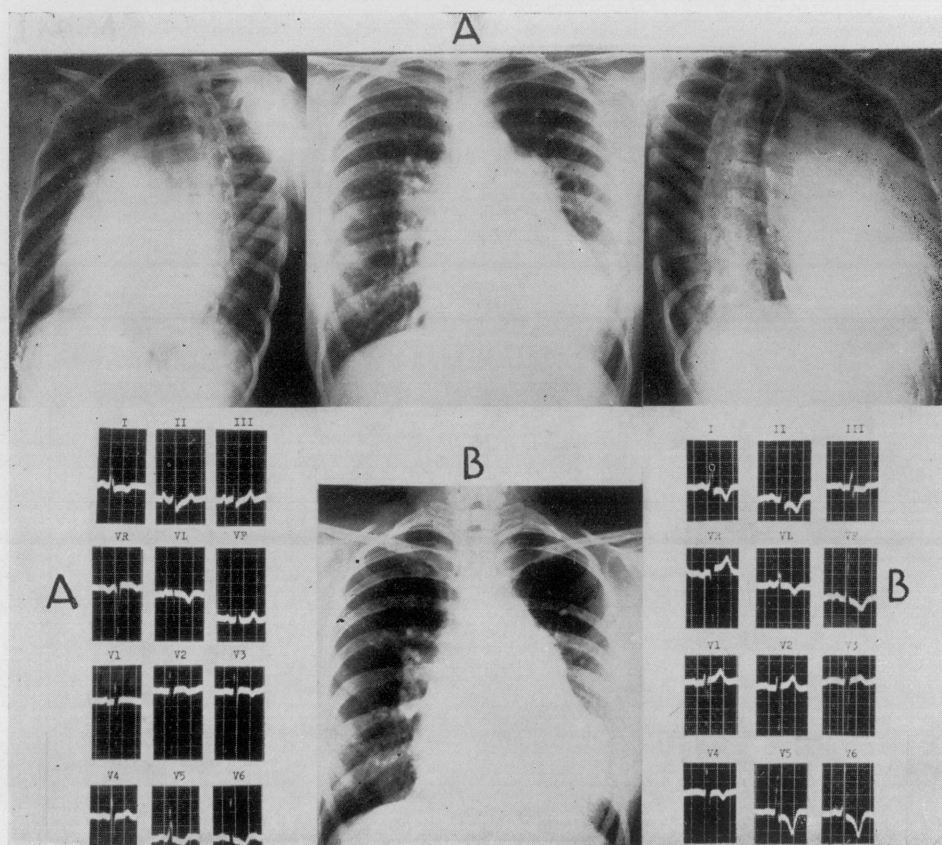


FIG. 1

- A: *Radiografia* preoperatoria nelle tre proiezioni abituali. Si nota chiaramente l'enorme dilatazione dell'arteria polmonare e l'aumento considerevole della circolazione nei polmoni. *Elettrocardiogramma* preoperatorio. La negatività della fase terminale, nelle derivazioni che esplorano il ventricolo sinistro, corrisponde verosimilmente all'importante sovraccarico diastolico di questo. L'aumento del voltaggio di R nelle precordiali destre traduce probabilmente un aumento dei potenziali settali.
- B: *Radiografia* postoperatoria in proiezione postero-anteriore. Si nota la riduzione del calibro dell'arteria polmonare e della circolazione del polmone. *Elettrocardiogramma* postoperatorio. Esso mostra una diminuzione del sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro e apparentemente la comparsa di sovraccarico sistolico del medesimo, per la accentuata negatività della fase terminale nelle derivazioni che esplorano il ventricolo sinistro. Il voltaggio normale di R nelle precordiali destre suggerisce la diminuzione dei potenziali settali come possibile conseguenza della riduzione del sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro.

Fonocardiogramma. 13/IX/1958. Nel 2°, 3° e 4° spazio intercostale sinistro, si registra un intenso soffio continuo. Nel 2° spazio, la porzione mesosistolica del soffio ha la sua massima intensità mentre la porzione diastolica è modesta. Nel 3° spazio, tanto la porzione sistolica del soffio quanto la diastolica sono intense, benchè esso raggiunga il suo massimo nelle telesistole.

Nel 4° spazio, la componente diastolica è la più intensa.

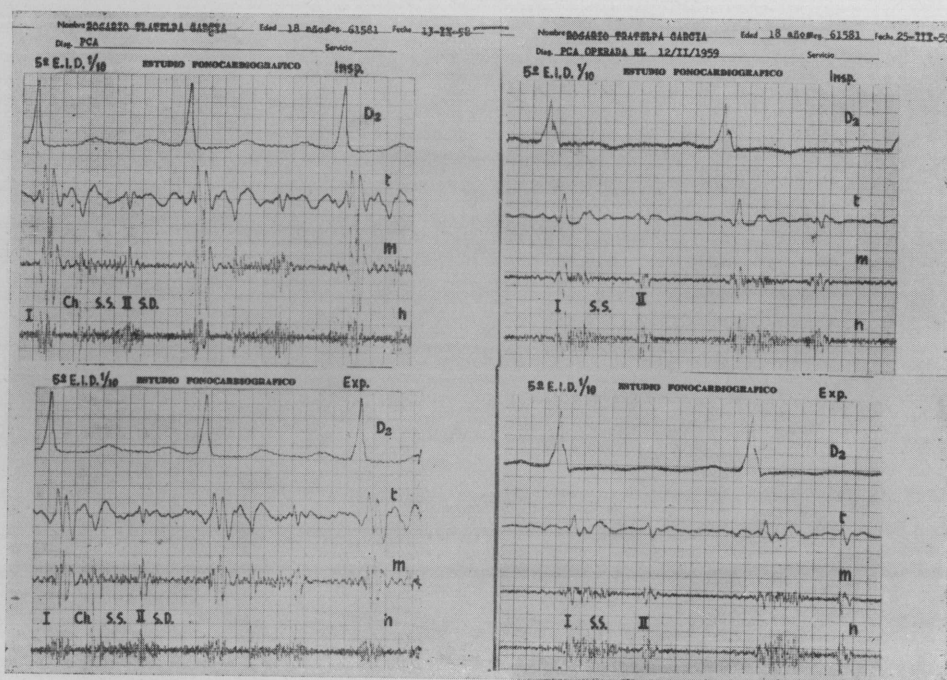


Fig. 2

Fonocardiogramma, in inspirazione ed in espirazione, prima dell'intervento chirurgico (a sinistra) e dopo l'intervento (a destra).

- t = Frequenza bassa
- m = Frequenza media
- h = Frequenza alta

Nei tracciati postoperatori, è scomparso l'intenso «click» mesosistolico.

Nel 3° e 4° spazio intercostale sinistro e nel focolaio della tricuspid, il 2° tono polmonare è rinforzato e si registra un intenso «click» mesosistolico che si rinforza nella inspirazione (fig. 2). Il soffio continuo si trasmette al focolaio tricuspideale, dove si rinforza nella inspirazione; mentre, durante tale fase del ciclo respiratorio, esso diminuisce di intensità a livello del 2° spazio intercostale sinistro. Nella regione della punta: 1° tono forte; intervallo Q-I Tono = 0.07"; cardiogramma con «plateau» olosistolico e grande onda III di bassa frequenza. Epigastriogramma con netta depressione sistolica.

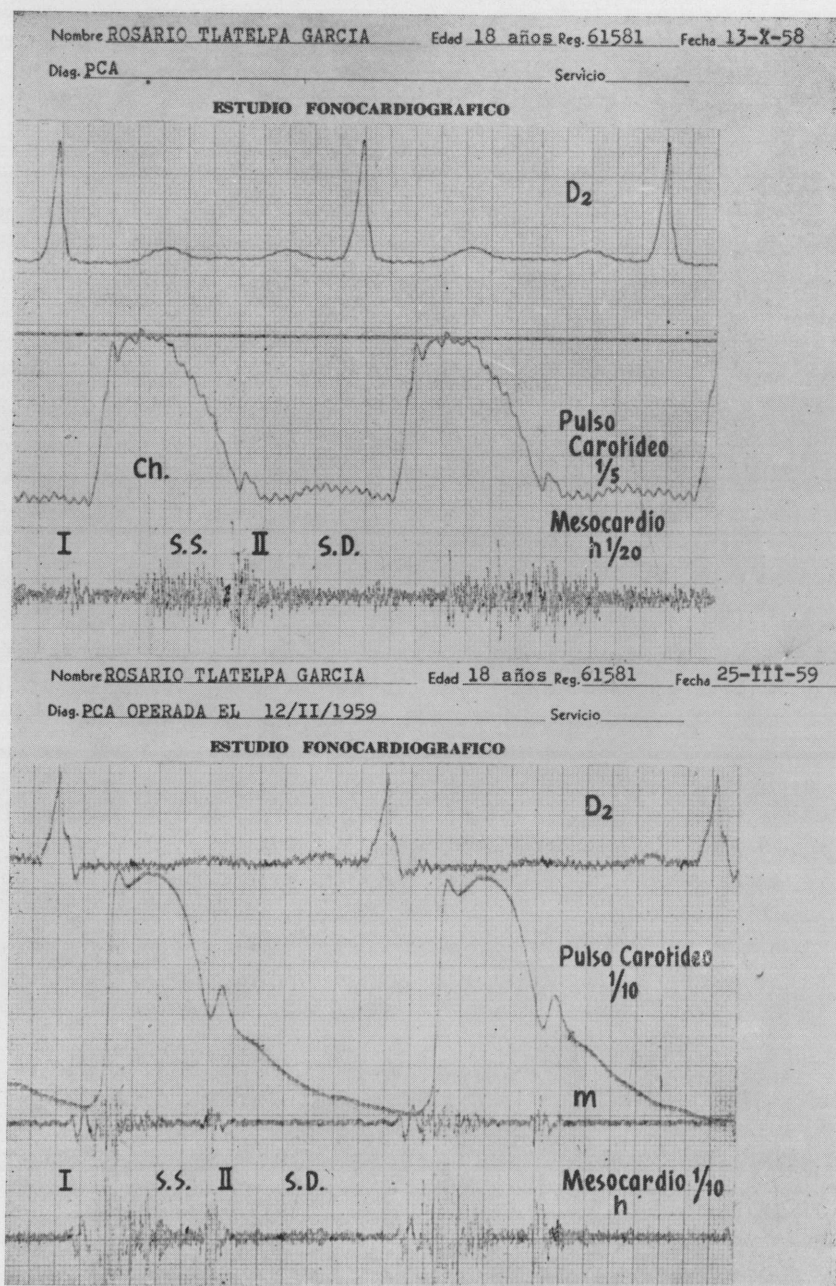


FIG. 3

Polso carotideo pre e postoperatorio con differente amplificazione. Nel tracciato postoperatorio, si osserva un'ascesa rapida dell'onda sfingica e l'incisura bassa. (Cortesia del Dr. B. Fishleder).

Polso carotideo (fig. 3). Periodo presfigmico = 0.09"
 Periodo espulsivo = 0.29"
 Indice sistolico = 3.22 (Normale)

Conclusioni: segni compatibili con la pervietà del condotto arterioso tipico, con importante corto-circuito aorto-polmonare, con ipertensione polmonare, con dilatazione considerevole dell'arteria polmonare e possibile insufficienza delle valvole sigmoidee di tale arteria. Il tracciato non permette di escludere l'eventuale esistenza di una comunicazione interventricolare con insufficienza aortica, benchè la presenza del « click » mesosistolico faccia propendere ad accettare la diagnosi di pervietà del condotto di Botallo. Ugualmente non si può escludere, sulla base dei dati fonocardiografici, l'esistenza di una fistola aorto-polmonare bassa.

Elettrocardiogramma. 13/VIII/1958. Ritmo sinusale, frequenza 105/min. PR = 0.13". QRS = 0.09". AQRS = +70°. QT = Valore medio + 0.02. P impastata e con uncinate nelle derivazioni standard, $\pm$ in V_1 . Complesso ventricolare di tipo R, con uncinatura nella branca discendente, in D_1 ; complesso qR con R di grande voltaggio ed uncinatura nel vertice, in V_6 ; complesso RS con S profonda ed R alta da V_1 a V_3 . Onda T negativa in D_1 e V_6 , positiva e leggermente acuminata in D_3 . Segmento RS-T depresso in D_1 , D_2 e V_6 . Deflessione intrinsecoide in V_6 = 0.05".

Conclusioni: il tracciato è suggestivo di alterazioni atriali, grande aumento volumetrico del ventricolo sinistro, con sovraccarico diastolico estremo o sistolico del medesimo, e probabile aumento volumetrico del ventricolo destro (fig. 1).

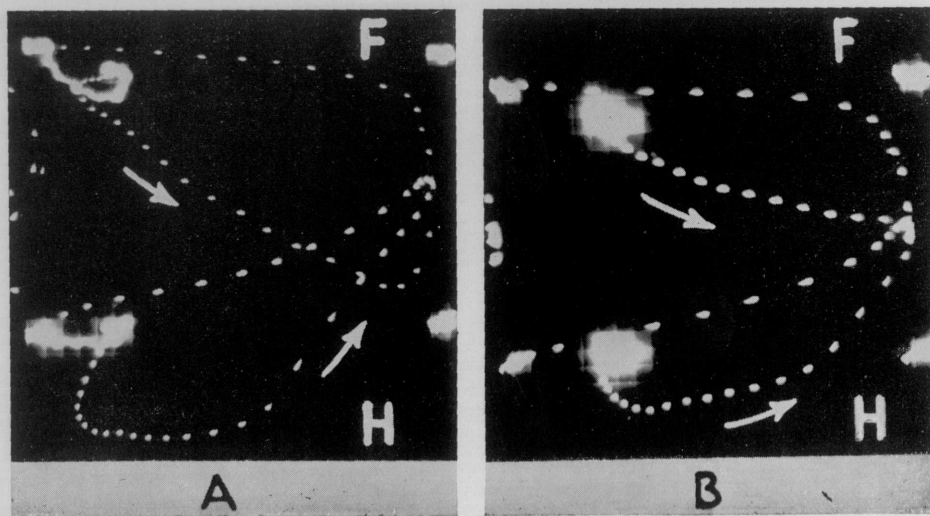


FIG. 4

Vettocardiogramma preoperatorio (A) e postoperatorio (B). In alto, VCG frontale = F; in basso, VCG orizzontale = H. Le enormi anse Q e R del tracciato preoperatorio, che traducevano l'importante sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro, si sono considerevolmente ridotte dopo l'intervento. (Cortesia del Dr. E. Cabrera).

Vettocardiogramma. 2/II/1959 (fig. 4). Immagine vettocardiografica anormale, suggestiva di un enorme sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro (ansa Q maggiore di 0.89 mV; ansa R di 3.27 mV orientata verso sinistra e all'indietro). La morfologia dell'ansa T (con una sola branca e simmetrica) sembra di tipo primario (azione digitalica?).

Conclusioni: il vettocardiogramma è compatibile con una PCA con flusso polmonare elevato.

Cateterismo cardiaco. 22/XII/1958.

	Cont. O ₂ Vol. %	Saturazione % Capacità	Pressioni mm Hg			
			Sist.	Diast. ₁	Diast. ₂	Media
VCS	9.32	49.00				
VCI	9.09	47.08				
AD	10.05	52.90				4.2
VD basso	10.57	55.50	85.0	0.7	3.8	32.8
VD alto	11.05	58.20				
TAP	13.62	71.60				
APD	13.62	71.60	85.0		36.5	49.1
Aorta Add.	14.71	77.40	198.0		56.0	90.5
Aorta Tor.			183.0		53.5	96.0
Art. Brach. S.	14.95	78.60	200.0		63.0	108.0
Capacità totale disaturazione	19.01 Vol. %					
Hb	14.19 Gr. %					

Consumo O₂ 205.00 cc/min.

Portata aortica 5.60 Litri/min.

Portata polmonare 15.40 Litri/min.

Corto circuito aorto-polm. 9.80 Litri/min.

Resistenze polm. tot. 254.00 Dine/sec./cm⁻⁵

La sonda è passata con facilità dall'arteria polmonare nell'aorta toracica, spin-
gendosi fin nell'aorta addominale (fig. 5).

Prove funzionali polmonari. 2/II/1959.

Capacità vitale	(CV)	2030	cc	61% Val.	Norm.
Capacità vitale in 3 sec.				97% Val.	Norm.
Volume residuo	(VR)	1540	cc	218% Val.	Norm.
Capacità polm. tot.	(CPT)	3570	cc	101% Val.	Norm.
VR/CPT		43 %		35% Lim.	Norm. Sup.
Vent. Mass. Min.	(VMM)	56.78	Litri	69% Val.	Norm.
Volume corrente	(VT)	389	cc	96% Val.	Norm.
Volume minuto	($\dot{V}$)	6220	cc	128% Val.	Norm.
Vent. alveol. min.	(VA)	3790	cc	111% Val.	Norm.
$\dot{V}A/\dot{V}$ %		61 %		68% Lim.	Norm.
Spazio morto fisiologico	(VD)	152	cc	125% Val.	Norm.
VD/VT		39 %		31% Lim.	Norm. Sup.
Indice di distribuzione		0.71		2.5	Lim. Norm. Sup.
(O ₂ durante 7 min.)					

Pressioni parziali dei gas alveolari in mm Hg.

	Circuito aperto	Circuito chiuso	O ₂ 100 %	Valori normali a Città del Messico
PACO ₂	41.80	45.70	43.00	33.00
PAO ₂	70.70	61.25	503.00	76.00

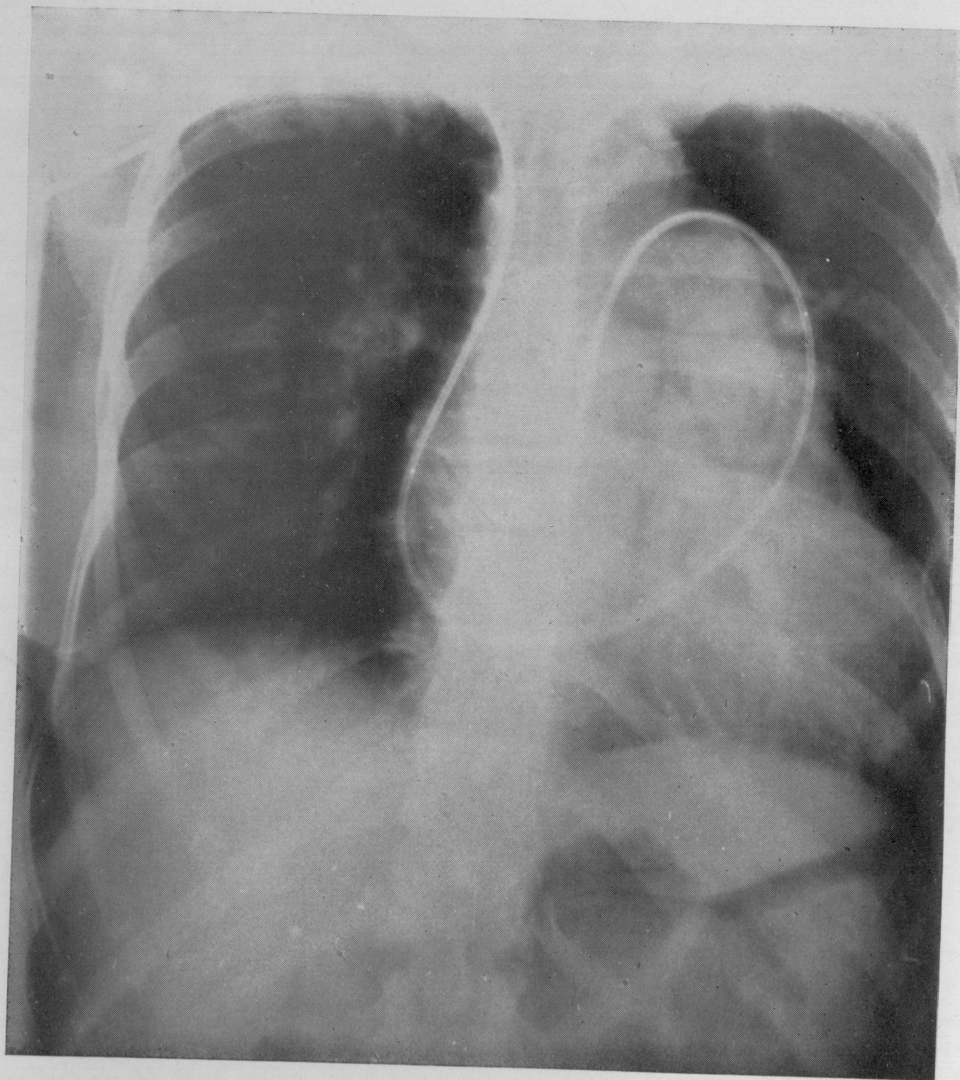


FIG. 5

Nella *radiografia*, presa durante il cateterismo cardiaco, si vede la sonda che passa dall'arteria polmonare nell'aorta toracica spingendosi fin nell'aorta addominale.

