1c2 ~~93~~ 93

Sonderdruck
Tiré à part
Reprint

Schweizerische Medizinische Wochenschrift
Journal Suisse de Médecine

Schweiz. med. Wschr. 1989; 119: 1303–1308

Universitäts-Kinderklinik, Zürich; Orthopädische Klinik Wilhelm Schulthess, Zürich; Kieferchirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich; Neurologische Praxis, Weinbergstrasse, Zürich

Langzeitverlauf bei kongenitaler Analgesie

M. Losa, H. Scheier, P. Rohner, H. Sailer, J. Hayek, A. Giedion, E. Boltshauser

Verlag Schwabe & Co. AG · Basel

Schweiz. med. Wschr. 1989; 119: 1303–1308

Universitäts-Kinderklinik, Zürich; Orthopädische Klinik Wilhelm Schulthess, Zürich; Kieferchirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich; Neurologische Praxis, Weinbergstrasse, Zürich

Langzeitverlauf bei kongenitaler Analgesie

M. Losa, H. Scheier, P. Rohner, H. Sailer, J. Hayek, A. Giedion, E. Boltshauser

Zusammenfassung

Bei der sehr seltenen autosomal rezessiv vererbten kongenitalen Analgesie (KA) ist selektiv die Schmerzempfindung gestört. Beschrieben wird der Langzeitverlauf von 8 Patienten mit KA. Die Schmerzunempfindlichkeit, die im Kindesalter mit zahlreichen, oft spät erkannten, Haut- und Schleimhautverletzungen und Läsionen des Bewegungsapparates (Frakturen, aseptischen Knochennekrosen, Osteomyelitiden) einhergeht, bessert sich mit zunehmendem Alter nicht signifikant. Die Betroffenen «lernen» jedoch weitgehend mit dieser Störung umzugehen, sie fühlen sich im Alltag kaum eingeschränkt, wobei eindeutig eine Neigung zu Dissimulation auffällt. Am eindrücklichsten sind die orthopädischen Komplikationen: diese sind einerseits auf früher durchgemachte Affektionen zurückzuführen, andererseits kommt es, vor allem im Lendenwirbelsäulenbereich, zu progredienten neuropathischen Gelenkveränderungen, die bei 3 Patienten zu progredienten neurologischen Ausfällen führten. Überraschenderweise sind die Hüftgelenke nicht verändert. Bei 4 Patienten sind beträchtliche Störungen an den Zähnen und am ganzen Kauapparat bekannt. Sie zeigten schon im Kindesalter einen Zahnverlust unter Bildung von Abszessen sowie schmerzlose Karies im Erwachsenenalter. Diese Verluste haben zu frühzeitigen prothetischen Versorgungen und zu kieferchirurgischen Behandlungen geführt. Bei 3 Frauen wurden vollständig schmerzlose Geburten beobachtet. Alle Betroffenen haben eine Anosmie, jedoch keine Störungen des autonomen Nervensystems.

Summary

We describe the longterm history of eight patients with congenital insensitivity to pain, a rare autosomal recessive condition. Pain perception did not significantly improve with increasing age, but all affected individuals learned to live with their handicap. A marked tendency to dissimulate was obvious. The longterm outcome was dominated by orthopedic complications: there were impressive arthropathic changes in knee and ankle joints but – to our surprise – no hip joint involvement. These changes are the result of skeletal injuries in childhood (fractures, aseptic bone necrosis, osteomyelitis) and of apparently progressive neuropathic lesions due to pain insensitivity. The latter resulted in marked lumbar spine changes with progressive neurological deterioration, so far requiring spondylodesis in three patients. In three pregnant women total absence of labour pain was observed. All affected individuals had anosmia but no deficits of autonomic nervous system functions.

Die kongenitale Analgesie (KA) ist ein ausserordentlich seltenes, autosomal rezessiv vererbtes Krankheitsbild [1–5]. Der erste Fall wurde 1932 von VAN NESS DEABORN [6] beschrieben: es handelte sich um einen normal intelligenten Mann, der sein Brot zeitweise als «Human pin cushion» («menschliches Nadelkissen») verdiente. Die Bezeichnung «Kongenitale Analgesie» wurde 1957 von FANCONI und FERAZZINI [1] vorgeschlagen. Sie fassten die bis dahin publizierten Fälle zusammen und beschrieben 3 eigene Patienten aus der Kinderklinik Zürich.

Die Diagnose einer KA wird meist per exclusionem gestellt, vor allem nach Ausschluss hereditärer sensorischer Neuropathien [7].

Die Pathogenese der KA ist noch nicht geklärt: DEHEN et al. [8, 9] postulieren eine erhöhte endogene Aktivität des Endorphinsystems; dies wurde von andern nicht bestätigt [10]. Auch ein neuer Metabolit aus dem Urin von Patienten mit KA wurde beschrieben [11, 12]. Andere Autoren schreiben Calcitonin eine Rolle zu [13], nachdem Calcitonin-

Korrespondenz: Prof. Dr. E. Boltshauser, Universitäts-Kinderklinik, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich

Rezeptoren im ZNS nachgewiesen wurden [14] und intrathekal appliziertes Lachs-Calcitonin eine Linderung bei chronischen Schmerzen ergab [15].

Die meisten Publikationen befassen sich mit Fallbeschreibungen und/oder verschiedenen Teilaspekten der KA [1, 3, 4, 16–22], besonders orthopädischen Problemen [23–31].

Das ausserordentlich seltene Vorkommen der KA und die nur spärlichen Literaturangaben über Langzeitprobleme [32, 33], veranlassen uns, über die Spätprognose von 8 eigenen Fällen zu berichten.

