

Urol. Nephrol. Szle. 1978, 5, 3, 139—145.

Pécsi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinika (igazgató: Hámori Artúr dr.), Kórbonctani Intézet (igazgató: Kelényi Gábor dr.), Baranya megyei Tanács Kórháza Vértranszfúziós Állomás (főorvos: Bajtai Gábor dr.)

IGA-GLOMERULONEPHRITIS* **

SZISZTÉMÁS TÜNETEK NÉLKÜLI MESANGIALIS IGA LERAKÓDÁS (BERGER-KÓR)

Nagy Judit dr., Brasch Hilda dr., Süle Tamás dr., Hámori Artúr dr., Deák György dr.,
Ambrus Mária dr.

Érkezett: 1977. november 17.

ÖSSZEFOGLALÁS: a szerzők 204 glomerulonephritisban, illetve nephrotikus szindrómában szenvedő beteg vesebiopsziás anyagát tanulmányozták. 10 esetben diffúz, szelektív mesangiális IgA lerakódást észleltek olyan betegeken, akik nem szenvedtek akut poststreptococcus glomerulonephritisben, szisztémás lupus erythematosusban vagy Schönlein-Henoch szindrómában. Klinikailag perszisztáló microhaematuriát, kisfokú proteinuriát és két beteg kivételével ép vesefunkciót észleltek. A szövettani képet fénymikroszkóposan diffúz vagy fokális mesangiális matrix- és kisfokú mesangiális sejt-szaporulat jellemezte. Kivételesen félhold képződés is előfordult. Immunofluoreszcenciával a glomerulusok mesangiumában jelentős mennyiségű IgA, IgG, C3 és kis mennyiségű IgM és fibrinogén lerakódást tudnak megfigyelni. Nem tudták igazolni azt az elképzelést, hogy secretoros komponenst tartalmazó immunkomplexek játszanak szerepet a Berger-kór patomechanizmusában.

Az immunofluoreszcens vizsgálatok bevezetése a vesebiopsziák szövettani vizsgálatánál számos aetiopatogenetikai megfigyelésen kívül egy új kórkép felismerését is eredményezte. Az új betegségcsoportot, amelyet a glomeruláris mesangiumban lerakódó nagy mennyiségű IgA jellemez 1968-ban Berger (1, 2) ismertette. Az IgA mellett általában hasonló lokalizációjú, kisebb mennyiségű IgG és C3 is megfigyelhető. Klinikailag az új kórképet a szisztémás tünetek hiánya jellemzi. A betegek vesefunkciója az esetek legnagyobb részében jó. Gyakorlatilag mindig észlelhető microhaematuria, kisfokú proteinuriával. Időnként, főleg felső légúti infekciókat követően ismétlődő makroszkópos haematuriak fellépéséről is beszámoltak.

Berger eredeti leírása óta számos közlemény (2, 3, 5, 6, 8, 10, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 27) jelent meg, amelyekben a fenti kórképre Berger-kór néven hivatkoznak. Oka ismeretlen. Gyakorisága a vizsgált vesebiopsziás mintákban a különböző szerzők szerint 2—18% között változik (1, 2, 5, 8, 18, 22, 24, 28).

Jelen munkánkban az elmúlt két évben észlelt 10 Berger-kóros betegünk klinikai tüneteit és a vesebiopsziás minták morfológiai jellemzőit ismertetjük, valamint a kórkép aetiopatogenezisének felderítésére végzett vizsgálataink eddigi eredményeit.

Vizsgálati anyag és módszer

A Pécsi Orvostudományi Egyetem II. sz. Belklinikáján az elmúlt két évben 204 glomerulonephritiszes, illetve nephrotikus szindrómában szenvedő beteg percutan vese-

*A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XXIII. Vándorgyűlésén, 1976. június 18-án, Győrött elhangzott előadás alapján.