Conclusioni: 1) restrizione del campo polmonare con sovradistensione del parenchima. 2) alterazione del rapporto esistente fra l'irrigazione sanguigna dei polmoni e la ventilazione.

Esame del fondo dell'occhio, 28/I/1959. Vasi retinici normali.

Esame otorinolaringoiatrico, 9/IX/1958. Naso: Normale. Faringe: Normale. Laringe: Paralisi apparentemente totale della corda vocale sinistra e delle strutture muscolari annesse. La cartilagine aritenoidea destra si sovrappone a quella del lato opposto (fig. 6).

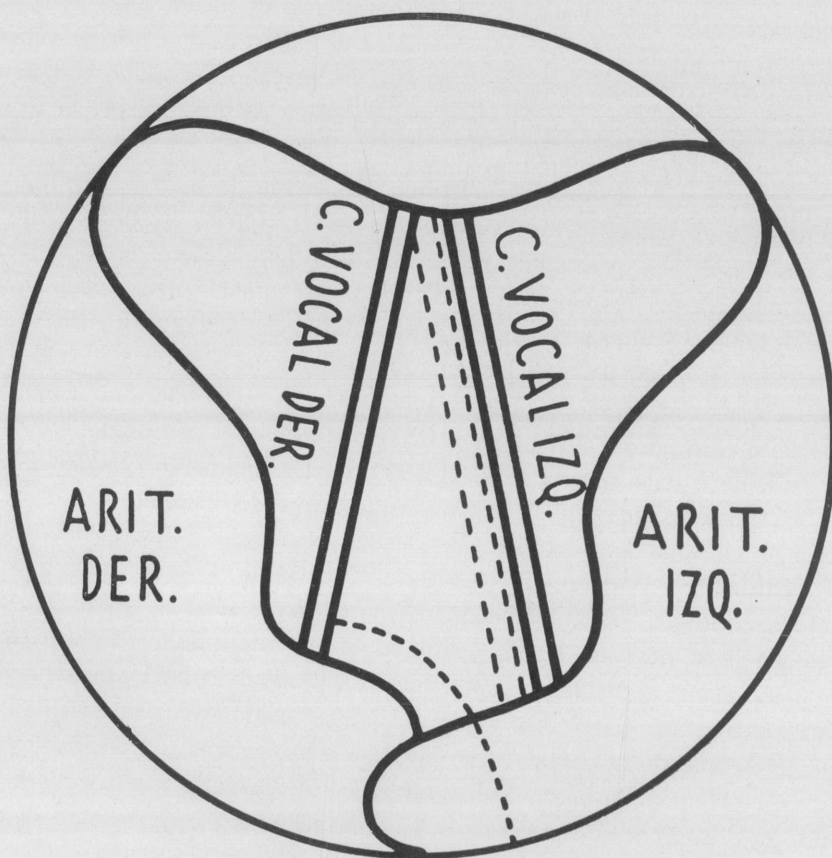


FIG. 6

Rappresentazione schematica della laringe. La aritenoide destra si sovrappone alla contralaterale. La corda vocale sinistra si trova in posizione mediana (linea tratteggiata).

Nella respirazione e durante l'emissione di suono, la corda vocale destra tende a spostarsi verso il lato sinistro, incontro alla corda contralaterale. L'esame stroboscopico (studio della mobilità delle corde vocali con camera lenta) permette di apprezzare nettamente le vibrazioni « in situ » della corda vocale paralizzata.

Esami metabolici. 2/IX/1958. Iodio proteico ematico (met. Barker): 6.86 gamma per 100 cc di siero.

Studio chimico del sangue: normale.

Reazioni sierologiche per la luce: normali.

Esame emocitologico: normale.

Analisi delle urine: normale.

I risultati degli esami di laboratorio hanno confermato la diagnosi clinica di probabilità; persisteva però il sospetto della coesistenza di insufficienza aortica per malformazione congenita delle valvole sigmoidee di tale vaso. Per quanto concerne il problema dell'ipertensione arteriosa sistemica, ha prevalso l'opinione che il comportamento emodinamico della cardiopatia poteva essere responsabile di per sé solo, dell'aumento delle cifre di pressione.

La paziente è stata ricoverata nell'Istituto di Cardiologia il 23/I/1959, quando già presentava segni clinici di insufficienza cardiaca: Frequenza 120 al minuto con ritmo a tre tempi, ben percepibile nel mesocardio. La pressione arteriosa era di 200/50 - 0 mm Hg nel braccio destro e di 220/60 - 0 mm Hg nella coscia sinistra.

Si è intrapresa immediatamente la terapia abituale dell'insufficienza cardiaca (riposo a letto, Acylanid 0.2 centigrammi quotidianamente per os, Chlotride 1 gr. pro die), associata con antibiotici. Questa terapia è stata mantenuta fino al momento dell'intervento chirurgico e durante il periodo postoperatorio immediato.

La paziente è stata operata il 12/II/1959 dal Dr. Fernando Quijano Pitman, il quale ha praticato una triplice legatura transfittiva del condotto arterioso, con ipotermia. Il chirurgo ha preferito tale metodo operatorio a quelli abituali, per ragioni tecniche.

Reperti chirurgici: Arteria polmonare enormemente dilatata, grado IV, il cui diametro era circa tre volte quello dell'aorta. Si trattava quindi di un'arteria polmonare praticamente aneurismatica, specialmente a livello della branca sinistra. L'aorta era discretamente ipoplasica. Lo spazio subaortico sembrava occupato quasi completamente da una densa fibrosi e ciò dava l'impressione che un processo periarteritico avesse oblitterato lo spazio subavventiziale, intorno alla parete superiore del condotto. La dilatazione considerevole dell'arteria polmonare e la presenza di questa fibrosi facevano pensare, in un primo momento, che esistesse una fistola aorto-polmonare. Però tale sospetto si è deleguato quando, aperta la pleura mediastinica, si è potuto isolare il condotto arterioso, che era lungo 3 cm e largo 2 ed aveva pareti elastiche. Il legamento di Gross era molto ispessito. Il nervo ricorrente sinistro era stirato dal condotto.

Il fremito sulle pareti dell'arteria polmonare, che era abbastanza intenso, è scomparso con l'oblitterazione del condotto.

Durante il periodo postoperatorio, in realtà abbastanza favorevole, la paziente è stata oggetto di particolare sorveglianza. Ella ha lasciato l'Istituto il 27 febbraio

1959, presentandosi successivamente per opportune visite di controllo. Il 13 marzo del 1959, la paziente si presentava in buone condizioni generali; l'esame dell'apparato cardio-vascolare forniva i seguenti elementi: ritmo sinusale 108/min. Nel focolaio polmonare, soffio sisto-diastolico e 2° tono forte. Pressione arteriosa: 170/70-0 mm Hg, bilateralmente nelle braccia. La pressione arteriosa, presa al braccio, era 170/90 mm Hg il 24 ottobre 1959 e 170/80 mm Hg il giorno 30 dello stesso mese; persistevano, d'altra parte, i segni di labilità neuro-vegetativa.

Esami di laboratorio dopo l'intervento.

Studio radiologico del torace. 28/II/1959. In relazione con lo studio preoperatorio, si osserva importante diminuzione dello stato congestizio polmonare. La trama è meno accentuata; solo persiste una leggera accentuazione degli ilii. È evidente una notevole riduzione del calibro dell'arteria polmonare e delle dimensioni dell'immagine cardiaca (fig. 1 : B); però la polmonare permane iperpulsatile. Conclusioni: Dal punto di vista radiologico, si osserva un considerevole miglioramento delle condizioni cardiache e polmonari.

Elettrocardiogramma. 24/II/1959. Riduzione del voltaggio di R in V_1 . Comparsa di una morfologia del complesso ventricolare di tipo M in aVL. Aumento della negatività dell'onda T da V_4 a V_6 . Il tracciato è suggestivo di diminuzione del sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro e di comparsa di un sovraccarico sistolico del medesimo (fig. 1 : B).

Elettrocardiogramma del 6/VI/1959. Senza modificazioni significative in relazione con il precedente.

Fonocardiogramma. 25/III/1959. Scomparsa del « click » mesosistolico nel focolaio tricuspideale. Il soffio sistolico nel 2° spazio intercostale sinistro ha assunto un aspetto decrescente. Persiste il soffio oloedistolico intenso lungo il margine sternale sinistro (fig. 2). Flebogramma: onda « a » ampia, allargata.

Polso carotideo: le due branche, ascendente e discendente, sono rapide, l'incisura bassa, l'onda dicrota assente (fig. 3). Il periodo presfigmico, il periodo espulsivo e l'indice sistolico sono normali.

Conclusioni: benché non si possa escludere la possibilità di una ricanalizzazione del condotto arterioso, è più probabile l'esistenza di un'insufficienza aortica associata.

Vettocardiogramma. 17/II/1959 (fig. 4 : B). Il vettocardiogramma postoperatorio (cinque giorni dopo l'operazione) presenta modificazioni importanti rispetto al tracciato preoperatorio. Queste sono suggestive di una notevole riduzione del sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro e dell'ipertensione del ventricolo destro. La rapida diminuzione del voltaggio dell'ansa Q fa pensare che l'alterazione cardiaca preoperatoria consistesse in una dilatazione della componente sinistra del setto interventricolare, piuttosto che in una ipertrofia delle pareti libere del ventricolo sinistro.

Cateterismo cardiaco. 23/IV/1959.

	Cont. O ₂ Vol. %	Saturazione % Capacità	Pressioni mm Hg			
			Sist.	Diast. ₁	Diast. ₂	Media
VCS	12.30	69.30				
AD	11.69	66.10				
VD	12.35	70.00	29.88	0.38	0.96	11.6
TAP	12.56	71.00	30.88		13.32	20.0
APD	12.60	71.15				
APS	11.60	65.30				
Capil. Polm.						3.0
Art. Brach. D.	16.25	92.00	194.70		85.84	129.59
Capacità tot.	17.67					
Hb.	13.18	Gr. %				
Consumo O ₂	178	cc/min.				
Portata cardiaca	4.78	Litri/min.				
Resist. Polm. Tot.	330.00	Dine/sec./cm ⁻⁵				
Resist. Polm. Arter.	280.00	Dine/sec./cm ⁻⁵				

Prove funzionali polmonari. 27/II/1959.

Senza modificazioni significative in relazione alle preoperatorie.

Prove funzionali polmonari. 29/X/1959.

Capacità vitale	(CV)	2430	cc	84 %	Val. Norm.
Capacità vitale in 3 secondi		96	%	97 %	(Val. Norm.)
Volume residuo	(VR)	1293	cc	179 %	Val. Norm.
Capacità polm. tot.	(CPT)	3723	cc	103 %	Val. Norm.
VR / CPT		34	%	35 %	(Lim. Norm. Sup.)
Vent. Mass. Minuto	(VMM)	48	litri	55 %	Val. Norm.
Volume corrente	(VT)	336	cc	80 %	Val. Norm.
Volume minuto	($\dot{V}$)	6720	cc	132 %	Val. Norm.
Vent. alveol. min.	($\dot{V}_A$)	4720	cc	133 %	Val. Norm.
$\dot{V}_A / \dot{V}$		70.5	%	68 %	(Val. Norm.)
Spazio morto fisiologico	(VD)	99.0	cc	78 %	Val. Norm.
VD / VT		29.5	%	31 %	(Lim. Norm. Sup.)
Indice di distribuzione		2.0		2.5	(Lim. Norm. Sup.)

Pressioni parziali dei gas alveolari mm Hg.

	Circuito aperto	Circuito chiuso	O ₂ 100 %	Valori normali a Città del Messico
PACO ₂	29.5	—	31.7	33.0
PAO ₂	76.0	—	500.0	76.0

Conclusioni: Prove respiratorie normali.

Controllo otorinolaringoiatrico. 6/VI/1959. L'aspetto della laringe è il medesimo che si osservò nell'esame preoperatorio.

Altri esami di laboratorio (emocitologico, etc.): normali.

Commento.

Nella storia della paziente ci sembra degno di rilievo il fatto che il primo sintomo sia consistito nella comparsa improvvisa di una disfonia, quando la sua capacità fisica era ancora eccellente. Verosimilmente la dilatazione dell'arteria polmonare e la conseguente compressione del nervo laringeo inferiore, come lo stiramento esercitato su questo dallo stesso condotto arterioso, sono stati progressivi fino a produrre la paralisi della corda vocale sinistra. Non sappiamo se il danno del nervo ricorrente sinistro è irreversibile o no, in questo caso, poichè non si è praticato alcuno studio istologico di esso. Nel caso riferito da Mead (1910), dove il segno clinico della voce bitonale era stato intermittente, non si poté dimostrare istologicamente alcun processo degenerativo delle fibre del nervo interessato. Per quanto riguarda la nostra paziente, il risultato dell'esame della laringe, effettuato tre mesi dopo l'intervento, non permette di formulare una prognosi definitiva « *quoad functionem* », dato che è ancora possibile un recupero tardivo. La riduzione del calibro dell'arteria polmonare, dimostrata dagli esami radiologici postoperatori, rafforza tale ipotesi. Questo fatto appoggia anche l'interpretazione dinamica delle alterazioni del piccolo circolo. Il grande corto-circuito aorto-polmonare, equivalente a 9.80 litri al minuto, era responsabile dell'aumento della portata polmonare (15.40 litri al minuto) e del livello delle pressioni polmonari (85/36 mm Hg nell'arteria polmonare destra). I valori normali delle resistenze polmonari totali ($254 \text{ dine/sec./cm}^{-5}$) prima dell'intervento e, d'altro lato, la rapida caduta delle cifre delle pressioni polmonari dopo l'operazione stanno ugualmente in favore dell'origine emodinamica dell'ipertensione del piccolo circolo (Oustrière e Coll., 1956). L'esistenza di un corto-circuito tanto importante era dovuta probabilmente alle dimensioni inusitate del condotto (30 mm di lunghezza per 20 di diametro) ed alla differenza di pressioni fra aorta e polmonare (98 mm Hg per la sistolica e 17 mm Hg per la diastolica). Queste cifre che sono l'espressione di un particolare regime idrodinamico, possono spiegare anche l'esistenza del « click » mesosistolico nel focolaio della tricuspide, ben individualizzabile nel fonocardiogramma preoperatorio, scomparso nel postoperatorio.

Questo era prodotto verosimilmente dalla brusca distensione della parete polmonare a metà della sistole, quando la corrente sanguigna del corto-circuito, penetrando a grande velocità nel lume dell'arteria polmonare, trovava le pareti di questa più tese che d'abitudine e le faceva vibrare (De Micheli e Coll., 1959). Tuttavia, data la presenza di una densa fibrosi nello spazio subaortico e di un processo periarteritico intorno al condotto, è legittimo il dubbio che il « click » mesosistolico fosse prodotto da una briglia fibrosa. Le caratteristiche grafiche del fenomeno e la sua scomparsa dopo l'intervento appoggiano piuttosto l'origine emodinamica che la meccanica.

La bassa saturazione del sangue dell'arteria brachiale sinistra (79%) sembra dovuta fondamentalmente a perturbazioni degli scambi gassosi alveolo-capillari, data l'alterazione del rapporto fra la ventilazione e l'irrigazione sanguigna dell'alveolo polmonare. Si potrebbe invocare anche un ostacolo alla diffusione dell'ossigeno attraverso

la membrana alveolo-capillare, per diminuzione del gradiente $\text{PAO}_2\text{-PcO}_2$, poichè nella sezione venosa del capillare polmonare si trovava sangue veno-arterioso in luogo di sangue venoso puro. Per di più, l'aumento della velocità di circolo nel letto vascolare polmonare, a causa dell'ipervolemia, poteva ridurre eventualmente il tempo di esposizione del sangue agli scambi gassosi; mentre la condizione di iperafflusso polmonare poteva determinare l'apertura di shunts fra la sezione venosa e quella arteriosa del piccolo circolo (Gussy de la Mora e Coll., 1959; Ross e Coll., 1959). Le ipotesi suesposte non concordano del tutto con le osservazioni di alcuni autori, che hanno trovato un aumento della capacità di diffusione del monossido di carbonio nel polmone in condizioni analoghe (Auchincloss e Coll., 1959). Meno probabile ci sembra l'eventualità di una contaminazione del sangue dell'arteria brachiale per effetto di un corto-circuito bidirezionale fra aorta e polmonare. In realtà, benchè si sia prelevato il campione di sangue dall'arteria brachiale sinistra e non dalla destra, l'importante differenza di pressione a favore dell'aorta difficilmente poteva permettere l'esistenza di un corto-circuito misto. D'altra parte, la saturazione arteriosa risultò normale nel cateterismo praticato due mesi e mezzo dopo l'intervento, indicando un miglioramento indiscutibile dei fenomeni dell'ematosi. Le prove respiratorie effettuate a distanza di otto mesi e mezzo dall'operazione, davano valori suggestivi di una completa normalizzazione della funzione cardio-respiratoria.

Il comportamento della pressione arteriosa periferica sembra degno di particolare rilievo. Prima dell'operazione, la sistolica era elevata e la diastolica molto bassa, tanto nelle determinazioni manometriche quanto nelle dirette per puntura dell'arteria. Queste cifre hanno fatto sospettare l'esistenza di ipertiroidismo mentre i valori normali dello jodio proteico del sangue, del colesterolo ematico e del consumo basale di ossigeno si sono pronunciati contro tale possibilità. Il sospetto dell'esistenza di ipertensione arteriosa essenziale o di nefropatia è stato eliminato in virtù delle condizioni normali del fondo dell'occhio e della buona funzione renale. Pensiamo che i valori pressori elevati, che erano abbastanza labili, si potevano pienamente giustificare sulla base dei disturbi emodinamici inerenti alla situazione circolatoria generale determinata dalla pervietà del condotto di Botallo (sindrome ipercinetica) (Lequime e Denolin, 1958). Per spiegare la persistenza di cifre pressorie alte dopo il trattamento chirurgico della PCA, è necessario invocare fattori individuali di labilità neurovegetativa (soggetto con reazioni emotive particolarmente accentuate) e la probabile esistenza di insufficienza aortica. Quest'ultima, dovuta verosimilmente a malformazione congenita delle valvole sigmoidee aortiche, potrebbe mantenere la sindrome circolatoria ipercinetica. Vari elementi fanno pensare a questa associazione: il comportamento del vettocardiogramma; la morfologia del polso carotideo ed alcuni aspetti elettrocardiografici, come la presenza di un'onda U negativa nelle derivazioni V_3 e V_6 , dei tracciati pre e post-operatori. Quest'ultimo reperto, in soggetti non coronarici, è in relazione con una patologia che si ripercuote sulla camera di espulsione del ventricolo sinistro (insufficienza, stenosi o doppio vizio aortico) (Acosta e Coll., 1958). Tuttavia, ammettendo l'esistenza di una insufficienza aortica, risulta difficile

spiegare il valore della pressione diastolica dell'arteria brachiale destra (86 mm Hg), riscontrato nel cateterismo postoperatorio, ed i valori analoghi registrati nei controlli manometrici successivi. D'altra parte, è anche giustificato il sospetto che esista una insufficienza delle valvole sigmoidee dell'arteria polmonare.

In ogni modo gli esami praticati dopo l'intervento (radiografico, elettrocardiografico, vettocardiografico e fonocardiografico) dimostrano indiscutibilmente una riduzione del volume del cuore e della circolazione polmonare. Il miglioramento delle condizioni emodinamiche si riflette pure nella maggior capacità fisica della paziente. Il fatto che non si sia constatata una differenza significativa fra il tasso di ossigeno nell'atrio destro e nelle vene cave, da un lato, e quello del ventricolo destro e dell'arteria polmonare, dall'altro, nel cateterismo postoperatorio, permette altresì di scartare l'ipotesi di una comunicazione interventricolare associata alla PCA.

RIASSUNTO

La paziente, che è l'oggetto di questa esposizione, presentava un quadro clinico complesso, i cui elementi avevano un denominatore comune nelle alterazioni emodinamiche inerenti alla pervietà di un grosso condotto arterioso con importante corto-circuito aorto-polmonare. Tale situazione determinava una sindrome circolatoria ipercinetica, nella quale risaltava specialmente la dilatazione aneurismatica e la ipercinesi dell'arteria polmonare. Il nervo laringeo inferiore era stirato e compresso, ciò che causava una paralisi della corda vocale omolaterale, con conseguente disfonia. In seguito al trattamento chirurgico del condotto di Botallo, si è osservata la normalizzazione della funzione cardio-respiratoria. La sindrome ipercinetica che persiste, sebbene in forma attenuata, a distanza di vari mesi dall'operazione, può essere dovuta ad insufficienza aortica associata ed a fattori neurovegetativi individuali. La paralisi della corda vocale sinistra, ancora presente, non significa necessariamente che esistano lesioni irreversibili del ricorrente omolaterale, poichè non si può escludere un recupero funzionale tardivo. Gli esami ed i controlli periodici della paziente ci permetteranno di apprezzare il risultato definitivo della correzione chirurgica della PCA.