Patienten und Methoden

Im Patientengut des Kinderspitals Zürich finden sich 8 Fälle von KA. Sie wurden zwischen 1951 und 1973 untersucht. Ausser Fall 6 wurden alle Patienten bereits früher publiziert: Fälle 1, 2, 7 von FANCONI und FERAZZINI [1], Fall 7 von VON MURALT [34], Fall 1 von FRANCILLON [23], Fälle 3, 4, 6, 8 von WEBER [22] und Fälle 3 und 5 von ZIMMERMANN et al. [35].

Für unsere Arbeit stützen wir uns auf die Krankengeschichten des Kinderspitals Zürich und die uns allenfalls von anderen Kliniken überlassenen Berichte und Röntgenbilder. Bei allen Patienten wurde eine Katamnese und erneute klinische Untersuchung angestrebt. Je nach aktueller Situation wurden im Einverständnis der Betroffenen ergänzende Zusatzuntersuchungen und Konsilien veranlasst. Insbesondere haben wir uns vergewissert, dass die Diagnose einer KA zutrifft. Von den 8 Patienten konnten wir 4 selber nochmals untersuchen. Über 2 Patienten (Fälle 1 und 2), die zurzeit im Ausland wohnen, sind wir gut informiert (die Patienten werden regelmässig in schweizerischen Kliniken untersucht). 2 andere Patienten (Fälle 4 und 6) haben wir letztmals 1986 bzw. 1981 gesehen; wir konnten diese beiden nicht zu einer neuen Untersuchung bewegen.

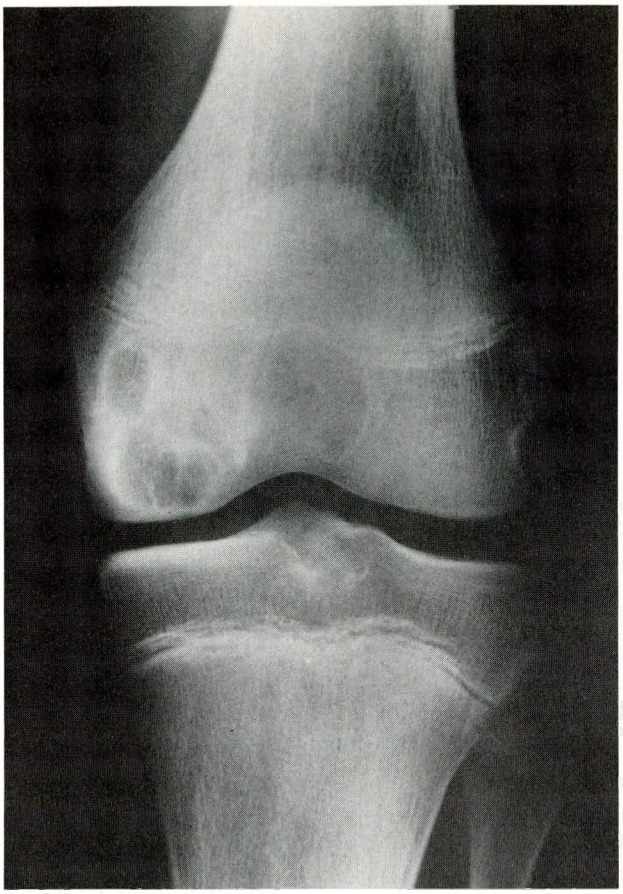


Abb. 1. Fall 6, 17jährig. Linkes Knie a. p.: Zystische Läsionen im medialen Kondylus (Histologie: intraossäres Ganglion).

Resultate

Wesentliche Angaben über unsere 8 Patienten mit KA sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Der älteste Patient ist 54, der jüngste 21 Jahre alt (Durchschnittsalter: 36 Jahre). Männer und Frauen sind in gleicher Zahl vertreten. In unserem Patientengut finden sich 3 Geschwisterpaare. Alle unsere Patienten sind normal intelligent und weisen eine mindestens durchschnittliche Schulung und Berufsausbildung vor.

Wir verzichten auf die Darstellung der einzelnen Patientenanamnesen und verweisen für Einzelheiten auf frühere Publikationen [1, 22, 23, 34, 35].

Tabelle 1. Wesentliche Angaben über 8 Patienten mit kongenitaler Analgesie

Fall/ Geschlecht	Alter (Jahre)	Beruf	Orthopädische Komplikationen				Geburten (Anzahl)	viszerale Komplikationen[3]	zahnärztliche Komplikationen[4]
			LWS[1]	Hüfte[2]	Knie[2]	OSG[2]			
{1 ♂	54	Transporteur	+	–	–	+		–	+
{2 ♀	42	Hausfrau	+	–	–	–	3	–	+
{3 ♀	36	Hausfrau	–	–	–	–	2	–	+
{4 ♀	28	kaufm. Angestellte	–	–	–	+	0	–	?
{5 ♀	30	Spitalgehilfin	+	–	+	+	1	–	+
{6 ♂	21	Elektromonteur	+	–	+	+		–	–
7 ♂	44	kaufm. Angestellter	+	+*	+	+		–	+
8 ♂	31	Elektroingenieur	+	–	+	–		–	+

+ = vorhanden, nachgewiesen; – = nicht vorhanden; ? = unbekannt.
* = Zustand nach Perthes-Krankheit; LWS = Lendenwirbelsäule; OSG = Sprunggelenke; { = Geschwisterpaare.
1 = Spondylolisthesis, neuropathische Destruktionen; 2 = Arthrose, Auftreibungen; 3 = Schmerzlose Appendizitis, u. a.; 4 = Frühkindlicher Zahnverlust, Karies.