** „Az Eü.M.3.04 sz. tárcaszintű kutatási főirányához kiemelten elfogadott kutatási témában végzett kutatómunka alapján” 13-18-0304-03-2/II/.

biopsziája vagy sectioja során kaptunk komplett szövettani vizsgálatra alkalmas köb-
lított mennyiségű veseszövetet. A 204-ből 10 beteg esetében figyeltünk meg szelektív
diffúz mesangiális IgA-depozíciót. Nem szerepelnek jelen összeállításunkban azok az
IgA-depozícióval járó eseteink, ahol klinikailag akut poststreptococcus glomerulo-
nephritist, szisztémás lupus erythematosust (SLE) vagy Schönlein-Henoch szindrómát
állapítottunk meg.

Betegeink feltüntetett klinikai adatai minden esetben a vesebiopszia időpontjára
vonatkoznak.

A proteinuria kvantitatív meghatározása biuret-reakcióval, a haematuria kvantitatív
meghatározása Addis módosított eljárása alapján történt (24). Az antinukleáris faktort
(ANF) natív patkány májszövetből készült kriosztátos metszetek indirekt immunofluo-
reszcens vizsgálatával mutattuk ki. A totális haemolytikus komplement aktivitást
(CH₅₀) Lange (13) szerint határoztuk meg. Normális érték: 1–3 E. A komplement
harmadik komponensét (C3) Mancini (17) szerint határoztuk meg. Normális érték:
100 ± 22 mg/100 ml.

Szövettani vizsgálatok: a biopsiás vesemintákat fény-, immunofluoreszcens- és ele-
gendő anyag esetén elektronmikroszkópos vizsgálatok céljából kettő, illetve három
részre osztottuk:

1. fénymikroszkópiára a szövetdarabkákat *Saint-Marie* (21) szerint paraffinba ágyaz-
tuk, 2 mikronos metszeteket készítettünk, melyeket haematoxin-eozin (HE), perjód-
sav-Schiff (PAS), perjód-sav-metanamin-ezüst (PME) és kongóvörössel festettünk meg.

2. Immunofluoreszcens feldolgozásra a vesemintákat CO₂-dal hirtelen lefagyasztot-
tuk. Kriosztátban —20 °C-on 5 mikron vastag metszeteket készítettünk, melyeket
foszfát pufferezett sóoldatban (PBS) történő kimosás után nedves kamrában 30 percig
festettünk a megfelelő fluoreszcens-izotiocianáttal (FITC) jelölt antiszérummal. A nem
kötött festéket PBS-ben kimostuk, majd metszeteinket glicerinnel fedtük és Fluoval,
Zeiss fluoreszcens mikroszkóppal értékeltük a megfelelő excitációs és abszorpciós barrier
filtereket alkalmazva. A következő FITC-jelölt antiszérumokkal festettünk: anti-IgG,
anti-IgA, anti-IgM, anti-IgE, anti-C3, anti-fibrinogen (Hyland, Costa Mesa, California)
és anti-IgA—SC (secretoros komponens, DACO, Copenhaga).

Eredmények

10 Berger-kóros betegünk klinikai adatait és laboratóriumi eredményeit az 1. és a 2.
táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat
A vesebiopszia időpontjában talált klinikai adatok és laboratóriumi eredmények

No.	Kor	Nem	RR Hgmm	szérum		Vizelet		Anamné- zisben macro haemat- uria
				krea- tinin mg/100 ml	CN mg/100 ml	protein g/24 ó.	haemat- uria	
1.	39	ffi	130/90	1,2	29	0.84	48 M	—
2.	16	ffi	130/90	0,7	12	0.84	17 M	—
3.	33	ffi	150/95	1,3	18	0.92	6 M	+
4.	44	ffi	140/90	1,3	17	—	—	—
5.	14	ffi	105/60	1,0	12	—	70 M	+
6.	37	nő	130/90	0,6	13	0.4	2 M	—
7.	30	ffi	110/70	1,0	13	—	4 M	+
8.	30	ffi	120/70	1,1	9	—	2 M	+
9.	36	ffi	120/80	1,0	25	1.0	40 M	+
10.	29	ffi	120/80	1,2	19	2.3	11 M	—

M = millió

Az 1. táblázaton látjuk, hogy betegeink egy kivételével férfiak, általában 40 év alatt Vesefunkciójuk általában jó. A klinikai képet a perszisztáló microhaematuria jellemzi. A biopszia időpontjában negatív vizelet üledékű betegnek is előzőleg hosszú ideig microhaematuriája volt. 5 beteg anamnézisében szerepelnek általában ismétlődő makroszkópos haematuriák, melyek kettőnél felső légúti infekciókat követően, egy másik beteg esetében fizikai megterhelés után, a harmadik esetében tonsillectomiát követően léptek fel. Egyik betegünk himlő-revaccinatio után figyelt meg néhány napig tartó vörös vizelet-ürítést. A vizsgálat időpontjában jelentős proteinuriát egy esetben, magas vérnyomást egy betegben sem észleltünk.