RÉSUMÉ

Les Auteurs décrivent un cas de canal artériel perméable avec gros shunt aorto-pulmonaire et pressions pulmonaires élevées. Il existait aussi une dilatation anéurysmale de l'artère pulmonaire, comprimant le nerf laryngé inférieur gauche, ce qui déterminait une paralysie de la corde vocale homolatérale, avec dysphonie. La saturation de l'artère humérale gauche était basse par rapport aux chiffres normaux. Ce fait, en présence d'une différence tensionnelle importante entre aorte et pulmonaire, en faveur de l'aorte, et d'une fonction pulmonaire défectueuse, paraît bien

être du à des troubles des échanges gazeux au niveau du poumon. Après traitement chirurgical, la fonction cardio-pulmonaire s'est améliorée, la saturation artérielle périphérique a augmenté; mais la paralysie de la corde vocale gauche a persisté. A présent il n'est pas encore possible de prévoir s'il y aura une récupération tardive du nerf laryngé.

SUMMARY

A case of large patent ductus arteriosus with a tremendous arterio-venous shunt and high pulmonary pressure is reported.

There was an aneurysmal dilatation of the pulmonary artery which compressed the left recurrent laryngeal nerve. Consequently, the left vocal cord was paralyzed and the patient presented hoarseness. The arterial saturation in the left brachial artery was low, probably due to cardio-respiratory troubles, not to a bidirectional shunt, because the aorto-pulmonary tensional gradient was important and the pulmonary tests indicated that the respiratory function was poor. After surgical treatment of the ductus, the cardiac and pulmonary function improved and the arterial saturation increased; but the paralysis of the vocal cord persisted.

At present it is not possible to predict if the damage of the left recurrent laryngeal nerve is irreversible, because late recovery can occur.

AUTORI CITATI

ACOSTA A. R., MEDRANO G. A., PORTILLO B. L., LUXARDO G., SODI PALLARES D.: El estudio de la onda U en las hipertrofias ventriculares izquierdas. Arch. Inst. Cardiol. Méx., **28**, 699, 1958.

AUCHINCLOSS J. H., GILBERT R., EICH R. H.: The pulmonary diffusing capacity in congenital and rheumatic heart disease. Circulation, **19**, 232, 1959.

BRINTON W. D.: Primary pulmonary hypertension. Brit. Heart J., **12**, 305, 1950.

CLERF L.: Unilateral vocal cord paralysis. J.A.M.A., **151**, 900, 1953.

DE MICHELI A., FRIEDLAND CH., FISHLER B.: Il valore semeiologico di alcuni dati fonocardiografici nei soggetti con pervietà del condotto arterioso. Atti XXI Congr. Soc. Ital. Cardiol., Roma, 1959.

DIEFENBACH W. C. L.: Left vocal cord paralysis associated with hypertensive heart disease. New Engl. J. Med., **240**, 419, 1949.

DOLOWITZ D. A., LEWIS C. S.: Left vocal cord paralysis associated with cardiac disease. Am. J. Med., **4**, 856, 1948.

ERLANGER H., LEVINE S. A.: Atrial septal defect: a report of two cases in which there was recurrent laryngeal nerve paralysis. Am. Heart J., **26**, 520, 1943.

FETTEROLF G., NORRIS G. W.: The anatomical explanation of the paralysis of the left recurrent laryngeal nerve found in certain cases of mitral stenosis. Am. J. Med. Sci., **141**, 625, 1911.

GUZZY DE LA MORA P., DE MICHELI A., RUBIO ALVAREZ V.: Osservazioni su alcuni aspetti emodinamici della CIA. Atti XXI Congr. Soc. Ital. Cardiol., Roma, 1959.

HENSCHEN S.E.: *Das Aneurisma Arteriae Pulmonalis*. Samml. Klin. Vortr. Inn. Med., **126**, 595, 1906.

HUPPLER E.G., SCHMIDT H.W., DEVINE K.D., GAGE R.P.: *Causes of vocal cord paralysis*. Proc. Mayo Clin., **30**, 519, 1955.

LEQUIME J., DENOLIN H.: *Modifications du débit cardiaque lors de l'effort chez les sujets normaux et chez les patients atteints de cardiopathies diverses*. Cardiologia, **32**, 65, 1958.

MEAD K.C.: *Persistent patency of the ductus arteriosus*. J.A.M.A., **55**, 2205, 1910.

MOENCH M.: *Aneurysmal dilatation of pulmonary artery with patent ductus arteriosus*. J.A.M.A., **82**, 1672, 1924.

NOTKIN M.: *Paralysis of the left recurrent laryngeal nerve in mitral stenosis*. Arch. intern. med., **33**, 71, 1924.

OUSTRÈRE G.O., VERNANT P., MATHEY J.: *Etude hemodynamique peropératoire de la persistance du canal artériel*. Rev. franç. Ét. clin. biol., **1**, 1105, 1956.

POSSELT A.: *Die Erkrankungen der Lungenschlagader*. Ergebn. allg. Path. path. Anat., **13**, 298, 1909.

ROSS J.C., FRAYSER R., HICKAM J.B.: *A study of the mechanism by which exercise increases the pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide*. J. clin. Invest., **38**, 916, 1959.

SCHROETTER: citato da MEAD.

STOCKER H.H., ENTERLINE H.T.: *Cardio-vocal syndrome: Laryngeal paralysis in intrinsic heart disease*. Am. Heart J., **56**, 51, 1958.

TALLEY J.E., FOWLER K.: *Tetralogy of Fallot (Eisenmenger type) with hypoplasia of the dextroposed aorta*. Am. J. med. Sci., **191**, 618, 1936.

THOMPSON J.L., KISTIN A.D.: *Hoarseness in heart disease*. Ann. intern. Med., **29**, 259, 1948.

ZELMAN S., NICE G.W.: *Recurrent left laryngeal nerve paralysis in arteriosclerotic heart disease*. J.A.M.A., **149**, 1291, 1952.

WAHL H.A., GARD R.L.: *Aneurism of pulmonary artery*. Surg. Gynec. Obstet., **52**, 1129, 1931.

LIPIDI E TRANSAMINASI DEL SIERO DOPO TRATTAMENTO CON OLII VEGETALI INSATURI

M. Rosselli *

A. Sordi

Prima della seconda guerra mondiale Snapper (1941) avendo osservato che il numero di jodio dei lipidi plasmatici degli Occidentali residenti in Cina era inferiore a quello dei Cinesi, mise in relazione questo fatto con la scarsità di acido linoleico nella dieta dei primi rispetto ai secondi e sospettò che questa differenza potesse essere una delle cause per la scarsa presenza in Cina di alcune malattie, frequenti invece nell'Occidente, tra cui l'arteriosclerosi.

Il motivo della ricerca di Snapper era collegato alla scoperta fatta da poco da Burr e Burr (1929) sulla necessità per la crescita del ratto dell'acido linoleico; una dieta deficiente di tale acido è capace di produrre una sindrome carenziale caratterizzata sostanzialmente da lesioni cutanee (scaly skin).

Schönheimer (1933) ottenne una marcata discesa della colesterolemia in una donna con dieta con soli lipidi vegetali; Hardinge e Stare (1954) dimostrarono colesterolemie meno elevate in vegetariani stretti rispetto ai vegetariani parziali (che mangiano cioè uova e latticini) e ai non vegetariani. Groen e coll. (1952) mostrarono che una dieta vegetariana anche se contenente una percentuale calorica in lipidi superiore a quella contenuta in una dieta non vegetariana produce livelli colesterolemici nettamente più bassi. Il primo studio che ha messo chiaramente in evidenza i rapporti tra grassi insaturi dietetici e livelli serici dei lipidi è dovuto a Kinsell e coll. (1952, 1955): essi osservarono una cospicua caduta della colesterolemia e della fosfatidemia tramite una sostituzione isocalorica di grassi animali con grassi vegetali nella dieta.

Prima che il rilievo di Kinsell venisse valutato in tutta la sua importanza passarono alcuni anni; l'intervallo fu dovuto all'opinione allora corrente del carattere «sfavorevole» dei lipidi in generale, alla difficoltà di dividere i lipidi dietetici in due parti antitetiche rispetto all'aterogenesi e all'idea, che il carico lipidico totale

* Clinica Medica Generale dell'Università di Firenze (Pr. E. GREPPI).

Pervenuto in Redazione il 5 settembre 1958.

della dieta fosse il fattore più strettamente correlato con le fluttuazioni lipidiche seriche; ciò dopo che era tramontata l'opinione che il livello colesterolemico dipendesse dal tasso di colesterolo dietetico. Gli studi di Kinsell vennero ripresi da Ahrens e coll. (1955) e pienamente confermati. Da allora molti ricercatori hanno affrontato il problema: dai vari studi è risultato che mentre l'ingestione di grassi altamente saturi come burro, olio di noce di cocco, burro di cacao, olio di palma e lardo, produce alti livelli di colesterolemia e di fosfatidemia, questi ultimi sono significativamente diminuiti tramite la sostituzione isocalorica con oli altamente insaturi (olio di girasole, olio di germe di mais, olio di semi di cotone, ecc.).

Da alcuni anni anche noi stiamo conducendo indagini sull'effetto di alcuni tipi di oli vegetali altamente insaturi sui lipidi plasmatici umani in soggetti normali o ateromasi; le ricerche qui presentate riguardano un primo gruppo di osservazioni eseguite nel biennio 1957-58; sono in corso da circa un anno altre ricerche sullo stesso argomento, utilizzando però sistemi analitici più complessi, che permettono una visualizzazione ben più approfondita della situazione lipidica del siero.

Casistica e Metodiche.

Gli oli vegetali sono stati somministrati a pazienti giunti al Centro Cardiologico della Clinica Medica, studiando in parallelo i lipidi e le transaminasi del siero.

Gli oli vegetali utilizzati sono stati quelli più facilmente reperibili in Italia e a più elevato titolo di acido linoleico o di « insaturazione »:

- a) olio di semi di lino (approssimativamente 40 % di acido linoleico, 40 % di acido linolenico);
- b) olio di semi di girasole (approssimativamente 55 % di acido linoleico);
- c) olio di vinacciolo (approssimativamente 50 % di acido linoleico);
- d) olio di germe di mais (approssimativamente 42 % di acido linoleico).

La dose somministrata è stata variabile, proporzionata al peso corporeo, da 2 a 10 cc/10 Kg di peso corporeo e per una incidenza calorica percentuale, calcolata sull'approssimata introduzione calorica media giornaliera, da un minimo del 5% ad un massimo del 17%.

La dose veniva somministrata in 2 porzioni, talora 3 e assunta cruda durante i pasti, in quanto fuori dei pasti vi è un minore assorbimento e una discreta azione lassativa.

La maggior parte delle persone studiate erano, o per motivi clinici o di profilassi, già da tempo sottoposte a dieta standardizzata, caloricamente non cospicua e depauperata di grassi animali. Essi hanno continuato la loro dieta consuetudinaria, aggiungendovi l'olio. L'olio introdotto viene riferito in percentuale calorica dell'intera assunzione alimentare media giornaliera; non viene riferito in percentuale dell'assunzione di lipidi, dal momento che la maggior parte dei casi erano già da tempo a dieta chiaramente ipolipidica; i pochi casi restanti assumevano una dieta normolipidica, secondo il consumo lipidico medio giornaliero di un abitante della Toscana. Un certo numero di pazienti studiati ha presentato, dopo assunzione di olio, aumento di peso, in genere modesto. Il tempo di somministrazione è stato quasi sempre di 20 giorni e precisamente di 20 giorni in 32 casi, di 30 giorni in 3 casi e di 15 giorni in 1 caso; il più delle volte la terapia è stata somministrata per un solo ciclo, ma abbastanza spesso per più cicli o consecutivi o intervallati da periodi più o meno lunghi di sospensione.

E' stato eseguito un prelievo a digiuno prima e dopo il trattamento con oli vegetali e sul siero sono state determinate la colesterolemia totale, l'elettroforesi zonale delle lipoproteine del siero e le attività transaminasiche glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica del siero.

(quasi costantemente). La colesterolemia totale è stata determinata con il metodo di Sheftel (1944) (valori normali inferiori a 250 mg %, transizionali tra 250 e 280, schiettamente patologici oltre 280); il lipoprotidogramma elettroforetico con il metodo di Swahn (1952), modificato da Antonini e coll. (1953) (valori normali del quoz. beta/alfa inferiori a 3,5, transizionali tra 3,5 e 4, nettamente anormali oltre 4), e le attività transaminasiche del siero con la tecnica di Sordi (1958) (valori normali per entrambe fino a 1,60 micromoli di ossalacetato o di piruvato neoformate in 1 h a 37° C da 1 cc. di siero, transizionali tra 1,60 e 2,00 micromoli/h, patologici oltre 2,00 micromoli/h)

Risultati.

La tabella 1 riporta analiticamente i risultati ottenuti nella casistica studiata (in ordine da sinistra a destra possono essere letti le iniziali del paziente, il sesso, l'età, il peso corporeo, le condizioni cliniche, la qualità di olio somministrata, la quantità di olio somministrata giornalmente in cc/10 Kg di peso corporeo, la percentuale calorica dell'olio somministrato, nonchè i risultati analitici prima e dopo il trattamento, con l'indicazione dell'eventuale variazione percentuale).

Le figure 1, 2, 3 e 4 illustrano il comportamento dei tests umorali nella casistica generale, in relazione all'età, alla presenza o meno di manifestazioni aterosclerotiche, al tipo di olio vegetale, alla durata della somministrazione, ecc.

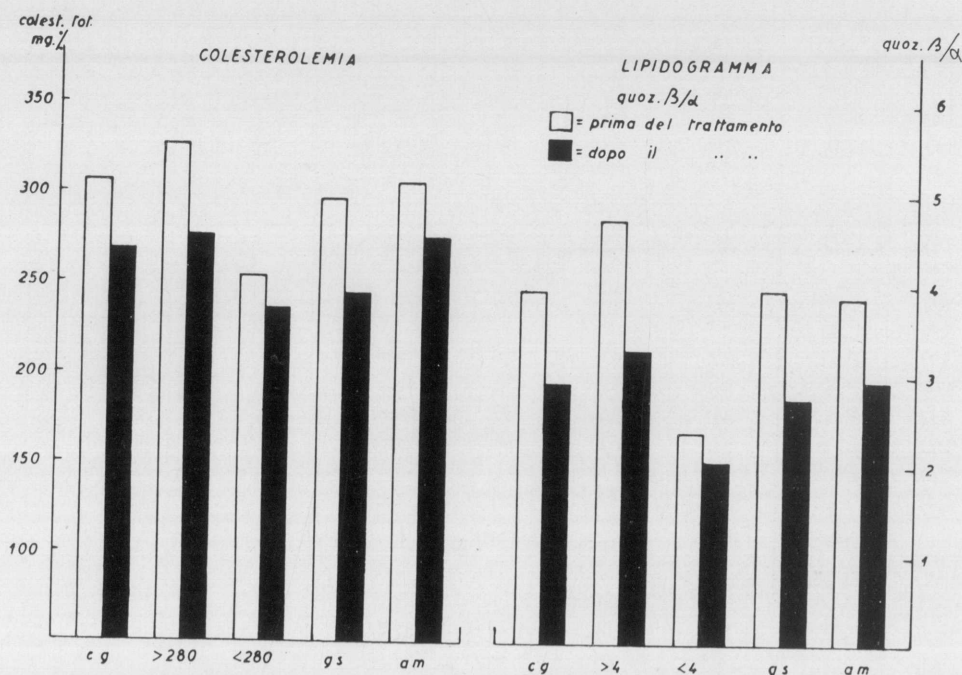


FIG. 1

Da sinistra a destra, colesterolemia totale prima e dopo trattamento con olii insaturi nella casistica generale (cg), nei pazienti con colesterolemia sopra 280 mg. % o sotto 280 mg. %, nei giovani sani (gs), nei pazienti più anziani o colpiti da manifestazioni cliniche aterosclerotiche (am). Lo stesso per il lipidogramma.

TAB. 1

N. progr. dei casi	Iniziali dei pazienti	Sesso	Età	Peso corporeo	Condizioni cliniche	Qualità olio somministrato	Quantità olio somministrato in cc/10 Kg peso corporeo	Percentuale calorica olio somministrato	Prima del trattamento				Dopo il trattamento					
									Colesterolemia	Lipidogramma	Valori delle transaminasi		Colesterolemia	Variazioni in %	Lipidogramma	Variazioni in %	Valori delle transaminasi	
											SGOT	SGPT					SGOT	SGPT
1)	F.G.	M.	32	85	Sano	G.	3	9,5	282	4,15	1.08	0.86	205	— 27	2,43	— 41	1.15	1.30
			Sospeso per 20 gg.						255	3.58	1.48	1.73						
2)	F.A.	M.	26	72	Sano	L.	3	5,5	260	3.48	1.48	2.82	220	— 15	3.20	— 6	0.95	1.74
			Sospeso per 30 gg.						295	3.27	1.42	1.73						
3)	M.L.	M.	32	79	Sano	G.	3	7	285	4	0.67	0.65	195	— 32	2.57	— 35	1.36	1.60
			Sospeso per 30 gg.						260	3.05	1.48	2.38						
4)	P.L.	M.	46	60	Angor	L.	3	7	360	5.3	—	—	335	— 7	5.57	+ 5		
5)	M.L.	F.	56	70	Ateroscl.	L.	2	5,5	270	3.5	fosf.	10,9	250	— 7	3.87	+ 12	fosf.	8.85
6)	G.R.	M.	48	80	Infarto	L.	3	9	312	3.8	fosf.	10,2	245	— 21	2.40	— 37	fosf.	10,7
			Sospeso per 20 gg.						285	4.65	1.21	1.41						
7)	G.R.					G.	4	11,5					285	— 0	2.10	— 55	1.43	0,97
8)	G.R.					G.	6	16					257	— 10	3.20	+ 52	1.35	2.82
			Sospeso per 30 gg.						315	2.74	0.88	1.51						
9)	R.L.	M.	50	72	Infarto	V.	3,5	9	325	4.9	—	—	305	— 6	4.78	— 3	—	—
10)						V.	3,5	9					330	+ 8	5.41	+ 13	0.54	1.08
11)	C.B.	M.	32	80	Sano	V.	5	11	235	4.95	1.49	0.86	225	— 9	1.99	— 37	2.02	2.23
12)	S.B.	F.	64	70	Ateroscl.	G.	2	5	280	3.22	1.60	2.24	285	+ 2	2.74	— 15	0.94	1.19
13)	C.F.	M.	46	60	Ateroscl.	V.	5	11	235	4.95	1.49	0.86	225	— 4	4.26	— 14	1.08	1.30
14)			Sospeso per 30 gg.			V.	5	11					235	+ 4	5.28	+ 24	1.35	2.02
15)	C.D.	M.	32	85	Sano	G.	3	9	275	5.05	—	—	260	— 14	3.67	— 27	1.48	2.17
16)						G.	3	9	302	5.05	1.32	2.82	225	— 13	5.15	+ 13	4	4.96
17)	C.M.	M.	59	70	Angor	G.	3	6	332	5.35	2.00	1.28	310	— 7	2.83	— 47	0.95	0.65
18)	C.M.					G.	4	9	260				260	+ 16	4.07	+ 43	1.60	0.96
19)	P.M.	M.	47	95	Infarto	L.	2	7,5	270	7.90	1.80	1.40	240	— 11	5.70	— 28	—	—
20)	B.N.	M.	57	55	Infarto	V.	4,5	9	324	7.40	1.08	0.22	295	— 9	4.96	— 33	0.73	1.08
21)	P.A.	M.	56	85	Ateroscl.	M.	3	7,5	285	5.18	1.28	2.17	265	— 7	4.47	— 14	—	—
22)	M.A.	M.	65	60	Ateroscl.	M.	4	9	350	5.38	1.15	1.30	302	— 13	5.45	+ 1	0.89	1.30
23)	M.A.					M.	7	14					282	— 7	4.40	— 19	1.21	1.41
24)	T.E.	M.	38	85	Sano	M.	6	17	320	4.00	1.28	1.30	235	— 27	2.42	— 40	1.21	1.62
			Sospeso per 30 gg.						295	5.00	1.08	1.08						
25)	T.E.					M.	6	17					262	— 11	4.26	— 15	0.61	1.41
26)	A.G.	M.	62	60	Sano	G.	8	14	360	12.10	1.01	1.08	300	— 17	6.02	— 100	1.08	0.86
27)	S.A.	M.	62	68	Ateroscl.	M.	6	11	290	3.18			255	— 12	2.55	— 20	0.81	0.65
28)	G.E.	F.	62	55	Ateroscl.	G.	4,5	9	350	3.85	1.89	1.73	285	— 18	3.15	— 18	1.35	1.51
29)	F.C.	M.	38	70	Sano	G.	3,5	9	305	5.40	—	—	257	— 15	3.87	— 29	1.60	1.44
			Sospeso per 30 gg.						310	4.10								
30)	F.C.					G.	2	5					315	+ 2	6.35	+ 55	0.54	0.43
31)	B.N.	M.	56	80	Infarto	L.	3	9	340	8.00	2.02	1.51	270	— 20	5.76	— 28	2.70	3.04
32)	N.I.	F.	63	60	Ateroscl.	M.	4	9	295	3.84	1.21	1.30	255	— 13	2.42	— 37	1.08	0.65
33)	V.U.	M.	38	85	Sano	L.	4	10,5	350	6.62	—	—	263	— 25	5.00	— 25	—	—
34)	C.J.	F.	61	50	Sano	V.	6	11	382	4.14	—	1.73	330	— 13	3.75	— 10	1.48	1.63
35)	C.J.					V.	10	17					285	— 14	2.73	— 27	1.08	0.86
36)	E.M.	M.	48	72	Ateroscl.	V.	7	14	255	6.40	—	—	235	— 8	2.48	— 61	0.94	1.84