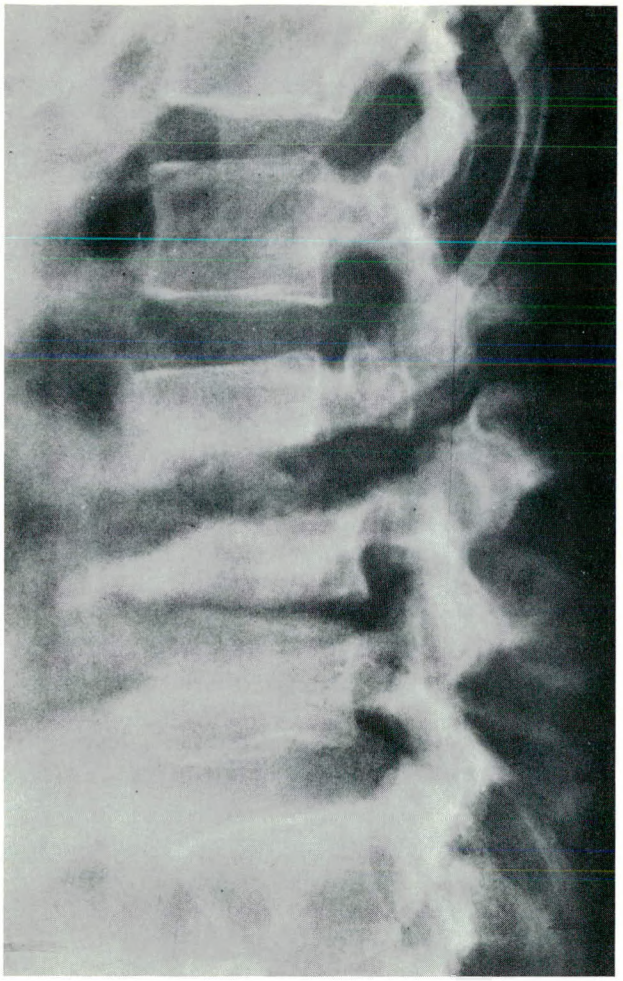


Abb. 2. Fall 1, 33jährig. LWS lateral: Destruktive Veränderungen der LWK 3–5 sowie Spondylolisthesis L2–L3.

Viele Patienten berichten über eine gewisse «Besserung», die im Laufe der Jahre eingetreten ist. Tatsache ist aber, dass alle Betroffenen deutlich dissimulieren. Wir konnten selber bei einigen Patienten frische Verletzungen nachweisen, die sie (noch) nicht bemerkt hatten. Als Beispiele seien hier aufgeführt: bei Patientin 4 konnten wir eine Bursitis des linken Ellenbogens diagnostizieren, die subjektiv nicht bemerkt wurde. Patientin 5 hat bei unserer letzten Untersuchung besondere Zahnprobleme negiert: wir konnten jedoch verschiedene tiefsitzende Kariesherde mit ossärer Beteiligung entdecken. Eine Patientin (Fall 3) konnte trotz einer Sakrumfraktur während 3 Wochen umhergehen. Bei Fall 8 wurden postoperativ (Spondylodese) kein Analgetika benötigt und bei Fall 1 konnte eine kieferchirurgische Operation ohne Narkose durchgeführt werden. Jeder Patient hat wiederholt Schmerzen gespürt; besonders erwähnt werden Kopf- und Bauchschmerzen. Die 4 Untersuchten führen diese «Besserung» wenigstens teilweise darauf zurück, dass sie mit ihrer Krankheit zu leben gelernt hätten.

Bei der Untersuchung des Bewegungsapparates konnten wir verschiedene Befunde feststellen. Die Folgen der in der Kindheit durchgemachten Verletzungen und Entzündungen (Frakturen, Osteomyelitiden, aseptischen Knochennekrosen) zeigen sich besonders an den Knie- und Sprunggelenken mit aufgetriebenen und deformierten Gelenken und mässiger Bewegungseinschränkung. Diese Folgen sind besonders bei den Fällen 5, 6 und 7 deutlich zu sehen. Die Fälle 5, 6 und 8 klagen auch über rezidivierende Kniegelenksergüsse bei starker Anstrengung. Klinisch konnten wir bei diesen Patienten die Zeichen einer Gonarthrose feststellen, die auch im Röntgenbild bestätigt wurden. Fall 6 wurde 1985 wegen medialer Meniskusläsion und intraossärem Ganglion am linken Knie operiert (Abb. 1). Anamnestisch sind viele Traumen bekannt (Sprünge von hohen Mauern, usw.) die jetzt negiert werden. Neben den Spätfolgen und Störungen der peripheren Gelenke besteht bei 4 Patienten eine deutliche und charakteristische Pathologie der Lendenwirbelsäule (LWS) mit Ausbildung typischer Befunde im Sinne neuropathischer Gelenke [38, 39]. Fall 1 klagte schon mit etwa 30 Jahren über Paräs-