2. táblázat
Szérum immunglobulinok, összkomplement és C3 kvantitatív meghatározásának eredményei

No.	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	CH ₅₀ E	C3 mg%
1.	1040	376	116	0,9	132
2.	1160	320	100	2,0	112
3.	1340	416	102	1,4	118
4.	n.t.	n.t.	n.t.	1,4	n.t.
5.	1200	216	48	1,0	80
6.	880	396	132	1,1	110
7.	2400	468	200	1,3	98
8.	1560	444	120	1,1	80
9.	1520	436	122	1,6	112
10.	480	208	112	1,6	104

n.t. = nem történt vizsgálat

A 2. táblázatban a szérum immunglobulinok, az összkomplement és a komplement harmadik komponensének értékeit tüntettük fel. A táblázatból látható, hogy az IgA leg-

3. táblázat
Veseglomerulusok immunofluoreszcens vizsgálatának eredményei

No	Vizsgált glomeru- lusok száma	Immunofluoreszcens lelet						
		IgG	IgM	IgA	IgA—SC	IgE	C3	F
1.	8	+	±	+++	n.t.	—	++	+
2.	10	++	+	++	—	—	+	±
3.	10	—	+	++	—	—	++	±
4.	7	++	±	++	—	—	++	+
5.	18	+	±	++	—	—	±	±
6.	8	++	+	+++	—	—	++	+
7.	10	++	+	+++	—	±	++	±
8.	8	++	±	+++	—	—	++	+
9.	8	++	±	+++	—	—	++	+
10.	7	++	+	+++	—	—	+	+

— negatív, ± nyomokban, + kis mennyiségben,
++ közepes mennyiségben, +++ nagy mennyiségben,
F = fibrinogén, n.t. = nem történt vizsgálat,

többször jelentősen megsaporodott. A szérum összkomplement értékek egy kivételével, a C3 globulin szintje pedig minden esetben normális volt.

Vesebiopsziás minták szövettani vizsgálatának eredményei:

Fénymikroszkópia: minden esetben megfigyelhető volt a diffúz vagy fokális mesangiális matrix szaporulat a glomerulusokban, melyhez néhány esetben a mesangiális sejtek megsaporodása is társult. Egy beteg esetében a mesangiális sclerosis egy-egy glomerulus szegmentnek megfelelően kis hegesedő félholdak megjelenésével is járt (1. ábra). 4 beteg esetében fokális glomeruláris sclerosist tudunk megfigyelni, mely általában az érintett glomerulusok teljes elpusztulását eredményezte.



1. ábra. A glomerulus egyik szegmentjének megfelelően a mesangiális matrix mennyisége megsaporodott és kis epitheliális félhold (†) látható (PME, $\times 400$)

2. Az **immunofluoreszcens** vizsgálatok eredményét a 3. táblázatban foglaltuk össze. Az összes esetben nagyfokú mesangiális IgA-lerakódást észleltünk. Szemléltető példa látható a 2. ábrán. Emellett kisebb-nagyobb hasonló elhelyezkedésű C3 lerakódást is megfigyeltünk (3. ábra).

Gyakorlatilag minden esetben minimális mennyiségű IgM és egy eset kivételével jelentősebb mennyiségű IgG is lerakódott a glomerulusokban. Fibrinogén csak nyomokban, illetve kis mennyiségben csapódott ki, s a festődés intenzitása is mindig jóval



2. ábra. A glomeruláris mesangiumban nagy mennyiségű, foltokban összefolyó, granuláris típusú IgA-lerakódás ($\times 500$).