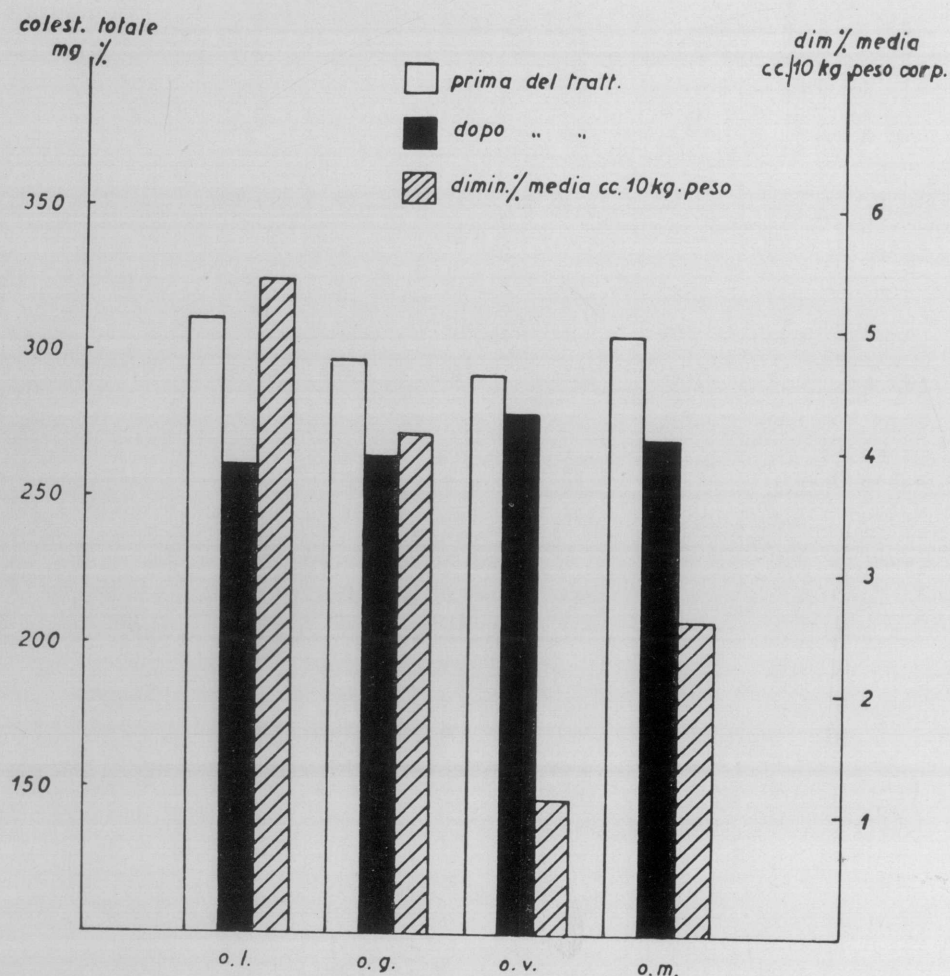


FIG. 2

Colesterolemia totale prima e dopo trattamento con olio di lino (o.l.), girasole (o.g.), vinacciolo (o.v.), mais (o.m.) e diminuzione percentuale media della colesterolemia riferita ai cc dei vari olii assunti per ogni 10 Kg di peso corporeo dei soggetti trattati.

I risultati ottenuti possono essere dunque sintetizzati nei seguenti punti:

a) la colesterolemia e il quoziente beta/alfa hanno presentato un costante decremento dopo trattamento con olii insaturi; la discesa sembra proporzionale al tasso lipidemico di partenza ed è quindi più marcata nei soggetti con livelli iniziali più elevati;

b) la resistenza al trattamento è però variabile: ad es. i pazienti di età più avanzata o con manifestazioni cliniche di aterosclerosi hanno presentato minore tendenza alla normalizzazione lipidica che non i giovani o i soggetti clinicamente sani;

TAB. 2

	Prima del trattam.	Colesterolemia		Dimin. % media/cc medi per 10 Kg peso corp.
		Dopo	Variaz. in %	
Olio di lino	309	260	16	5,5
Olio di girasole	301	263	13,7	3,7
Olio di vinacciolo	297	280	6	1,1
Olio di mais	305	265	13,2	2,6

	Prima del trattam.	Quoziente β/α		Dimin. % media/cc medi per 10 Kg peso corp.
		Dopo	Variaz. in %	
Olio di lino	5,50	4,50	18,2	6,3
Olio di girasole	4,54	3,49	23,1	6,3
Olio di vinacciolo	5,07	4,20	17,1	3,1
Olio di mais	4,57	3,71	18,9	3,8

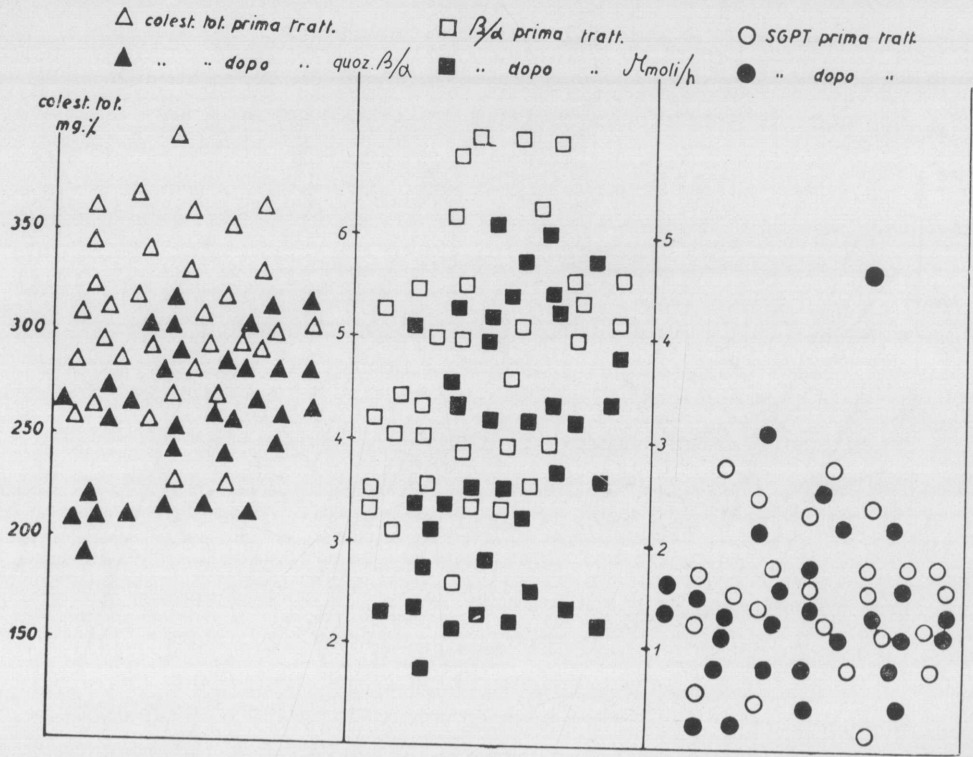


FIG. 3

Presentazione di tutti i dati ottenuti nella casistica (colesterolemia totale, lipidogramma e SGPT).

c) l'effetto più marcato è stato ottenuto con l'olio di lino, seguito in ordine decrescente da quello di girasole, di mais e di vinacciolo; se poi si fa il rapporto tra dose impiegata ed effetto ottenuto risalta ancora di più la predominanza dell'efficacia dell'olio più insaturo usato, cioè di quello di lino; l'olio di lino è il più insaturo degli olii impiegati, ma non il più ricco di acidi grassi essenziali (l'acido linolenico non si può infatti considerare un acido grasso essenziale in quanto non possiede doppi legami (a livello del sesto e del nono atomo di carbonio dall'inizio metilico della catena carboniosa): il fatto che esso produca la migliore azione ipolipidemizzante induce a pensare che essa dipenda dall'insaturazione globale piuttosto che dal contenuto in acidi grassi essenziali;

d) entro un tempo relativamente breve dalla sospensione del trattamento (già entro 20 giorni) si verifica un ritorno della situazione lipidica verso i valori di partenza; l'effetto va visto quindi, non come una correzione farmacologica definita, ma come il « tamponamento » dinamico di un determinato orientamento metabolico;

e) dato che l'esplicazione del fenomeno ipolipidemizzante degli olii insaturi si accentra sul fegato, abbiamo ritenuto utile procedere ad una esplorazione della condizione epatocellulare, tramite il test delle transaminasi e specialmente di quella glutammico-piruvica.

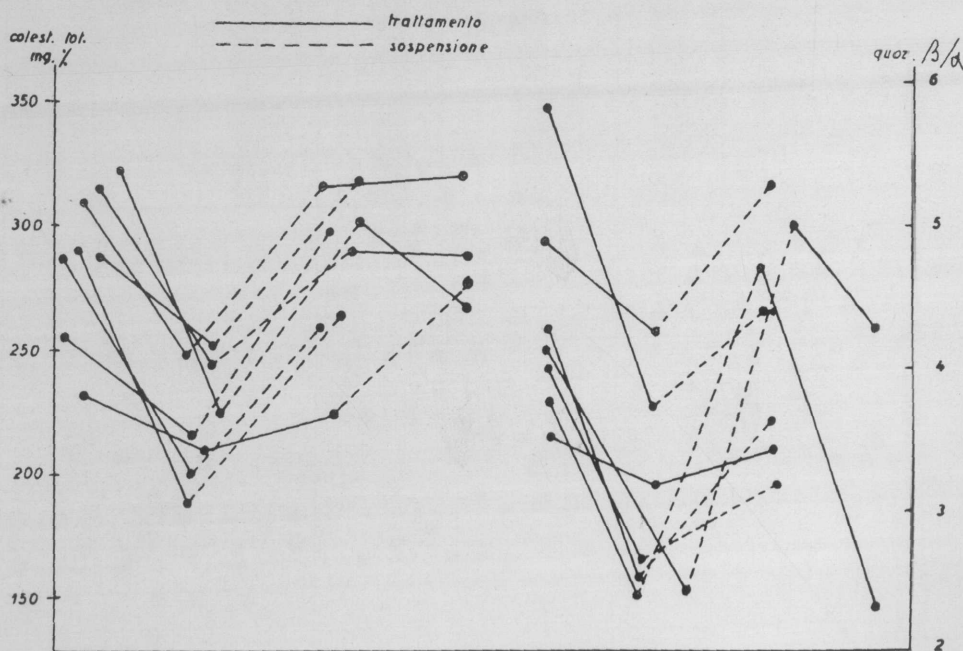


FIG. 4

Curve della colesterolemia totale e del lipidogramma dopo trattamento con olio insaturo e sospensione (20-30 gg.).

Tuttavia le transaminasi non hanno mostrato variazioni di rilievo durante il trattamento, anche se si è verificato in media un lieve incremento della SGPT; solo in qualche caso l'incremento ha raggiunto un'entità sufficiente da far pensare ad una piccola sofferenza epatocellulare.

Discussione e commento.

I dati ottenuti in questo studio confermano abbastanza bene quelli della letteratura. I parametri della ricerca seguiti sono stati molteplici:

a) oli vegetali diversi per grado di insaturazione e per tasso di acidi grassi essenziali;

b) dosaggi multipli rapportati al peso corporeo;

c) percentuali caloriche, rispetto alla dieta globale, di entità variabile dal 5 a circa il 20%;

d) casistica variata per età, presenza o meno di anomalie cliniche in senso aterosclerotico;

e) casistica variata per situazione lipidica del siero;

f) effetto di cicli successivi di trattamento o di sospensioni;

g) funzione epatocellulare evidenziata mediante la transaminasi.

I dati emersi in riferimento a questi vari parametri sono stati presentati in dettaglio nella parte precedente: essi sono così autoillustrativi che non appare necessaria una ulteriore elaborazione.

L'argomento principale che resta davanti a questi risultati, così come a tutti quelli presenti nella letteratura, è costituito dai meccanismi attraverso cui si verifica l'azione antilipidica degli oli insaturi e come questo effetto possa essere inquadrato nella costruzione patogenetica della malattia aterosclerotica.

Innanzitutto viene da chiedersi a quale componente dell'olio vegetale insaturo vada riferita l'azione antilipidemica. Sono state emesse quattro ipotesi, riferendola cioè:

a) alla presenza negli oli vegetali di sostanze «traccia» come steroli, vitamine, minerali, ecc.;

b) all'assenza in essi di acidi grassi a catena corta o intermedia (C_4 - C_{14}), presenti invece in larga misura nei grassi saturi, come il burro;

c) al contenuto in acidi grassi essenziali, linoleico, arachidonico, ecc.;

d) al grado globale di insaturazione dell'olio, cioè al numero di doppi legami presenti nell'unità di peso degli atomi di carbonio.

Beveridge e coll. (1955, 1956) hanno pensato che l'azione di riduzione del colesterolo serico ad opera dell'olio di germe di mais fosse dovuta al suo contenuto in β -sitosterolo. Ahrens e coll. (1957) hanno osservato che l'ingestione di acidi

grassi con meno di 16 atomi di carbonio produce una ipercolesterolemia e una iperfosfatidemia maggiore di quella prodotta da acidi contenenti da 16 a 18 atomi di carbonio: infatti il burro produce livelli lipidemici più elevati dell'olio di cocco malgrado lo stesso contenuto in acido oleico e linoleico, verosimilmente per la maggiore quantità nel primo di acidi grassi a catena corta.

L'ipotesi prevalente che l'azione antilipidica vada ascritta al tasso in acidi grassi essenziali è apparentemente contraddetta dal fatto che un effetto simile è prodotto da grassi di pesci come l'olio di sardina, l'olio di balena, l'olio di celano, anch'essi fortemente insaturi, ma poveri di acidi grassi essenziali (Bronte-Stewart e coll., 1956; Keys e coll., 1957; Malmros e Wigand, 1957).

Molto recentemente Ahrens e coll. (1959) hanno confermato ulteriormente questa tesi osservando che l'olio di menhaden (un pesce americano, dal nome sistematico di *Brevoortia tyrannus*), ricco in acidi grassi poliinsaturi, ma particolarmente povero di acidi grassi essenziali, produce lo stesso effetto ipolipidemizzante dell'olio di mais. L'olio conteneva solo il 4% di acidi grassi essenziali e lo 0,2% di materiale insaponificabile. In 2 pazienti, di cui uno iperlipidemico e l'altro ipercolesterolemico, già trattati con olio di mais, colesterolo totale, fosfatidi e gliceridi rimasero depressi dopo trattamento con olio di menhaden, malgrado che gli acidi grassi esterificati in questi 3 gruppi variassero nettamente in accordo alla diversa composizione dei 2 oli.

Ahrens conclude riaffermando ancora la sua opinione che l'insaturazione globale sia responsabile dell'effetto degli oli insaturi.

Anche i nostri dati, mostrando l'azione prevalente dell'olio di lino rispetto a quello di girasole tendono a favorire la tesi che sia l'insaturazione in generale piuttosto che la « essenzialità » degli acidi grassi a produrre il fenomeno della riduzione dei lipidi plasmatici.

Qual'è la via seguita dagli acidi grassi insaturi per produrre l'effetto in studio?

Grassi saturi e insaturi sono ugualmente ben assorbiti dall'intestino (Fernandes e Coll., 1955; Blomstrand e Ahrens, 1958); i grassi insaturi non interferiscono sull'assorbimento del colesterolo, ma anzi lo facilitano (Byers e Friedman, 1958; Tsung-Min Liu e coll., 1955).

Si può pensare allora che gli acidi grassi insaturi determinino un aumento dell'escrezione biliare e fecale del colesterolo oppure che ne rallentino la sintesi. In condizioni normali gli acidi grassi esterificati col colesterolo plasmatico sono insaturi (Kelsey e Longenecker, 1941), mentre quelli presenti nei gliceridi sono saturi o monoinsaturi; i fosfatidi poi presentano sia acidi grassi saturi che insaturi.

In una recente pubblicazione, Kinsell e coll. (1958) prospettano una dinamica dei lipidi plasmatici riassumibile così: i trigliceridi hanno una funzione energetica e sono fornitori di acidi grassi liberi da usarsi come combustibile a soluzione bilanciata con il glucosio (l'idrolisi del trigliceride potrebbe essere prodotta dalla lipasi lipoproteica o fattore chiarificante post-eparinico); la sostituzione degli acidi grassi liberatisi dall'idrolisi e bruciati potrebbe essere compiuta dal fosfatide che cedrebbe il suo acido grasso saturo, mentre l'acido grasso essenziale presente nel fosfolipide

sarebbe di gran lunga più stabile e contribuirebbe alla specificità della molecola fosfatidica. Il colesterolo fornirebbe a sua volta acidi grassi essenziali per le nuove sintesi dei fosfatidi. La somministrazione di acidi grassi essenziali, fornendoli automaticamente ai sistemi plasmatici che ne hanno bisogno, ridurrebbe la necessità della produzione di colesterolo o meglio della sua mobilitazione plasmatica. A tale riguardo v'è il dato recente dell'aumento marcato degli esteri del colesterolo nel fegato sotto trattamento con olio di germe di mais o con acido linoleico (Avigan e Steinberg, 1958). Gli autori che hanno osservato questo reperto si limitano a prospettare il dato dell'esistenza di un « pool » del colesterolo organismico con variabili ripartizioni tra fegato e plasma, ma non dicono quali possano essere i meccanismi per cui tali fluttuazioni si verificano. Sotto oli insaturi la deplezione plasmatica di esteri di colesterolo e la replezione epatica potrebbero essere conseguenti alla catena metabolica che abbiamo sopra descritto. Il colesterolo libero epatico, che aumenta fortemente sotto dieta colesterolica, è appena cresciuto dopo somministrazione di olio di mais.

La sintesi di acidi grassi nel tessuto epatico, partendo dall'acetato marcato, non è ridotta dagli oli insaturi (Hill e coll., 1958); mentre vi sono dati discordanti circa l'effetto sulla sintesi del colesterolo (Wood e Migicovsky, 1956; Avigan e Steinberg, 1958; Linazasoro e coll., 1958; Mukherjee e Alfin-Slater, 1958).

Una spiegazione più convincente sta nell'osservazione dell'aumentata escrezione fecale di acidi biliari o di materiale radioattivo (dato come colesterolo C_{14}) in seguito a somministrazione di oli vegetali insaturi (Hellman e coll., 1957; Gordon e coll., 1957). La somministrazione nel ratto e nell'uomo di oli insaturi produce una accresciuta secrezione di acidi biliari nella bile, parallelamente alla caduta del colesterolo plasmatico (Page e coll., 1957; Byers e Friedman, 1958).

Il dato dell'accelerata conversione epatica del colesterolo ad acidi biliari ad opera dei grassi insaturi, si collega all'osservazione precedentemente riferita sull'aumento marcato nel fegato degli esteri del colesterolo sotto trattamento con gli stessi grassi.

Sembrerebbe di poterne inferire che la conversione del colesterolo ad acido biliare nel fegato venga stimolata dalla esterificazione del colesterolo con un acido grasso insaturo. D'altro canto questa interpretazione spiega malamente il perché della caduta simultanea dei fosfatidi, dei gliceridi e del colesterolo nel plasma per effetto degli oli insaturi; il tentativo di spiegazione di Kinsell tiene conto di questi fatti, sebbene trascuri l'accelerata conversione del colesterolo ad acido biliare e l'aumento dei colesteridi epatici.