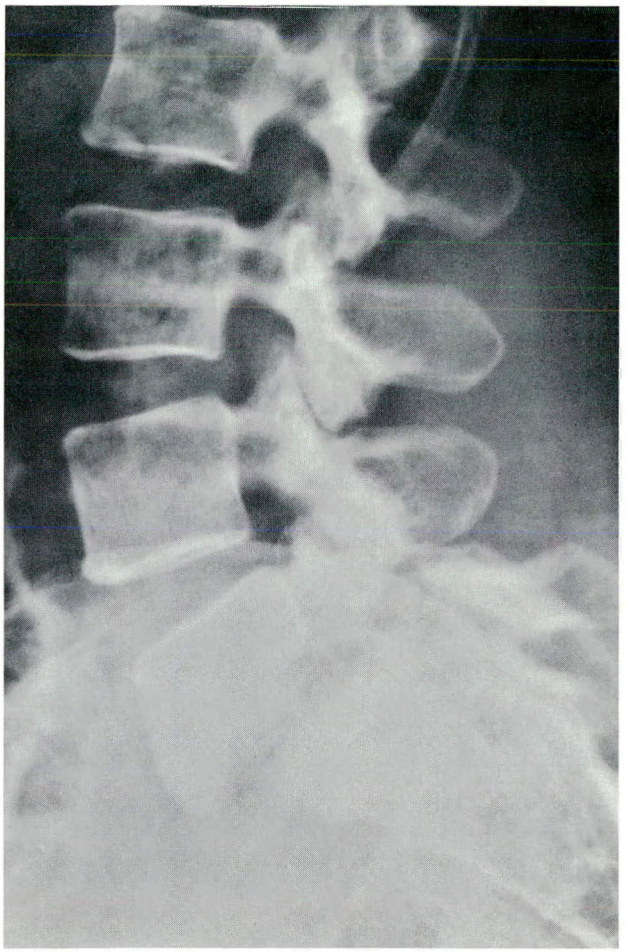


Abb. 3. Fall 2, 39jährig. LWS lateral: Spondylolisthesis L5–S1.

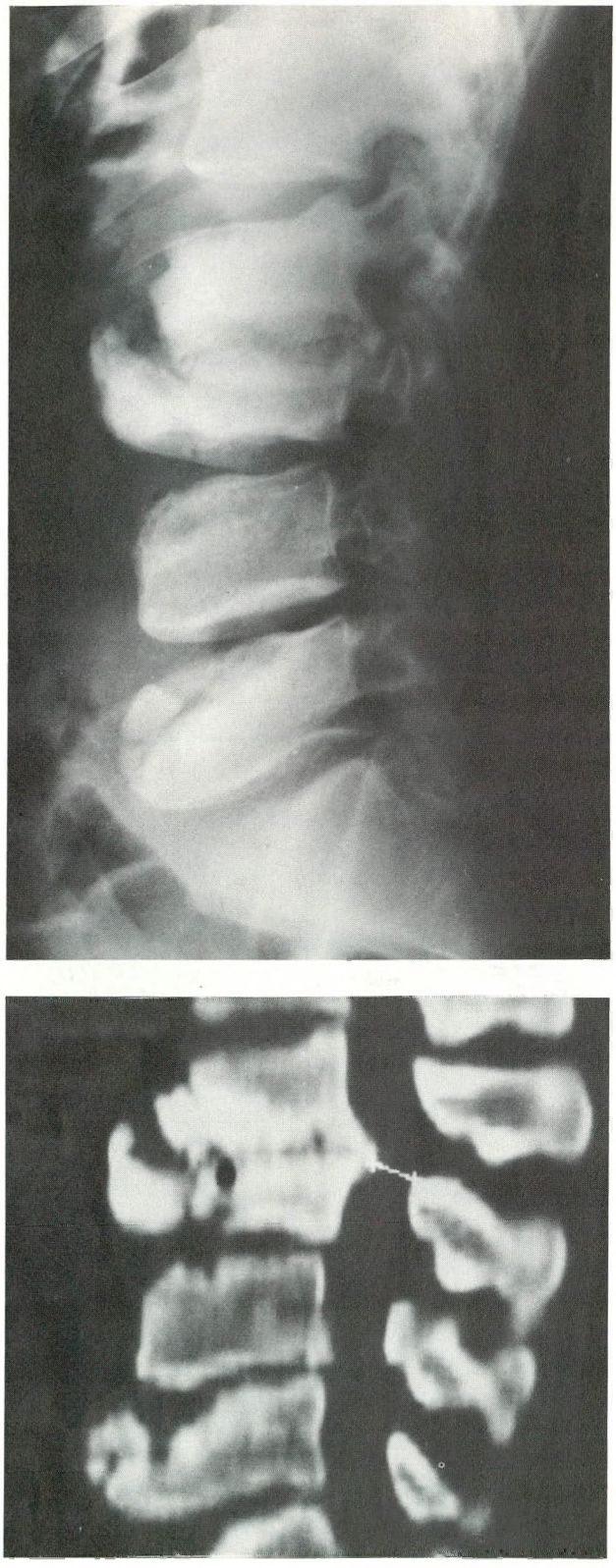


Abb. 4. Fall 8, 28jährig. a) LWS lateral: Massive Wirbelkörperveränderungen mit Sklerosen, Bandscheibenverschmälerung und exophytischer Knochenbildung mit Stenosierung des Spinalkanals. b) Sagittale Rekonstruktion des Spinalkanals: Stenosierung des Spinalkanals.