3. ábra. A glomeruláris mesangiumban diffúzán nagy mennyiségű granuláris C3 lerakódás ($\times 500$).

gyengébb volt, mint az immunglobulinoké. IgE-pozitivitást egy esetben tudtunk megfigyelni a glomerulusokban, ugyanakkor további két esetben a tubulusok körüli interstitiumban néhány anti-IgE-vel pozitívan festődő plazmájú sejt is megjelent. Kilenc esetben volt módunk anti-IgA-SC-vel festeni. Szekretoros komponenst a glomerulusokban egy esetben sem észleltünk, csak tubulus hámszejtekben, illetve tubulusok lumenében, amely azonban egészséges vesékben is megfigyelhető (25).

Megbeszélés

Mesangiális proliferatívval járó glomerulonephritisekben IgA immunglobulinok glomeruláris megtapadása nem ritka (1, 5, 8, 10, 14, 18, 19, 24, 28), főleg SLE (9), Schönlein-Henoch-szindróma (26) és poststreptococcus glomerulonephritis kapcsán (19, 24). Berger (1) 1968-ban a fentiekől jól elkülöníthető kórképet ismertetett, melyet szövettanilag szelektívan a glomeruláris mesangiumban lerakódó IgA jellemez, kisebb mennyiségű IgG és C3 kíséretében. A betegség gyakorisága változó, Berger (1) az összbiosziára számítva 18%-os előfordulást közöl, ugyanakkor Hyman (8) 2,1%, Finlayson (5) 2,2%, Zimmermann (28) 3,8%, Sissons (22) 4%, McCoy (18) 4,2%, Thoenes (24) 9,9%-os arányról számol be. A mi anyagunkban előfordulása 5%. Az új kórkép megjelölésére a szerzők a következő analógiákat használják: Berger-kór, IgA-mesangiálproliferatív glomerulonephritis, IgA—IgG mesangiális nephropathia, fokál proliferatív glomerulonephritis IgA-val, illetve recurráló macrohaematuria glomerularis IgA-val.

A Berger-kór, mint az anyagunkból is kiderül, főleg fiatal férfiak betegségé. Magas vérnyomás ritkán fordul elő. Klinikailag legjellemzőbb a perszisztáló mikroszkópos haematuria recurráló macrohaematuriákkal. A jól ismert macrohaematuriát provokáló tényezőkön (felső légúti infekció, fizikai megterhelés) kívül két betegen a jellegzetes klinikai tünet tonsillectomia, illetve himlő-revaccinatio után jelentkezett. A vesebiopszia időpontjában jelentős proteinuriát csak egy beteg esetében észleltünk, szemben pl. Sissons-al (22), aki a Berger-kóron belül külön csoportba sorolja azokat a betegeit, akiknél a klinikai képet a kifejezett proteinuria dominálta.

A szérum immunglobulinok vizsgálata során kivétel nélkül magasabb IgA szintet észleltünk, melyet már Lagrue (11, 12) és Zimmermann (28) is megfigyelt, mások azonban nem tudtak megerősíteni (3, 22). A szerzők általában megegyeznek abban, hogy a szérum összkomplement és a C3 a betegség folyamán normális. A betegek jelentős részét, mint a mi anyagunk is mutatja, ép vesefunkcióik jellemzik, ugyanakkor pl. Sissons (22) 25 betegéből 9-ben károsodott veseműködést mutattak a laboratóriumi adatok.

Fénymikroszkóposan a mesangiális elváltozások voltak előtérben. A mesangiális matrix diffúz kiszélesedése mellett sejtszaporulatot csak mérsékelt fokban és nem minden esetben észleltünk. Nagy számban figyeltünk meg Zimmermann-hoz (28) és Lagrue-hoz (11) hasonlóan fokális glomeruláris sclerosist, mely általában az egész glomerulus elpusztulásával járt.

Betegeink glomerulusaiban az immunofluoreszcens képet szelektív diffúz mesangiális IgA-lerakódás jellemezte. Emellett minden esetben, általában azonban kisebb mennyiségben egyéb osztályba tartozó immunglobulinok is megjelentek a mesangiumban. Négy biopsziás anyag kivételével minden esetben jelentős fokú mesangiális C3-aktiválódás is megfigyelhető volt.