La concatenazione tra questi dati appare difficile; non esiste ancora una teoria comprensiva dei fenomeni osservati. Tuttavia non sembra esservi dubbio che in questo settore di ricerca e nella risoluzione dei problemi ad esso collegati risieda uno dei punti focali del metabolismo dei lipidi plasmatici e conseguentemente della patogenesi della malattia aterosclerotica.

RIASSUNTO

Gli Autori hanno in corso da alcuni anni ricerche sull'effetto dei grassi insaturi sui lipidi del siero. I dati presentati riguardano un primo gruppo di ricerche eseguite in 36 pazienti normali o ateromasici giunti in osservazione al Centro Cardiologico della Clinica Medica. È stato osservato l'effetto di 4 tipi di olii vegetali insaturi (olio di girasole, olio di germe di mais, olio di seme di lino e olio di vinacciolo) sul colesterolo totale, il lipidogramma elettroforetico e le transaminasi, glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica, del siero.

Il trattamento è stato condotto per la durata di 20 giorni in 32 casi, di 30 giorni in 3 casi e di 15 giorni in 1 caso, con ripetizione, talora, del trattamento in successione e, altre volte, sospensione con nuovo controllo lipemico dopo 20-30 giorni di intervallo.

I risultati vengono messi in relazione con l'età dei pazienti, con la presenza o meno di manifestazioni aterosclerotiche cliniche e di alterazioni lipidiche plasmatiche, con la quantità e qualità dell'olio usato e con la funzione epatocellulare.

Essi possono venire sintetizzati nei seguenti punti:

1) si è verificato un decremento costante della colesterolemia e del materiale betalipidico; tale decremento è stato più spiccato nei casi a partenza lipidica più anomala;

2) i soggetti di età avanzata o colpiti da evidenti manifestazioni ateromasiche hanno presentato, a parità di dose, una maggiore resistenza alla normalizzazione lipidica, rispetto a quelli giovani e clinicamente sani;

3) l'olio di lino ha mostrato l'effetto più marcato, seguito in ordine decrescente da quello di girasole, da quello di mais e da quello di vinacciolo; il rapporto tra l'effetto ottenuto e la dose impiegata accentua ancora la preminenza dell'efficacia dell'olio di lino. Il fatto che quest'ultimo sia il più insaturo dei 4 olii usati, senza essere il più ricco di acidi grassi essenziali, induce a pensare che sia più importante l'insaturazione globale piuttosto che il contenuto in acidi grassi essenziali nel determinismo dell'azione ipolipidemizzante;

4) la sospensione del trattamento ripristina abbastanza rapidamente (già entro 20 giorni) la situazione lipidica originaria, per cui l'effetto non è traducibile in una correzione farmacologica, ma in un continuo « tamponamento » di un determinato errore metabolico;

5) la condizione epatocellulare, esplorata tramite il test delle transaminasi e soprattutto di quella piruvica, non ha presentato alterazioni di rilievo durante il trattamento, anche se si è osservato in media un lieve incremento della SGPT; in qualche caso soltanto l'incremento è entità sufficiente a far pensare ad un piccolo danno epatocellulare.

Quest'ultimo aspetto della ricerca sembrava importante in quanto sul fegato si accentrano gli studi per la esplicazione del fenomeno ottenuto tramite gli acidi

grassi insaturi. Molte interpretazioni sono state presentate e di esse se ne dà una breve sintesi nella discussione. Tuttavia il problema è ancora largamente oscuro: malgrado ciò è precisa la sensazione che da esso e dalla sua risoluzione sorgerà una nuova interpretazione degli aspetti del metabolismo lipidico serico e dell'aterogenesi.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont effectué depuis plusieurs années des recherches concernant l'effet des graisses non saturées sur les lipides sériques; les données présentées se rapportent à un premier groupe de recherches réalisées chez 36 patients normaux ou athéromateux; on a étudié l'effet de 4 types d'huile végétale non saturée (huile de tournesol, huile de germe de maïs, huile de lin, et huile de pépins de raisin) sur le cholestérol total, le lipidogramme et les transaminases glutamino-oxalacétiques et glutamino-pyruviques du sérum.

Le traitement a été conduit pendant une période de 20 jours pour 32 cas, de 30 jours pour 3 cas et de 15 jours pour un cas, en le répétant dans certains cas et en l'arrêtant dans d'autres, avec un nouveau contrôle lipémique après 20-30 jours.

Les résultats sont mis en relation avec l'âge des patients, avec la présence ou non de manifestations d'athérosclérose et d'altérations lipidiques du plasma, avec la quantité et la qualité d'huile utilisée et avec la fonction hépatocellulaire.

Les résultats peuvent être synthétisés de la façon suivante:

1) On a vérifié une chute constante de la cholestérolémie et du matériel bétalipidique; une telle chute est plus accentuée dans les cas où la lipidémie était la plus normale au départ.

2) Les sujets d'âge avancé et atteints de manifestations évidentes d'athéromatose, ont présenté une plus grande résistance à la normalisation lipidique, par rapport aux sujets jeunes et cliniquement sains.

3) L'huile de lin s'est montrée la plus efficace suivie dans l'ordre décroissant par l'huile de tournesol, l'huile de maïs et l'huile de pépins de raisin; le rapport entre l'effet obtenu et la dose utilisée montre aussi la plus grande efficacité de l'huile de lin. Le fait que cette dernière soit la moins saturée des quatre huiles utilisées, sans être la plus riche en acides gras essentiels, fait penser que la non saturation globale, plutôt que le contenu en acides gras essentiels, est le facteur le plus important dans le déterminisme de l'action hypolipémiante.

4) La suspension du traitement rétablit assez rapidement (après 20 jours) la lipidémie initiale; ceci montre que l'effet obtenu ne relève pas d'une correction d'ordre pharmacologique, mais d'un « tamponnement » continu d'un vice métabolique déterminé.

5) L'état hépatocellulaire exploré par le test des transaminases surtout pyruviques n'a pas présenté d'altérations importantes pendant le traitement.

Même si l'on a observé un léger accroissement de la SGPT, dans quelques cas

seulement l'accroissement s'est montré suffisant pour faire songer à une légère atteinte hépatique.

Ce dernier aspect de la recherche paraît important car c'est sur le foie que se concentrent les études pour l'explication de l'action des acides gras non saturés. Plusieurs interprétations ont été présentées et synthétisées dans la discussion; toutefois le problème reste encore obscur; malgré cela on a l'impression que c'est de lui et de sa solution que naîtra une interprétation rationnelle des aspects du métabolisme lipidique sérique et de l'athérogénèse.

SUMMARY

For several years, the authors have conducted research concerning the effect of non-saturated fats on serum lipids; the presented facts are related to a first group of research conducted in 36 normal or atheromatous patients; a study was made of the effect of 4 types of non-saturated vegetable oil (sunflower oil, corn germ oil, linseed oil, grapeseed oil) on total cholesterol, the lipidogram by electrophoresis and on the glutamino-oxaloacetic and glutamino-pyruvic serum transaminases.

The treatment was conducted during a period of 20 days for 32 cases, 32 days for 3 cases, and 15 days for one case, by repeating it in certain cases and stopping it in others with a new lipemic control after 20-30 days.

The results are correlated with the age of the patients, with the presence or absence of atherosclerotic manifestations and lipid alterations of the plasma, with the quantity or quality of oil used and the hepato-cellular function. The results can be synthesized as follows:

- 1) a constant fall of cholesterolemia and of the beta-lipid material was verified; such a fall was more accentuated in cases where the lipemia was the most abnormal at the start.

- 2) The elderly patients suffering from evident manifestations of atheromatosis presented a greater resistance to lipid normalisation in contrast to young clinically healthy subjects.

- 3) Linseed oil was shown to be the most efficacious, followed in decreasing order by sunflower oil, corn oil, grapeseed oil. Moreover the relation between the obtained result and the given dosage indicates also the peculiar efficiency of the linseed oil. The fact that the latter is the least saturated of the 4 oils used, without being the richest in essential fatty acids, allows to think that the total insaturation, instead of the content of essential fatty acids, is the most important factor in the determination of the hypolipemiant action.

- 4) The suspension of treatment reestablished the initial lipemia rapidly enough after 20 days; this shows that the effect obtained is not the result of a pharmacological correction, but rather a continuous buffering of a definite metabolic error.

- 5) The hepato-cellular state explored by the transaminase tests chiefly pyruvic

did not present any important alteration during the treatment. Even if a small increase of the SGPT was observed, only in some cases was the increase large enough to indicate a slight hepatic injury.

This latter aspect of the research seemed important because the studies for the explanation of the action of the non-saturated fatty acids are concentrated in the liver. Several interpretations have been presented of which we are giving a brief synthesis in the discussion; however, the problem still remains obscure; in spite of this, one has the impression that from it and its solution, a rational interpretation of serum lipid metabolism and atherogenesis will arise.

AUTORI CITATI

- AHRENS E.H. JR., TSALTAS T.T., HIRSCH JR., INSULL W. JR.: Effects of dietary fats on the serum lipids of human subjects. *J. clin. Invest.*, **34**, 918, 1955.
- AHRENS E.H. JR., HIRSCH J., INSULL W. JR., TSALTAS T.T., BLOMSTRAND R., PETERSON M.L.: The influence of dietary fats on serum-lipid levels in man. *Lancet*, **1**, 943, 1957.
- AHRENS E.H., INSULL W. JR., HIRSCH J., STOFFEL W., PETERSON M.L., FARQUHAR J.W., MILLER T., THOMASSON H.J.: The effect of human serum-lipids of a dietary fat, highly unsaturated, but poor in essential fatty acids. *Lancet*, **1**, 115, 1959.
- ANTONINI F.M., PIVA G., SALVINI L., SORDI A.: Lipoproteine e eparina nel quadro umorale della chemiopatogenesi dell'aterosclerosi. *G. Geront.*, suppl. 1°, 1953.
- AVIGAN J., STEINBERG D.: Effects of saturated and unsaturated fats on cholesterol metabolism in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, **97**, 814, 1958.
- BEVERIDGE J.M.R., CONNELL W.F., MAYER G.A., FIRSTBROOK J.B., DE WOLFE M.S.: The effects of certain vegetable and animal fats on the plasma lipids of humans. *J. Nutr.*, **56**, 311, 1955.
- BEVERIDGE J.M.R., CONNELL W.F., MAYER G.A.: Dietary factors affecting level of plasma cholesterol in humans role of fat. *Canad. J. Biochem.*, **34**, 441, 1956.
- BLOMSTRAND R., AHRENS E.H. JR.: The absorption of fats studied in a patient with chyluria. *J. biol. Chem.*, **233**, 321, 1958.
- BRONTE-STEWART B., ANTONIS A., EALS L., BROCK J.F.: Effects of feeding different fats on serum-cholesterol level. *Lancet*, **1**, 521, 1956.
- BURR G.O., BURR M.M.: On nature and rôle of fatty acids essential in nutrition. *J. biol. Chem.*, **82**, 345, 1929.
- BYERS S.O., FRIEDMAN M.: Bile acid metabolism, dietary fats and plasma cholesterol. *Proc. Soc. exp. Biol.*, **98**, 523, 1958.
- FERNANDES J., VAN DE KAMER J.H., WEIJERS H.A.: The absorption of fats studied in a patient with chylotorax. *J. clin. Invest.*, **34**, 1026, 1955.
- GORDON H., LEWIS B., EALS L., BROCK J.F.: Dietary fat and cholesterol metabolism; faecal elimination of bile acids and other lipids. *Lancet*, **2**, 1299, 1957.
- GROEN J. e Coll.: citato da AHRENS.

- HARDINGE E.G., STARE F.J.: *Nutritional studies of vegetarians; nutritional, physical and laboratory studies.* J. clin. Nutr., **2**, 83, 1934.
- HELLMAN L., ROSENFELD R.S., INSULL W., AHRENS E.H. Jr.: *Intestinal Excretion of cholesterol: a mechanism for regulation of plasma levels.* J. Clin. Invest., **36**, 898, 1957.
- HILL R., LINAZASORO J.M., CHEVALLIER F., CHAIKOFF I.L.: *Regulation of hepatic lipogenesis: the influence of dietary fats.* J. biol. Chem., **233**, 305, 1958.
- KELSEY F.E., LONGENECKER H.E.: *Distribution and characterization of beef plasma fatty acids.* J. biol. Chem., **139**, 727, 1941.
- KEYS A., ANDERSON J.T., GRANDE F.: *Essential fatty acids, degree of unsaturation and effects of corn (maize) oil on the serum-cholesterol level in man.* Lancet, **1**, 66, 1957 b.
- KINSELL L.W., PARTRIDGE J., BOLING L., MARGEN S., MICHAELS G.: *Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels.* J. clin. Endocr., **12**, 909, 1952.
- KINSELL L.W., FRISKEY R.W., MICHAELS G.D., BROWN F.R. Jr.: *Effect of a synthetic triglyceride on lipid metabolism.* Amer. J. clin. Nutr., **4**, 285, 1956.
- KINSELL L.W., MICHAELS G.D., FRISKEY R.W., SPLITTER S.: *Essential fatty acids, lipid metabolism and atherosclerosis.* Lancet, **1**, 334, 1958.
- LINAZASORO J.M., HILL R., CHEVALLIER F., CHAIKOFF I.L.: *Regulation of cholesterol synthesis in the liver: the influence of dietary fats.* J. exp. Med., **107**, 813, 1958.
- MALMROS H., WIGAND G.: *The effects on serum-cholesterol of diets containing different fats.* Lancet, **2**, 1, 1957.
- MUKHERJEE S., ALFIN-SLATER R.B.: *Effects of the nature of dietary fats on synthesis of cholesterol from acetate -1-C14 in rat liver slices.* Arch. Biochem., **73**, 359, 1958.
- PAGE I.H., STARE F.J., CORCORAN A.C., POLLACK H., WILKINSON C.F. Jr.: *Atherosclerosis and the fat content of the diet.* Circulation, **16**, 163, 1957.
- SCHOENHEIMER R.: *Über eine Störung der cholesterin Ausscheidung (Ein Beitrag zur Kenntnis der Hypercholesterinämien).* Z. Klin. Med., **123**, 749, 1933.
- SHEFTEL A.G.: *Determination of total and free cholesterol.* J. Lab. clin. Med., **29**, 875, 1944.
- SWAHN B.: *Method for localization and determination of serum lipids after electrophoretical separation on filter paper.* Scand. J. Clin. Lab. Invest., **4**, 98, 1952.
- SNAPPER J.: *Chinese Lessons to Western Medicine.* Interscience Publishers Inc., New York, 1941.
- SORDI A.: *Metodo per la determinazione delle attività transaminasiche glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica del siero (e dell'urina).* Atti 20° Congr. Soc. Ital. Cardiol., Rimini, 1958 a.
- SORDI A., VATTERONI M.: *Le attività transaminasiche del siero e dell'urina nelle varie epoche della gravidanza normale.* Riv. Ostet. Ginec., **13**, 275, 1958 b.
- TSUNG-MIN LIU, KARVINEN E., IVY A.C.: *Relation of dietary fats to the absorption and elimination of exogenous and endogenous cholesterol.* Am. J. Physiol., **183**, 86, 1955.
- WOOD J.D., MIGICOVSKY B.B.: *Fatty acid inhibition of cholesterol synthesis.* Canad. J. Biochem., **34**, 861, 1956.

aggiornamenti

IN TEMA DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

È noto che il solo meccanismo dell'ipertensione stabile che abbia una sicura base fisiologica è l'aumento diffuso, probabilmente generalizzato, del tono arteriolare. Esistono poi alterazioni delle correlazioni vasomotorie la cui natura è tutt'altro che chiara. Il problema rimane quello della causa, sia dell'aumentato tono arteriolare che delle alterate correlazioni vasomotorie, ed è ben lontano dall'essere risolto.

I risultati delle recenti indagini che hanno portato l'attenzione ora sul rene, ora sul surrene, ora sui fattori umorali e nervosi, e che sembrano apparentemente in contrasto, indicano che nel campo degli studi sulla patogenesi dell'ipertensione arteriosa esiste una difficoltà di ordine generale determinata appunto dalla complessità di meccanismi e fattori capaci di interferire e di partecipare alla regolazione della pressione arteriosa; tutte queste attività di tipo diverso fanno sì che gli effetti da esse risultanti siano ben diversi dalla sommazione di tutti i singoli meccanismi agenti separatamente. Interazioni ed interferenze si possono produrre sia a livello viscerale che a livello umorale e vascolare; si consideri ad esempio che l'ipertensione renale è impedita dalla surrenalectomia bilaterale e che la stessa angiotensina (ex ipertensina od angiotonina) proviene dall'interazione di un fattore reale su di un substrato globulinico del plasma. Ogni effetto ipertensivo, inoltre, può dipendere sia dall'azione di un meccanismo ipertensivo che dalla inibizione di un meccanismo ipotensivo; si pensi per esempio alla teoria di Braun-Menéndez (1955) sulla renotropina ed al concetto di Grollman (1949, 1955) che attribuisce l'ipertensione alla scomparsa di un fattore ipotensivo di origine renale.

È evidente quindi che, così stando le cose, il problema patogenetico della ipertensione arteriosa, pur non potendo prescindere dall'importanza dei dati sperimentali fino ad oggi ottenuti, supera non solo l'importanza della natura di una eventuale sostanza umorale, ma lo stesso dilemma di un meccanismo umorale o di un meccanismo nervoso, per riconoscersi in un complesso di azioni positive, negative e di interferenze tra azioni diverse.

Poiché comunque a questo stesso punto si giunge partendo da ogni ipotesi, teoria o risultato sperimentale, crediamo opportuno iniziare la breve rassegna sulla interpretazione delle recenti ricerche sui meccanismi fondamentali della ipertensione dalla concezione di Goldblatt, perché il rene ha rappresentato e rappresenta da lungo tempo il punto centrale di tanti tentativi sperimentali.

Per Goldblatt (1948) l'ipertensione arteriosa cronica da ischemia renale per vasocostrizione delle arterie renali è legata alla liberazione di una sostanza umorale ipertensiva, la renina, che agisce su di un substrato plasmatico, l'ipertensinogeno, per produrre angiotensina (Goldblatt e Coll., 1953). La presenza di un rene normale sembra impedire la patogenesi dell'ipertensione renale sperimentale. La più seria obiezione alla patogenesi reninica dell'ipertensione renale sperimentale e dell'ipertensione essenziale umana, costituita dalla mancata dimostrazione di renina aumentata nel plasma e nel rene, è stata superata dalle esperienze che hanno provato come un alto tasso di anticorpi alla renina sia capace di ridurre la pressione arteriosa elevata; rimane tuttavia il dato di fatto che alcuni ricercatori non hanno potuto dimostrare la presenza di renina nell'ipertensione cronica, pur avendola trovata nell'ipertensione acuta. È stata ammessa la possibilità che nell'ipertensione cronica esista una aumentata reattività vascolare alla renina, per cui sono sufficienti quantità trascurabili di questa ultima per mantenere la tensione arteriosa elevata. L'azione protettiva del rene sembra dimostrata dalle esperienze di nefrectomia controlaterale capace di rendere stabile l'ipertensione transitoriamente determinata da costrizione arteriosa renale monolaterale. Il rene normale può inibire od eliminare alcuni gruppi di sostanze dotate di azione ipertensiva. Queste ultime possono pervenire non solamente dal rene ischemico, ma anche da territori extrarenali, come dimostra il lento aumento della pressione arteriosa dopo nefrectomia bilaterale. L'accumulo di queste sostanze, enzimatiche e polipeptidiche, sembra essere determinato da un metabolismo proteico accelerato, ottenibile con una dieta ricca di proteine o dalla somministrazione di alcuni ormoni (tiroidei, tireotropi, corticotropi, somatotropi); rimane tuttavia un mistero la modalità di azione del rene. Quest'organo appare dotato anche di funzioni protettive, che si sommano nel controllo dell'ipertensione, quali l'eliminazione del sodio in eccesso e la sensibilizzazione vascolare per le sostanze ipertensive.

Un intervento attivo surrenalico sembra sia senz'altro da prendere in considerazione nell'ipertensione renale anche se i dati sperimentali concordano per un ruolo surrenalico permissivo, condizionante, sensibilizzante o reciproco. Infatti una maggiore introduzione di cloruro di sodio ed una iperattività ormonale surrenalica possono produrre forme più gravi di ipertensione e necrosi arteriolare attraverso una sensibilizzazione dell'organismo e d'altra parte l'ischemia renale o la somministrazione di renina provocano iperfunzione del surrene.