thesien in den Beinen und Füssen, sowie Episoden plötzlicher Schwäche und Gefühllosigkeit im linken Bein. Damals wurden radiologische destruktive Veränderungen des dritten bis fünften Lendenwirbelkörpers festgestellt, die wegen zunehmender radikulärer Symptomatik 1968 operiert wurden (Spondylodese L2–S1). Damals lautete die Diagnose: neuropatisch bedingte Spondylolisthesis auf Höhe L3 (Abb. 2). Einzelheiten sind der Arbeit von FRANCILLON [22] zu entnehmen. In der Folge kam es erneut zu radikulären Ausfällen, die zu weiteren Hospitalisationen führten. Radiologisch zeigte sich ein Weiterschreiten der Wirbelkörperveränderungen nach oben. Die letzte Operation wurde 1988 durchgeführt: die Spondylodese wurde von Th9 bis zum Sakrum erweitert. Auch Fall 2 wurde wegen progredientem Schwächegefühl in den Beinen 1986 untersucht. Radiologisch bestand eine Spondylolisthesis (Abb. 3) auf Höhe L5. Klinisch wurden mässige radikuläre Befunde nachgewiesen. Die Patientin wurde 1987 operiert (Spondylodese L4-Sakrum mit Resektion des Wirbelbogens L5). Fall 8 wurde 1986, d.h. mit 28 Jahren, wegen massiven und multiplen radikulären Ausfällen mit Hypästhesien und Muskelatrophien operiert. Eine dorsale und ventrale Spondylodese L2-Sakrum sowie Dekompressionslaminektomie wurden durchgeführt. Das präoperative Röntgenbild wird in den Abbildungen 4a und 4b gezeigt. Patientin 5 hat während unseres Interviews über gelegentliche paravertebrale Schmerzen im lumbalen Bereich berichtet. Die angefertigten Röntgenbilder zeigen bereits deutliche Veränderungen mit Randsklerosen und Verschmälerung des Zwischenwirbelraumes auf Höhe L2–L3 (Abb. 5).

6 von 8 Patienten haben in der Kindheit einen oder mehrere Zähne unter Abzsessbildung verloren. Fälle 1 und 2 haben sogar alle bestehenden Milchzähne, Fall 8 die Zähne im Unterkiefer rechts verloren. Auch im Erwachsenenalter bestehen oft ausgeprägte zahnärztliche Probleme: bei Fall 3 wurden mehrere schmerzlose, profunde Kariesläsionen mit Abszessbildung im Oberkiefer diagnostiziert und versorgt. Wie bereits erwähnt konnten wir bei Fall 5 tiefreichende Karies diagnostizieren; die Patientin hatte nichts gespürt. Diese Zahnverluste haben zu frühzeitigen Versorgungen mit Prothesen geführt. Bei Fall 1 wurde wegen schlechtsitzender Prothese 1987 die Spina mentalis abgetragen. In der Folge kam es zu Osteomyelitis und Spontanfraktur des hochatrophischen Unterkiefers. Diese Komplikation bedingte mehrere kieferchirurgische Operationen. Auch Fall 8 zeigt eine Atrophie im unbezahnten Bereich des Unterkiefers: kieferchirurgische Eingriffe sind vorgesehen.

Alle von uns untersuchten Patienten haben eine Anosmie. Über den Geburtenverlauf zweier Patien-

tinnen (Fälle 3 und 5) wird ausführlich im Artikel von ZIMMERMANN et al. [35] referiert. Die Patientin 3 hat in der Zwischenzeit erneut schmerzlos geboren. Über Fall 2 haben wir nur anamnestische Daten: diese Patientin hat 3 Kinder schmerzlos geboren.

Diskussion

Die Angaben über den *Verlauf der kongenitalen Analgesie* in der Literatur sind kontrovers: immerhin haben gewisse Autoren eine deutliche Besserung der Schmerzempfindung erwähnt [1, 4, 16, 27]. Zweifellos lernen die Betroffenen besser mit ihrem Handicap umzugehen, indem sie z. B. systematisch die Extremitäten visuell auf Verletzungen untersuchen. Auch uns gegenüber haben einige Patienten von einer weitgehenden Normalisierung ihrer Schmerzempfindung berichtet, dabei war aber eine Tendenz zur Dissimulation nicht zu übersehen: wir konnten selber einige unbemerkte Verletzungen diagnostizieren (siehe Abschnitt «Resultate»).

Bei der KA kann offensichtlich auch der *viszerale Schmerz* betroffen sein; dies lässt sich aus dem fehlendem Geburtsschmerz bei 3 Patientinnen schliessen. Auf die unterschiedlichen potentiellen *geburtshilflichen Risiken* bzw. die *geburtshilflichen Massnahmen* haben ZIMMERMANN et al. [35] hingewiesen. *Viszerale Komplikationen,* wie z. B. Appendicitis acuta perforata, sind bei unseren Patienten bisher nicht aufgetreten. Auf die ursprünglich von FANCONI und FERAZZINI [1] vorgeschlagene (aber nicht erfolgte) prophylaktische Appendektomie darf wohl verzichtet werden. Über eine schmerzlose Appendicits perforata haben lediglich FORD und WILKINS [19] bei einem 9jährigen Knaben berichtet.

Alle unsere Patienten weisen eine deutliche *Anosmie* auf. Dies pathogenetisch unerklärte Befund wurde auch von TRUSH [4] beobachtet.

Störungen des autonomen Nervensystems, wie veränderte Pupillomotorik, Tränensekretion, Schwitzen, Hypotonie waren nicht nachweisbar.