Első pillanatban meglepőnek tűnik az IgA-hoz hasonló glomeruláris lokalizációjú C3 jelenléte, mert az IgA-ról kimutatták, hogy a klasszikus úton keresztül komplementet nem köt. 1973-ban azonban *Evans* (4) megfigyelte, hogy IgA esetében is végbemehet komplement aktiváció a properdin rendszeren („alternative pathway”) keresztül. Emellett szól *Sissons* (22) és *Zimmermann* (28) észlelete is, akik IgA-nephropathiás betegek nagy részének glomerulusaiban *properdin*-t tudtak kimutatni. *Goetze* (7) vizsgálatai szerint az aggregált IgA *in vitro* is komplementet fixál az alternatív úton keresztül. Nem valószínű, hogy a C3 depozícióért a változó mennyiségben jelenlevő IgG lenne felelős, mert harmadik esetünkben a glomerulusokban IgG-t kimutatni nem tudtunk, ugyanakkor jelentős mennyiségben C3 volt jelen.

A szérumban és a veseszövetben is mindig nagy mennyiségben jelenlevő IgA valószínűleg döntő szerepet játszik a Berger-kór patomechanizmusában. Kérdés azonban az, hogy a betegség keringő immunkomplexek glomeruláris megtapadása következtében alakul-e ki. Amennyiben az IgA mesangiális lerakódása immunkomplex mediálta folyamat részlegessége, két eset lehetséges: az IgA vagy *antigénként* vagy *antitestként* van jelen a komplexben. Felvetődik a glomeruláris basális membrán mintájára a mesangiális komponensek ellen keletkező autoantitestek lehetősége is. Ezt az elképzelést látszik igazolni *Lowance* (14) megfigyelése, aki egyik Berger-kóros betegének vesebiopsziás anyagából olyan IgA típusú immunglobulint eluált, melyet ép emberi veseszövetre rétegezve az specifikusan a glomeruláris mesangiához kötődött. Az IgA glomeruláris lerakódása nemcsak immunológiai folyamat eredménye lehet. Bizonyos fizikokémiai változások a fehérjék aggregálódásához vezethetnek, s a kicsapódott fehérjéket a glomeruláris fagocytá-rendszer, a mesangium is felveszi. Ezt az elképzelést kísérletileg *Mauer* (17) támasztotta alá. Egereknek iv. szérum-fehérje aggregátumokat adott, s azok főleg a glomeruláris mesangiumban rakódtak le. Végül elképzelhető, bár valószínűtlen, hogy patológiás körülmények között a mesangiális sejtek lokális IgA-szintézisre képesek.

Klinikai tapasztalat, hogy felső légúti infekciók a Berger-kór akut macrohaematurias exacerbatiojához vezethetnek. A nyálkahártyákat érintő infekciók eliminálásában fontos szerepe van az ún. szekretoros IgA-nak (IgA-SC). Feltételeztük, hogy ilyen esetben olyan immunkomplexek keringenek, s rakódhatnak le a vesékben, amelyek antitestként IgA-SC-t tartalmaznak. Ezt az elgondolásunkat azonban az IgA-SC glomeruláris kimutatásával megerősíteni nem tudtuk. Hasonlóan negatív eredményre jutott *Lowance* (14) is, míg *McCoy* (18) 15 Berger-kóros betegéből kettőnél a glomeruláris mesangiumban minimális mennyiségű IgA-SC-t észlelt.

10 betegünk közül 9 áll 1—10 éve orvosi ellenőrzés alatt, vesebetegsége miatt. Ez alatt az időszak alatt veseállapotuk lényegesen nem változott. Így a Berger-kórt mi is a viszonylag jó prognózisú glomerulonephritisek közé soroljuk. Felismerése a vesebiopsziák immunofluoreszcens vizsgálatához kötött. Fontosnak tartjuk elkülönítését az egyéb glomerulonephritisektől, mindenekelőtt a prognózis szempontjából.