Il meccanismo di regolazione nervosa della pressione che inizialmente si oppone all'ipertensione da cause umorali, in un tempo successivo si adatta al nuovo regime pressorio. Questa ipotesi sembra spiegare il motivo per cui nella fase acuta dell'ipertensione renale i ganglioplegici non riducono la tensione arteriosa, mentre possono agire nella fase cronica quando si è ottenuto l'adattamento dei meccanismi barostatici.

Non è però questo il meccanismo di mantenimento dell'ipertensione renale cronica perchè, se così fosse, la simpatectomia dovrebbe provocare l'abbassamento della pressione. La modalità di adattamento dei barocettori è oscura, dato che non può reggere l'ipotesi di affaticamento di queste terminazioni nervose, mentre può essere probabile che la soglia di risposta dei barocettori venga modificata dalle alterazioni delle pareti arteriose sottoposte ad una ipertensione prolungata (Heymans e Coll., 1953; Kezdi e Wennemark, 1958).

Il trasferimento dei dati ottenuti in patologia sperimentale nello studio dell'ipertensione essenziale umana incontra alcune difficoltà. Così per ammettere

la teoria di Goldblatt sull'ipertensione essenziale è necessario o considerare la ischemia renale come funzionale e pertanto non dimostrabile autopicamente o biopicamente, o concludere che la liberazione di sostanze ipertensive di origine renale proviene da un'alterazione enzimatica non evidenziabile. Ignoto è anche lo stimolo efficiente per la liberazione della renina e comunque, entrando nell'ordine di idee di un meccanismo umorale renale, uno stimolo efficiente non deve essere necessariamente rappresentato dalla sola ischemia ed anossia, dato per esempio che l'ipertensione metacorticoide rappresenta un tipo di stimolo non ipertensivo renale capace di determinare ipertensione renale cronica. D'altronde l'esperienza clinica di alcuni pazienti con iperaldosteronismo che dopo surrenalectomia hanno mantenuto pressione arteriosa elevata sembra avvalorare l'ipotesi che un periodo di ipersecrezione di aldosterone alteri la funzione renale in maniera tale da provocare in una seconda fase una ipertensione di origine renale. D'altra parte l'ipotesi che una ipersecrezione surrenalica continuativa, o molto prolungata, possa essere il « primum movens » dell'ipertensione essenziale viene ad essere senz'altro esclusa dal fatto che la surrenectomia modifica l'ipertensione del m. di Cushing e dell'aldosteronismo primitivo, ma non l'ipertensione arteriosa essenziale (Conn, 1955).

Uno dei termini importanti di tutto il problema patogenetico è fondato sulla teoria nervosa dell'ipertensione ed in realtà i progressi di tutti questi anni in campo terapeutico sono stati compiuti con farmaci capaci di agire a vari livelli del sistema nervoso per combattere la vasocostrizione. Tuttavia l'ipotesi neurogena dell'ipertensione essenziale, anche se suggestiva, rimane sempre una ipotesi perchè non è stato ancora provato un aumento del tono arteriolare neurogeno. Evidentemente la riduzione della tensione arteriosa aumentata, ottenuta con i ganglioplegici (Conway, 1958), come del resto quella ottenuta con la simpatectomia, non possono essere considerate un test di valutazione sul tono vascolare periferico perchè modificano la gittata cardiaca. L'incapacità, poi, della simpatectomia totale ad eliminare l'ipertensione essenziale rappresenta il più solido argomento in favore del fatto che il sistema nervoso autonomo non è primariamente coinvolto nel mantenere le resistenze periferiche aumentate.

E' ovvio quindi che la possibilità che fattori diversi agiscano su di un terreno vascolare predisposto congenitamente all'ipertensione o condizionato da situazioni diverse acquisite, non rappresenta solamente una ipotesi alternativa.

P. L. MALFANTI

AUTORI CITATI

- BRAUN-MENÉNDEZ E.: *Rôle de la renotrophine dans l'hypertension expérimentale d'origine rénale*. Acta cardiol., **10**, 323, 1955.
- CONN J. W.: *Primary aldosteronism: a new clinical syndrome*. J. Lab. clin. Med., **45**, 6, 1955.
- CONWAY J.: *Vascular reactivity in experimental hypertension measured after hexamethonium*. Circulation, **18**, 807, 1958.
- GRIELMAN A., MUIRHEAD E. E., VANATTA J.: *Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension as determined by a study of the effects of bilateral nephrectomy and other experimental procedures on the blood pressure of the dog*. Amer. J. Physiol., **157**, 21, 1949.

- GROLLMAN A.: *Experimental hypertension in the dog*. Amer. J. Physiol., **182**, 531, 1955.
- GOLDBLATT H.: *The renal origin of Hypertension*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1948.
- GOLDBLATT H., LAMFROM H., HAAS E.: *Physiological properties of renin and hypertension*. Amer. J. Physiol., **175**, 75, 1953.
- HEYMANS C., DELAUNOIS A. L., VAN DEN HEUVEL-HEYMANS G.: *Tension and distensibility of carotid sinus wall, pressoreceptors and blood pressure regulation*. Circulat. Res., **1**, 3, 1953.
- KEZDI P., WENNEMARK J. R.: *Baroreceptor and Sympathetic activity in experimental renal hypertension in the dog*. Circulation, **18**, 785, 1958.

recensioni

CLINICA CARDIOLOGICA

PATTERSON G. C. e MARSHALL J.
R.: *Mitral stenosis*. Brit. Heart J., 21, 174, 1959.

L'incidenza di recidive di stenosi mitralica dopo intervento divulsivo dei lembi valvolari non è ancora sistematicamente inquadrabile in percentuali su base statistica: ecco perchè appare già importante il risultato su 400 soggetti operati. Di essi, 7 presentarono una ripetizione della stenosi («ristenosi»). Gli AA. della revisione casistica, dopo aver considerato la differenza di opinioni esistente in letteratura, stabiliscono che si può parlare di vera ripetizione del vizio (e non di inadeguata divulsione delle commissure valvolari) quando durante la prima operazione il chirurgo ha ottenuto una divisione completa di una o di entrambe le commissure, quando un buon miglioramento clinico ha fatto seguito all'intervento, quando il ripetersi dei sintomi non può essere spiegato altrimenti che con il ripetersi dell'ostacolo valvolare; infine quando il secondo intervento ha dimostrato palpatoriamente una stenosi serrata con fusione di pizzi prima divisi.

Tutti i sette p. presentati mostravano condizioni di tal genere: i disturbi da ostacolo mitralico, completamente scomparsi dopo la prima operazione, riapparvero 8-41 mesi dopo ed il 2° intervento si impose perentoriamente 5-36 mesi dopo l'inizio della sintomatologia. Solo sei p. furono operati: il grado della stenosi risultò molto serrato, mentre la seconda commissurotomia non fu così soddisfacente come la prima. Totale regressione clinica fu ottenuta in 5 operati, mentre il 6° morì tre mesi dopo in scompenso.

L'etiologia della nuova stenosi non è sempre chiara perchè non sempre può esser imputata una infezione reumatica attiva.

P. P.

PRINZMETAL M., KENNAMER R.,
MERLISS R., WADA T., BOR N.:
Angina pectoris. I.A. variant form of angina pectoris. Amer. J. Med. 27, 376, 1959.

Sulla base di 32 osservazioni significative, gli AA. illustrano le caratteristiche cliniche ed ecografiche di un tipo di angina pectoris che ritengono distinguibile dalle forme già definite,

come l'angina da sforzo tipo Heberden, quella da decubito tipo Lewis, quella da ridotta gittata cardiaca per shock, aritmia, ecc., genericamente (ed impropriamente) indicate come « coronary failure ».

La nuova variante clinica di angor sarebbe delineata dai seguenti caratteri: - 1: dolore non da sforzo, più severo e più protratto di quello della angina tipo Heberden, insorgente e scomparso in maniera ciclica, spesso ritmico come orario, non influenzato dal riposo né da altri farmaci che non siano i nitroderivati rapidi ed il nylidrin (un vasodilatatore ad azione simpatica); - 2: nella metà circa dei casi all'acme della crisi insorgono aritmie ventricolari; - 3: nei casi in cui si sviluppa un infarto miocardico, questo interessa la zona corrispondente ai segni elettrocardiografici indicativi della nuova variante di angor ed abolisce completamente le crisi dolorose; - 4: gli attacchi sono caratterizzati da elevazione del segmento ST, con depressione reciproca, registrabile nelle derivazioni corrispondenti ad una zona miocardica irrorata da un grosso ramo coronarico. Può accadere che tale sopralivellamento faccia apparire normale un tracciato primitivamente patologico per una depressione del segmento ST. Talvolta durante gli attacchi le onde R divengono più alte e più larghe.

Gli AA. credono anche di poter suggerire l'interpretazione patogenetica di questo tipo di angor: si tratterebbe di un ipertono temporaneo idiopatico e ciclico di un grosso ramo arterioso coronarico già sede di lesioni arteriosclerotiche. Poiché sperimentalmente, mediante occlusione fugace di un'arteria coronarica, si può ottenere un sopralivellamento tipo monofasico del segmento ST cui non fanno seguito segni di ischemia e necrosi, gli AA. ritengono che esista un significativo

supporto sperimentale alla loro ipotesi.

Per il trattamento consigliano gli anticoagulanti, la trinitrina (che risulterebbe efficace solo quando provoca cefalea) ed il nylidrin.

R. G.

T AQUINI A. C.: *Right Ventricular Failure*. Acta cardiol., 14, 102, 1959.

Le rôle joué par le ventricule droit dans la circulation sanguine ne peut toujours se définir aisément; ainsi, des travaux expérimentaux ont démontré que la destruction du myocarde ventriculaire droit n'entraînait aucune altération significative du débit cardiaque, ni de la pression de remplissage télédiastolique; en outre, le fonctionnement de ce ventricule est entièrement lié à celui du ventricule gauche, sur la double base de fibres myocardiques communes et de la circulation coronaire.

Toutefois, diverses conditions expérimentales ou cliniques modifient les caractéristiques fonctionnelles du ventricule droit, par suite d'une augmentation de débit ou des résistances à l'éjection.

Les divers types d'insuffisance cardiaque droite montrent des modifications hémodynamiques qui sont communes à tous, et d'autres particulières à chacun d'eux.

Les altérations communes sont: la pression de remplissage accrue en fin de diastole, l'élévation de la pression auriculaire droite, l'augmentation de la pression veineuse effective et l'accroissement du volume sanguin. L'auteur recherche les causes et les effets de ces divers facteurs dans plusieurs formes d'insuffisance droite; il discute l'application de la Loi de Starling et analyse étroitement le rôle de l'insuffisance tricuspidiennne.

O. P.

ANATOMIA PATOLOGICA E FISIOPATOLOGIA

MORPURGO M.: *Aspetti fisiopatologici del cuore senile*. G. Geront., 6, 683, 1958.

Per cuore senile deve essere intesa non la cardiopatia arteriosclerotica, ma il complesso delle modificazioni che rientrano nell'ambito di un invecchiamento proporzionato e armonico dell'apparato cardiovascolare. Fra i più importanti di tali fenomeni è possibile considerare le variazioni della pressione arteriosa che aumenta nell'individuo anziano (più marcatamente nel sesso femminile) a carico dei valori della sistolica ed, in misura minore, della diastolica in rapporto alle variazioni dell'elasticità dei grossi vasi, che l'autore ha studiato con la registrazione della velocità di propagazione dell'onda sfigmica e delle resistenze periferiche.

Tutti i fenomeni dell'invecchiamento del cuore e del sistema circolatorio, fra i quali vengono anche segnalate le modificazioni della velocità di circolo e della pressione venosa, sono più evidenti e più rapidamente evolutivi nel periodo di tempo compreso fra i 50 e i 60 anni, parallelamente a quanto avviene per i disordini metabolici.

Con lo studio di 400 casi di individui normali di età mano a mano più avanzata, l'autore cerca di definire la figura dell'elettrocardiogramma normale del vecchio concludendo che le modificazioni più caratteristiche sono: tendenza all'allungamento degli intervalli P-Q e dei complessi Q-T, diminuzione di voltaggio delle onde P, R, T, un particolare comportamento nell'orientamento degli assi elettrici sia del complesso atriale, che tende ad uno spostamento a destra, che del complesso ventricolare rapido, che tende ad una deviazione a sinistra. Questo fatto potrebbe essere messo in

relazione a fattori anatomici e di posizione.

Dal punto di vista semeiologico l'autore richiama l'attenzione sulla presenza di rumori sistolici che debbono essere ritenuti sempre espressione di una abnorme situazione circolatoria.

Nell'individuo anziano non è infrequente il reperto (anatomopatologico e più raramente clinico) di vizi valvolari semplici od associati spesso per lungo tempo misconosciuti e di scarsa sintomatologia soggettiva; ciò può essere messo in relazione con atipie del processo reumatico responsabile delle lesioni valvolari.

Anche l'infarto miocardico presenta nella tarda età caratteristiche diverse da quelle comunemente osservate nei casi di pazienti in età presenile specialmente per quanto riguarda la frequenza nei due sessi, che è quasi uguale nella vecchiaia, e della sintomatologia dolorosa meno marcata e dei segni umorali di lesione (leucocitosi, globuli bianchi) anch'essi più sfumati.

In conclusione si può affermare che lo studio del cuore senile specialmente dal punto di vista emodinamico porta ad affermare che questo organo è nell'età senile armonicamente depresso nelle sue funzioni e nelle sue manifestazioni elettriche, ma che tali fenomeni accordati con l'invecchiamento generale dell'organismo non gli impediscono di assicurare, in condizioni basali, il normale svolgimento delle funzioni vitali.

S. V.

HIMBERT J.: *Deux nouvelles observations anatomo-cliniques et hémodynamiques d'amylose cardiaque primitive*. Arch. Mal. Coeur, 52, 1020, 1959.

En réunissant deux observations personnelles particulièrement démonstratives, et d'autre part 30 cas anatomo-cliniques de la littérature, J. Him-

bert et J. Lenegre ont repris l'étude d'ensemble des cardiopathies amyloïdes. Cette statistique démontre que les cardiopathies amyloïdes relèvent généralement d'une amylose primitive. Elles restent des cardiopathies rares et atteignent, après 40 ans, les sujets des deux sexes. Les contrôles démontrent que l'amylose infiltre de façon prédominante le myocarde, et entraîne une rigidité des parois auriculaires et ventriculaires avec finalement hypertrophie-dilatation plus ou moins importante des cavités cardiaques. Le poids du cœur s'élève ainsi à 505 grammes en moyenne. Au contraire, les lésions associées de l'endocarde valvulaire ou surtout pariétale, très suggestives, sont beaucoup plus rares et ne concernent pas plus de 44% des observations. Quant aux localisations coronaires, si elles sont microscopiquement très fréquentes, elles sont macroscopiquement exceptionnelles. En général, les cardiopathies amyloïdes affectent cliniquement le type d'une insuffisance cardiaque globale, primitive et irréductible ou au contraire d'une péricardite, notamment d'une péricardite chronique constrictive, parfois celui d'une cardiopathie ischémique et plus rarement celui d'un cœur pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie valvulaire. Il est d'autres observations où l'atteinte cardiaque est méconnue (10% des cas). Hémodynamiquement, ce qui caractérise les cardiopathies amyloïdes, c'est l'élévation des pressions dans les cavités droites du cœur et de la petite circulation, avec une morphologie particulière des courbes de pression ventriculaire, qui rappellent l'aspect de « deep » plateau, et s'accompagnent d'une réduction du débit cardiaque avec disparition de la réserve cardiaque. Finalement, l'évolution est relativement brève et sévère puisque ces cardiopathies évoluent vers la mort en deux mois à cinq ans, en moyenne quinze mois. La mort relève presque

toujours des progrès de l'insuffisance cardiaque qui domine l'évolution dans 75% des cas. Les auteurs insistent sur le fait que la nature de la maladie est méconnue avant l'autopsie dans 88% des cas, et désignent comme mesure propre à rendre plus fréquent le diagnostic exact: la recherche systématique des localisations extra-cardiaques, notamment linguales, cutanées et ganglionnaires, le test au rouge Congo et surtout le recours aux biopsies qui doivent être mises en œuvre dans toute cardiopathie d'étiologie inconnue.

P. M.

MEESSEN H.: *Apports morphologiques de la pathologie de la circulation pulmonaire*. Acta cardiol., 14, 211, 1959.

La démonstration de l'architecture de l'artère pulmonaire, de ses branches, des veines pulmonaires et des artères bronchiques a été faite à l'aide d'angiographies post-mortem.

Des exemples illustrent les différentes formes de fistules et de courts-circuits artério-artériels; ils précisent à la fois anatomiquement et fonctionnellement la portée de la notion « court-circuit ».

L'examen au microscope électronique de l'épithélium alvéolaire des rats qui respirent des gaz de concentration variable montre une transformation des mitochondries qui mène vers la modification de la structure et de la fonction cellulaire. Une insuffisance aiguë en oxygène provoque une tuméfaction des mitochondries; après une insuffisance prolongée en oxygène, le nombre des cellules épithéliales alvéolaires susceptibles de réagir diminue. La respiration prolongée pendant plusieurs heures d'oxygène pur, sous une pression normale, détermine également une dissolution des mitochondries et des lésions irréversibles. L'air chargé de CO₂, à une concentration

de 3,5%, produit une transformation « lamellaire » des mitochondries. Les constatations faites sur les poumons foetaux et sur les poumons des rats adultes, après l'inhibition de la carboanhydrase par le Diamox, rend très probable l'action directe de CO₂ sur les épithélia alvéolaires. Les images submicroscopiques peuvent être interprétées dans le sens d'une autorégulation physiologique et chimique à l'échelon cellulaire des capillaires de la circulation pulmonaire.

Les résultats n'excluent cependant pas la mise en jeu d'autres mécanismes de régulation par les modifications des gaz inspirés.

O. P.

MORPURGO M., MARSILI A.: *Lo scompenso cardiaco nel vecchio*. G. Geront., 7, 491, 1959.

Gli Autori hanno condotto il loro studio su 200 casi di scompenso cardiaco in soggetti di età avanzata. Tra le varie cause etiologiche considerate si può notare che mentre le cardiopatie valvolari reumatiche e non reumatiche perdono importanza con l'aumentare dell'età, le cardiopatie ipertensive e le turbe di irrorazione coronarica su base arteriosclerotica divengono sempre più frequenti; la malattia reumatica pur diminuendo di frequenza nella vecchiaia (30% a 60 anni, 10% a 90 anni) dà non raramente segni di sé per la prima volta anche nel sesto e nel settimo decennio della vita.

Dal punto di vista sintomatologico si è registrata una progressiva diminuzione di frequenza di alcuni sintomi generalmente più comuni quali le grandi cardiomegalie, l'ascite, le crisi anginose, l'epatomegalia e l'anasarca. Al contrario invece aumenta in questi soggetti la frequenza del riscontro di fibrillazione atriale, di tachicardia, di nicturia e di manifestazioni cerebrali a tipo sincope (trombosi cere-

brale). Se si considera poi il tipo di scompenso più facilmente riscontrabile negli anziani vediamo che non esistono particolari variazioni di incidenza rispetto al giovane per quanto riguarda lo scompenso sinistro e che lo scompenso totale aumenta la sua frequenza solo dopo gli 80 anni; di raro riscontro è al contrario lo scompenso destro.

Il verificarsi di fenomeni di scompenso cardiaco nel vecchio riconosce, quali cause, più facilmente l'obesità e la cachessia; mentre indubbiamente più importanti come cause scatenanti sono da considerare le affezioni acute dell'apparato respiratorio.

Riguardo alla percentuale di mortalità i due autori riportano casistiche personali che mostrano un aumento della percentuale di decessi che va dal 16% nel sesto decennio al 24% nel settimo decennio al 39% nell'ottavo, ciò in disaccordo con alcune precedenti acquisizioni secondo le quali la mortalità non aumenta col procedere dell'età.

S. V.

CARDIOPATIE CONGENITE

SCHIEBLER G. L., ADAMS P. jr., ANDERSON R. C., AMPLATZ K., LEISTER R. G.: *Clinical Study of Twenty-Three Cases of Ebstein's Anomaly of the Tricuspidal Valve*. Circulation, 19, 165, 1959.

Vengono descritti 23 casi di anomalia di Ebstein, otto dei quali con riscontro autoptico. Questa anomalia, tutt'altro che rara dato che in un periodo di tempo relativamente breve ne sono stati descritti oltre 140 casi, consiste nel fatto che alcuni o tutti i lembi valvolari della tricuspidale sono situati in basso rispetto all'anello anatomico che separa l'atrio destro dal ventricolo destro.