Am eindrücklichsten sind die *orthopädischen Probleme.* Wir können diese Veränderungen in 2 «Kategorien» unterteilen: die erste Kategorie besteht in Spätfolgen früher erlittener ossärer Läsionen, vor allem Frakturen, Osteomyelitiden und aseptischer Knochennekrosen. Bei 5 von 8 Betroffenen bestehen deutliche Deformierungen und Bewegungseinschränkungen der Sprunggelenke, 4 Patienten weisen bereits vor dem 40. Lebensjahr eine deutliche Gonarthrose mit rezidivierenden Ergüssen auf (Tab. 1). Erstaunlicherweise bestehen in unserem Patientengut bisher klinisch und radiologisch keine Anhaltspunkte für eine Coxarthrose, selbst nicht bei Patienten mit schweren neuropathischen Wirbelsäulenveränderungen. In der Literatur werden aber solche Veränderungen beschrieben [29, 31, 33, 37]. Die zweite Kategorie betrifft Veränderungen der Lendenwirbelsäule (LWS), die meist vor dem 30. Lebensjahr auftreten. Bei 4 Patienten kam es bisher zu progredienten neuropathischen ossären Veränderungen. Es handelt sich dabei um analoge Läsionen, wie sie grundsätzlich auch bei anderen Grundkrankheiten mit Sensibilitätsausfall (Tabes dorsalis, Syringomyelie, u. a.) beschrieben werden. Radiologisch bestehen sie in Verschmälerung von Bandscheiben, Osteolysen von Wirbelkörpern, Bildung von Randsklerosen mit Einengung des Wirbelkanals bzw. der Foramina intervertebralia. 4 unserer Patienten zeigen in verschiedenem Ausmass solche LWS-Veränderungen, 3 (Fälle 1, 2, 8) mussten bisher wegen progredienten neurologischen Ausfällen operiert werden (Spondylodese). Als pathogenetischer Faktor dieser LWS-Veränderungen vermuten wir eine ungenügende Schonung infolge Schmerzinsensibilität. Über eine gestörte Innervation des Periosts in diesem Gebiet gibt es

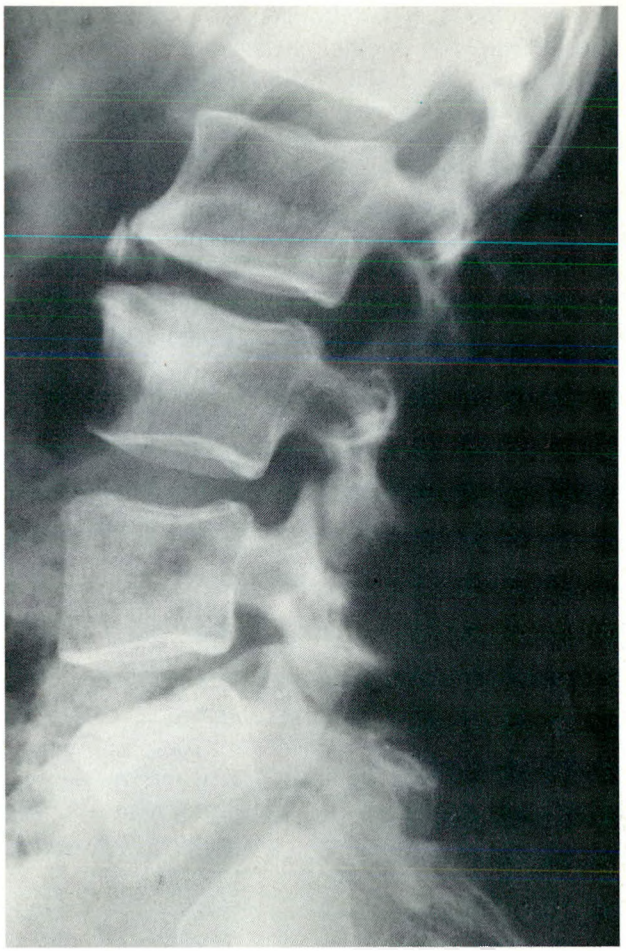


Abb. 5. Fall 5, 30jährig. LWS lateral: Leichte Randsklerosen, Knochenneubildung und Zwischenwirbelraumverschmälerung L2–L3.

bisher keine Untersuchungen: diese Möglichkeit darf aber nicht ausgeschlossen werden.

Auch das *Gebiss* zeigt bei Patienten mit KA Störungen, die auf die Schmerzunempfindlichkeit zurückzuführen sind. Unsere Patienten zeigen im Kindes- und Erwachsenenalter eine eindeutige Neigung zur Karies- und Abszessbildung (dentogene Osteomyelitis). Pathogenetisch schwierig ist die Erklärung der Zahnstellungsanomalien sowie des atrophischen Unterkiefers: man könnte postulieren, dass diese beiden Störungen einerseits durch den frühzeitigen Zahnverlust und andererseits durch eine gestörte Druckbelastung des Gebisses verursacht werden.

Prognostisch gesehen führt die KA oft zu bestimmten orthopädischen, zahnärztlichen und – bei Frauen – geburtshilflichen Komplikationen. Die Betroffenen sollten über diese Risiken informiert werden, zumal sich gewisse Komplikationen durch geeignetes Verhalten verringern lassen. Eine wirksame weitere Prävention ist von unseren Patienten kaum zu erwarten: wir sind beeindruckt über die Dissimulationsneigung, das Verschweigen der Diagnose gegenüber Ärzten und Arbeitgebern und über das Ausüben beruflicher und sportlicher Tätigkeiten mit starker mechanischer Belastung von Wirbelsäule und Sprunggelenken.

Für die Überlassung von Krankengeschichten und Röntgenbildern danken wir den Herren Prof. J. Benz, Drs. A. Marty, M. Meyer und P. Segantini. Die photographische Zusammenstellung der Abbildungen verdanken wir Frau Chr. Cantieni.