IRODALOM

1. *Berger, J.*: IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant. Proc.* 1969, 1, 939.
2. *Berger, J., Hinglais, N.*: Les depots intercapillaires d' IgA—IgG. *J. Urol. Nephrol.* (Paris) 1968, 74, 694.
3. *Davies, D. R.* et al.: Recurrent haematuria and mesangial IgA deposition. *J. clin. Path.* 1973, 26, 672.
4. *Evans, D. J.* et al.: Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *Brit. Med. J.* 1973, 3, 326.

5. *Finlayson, G. et al.*: Immunglobulin A glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 1975, 32, 140.
6. *Germuth, F. G. Jr., Rodriguez, E.*: Focal mesangiopathic glomerulonephritis: prevalence and pathogenesis. *Kidney Int.* 1975, 7, 216.
7. *Gotze, O., Müller-Eberhard, H. J.*: The C3-activator system: An alternative pathway of complement activation. *J. Exp. Med.* 1971, 134, 90s.
8. *Hyman, L. R. et al.*: Immunglobulin—A distribution in glomerular disease: Analysis of immunofluorescence localisation and pathogenetic significance. *Kidney Int.* 1973, 3, 397.
9. *Koffler, D. et al.*: Variable patterns of immunglobulin and complement deposition in the kidney of patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Path.* 1969, 56, 305.
10. *Kupor, L. R. et al.*: Immunopathologic findings in idiopathic renal haematuria. *Arch. Int. Med.* 1975, 135, 1204.
11. *Lagrué, G. et al.*: Glomerulonephrite mésangiale à dépôts d'IgA: Étude des immunoglobulines sériques. *J. Urol. Nephrol.* 1974, 4, 385.
12. *Lagrué, G. et al.*: Serum immunoglobulins in mesangial IgA deposit glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1974, 6, 254.
13. *Lange, K., Wasserman, E., Slobody, L. B.*: The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus. *Ann. Int. Med.* 1960, 53, 636.
14. *Lowance, D. C. et al.*: Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973, 3, 167.
15. *Maintz, J. ü.* Mitarb.: Ein Sonderform der chronischen Glomerulonephritis IgG—IgA Nephropathie. *Dtsch. med. Wochschr.* 1972, 97, 1527.
16. *Mancini, G. et al.*: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2, 235.
17. *Mauer, S. M. et al.*: The glomerular mesangium: III. Acute immune mesangial injury. A new model of glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 1973, 137, 553.
18. *McCoy, R. C. et al.*: IgA nephropathy. *Am. J. Path.* 1974, 76, 123.
19. *Moroel—Maroger, L. et al.*: Glomerulonephritis morphology, natural history and treatment. Ed. Kincaid-Smith, P. New York, John Wiley and Sons, 1973, 301.
20. *van de Putte, L. B. A. et al.*: Recurrent or persistent haematuria: Sign of mesangial immune-complex deposition. *N. Engl. J. Med.* 1974, 290, 1165.
21. *Sainte—Marie, G.*: A paraffin-embedding technique for studies employing immunofluorescence. *J. Histochem. Cytochem.* 1962, 10, 250.
22. *Sissons, J. G. P. et al.*: Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Brit. Med. J.* 1975, 3, 611.
23. *Süle T.*: A quantitativ vizeletüledék-vizsgálat egyszerűsítése. *Orv. Hetil.* 1970, 111, 152.
24. *Thoenes, G. H.*: The immunohistology of glomerulonephritis. Distinctive marks and variability. *Current Topics Pathology Glomerulonephritis*, 1976, 61, 75.
25. *Tourville, D. R. et al.*: The human secretory immunoglobulin system: immunohistological localisation of gamma A, secretory „piece” and lactoferritin in normal human tissues. *J. Exp. Med.* 1969, 129, 411.
26. *Urizar, R. E. et al.*: Anaphylactoid purpura. II. Immunofluorescent and electron microscopic studies of the glomerular lesions. *Lab. Invest.* 1968, 19, 437.
27. *Vernier, R. L. et al.*: Recurrent haematuria and focal glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1975, 7, 224.
28. *Zimmermann, S. W., Burkholder, P. M.*: Immunglobulin A nephropathy. *Arch. int. Med.* 1975, 135, 1217.