L'anomalia colpisce i due sessi in ugual misura e non sembra che esistano rapporti tra questa malattia congenita e fattori prenatali, parto, età della madre e durata della gravidanza.

Circa la metà dei pazienti presentava in età neonatale cianosi o soffio sistolico. La cianosi era spesso diminuita in un secondo tempo per poi successivamente ricomparire. La cianosi transitoria nei primi giorni di vita è determinata da uno shunt destro-sinistro attraverso il forame ovale secondario all'elevata resistenza del letto vascolare polmonare, resistenza che successivamente diminuisce nella prima infanzia. La fisiologica diminuzione dell'emoglobina dopo la nascita può inoltre costituire un meccanismo di riduzione della cianosi, per altro più apparente che reale.

Superata l'età neonatale la sintomatologia è in genere costituita dalla dispnea, da cianosi, notevole astenia, insufficienza cardiaca, precordialgie, tachicardia parossistica, tendenza allo « squatting ».

Il segno obbiettivo più comune è costituito da un rumore sistolico, il secondo tono è sempre ben udibile sia in area polmonare che in area aortica. Esiste ingrandimento cardiaco rilevabile radiologicamente che in alcuni casi fa assumere al cuore un aspetto « a scatola ». È spesso ascoltabile un ritmo « triplo » o « quadruplo », un primo tono metallico od un « click » sistolico. Spesso è palpabile un fremito sistolico.

L'E.C.G. evidenziava in 18 pazienti un ritmo sinusale regolare, la presenza di un blocco di branca destro completo od incompleto, l'esistenza di P allargate ed appuntite, basso voltaggio dei complessi ventricolari sul precordio sinistro. Cinque pazienti presentavano il quadro di una sindrome di W.P.W. tipo B, in un paziente il W.P.W. compariva periodicamente. Evidentemente l'associazione di W.P.W.

con la cianosi deve far sospettare fortemente l'anomalia di Ebstein.

Il cateterismo cardiaco è stato praticato in 20 soggetti senza complicazioni ed è ben servito a documentare l'anomala posizione valvolare; in alcuni casi dominava il quadro la presenza di una curva di pressione del tipo stenosi tricuspidale, in altri comparivano sul tracciato di pressione le onde « s » considerate caratteristiche dell'insufficienza tricuspidale. Questi dati sono in accordo con gli studi autotipici dell'anomalia di Ebstein che sembra essere qualche cosa di continuo fra la stenosi e l'insufficienza tricuspidale, spesso con qualche elemento di entrambe.

Un tentativo di intervento eseguito in due pazienti non veniva superato.

P. L. M.

SHAFTER M. A. e BLISS H. A.: *Pulmonary Artery Stenosis*. Am. J. Med., 26, 517, 1959.

Sono riportati 5 casi di stenosi del tronco dell'arteria polmonare che vengono a sommarsi ad altri 28 precedentemente descritti dagli stessi AA.

Dal punto di vista clinico il segno diagnostico più importante è rappresentato da un rumore sistolico che è più intenso alla base del cuore, qualche centimetro all'esterno della marginosternale.

Il cateterismo fornisce un altro dato molto importante: il rapido, improvviso aumento delle pressioni nell'arteria polmonare quando il catetere in ritiro oltrepassa la zona stenotizzata. La visualizzazione angiocardigrafica della zona stenotizzata rappresenta ovviamente la maggiore conferma diagnostica.

Eziologicamente oltre le stenosi congenite, gli AA. ammettono la possibilità di forme acquisite. Queste ultime possono essere determinate dalla ricanalizzazione di una zona della

polmonare occlusa da processo trombotico od embolico. Una ulteriore possibilità di stenosi acquisita può essere determinata dalla « trasformazione naturale » che può avvenire in alcuni casi di pazienti con stenosi alla biforcazione del tronco della polmonare ed in altri con shunt sinistro-destro dopo la correzione chirurgica.

Dal punto di vista fisiopatologico le alterazioni dipendono dalle caratteristiche del segmento stenotizzato, quali la lunghezza ed il calibro. In condizioni normali, la diminuzione delle resistenze vascolari polmonari impedisce l'aumento della pressione polmonare quando aumenta l'afflusso polmonare per lo sforzo o per la presenza di uno shunt sinistro-destro. La stenosi della a. polmonare limita questo effetto moderatore; ne viene di conseguenza che un restringimento della polmonare che determina solo un modico aumento del gradiente di pressione in condizioni basali, può sotto sforzo provocare notevole ipertensione ventricolare destra.

In alcuni pazienti la stenosi dell'a. polmonare non provoca alterazioni emodinamiche importanti; quando queste ultime compaiono è auspicabile la correzione chirurgica.

P. L. M.

ESPINO-VELA J.: *Rheumatic Heart Disease Associated With Atrial Septal Defect: Clinical and Pathologic Study of 12 Cases of Lutembacher's Syndrome*. Am. Heart J., 57, 185, 1959.

Vengono riportati 12 casi controllati autopicamente o operatorialmente di sindrome di Lutembacher. Dalla considerazione del quadro semeiotico, radiologico, elettrocardiografico, emodinamico, l'autore ritiene che l'associazione dei due difetti — congenito il settale, acquisito, di natura reuma-

tica, il valvolare, per lo più multiplo — possa essere sospettata sulla base dei seguenti rilievi: 1) reperto ascoltorio atipico della stenosi mitralica: non accentuazione presistolica del rullo diastolico; 2) soffio sistolico polmonare con relativo fremito sull'area polmonare; 3) cianosi lieve o moderata; 4) dilatazione, alla fluoroscopia, dell'arteria polmonare e delle sue branche, con ampie pulsazioni; 5) ingrandimento auricolare sinistro lieve o del tutto assente; 6) reperto elettrocardiografico di blocco di branca destra, con onde P « mitraliche », e complessi di tipo qR in V1.

L'autore passando ad interpretare i rilievi summenzionati ritiene che l'atipicità del rullo diastolico sia dovuta al fatto che la piccola quantità di sangue che attraversa la valvola mitrale stenotica sia incapace a produrre l'accentuazione tipica presistolica; lo scarso interessamento dell'atrio sinistro — in buona parte dei casi — conferma il punto di vista del ruolo protettivo della comunicazione interatriale sulla malattia mitralica; il quadro radiologico vascolare polmonare riflette lo stato ipertensivo polmonare e la sua accentuata dinamica. Da tener presente che la esistenza di una insufficienza valvolare tricuspide mascherà il quadro clinico e semeiotico della ipertensione polmonare perchè la compromissione tricuspide determina una « decongestione » polmonare ed un miglioramento dei sintomi (dispnea, emottisi, ecc.) che esprimono l'ingorgo polmonare.

M. R.

FARMACOLOGIA E TERAPIA

HOLLANDER W., CHOBANIAN A. V., WILKINS R. W.: *Relationship between Diuretic and Antihyperten-*

sive Effects of Chlorothiazide and Mercurial Diuretics. Circulation, 19, 827, 1959.

La somministrazione giornaliera di una quantità variabile di Sodio da 9 a 214 mEq. associata all'introduzione parenterale di diuretici mercuriali e clorotiazide produce diminuzione della pressione arteriosa in un gruppo di 15 soggetti ipertesi essenziali e determina contemporaneamente un bilancio negativo del sodio e del potassio. L'azione ipotensiva può essere mantenuta anche cessando il trattamento mercuriale e clorotiazidico con la sola restrizione del sodio. In tal caso si ha un bilancio negativo del sodio, ma non del potassio.

Esperimenti successivi eseguiti associando del fluoroidrocortisone alla clorotiazide hanno dimostrato che si può produrre diminuzione della pressione senza che venga ridotta la concentrazione corporea del sodio.

L'osservazione che si può provocare una successiva riduzione della pressione arteriosa e della concentrazione corporea del sodio aggiungendo alla clorotiazide un antagonista agli steroidi, il preparato SC-8109, suggerisce la possibilità di un incremento dell'attività aldosteronica, durante la somministrazione della clorotiazide, che si oppone appunto all'azione saluretica ed ipotensiva della clorotiazide. Questa possibilità non esclude tuttavia un'azione specifica dell'SC-8109 sull'escrezione del sale e sulla pressione sanguigna. La clorotiazide ed i diuretici mercuriali non provocano abbassamento della pressione nei normotesi ed è quindi probabile che agiscano su di un meccanismo ipertensivo. La possibilità che la clorotiazide raggiunga un effetto ipotensivo riducendo il livello serico della renina non è stata confermata.

P. L. M.

GOTTSEGEN G., ROMODA T., MATHEIDES P.: *The effect of procaine on haemodynamics.* Acta cardiol., 14, 149, 1959.

Chez 53 patients sans défaillance cardiaque, dont 39 présentaient une sténose mitrale, les auteurs ont étudié les conséquences hémodynamiques d'une injection intraveineuse de 100 mgr. de procaine.

Lorsque les pressions moyennes artérielles pulmonaires étaient élevées au départ, elle s'abaissaient au cours de l'épreuve. Comme, dans l'ensemble, les pressions systémiques et le débit cardiaque ne présentaient pas de chute simultanée, on peut supposer qu'il s'agit là d'un effet direct au niveau de la petite circulation; en outre, l'étude des pressions effectives a permis d'écarter l'éventualité d'une chute du tonus broncho-moteur; enfin, la chute de la pression « capillaire » pulmonaire intra-luminale observée dans certains cas, s'est avérée virtuelle, car elle ne se retrouve pas au niveau de la pression « capillaire » effective. Par conséquent, la chute de la pression artérielle pulmonaire correspond bien à une diminution des résistances vasculaires pulmonaires; celle-ci ne traduit pas l'ouverture de nouveaux canaux par un accroissement du débit cardiaque, puisque le débit cardiaque restait inchangé.

Les auteurs estiment donc que la procaine entraîne au niveau de la petite circulation une vasodilatation, dont l'importance dépend essentiellement de l'élévation préalable du tonus des vaisseaux pulmonaires.

O. P.

DATI E METODICHE STRUMENTALI

LAURENS P., BOUCHARD F., BRIAL E., CORNU P., BACULARD P., SOULIÉ P.: *Bruits et pressions cardio-*

vasculaires enregistrés in situ à l'aide d'un micromanomètre. Arch. Mal. Coeur, 52, 121, 1959.

Questo lavoro riporta ancora l'attenzione sulla importanza e l'utilità clinica della fonocardiografia intracavitaria. Questo nuovo mezzo di indagine permette con semplicità e senza alcun danno per il paziente di fornire precisazioni di valore non trascurabile in alcuni casi con vizi malformativi o acquisiti.

L'apparecchio adoperato è il micromanometro di Allard-Laurens, che permette di registrare contemporaneamente le pressioni e il fonocardiogramma. Per le peculiarità tecniche rimandiamo direttamente al lavoro. Con tale apparecchio gli AA. hanno cateterizzato 70 soggetti.

Scarsi sono gli ulteriori contributi in individui sani ad eccezione della conferma che l'ampiezza dei toni nel ventricolo sinistro è 2-5 volte maggiore rispetto al destro e della migliore percezione del I tono nella camera di riempimento del ventricolo destro mentre il II tono è assai più intenso nella camera di efflusso.

Per quanto invece riguarda i soffi gli AA. hanno potuto rilevare due elementi di notevole importanza:

- le vibrazioni proprie di una cavità non si trasmettono a quella vicina o con essa comunicante;

- le vibrazioni patologiche prodotte dal soffio sono percepite solo nel punto in cui la vena liquida subisce una variazione di velocità o di pressione.

A riprova di quanto sopra vengono citati alcuni esempi, corredati da tracciati assai dimostrativi.

In un caso di comunicazione interatriale hanno ricercato la sede del soffio sistolico ed hanno trovato che questo compare soltanto nell'arteria polmonare e raggiunge la massima intensità subito al di sopra delle valvole semilunari in tempo protosisto-

lico. Il confronto con un soffio sistolico di stenosi polmonare serrata, mostra che questo è assai meno intenso e di frequenza più bassa.

L'importanza dell'aiuto diagnostico di questo mezzo di indagine si nota in un altro caso in cui il cateterismo con catetere normale, svela un importante shunt sinistro-destro a livello ventricolare e una ipertensione polmonare, lasciando dunque ancora aperte le ipotesi di un dotto di Botallo pervio, di una fistola aorto-polmonare e di una comunicazione interventricolare con insufficienza aortica. Il cateterismo con micromanometro ha permesso di localizzare il soffio continuo nel ventricolo destro con predominanza delle vibrazioni diastoliche, facendo così escludere con certezza le prime due ipotesi — in quanto il soffio continuo sarebbe stato raccolto solo in arteria polmonare — ed allontanare la terza — poichè in tale evenienza sarebbe stato presente nel ventricolo destro solo un soffio sistolico e non continuo —.

È stato così possibile concludere per un aneurisma del seno di Valsalva rotto nel ventricolo destro, confermato poi al controllo chirurgico.

P. R. L.

MEYER-HEINE A., CHARTRAIN E., KERVOLLEN P., QUILLIC A.: *Le diagnostic du rétrécissement orificiel de l'aorte par l'étude piézographique du pouls carotidien.* Arch. Mal. Coeur, 51, 705, 1958.

I nuovi mezzi di indagine per la diagnosi di stenosi aortica orificiale sono stati sottoposti ad una revisione critica nel corso di questi ultimi anni, in virtù delle nuove prospettive aperte dalla terapia chirurgica.

Gli AA. hanno compiuto uno studio accurato sulle caratteristiche del piezogramma carotideo in 40 pazienti di ambo i sessi affetti da stenosi aortica orificiale ad eziologia variabile. I

tracciati vengono ottenuti a mezzo di un apparecchio che trasforma le modificazioni di pressione in variazioni di tensione elettrica.

In base alla morfologia generale hanno potuto distinguere 4 tipi diversi di tracciati: il primo è caratterizzato da una curva di aspetto normale, ma con vibrazioni sul plateau sistolico; il secondo da un corto plateau sistolico con vibrazioni, seguito da una nuova piccola ascesa; il terzo da una montata sistolica prolungata con vibrazioni sulla seconda parte ed il quarto infine simile al precedente ma con pendenza uniforme e sommità appuntita. Gli AA. si domandano se vi è una relazione fra la forma del tracciato e il grado di stenosi, facendo rimarcare come, fra i vari soggetti esaminati, tutti ugualmente affetti da stenosi orificiale, la configurazione delle curve del polso carotideo mostri una variazione di forma che va da un aspetto molto vicino a quello normale ad una curva triangolare con fasi ascendente e discendente quasi simmetriche. A tale scopo riproducono sperimentalmente nel cane una stenosi aortica, avvolgendo attorno al vaso un filo, che può permetterne un restringimento di grado variabile. Dalla comparazione dei tracciati raccolti dai vari pazienti e di quelli ottenuti sperimentalmente nel cane e sull'uomo, inducendo una costrizione di una arteria superficiale, hanno trovato che ai quattro tipi corrispondono nell'ordine gradi sempre più marcati di restringimento orificiale aortico.

Gli AA. si mostrano quindi convinti che esiste una correlazione fra la forma del polso carotideo e l'entità del restringimento dell'orifizio aortico.

P. R. L.

MINHAS K. e GASUL B. M.: *Systolic clicks: a clinical, phonocardiographic and hemodynamic evaluation*. Am. Heart J., 57, 49, 1959.

Gli autori hanno esaminato su 598 pazienti 809 fonocardiogrammi di cui 135 con clicks protosistolici e 11 con clicks meso e telesistolici. I primi con significato nettamente patologico sono stati riscontrati per lo più in stenosi valvolari aortiche o polmonari o in situazioni interessanti l'aorta (Fallot, trasposizione dei grossi vasi, insufficienza aortica, aterosclerosi aortica) o l'arteria polmonare (Eisenmenger, dilatazione idiopatica della polmonare), i secondi quasi costantemente in cuori normali.

Dall'esame dell'ampia casistica è risultato che i clicks aortici si ascoltano prevalentemente all'apice e non subiscono variazioni durante le fasi respiratorie; quelli polmonari hanno il loro massimo di intensità al secondo spazio intercostale sinistro sulla parasternale e si fanno più evidenti durante l'espirazione. I clicks protosistolici vengono considerati dagli autori come una manifestazione patologica della seconda componente del primo tono e riflettono l'inizio della fase di eiezione dell'uno o dell'altro ventricolo.

M. R.

BRUSCA A., SOLERIO F., ACTIS DATO A.: *An Electrographic Study of Right Ventricular Hypertrophy in Pulmonic Stenosis*. Am. Heart J., 57, 135, 1959.

Sono stati esaminati con derivazioni elettrocardiografiche dirette durante interventi chirurgici 15 p. portatori di affezioni cardiache congenite con ipertrofia del ventricolo destro. Nei p. con iniziale positività e onde R alte in V1 sono stati ottenuti dalla porzione anterobasale del ventricolo destro e dall'atrio destro complessi con onde R alte e tardive, e dalla porzione trabecolare complessi di tipo rS; nei casi con iniziale negatività e onde R alte in V1 complessi di tipo qR dalla porzione anterobasale

del ventricolo destro e di tipo rS dalla regione trabecolare. Complessi di tipo qR o qRs sono stati registrati dal ventricolo sinistro anche quando in V5 e V6 erano presenti complessi di tipo rS o qRs.

Gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che le onde R alte e tardive possono essere registrate dalla regione basale del ventricolo destro e dell'atrio destro anche in cuori normali con la differenza rispetto ai casi di ipertrofia ventricolare destra di un minor voltaggio dell'onda positiva e della sua registrabilità su una superficie più piccola. Passando poi a considerare i casi con negatività iniziale in V1 gli AA. ritengono in linea ipotetica che tra i vari fattori responsabili di questo rilievo — orientamento del vettore iniziale settale, attivazione bilaterale simultanea della porzione superiore del setto — possa essere anche inclusa la grandezza del difetto settale che potrebbe fare della base del cuore una cavità comune dal punto di vista funzionale ed anatomico con il risultato che la positività intracavitaria destra verrebbe ad essere dominata dalla negatività iniziale della cavità ventricolare sinistra.

M. R.

BLONDEAU M., HELLER J., LENÉGRE J.: *Confrontation anatomoelectrique dans l'hypertrophie ventriculaire gauche - I - Les voltages de QRS*. Arch. Mal. Coeur, 52, 549, 1959.

Ce travail est consacré à l'évaluation des critères de l'HVG habituellement admis en électrocardiographie clinique, à la lumière de 141 pièces anatomiques concernant des cardiopathies gauches diverses (rétrécissement aortique, insuffisance aortique, hypertension artérielle, myocardioc, insuffisance cardiaque par athérosclérose coronarienne).

L'étude anatomique du ventricule

gauche comprend non seulement l'appréciation de son épaississement pariétal et de sa dilatation cavitaire, mais également la pesée de ce ventricule séparé des autres cavités cardiaques, et la relation des poids ventriculaires gauche et droit.

De la confrontation entre ces données anatomiques et les électrocardiogrammes enregistrés dans les semaines ayant précédé la mort ressortent les faits suivants:

- 1° la déviation axiale gauche de QRS n'apparaît pas comme un signe direct d'HVG, et n'a pas de relation avec l'anatomie du ventricule gauche.
- 2° les voltages de QRS sont d'autant plus élevés que le ventricule gauche est plus lourd, plus prédominant sur le ventricule droit, et que son épaississement prédomine sur sa dilatation.
- 3° les voltages précordiaux sont plus souvent exagérés que les voltages périphériques. Les plus fidèles paraissent l'amplitude de S en V2 et de R en V7.
- 4° les meilleurs critères de l'HVG sont fournis par les additions de voltages précordiaux. A cet égard la somme $RV_7 + SV_2$ est plus souvent exagérée (supérieure à 3,5 mV) que l'indice de Sokolow-Lyon.

P. M.

SOTGIU G., TUMIOTTO G.: *Les modifications électrocardiographiques après administration de glucose: leur importance métabolique et clinique*. Acta cardiol., 14, 284, 1959.

Il a été constaté par une étude portant sur 431 cas que:

- la surcharge orale en glucose ou en fructose ne provoque pas de modifications électrocardiographiques chez les sujets au cœur sain;
- chez les sujets avec lésions évidentes ou subcliniques, elle donne, dans un grand nombre de cas (67%),

des modifications électrocardiographiques qui se traduisent essentiellement par une diminution de voltage ou une négativation de l'onde T. Ces modifications ne se vérifient pas si, avec la surcharge de glucose, on administre de l'oxygène ou de l'ATP;

- les auteurs observent que ces modifications ne sont jamais suivies d'aggravation clinique ou de malaises de quelque type que ce soit;
- les auteurs pensent que les modifications électrocardiographiques provoquées sont dues, non à l'apparition d'ischémies, mais seulement à la mise en évidence d'états ischémiques préexistants, par déficit relatif de phosphorylation et d'oxydations qui en résulte.

Il s'agirait donc d'une véritable sensibilisation biochimique de l'ECG. Ce phénomène a aussi, comme révélateur d'altérations autrement inapparents, une importance pratique remarquable.

O. P.

METABOLISMO

HICKLER R. B., WELLS R. E., TYLER H. R., HAMLIN J. T.: *Plasma Catechol Amine and Electroencephalographic Responses to Acute Postural Change*. Amer. J. Med., 26, 410, 1959.

Precedenti studi di vari AA. hanno mostrato come l'adattamento cardiocircolatorio ai repentini cambiamenti di posizione si stabilisca mediante una stimolazione simpatico - adrenergica riflessa comandata dai pressocettori e sia accompagnato da aumento della adrenalina e della noradrenalina nel sangue. Ciò viene confermato dalle presenti indagini compiute in un gruppo di 6 soggetti sani con la tecnica del tavolo ruotante. Anche nei casi che svilupparono una sincope di tipo vasopressorio, ossia uno svenimento provocato dal sovrapporsi

— alcuni minuti dopo la fine dello stress posturale — di una vasodilatazione vagale alla fisiologica vasocostrizione simpatica, la concentrazione dei due mediatori chimici neuroadrenergici nel plasma e nelle urine fu riscontrata aumentata. Tale aumento mancò invece dopo la manovra di rotazione del corpo nei soggetti con ipotensione ortostatica del tipo ipodinamico, ove alla caduta della pressione sistolica si associa una simile caduta della diastolica, con scarso o nullo aumento di frequenza. Gli AA. hanno buon giuoco ad immaginare una relazione fra scarica adrenergica, tono arteriolare e regolazione cardiocircolatoria posturale. Essi suggeriscono la prova di rotazione come criterio diagnostico nei casi di episodi sincopali non definiti.

Di notevole interesse è apparso, nel corso di queste osservazioni, il comportamento del tracciato elettroencefalografico.

Nei soggetti che mostrarono dopo la prova una ipotensione arteriosa fu registrata la comparsa di onde lente localizzate solo se essi erano portatori di lesioni vascolari cerebrali. Peraltro un diffuso rallentamento delle onde elettroencefalografiche fu osservato anche in assenza di lesioni vascolari cerebrali, quando l'ipotensione fu tale da provocare un episodio sincopale.

R. G.

HIMBERT J., LENEGRE J., TINTO-RET-FERRER S.: *Etude anatomoelectrique de quinze infarctus myocardiologiques lateraux*. Arch. Mal. Cœur, 52, 841, 1959.

La cause habituelle de l'infarctus myocardique réside dans l'occlusion des gros troncs artériels coronaires, et cette occlusion relève généralement de l'athérosclérose complétée ou non d'une thrombose. Si l'on sait depuis longtemps que d'autres causes peuvent aussi engendrer un infarctus,

la fréquence même de ces faits n'est pas unanimement appréciée. Dans ce débat, on peut faire état de la statistique de J. Himbert, A. Phitoussi et J. Lenègre, qui recense les causes de l'infarctus du myocarde, grâce à l'étude anatomo-clinique de 828 autopsies. Ce matériel a fourni en effet 238 observations d'infarctus, qui représentent 28,7% du matériel initial. L'athérosclérose coronaire significativement sténosante ou oblitérante est notée dans 199, soit dans 83,6% des 238 cas d'infarctus. En l'absence d'athérosclérose coronaire significative, les causes rencontrées sont: l'aortite syphilitique deux fois (0,8%); le rétrécissement aortique 4 fois (1,7% des cas); l'hypertension artérielle 14 fois (5,9% des cas); les cardiopathies valvulaires autres que les rétrécissements aortiques 11 fois (4,6% des cas) et les cardiopathies diverses 8 fois (3,3% des cas). Cet éventail étiologique pose le problème du mécanisme de l'infarctus myocardique dans ces différentes éventualités. Le mécanisme ischémique est démontré dans 207 des 238 observations, soit dans 86,9% des cas, par la présence de sténoses ou d'occlusions parfois multiples des gros troncs coronariens. Le rôle de l'insuffisance coronarienne fonctionnelle est au contraire mis en question dans 31 des 238 observations, soit dans 13% des cas. Cette insuffisance coronarienne est rendue extrêmement probable dans 15 des 31 observations par la présence d'un rétrécissement aortique serré 4 fois, d'une embolie pulmonaire sévère 5 fois, d'un collapsus 2 fois ou d'un grand accès tachycardique 4 fois. Quoique plausible, elle ne peut être affirmée dans 16 des 31 observations, qui répondent à des cardiopathies avancées avec gros cœur, tachycardie ou tachyarythmie complète et finalement insuffisance cardiaque sévère. Les auteurs insistent toutefois sur la difficulté des interprétations anatomo-cliniques, en raison de la mise en jeu d'autres facteurs

morbides. C'est ainsi qu'il faut, semble-t-il, réserver une certaine place à l'athérosclérose coronarienne tronculaire plus ou moins sténosante, ou alors à des lésions coronariennes distales, qui sont difficiles à analyser ou à préciser.

Toujours dans le domaine des maladies artérielles coronaires et de l'infarctus myocardique, il faut signaler aussi le travail de J. Himbert, J. Lenègre et S. Tintoret-Ferrer, qui reprennent à propos de 15 cas anatomo-cliniques, l'étude électrique d'une variété rare d'infarctus: celle des localisations latérales.

Les auteurs confirment la rareté de ces infarctus qui ne concernent à l'état pur que 7,3% d'une série de 204 observations anatomo-cliniques d'infarctus. De plus, ces localisations ont fréquemment un volume réduit, en raison de leur faible étendue en surface et de leur faible extension en épaisseur. Leur propagation postérieure par contre est variable, dépendant de la longueur de l'artère circouflexe gauche, si bien que tous les intermédiaires existent entre les infarctus latéraux vrais, et les infarctus postero-latéraux. Le fait important est que l'identification de ces infarctus n'est assurée que dans les 2/3 des cas. Sans doute, le faible volume de la destruction musculaire permet-il à l'infarctus d'échapper souvent à l'exploration électrique de routine. D'ailleurs, les multiples possibilités d'orientation de la paroi latérale du ventricule gauche expliquent aussi les différentes topographies des signes électriques recueillis. Finalement, il semble souhaitable aux auteurs, pour augmenter les chances d'un diagnostic exact, d'enregistrer les dérivations supplémentaires, notamment V8, V9 et les séries précordiales hautes lorsque les dérivations usuelles sont muettes ou indécises; de tenir grand compte des signes indirects enregistrés dans le précordium droit, no-

tamment des modifications du rapport R/S avec prédominance de positivité dans les dérivations V1 ou V3 R; d'attacher une valeur de haute suspicion aux signes persistants, même s'ils sont mineurs, lorsqu'ils sont enregistrés dans les dérivations latérales; et, finalement, d'attacher une grande valeur à la confrontation minutieuse des tracés suspects avec des tracés antérieurs s'il en existe.

P. M.

MOUQUIN M., BRUN Ph., CAR-
TRAIN E., BACQUET G., PIERRON
J.: *Artériographie coronaire par voie
artérielle rétrograde percutanée*.
Arch. Mal. Coeur, 52, 874, 1959.

Avec les premières tentatives chirurgicales d'intervention sur les coronaires, l'opacification in vivo de celles-ci prend un nouvel et considérable intérêt.

Diverses méthodes ont été proposées dont beaucoup présentent des inconvénients techniques, tels que la nécessité de dénuder une artère périphérique, ou même des dangers possibles, tels que les pauses cardiaques ou l'hypotension artérielle provoquées.

Les auteurs présentent d'excellentes images coronarographiques obtenues par un procédé très simple: l'introduction d'une sonde dans le ventricule gauche par voie percutanée fémorale ou humérale.

L'injection du produit opaque dans le ventricule gauche plutôt que dans l'origine de l'aorte paraît préférable, à la fois sur le plan de l'innocuité et sur celui de la qualité des images obtenues.

Cette méthode s'est révélée sans aucun danger sur une série de 25 malades. Il faut cependant signaler qu'il s'agissait, dans cette étude préliminaire, de sujets non coronariens, chez qui l'angiocardographie du cœur gauche et de l'aorte était réalisée pour d'autres raisons.

P. M.

BEAUMONT J. L. et ARDAILLOU R.:
*L'épreuve d'hypervitaminémie A
provoquée*. Rev. Franç. Et. Clin.
Biol., 4, 40, 1959.

Description de la technique de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée et résultats obtenus chez 19 sujets indemnes de toute altération évidente ou décelable du métabolisme des lipides.

La technique consiste à donner par la bouche, à 9 heures du matin, 500.000 unités de Vitamine A ester naturelle en solution huileuse, ainsi que 15 grammes de beurre et à mesurer la vitamine 3, 6, 9, 12 et 24 heures après. La courbe moyenne que l'hypervitaminémie provoquée trace chez les 19 sujets étudiés passe par des valeurs de 118 unités p. 100 cm³ de sérum à 9 heures, 1.223 à 12 heures, 1.090 à 15 heures, 578 à 18 heures, 414 à 21 heures et 166 u. à 9 heures le lendemain.

P. M.

BEAUMONT J. L. ARDAILLOU R.,
LENÈGRE J.: *Epreuve d'hypervitaminémie A provoquée et troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine*. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 75, 102, 1959.

L'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée a été étudiée chez 39 patients atteints d'angine de poitrine. Elle est normale chez 15, augmentée chez 20, diminuée chez 4. Ces divergences sont dues à l'origine métabolique différente des hyperlipidémies que l'on rencontre dans l'angine de poitrine: l'hypervitaminémie A est normale chez les sujets qui ont les signes biologiques d'une hypercholestérolémie essentielle, d'une hyperlipidémie d'origine diabétique ou d'une lipidémie normale. Elle augmente chez ceux atteints d'une hyperlipidémie myxoedémateuse et surtout ceux qui s'apparentent de près ou de loin à l'hyperlipidémie essentielle.

P. M.

informazioni

Congressi e riunioni di interesse medico-cardiologico (Marzo-Novembre 1960)

DATA	SEDE	TITOLO	ORGANIZZAZIONE
Maggio 23-28	Firenze	Settimana Medica Fiorentina	<i>Organizzata dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (IX Congresso Nazionale), dal Centro Cardiologico e dal Centro Cefalee della Università di Firenze.</i>
30-3 6	Melbourne	II Congresso Internazionale di Cardiologia (Asian-Pacific Congress)	<i>Dr. A. E. Doyle, Alfred Hospital, Melbourne, S. 1, Victoria (Australia).</i>
Luglio 13-17	Madrid	IV Congresso Internazionale di Patologia Clinica	<i>Dr. José Aparicio Garrido, Pabellon II de la Facultad de medicina, Ciudad Universitaria, Madrid (Spagna).</i>
Agosto 7-14	S. Francisco (California)	V Congresso Internazionale di Gerontologia	<i>Mr. Louis Kuplan, Executive Secretary, International Congress of Gerontology, 722 Capitol Avenue, Sacramento 14, California (U.S.A.) oppure International Association of Gerontology, 741 Brady Street, Devenport, Iowa (U.S.A.) - Per informazioni in Italia: Società italiana di gerontologia e geriatria, Viale Morgagni n. 85, Firenze (Italia).</i>

DATA	SEDE	TITOLO	ORGANIZZAZIONE
Agosto 14-19	Edimburgo	IV Congresso Internazionale di Chimica Clinica	<i>Dr. S. C. Frazer, Clinical Laboratory, Royal Infirmary, Edimburgh, Scotland (Inghilterra).</i>
24-28	Basilea	VI Congresso Internazionale di Medicina Interna	<i>Secrétariat, VI. Congrès international de médecine interne, Steinertorstrasse 13, Bâle (Svizzera).</i>
28-19	Vienna	Congresso Internazionale sulle Malattie del Torace, sotto gli auspici dell'« American College Of Chest Physicians, Council Of International Affaires »	<i>Mr. Murray Kornfeld, Executive Director, American College Of Chest Physicians, 112 E. Chestnut Street Chicago 11 (U.S.A.).</i>
Settembre 15-18	S. Vincent	Congresso Nazionale delle Società Italiane di chirurgia Toracica, sui temi: « L'ipertensione polmonare in Chirurgia », « Le cisti polmonari e tumori della pleura ».	<i>Segretario: Prof. P. Abruzzini - Via Pantano n. 2 - Milano.</i>
16-17	Milano	I Symposium Internazionale sull'Estere di Cori (Glucosio-I-Fosfato) e sui Glucidi Fosforilati.	<i>Laboratori di Ricerche « A. Fleming » Milano (Italia).</i>

MALATTIE CARDIOVASCOLARI - Rivista Internazionale

Autorizzazione del Tribunale di Firenze con decreto n° 1348 del 19 dicembre 1959.

Stampato in Italia - Arti Grafiche GORI & GAMBRI - Firenze.

Direttore Responsabile: Prof. M. ROSSELLI.

Anticoagulant physiologique



**HEPARINE
CHOAY**

25.000 U.I.

Maladie
thrombo-embolique
médicale, chirurgicale
ou obstétricale

*Flacon de 5 ml. (250 mg)
S.S. - A.M.G. - Coll. - A.P.
Remboursé à 90 % - P. cl. 16*



LABORATOIRE CHOAY 48, AV THÉOPHILE GAUTIER PARIS XVI^e TÉL AUT 44 09 44-10 42-43

CONCESSIONARIA PER L'ITALIA :
SOCIETÀ ITALIANA MEDICINALI
VIA MONTEROSA, 51 - MILANO

STROFANTINA HOUDÉ

al Cloridrato di Lidocaina

FIALE

ad 1|4 ed a 1|2 mg

Indolore

per via intramuscolare

ed ottimamente tollerata

per via endovenosa

LIRCA - Via Goldoni, 39 - MILANO

Dec. reg. n. 5901 A e n. 5901 B

GORLA - SIAMA

S. P. A. - FABBRICHE RIUNITE PER APPARECCHI ELETTROMEDICI

Telefono 74.85.31

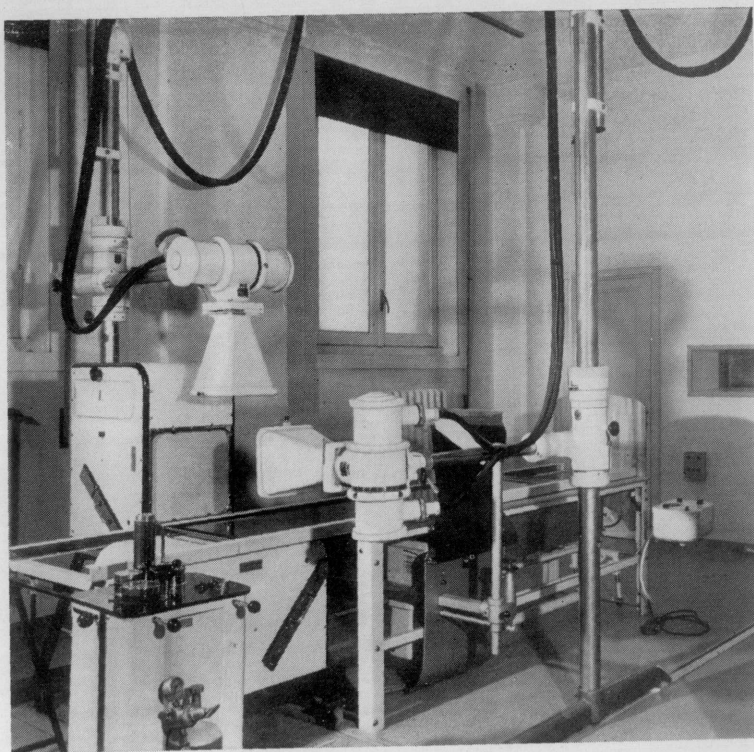
Via G. A. Amadeo, 42

Telegr.: Eltera Milano

MILANO 446

Apparecchi ed impianti completi:

***Radiologia, Elettromedicina, Fisioterapia
Betatroni, Gammatroni, Radioisotopi***



Impianto per angiocardigrafia su due piani contemporanei;
formato cm 35,6 x 35,6; frequenza 6 radiogrammi al secondo

Rappresentanze:

SIEMENS - REINIGER - WERKE AG - ERLANGEN
ELEMA / SCHÖNANDER AB - STOCCOLMA

TACHICARDIE

FLUTTER AURICOLARE

EXTRASISTOLI

IDROCHINIDINA HOUDÉ

PIÙ ATTIVA E MEGLIO TOLLERATA
DEL SOLFATO DI CHINIDINA

Indolore per via intramuscolare

DUE PRESENTAZIONI

COMPRESSE	FIALE iniettabili per via intramuscolare
compresse dosate a 15 cg di diidrochinidina cloridrato	fiale da 3 cc dosate a 30 cg di diidrochinidina gluconato

✱

LIRCA - Via Goldoni, 39 - MILANO

Dec. reg. n. 5494 e n. 5494 A

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Chaque article envoyé pour publication doit être original et ne pas dépasser, en règle générale, 15 pages dactylographiées.

Les manuscrits, avec double interligne et marge assez grande, seront envoyés au Rédacteur en Chef, M. Rosselli - Centro Cardiologico: Viale Morgagni, 85 - Firenze (Italia).

La publication d'un article est subordonnée à l'acceptation du Comité de Direction.

Le texte doit être, si possible, subdivisé en chapitres: introduction brève, matériel d'étude, méthodes utilisées, résultats, commentaires.

Chaque article sera publié dans sa langue originale (italien, français, anglais); il doit s'accompagner d'un résumé suffisamment long dans lequel le but du travail, les résultats et les conclusions sont clairement exposés.

La Rédaction procédera à la traduction des résumés dans les diverses langues (italien, français, anglais).

Les références bibliographiques doivent être présentées de la façon suivante: nom de l'auteur et initiales des prénoms, titre complet de l'article dans la langue originale, titre abrégé du Journal selon la « World List of Scientific Periodical » ou encore selon la liste établie par S. Karger, volume, page, année (exemples: Packard M., Wechsler H. F.: Aneurysm of the coronary arteries. Arch. Int. Med., **43**, 1, 1929 et encore: Abrams W. B., Lewis D. W., Bellet S.: The effect of acidosis and alkalosis on plasma potassium concentration and the electrocardiogram of normal potassium depleted dogs. Am. J. M. Sc., **222**, 506, 1951).

La bibliographie, limitée aux travaux cités dans le texte, devra être indiquée par ordre alphabétique; les citations bibliographiques seront accompagnées du nom de l'auteur et de l'année de publication. Si plusieurs travaux du même auteur réalisés la même année sont cités, on les distinguera en ajoutant à l'indication de l'année une lettre minuscule: a, b, c. Pour les travaux en collaboration, le nom du premier auteur seulement sera cité, suivi de la mention: « et coll. ». La citation d'un livre comprendra le nom de l'auteur, l'initiale du prénom, le titre, le nom de l'éditeur, le lieu d'édition et l'année de publication.

Les illustrations devront être envoyées en « positif » en même temps que le manuscrit.

Publication trimestrielle

Abonnement annuel: Italie: 4000 Lit. - France: N.F. 32.

Belgique: 320 F.B. - Suisse: 28 F.S. - Autres Pays: 6,5 \$ U.S.A.

ADRESSES POUR LES ABONNEMENTS:

Italia: « MALATTIE CARDIOVASCOLARI » - Via Ponte di Mezzo, 5 - FIRENZE.

Autres pays: « MALADIES CARDIOVASCULAIRES » 10, rue Dieu, PARIS (Xème), FRANCE.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

SOMMARIO

P. RIJLANT: Du coeur	1
C. A. CHIDSEY III, H. W. FRITTS Jr., G. P. ZOCHE, A. HIMMELSTEIN, A. Cournand: Effect of acetylcholine on the distribution of pulmonary blood flow chronic pulmonary emphysema	15
J. LENEGRE, L. SCEBAT: L'hypertension arterielle pulmonaire	33
J. LEQUIME: Formes particulières d'insuffisance cardiaque chronique	59
J. GIBERT-QUERALTO, I. BALAGUER-VINTRO, A. GREGORICH-SERVAT, M. TORNER-SOLER, J. M. MORATO-PORTELL, A. CASSELLAS-BERNAT, E. TRILLA-SANCHEZ: Quelques remarques sur la clinique de l'infarctus du myocarde dans la senescence	81
A. DE MICHELI, J. ESPINO-VELA: La sindrome cardio-vocale nelle cardiopatie congenite. Studio di un caso	97
M. ROSSELLI, A. SORDI: Lipidi e transaminasi del siero dopo trattamento con olii vegetali insaturi	115
AGGIORNAMENTI: In tema di ipertensione arteriosa	131
RECENSIONI	135
INFORMAZIONI	147