1 Fanconi G., Ferrazzini F.: Kongenitale Analgie. Helv. Paediatr. Acta 1957; 12: 79–115.
2 Boltshauser E., Isler W.: Kongenitale Analgesie. Ther. Umsch. 1983; 40: 725–727.
3 Ingwersen O. S.: Congenital indifference to pain: J. Bone Joint Surg. 1967; 49B: 704–709.
4 Trush D. C.: Congenital insensitivity to pain. Brain 1973; 96: 369–396.
5 Saldanha P. H., Schmidt B. J., Leon N.: A genetical investigation of congenital analgesia. II. Clinico-genetical studies. Acta Genet. Stat. Med. 1964; 14: 143–168.
6 Van Ness Deaborn G.: A case of congenital pure analgesia. J. nerv. ment. Dis. 1932; 75: 612–615.
7 Görke W.: The differential diagnosis of congenital analgesia and other diseases with diminished pain perception in childhood. Neuropediatrics 1981; 12: 33–44.
8 Dehen H., Willer J. C., Prier S., Boureau F., Gonce M., Cambier J.: Insensibilité à la douleur: étude électrophysiologique du réflexe nociceptif. Influence de la Naloxone. Rev. Neurol. 1978; 134: 255–262.
9 Dehen H., Amsallem B., Colas-Linhart N., Cambier J.: Beta-endorphine du liquide céphalo-rachidien au cours de l'insensibilité congénitale à la douleur. Rev. Neurol. 1986; 142: 541–544.
10 Pasi A., Meyer M., Boltshauser E., Foletta D., Gramsch C.: Failure of naloxone to reverse analgesia in congenital insensitivity to pain, and variable plasma levels of beta-endorphine-like activity. Lancet 1981/I: 622.
11 Da Costa Maja J. C., Pudles J., Raw I., Schmidt B. J.: Isolation of a new urine metabolite excreted in generalized congenital analgesia. Clin. chim. Acta 1974; 54: 225–234.
12 Lau T., Raw I., Schmidt B. J., Piva S.: Pain insensitivity a metabolic disease. Lancet 1977; 12: 598–599.
13 Fabbri F., Fraioli A., Gnessi L., Moretti C., Bini G., Cruccu G., Manfredi M.: Is Calcitonin an analgesic hormone? Arch. Neurol. 1983; 40: 64.
14 Fischer J. A., Tobler P. H., Kaufmann M., Born W., Henke H., Cooper P. E., Sagar S. M., Martin J. B.: Calcitonin: regional distribution of the hormone and its binding sites in the human brain and pituitary. Neurobiology 1981; 78: 7801–7805.
15 Fraioli F., Fabbri L., Gnessi L., Moretti C., Santoro C., Felici M.: Subarachnoid injection of salmon calcitonin induces analgesia in man. Eur. J. Pharmacol. 1982; 78: 381–382.
16 Vedàz G., Geist G., Köves P.: Analgesia congenita. Münch. med. Wschr. 1979; 27: 917–920.
17 Gaudier B., Bourlond A., Nuyts J.-P., Ryckewaert Ph., Lefebvre P., Ryckewaert-Sandor L.: L'indifférence congénitale à la douleur. Arch. Fr. Pédiatr. 1969; 26: 1027–1040.
18 Siegelmann S. S., Heimann W. G., Manin M. C.: Congenital indifference to pain. Amer. J. Roentgenol. 1966; 97: 242–247.
19 Ford F. R., Wilkins S.: Congenital universal insensitiveness to pain. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1938; 62: 448–466.
20 Fath M. A., Hassanein M. R., James J. I. P.: Congenital absence of pain. J. Bone Joint Surg. 1983; 65B: 186–188.
21 Jawad S.: Kongenitale Analgie. Acta Paedopsychiatr. 1979; 44: 261–267.
22 Weber A.: Psychopathologische Untersuchungen bei vier Patienten mit kongenitaler Analgesie. Helv. Paediatr. Acta 1967; 22: 119–133.
23 Francillon M. R.: Kongenitale Analgesie und Wirbelsäule. Arch. Orthop. Unfall-Chir. 1970; 67: 255–263.
24 Murray R. O.: Congenital indifference to pain with special reference to skeletal changes: Brit. J. Radiol. 1957; 30: 2–6.
25 Silvermann F. N., Gilden J. J.: Congenital insensitivity to pain: A neurologic syndrome with bizarre skeletal lesions. Brit. J. Radiol. 1959; 30: 176–190.
26 Rose G. K.: Arthropathy of the ankle in congenital indifference to pain. J. Bone Joint Surg. 1953; 53B: 408–410.
27 Gherlinzoni F., Gherlinzoni G.: Neurogenic joint disease secondary to congenital insensitivity to pain. Ital. J. Orthop. Traumatol. 1982; 8: 487–496.
28 Le Parc J. M., Brunod V., Paolaggi J. B., Auquier L.: Etude d'un cas d'insensibilité congénitale à la douleur avec arthropathies destructrices des membres et du rachis. Ann. Méd. int. 1985; 136: 650–654.
29 Bronfen C., Bensahel H., Teule J. G.: Les aspects orthopédiques de l'insensibilité congénitale à la douleur. Chir. Pédiatr. 1985; 23: 193–196.
30 Greider T. D.: Orthopedic aspects of congenital insensitivity to pain. Clin. Orthop. 1983; 172: 177–185.
31 Petrie J. G.: A case of progressive joint disorders caused by insensitivity to pain. J. Bone Joint Surg. 1953; 35B: 399–401.
32 Boltshauser E., Scheier H., Zimmermann R., Hayek J., Giedion A.: Congenital insensitivity to pain – longterm observations in six patients. Neuropediatrics 1987; 18: 121.
33 Drummond R. P., Rose G. K.: A twenty-one-year review of a case of congenital indifference to pain. J. Bone Joint Surg. 1975; 57B: 241–243.
34 von Muralt G.: Polytope enchondrale Dysostose mit Dysproteinämie und herabgesetzter Osteoblastentätigkeit. Helv. Paediatr. Acta 1953; 8: 295–317.
35 Zimmermann R., Benz J., Gysel J., Boltshauser E.: Geburtsverlauf bei zwei Patientinnen mit kongenitaler Analgesie. Schweiz. med. Wschr. 1986; 118: 10–14.
36 Boltshauser E., Janzer R. Ch., Spycher M. A.: Kongenitale sensorische Neuropathien. In W. Mortier (Hrsg.): Moderne Diagnostik und Therapie bei Kindern, S. 45–50. Grosse Verlag, Berlin 1984.
37 MacEwen G. D., Floyd G. C.: Congenital insensitivity to pain and its orthopedics implications. Clin. Orthop. 1970; 68: 100–107.
38 Raynor R. B.: Charcot's spine with neurological deficit: computed tomography as an aid to treatment. Neurosurgery 1986; 19: 108–110.
39 Abell J. M., Hayes J. T.: Charcot knee due to congenital insensitivity to pain. J. Bone Joint Surg. 1964; 46A: 1287–1291.

Medizinische Publikationen

Schweizerische Medizinische Wochenschrift
Journal Suisse de Médecine

Redaktion: Prof. G. Riva, Bern; Prof. P. W. Straub, Bern; Prof. B. Truniger, Luzern; Prof. H. R. Marti, Aarau; Dr. A. Uehlinger, Schaffhausen

Die SMW *informiert* präzis, differenziert und aktuell über alle Gebiete der Medizin – durch Übersichtsarbeiten, Forschungsberichte und Falldarstellungen. Sie fördert somit den Kontakt und erleichtert die Kommunikation sowohl zwischen den medizinischen Spezialgebieten wie auch zwischen Forschung, Klinik und Praxis. Besondere Aufmerksamkeit schenkt die Schweizerische Medizinische Wochenschrift der ärztlichen Weiterbildung, indem sie regelmässig die Vorträge und Beiträge publiziert, die an den Fortbildungskursen der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin gehalten werden, und laufend über medizinische Literatur (Zeitschriftenreferate, Buchbesprechungen usw.) orientiert. Die Beiträge sind in deutscher oder französischer Sprache verfasst. *Zusammenfassungen* in der Originalsprache und in Englisch.

Die Schweizerische Medizinische Wochenschrift erscheint im 119. Jahrgang (1989). Jahresabonnement Fr. 110.–, zuzügliche Porto, für Assistenten Fr. 63.– zuzüglich Porto.

Helvetica Chirurgica Acta

Herausgegeben im Auftrag der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie

Redaktion: Prof. M. Rossetti, Liestal; Dr. A. Jost, Le Mont-sur-Lausanne

Die Helvetica Chirurgica Acta dienen dem wissenschaftlich interessierten Chirurgen zur Weiterbildung auf seinem Spezialgebiet. Neben reich illustrierten Originalarbeiten aus allen Bereichen des Fachgebietes enthalten sie als Organ der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie auch die ungekürzten Berichte über deren Jahresversammlungen sowie die Verhandlungen der jährlichen Tagungen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefässchirurgie. Grössere Arbeiten erscheinen in Form von Supplementa neben den regulären Heften. Die Aktivität der schweizerischen Chirurgie erfährt so eine lebendige Darstellung. Originalbeiträge mit *Zusammenfassung* in deutscher, französischer und englischer Sprache, Kongressberichte mit englischem Summary.

Seit 1945. Jährlich 6 Hefte
Jahresabonnement Fr. 174.– zuzüglich Porto

Verlangen Sie Probenummern / Ask for specimen copies

Abonnementsbestellungen nehmen die Buchhandlungen und der Verlag entgegen. Preisänderungen vorbehalten

Hansjakob Müller (Hrsg.)

Reproduktionsmedizin und Gentechnologie

Schweizer Experten informieren

W. Arber, Ch. Brückner, A. Campana, D. Da Rugna, F. Furger, P. Keller, H. U. Kupferschmied, M. Litschgi, H. Moser, Hj. Müller, J. Nüesch, I. Potrykus, H.–P. Schreiber, P. Sprumont, G. Stranzinger, P. Widmer

1987. 236 Seiten. Broschiert Fr. 36.–
ISBN 3-7965-0864-2

Neuerscheinung Frühjahr 1989:

Harrison Prinzipien der Inneren Medizin

Vollständige Übersetzung der 11. Auflage der amerikanischen Originalausgabe, herausgegeben von E. Braunwald, K. J. Isselbacher, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci

Deutsche Ausgabe herausgegeben von P. W. Straub, Inselspital Bern, unter Mitarbeit zahlreicher Fachärzte

2 Bände, zusammen 2720 Seiten mit ausführlichem Register. Leinen Fr. 270.–. ISBN 3-7965-0875-8

Stark überarbeitet, über 100 Kapitel neu

Taschen-Harrison

Companion zur 11. Auflage von Harrison, Prinzipien der Inneren Medizin
864 Seiten. Format 10,9×18 cm. Broschiert Fr. 40.–
ISBN 3-7965-0886-3

Der Taschen-Harrison besteht aus kurzen Zusammenfassungen der Hauptmerkmale wichtiger Krankheiten (mit Hinweisen auf die entsprechenden Kapitel in den «Prinzipien»); auf eingestreuten leeren Seiten können eigene Notizen und Beobachtungen eingetragen werden. Der Taschen-Harrison wird von der gleichen Herausgeberschaft wie die grosse Ausgabe getragen und widerspiegelt deren immense klinische Erfahrung.

Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel