

UNIVERSITATEA REGELE FERDINAND I. DIN CLUJ
Facultatea de Medicină.

No. 1020.

*Lui Sidi trată stăru
mai plăcute amintiri
trichi.*

SUPRARENALA ȘI MODIFICĂRILE DE CLOR ȘI SODIU

TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 30 Iunie 1936.

LICHERDOPOL VIRGINIA

■■■■■

CLUJ

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAÏL.

Profesorⁱ:

Clinica stomatologică	Prof. D ^r	Aleman I.
Istoria medicinei	" "	Bologa V.
Bacteriologie	" "	Baroni V.
Patologia generală și experimentală	" "	Botez A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	Buzoianu G.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	Grigoriu Cr.
Istologia și embriologia umană	" "	Drăgoiu I.
Semiologie medicală	" "	Goia I.
Clinica medicală	" "	Hațieganu I.
Clinica chirurgicală }	" "	Pop A.
Medicina operatoare }	" "	Kernbach M.
Medicina legală	Supl. "	Popoviciu Gh.
Farmacologia și farmacognozia	Prof. "	Popoviciu Gh.
Clinica infantilă	" "	Michaïl D.
Clinica oftalmologică	" "	Minea I.
" neurologică	" "	Moldovan I.
Igienă și igienă socială	" "	Negru D.
Radiologia medicală	" "	Papilian V.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Drăgoiu I.
Fiziologia umană	Supl. "	Sturza M.
Balneologie	Prof. "	Tătaru C.
Clinica dermatovenerică	" "	Țeposu E.
" urologică	" "	Thomas P.
Chimia biologică	" "	Urechia C.
Clinica psihiatrică	" "	Vasilîu T.
Anatomia patologică	" "	

JURIUL DE PROMOȚIE

Președinte: Domnul Prof. Dr. C. I. Urechia

Membrii: {	Domnul Prof. Dr. I. Hațieganu
	" " " I. Drăgoi
	" " " M. Kernbach
	" " " V. Bologa

Supleant: Domnul Doc. Dr. I. Gavrilă.

Introducere.

Faptul că studiul endocrinologiei este de dată relativă recentă în comparație cu celelalte ramuri ale fiziologiei și patologiei, explică de ce mai sunt încă atâtea probleme nerezolvate în domeniul acestei științe.

În ceea ce privește suprarenala, Addison a fost acela care în prima jumătate a secolului trecut, a atras atenția asupra lor și le-a învinovățit ca factor provocator al manifestărilor morbide: anemie, astenie și colorația bronzată a pielii, simptome caracteristice ale boalei cunoscută sub numele de boala lui Addison și cari simptome, bănuia el că ar fi datorite unei insuficiențe a acestei glande.

Fiziologia modernă a sistemului suprarenal, începe prin descoperirea proprietăților extractului suprarenal, de către Oliver și Schafer în 1895, asupra presiunii sanghine și asupra cordului. Izolarea din suprarenală, stabilirea constituției și sinteza unei substanțe active numită „Adrenalină”, precum și acțiunea specifică a acestei substanțe a creat noțiunea secreției interne a acestui sistem. Dar lipsa adrenalinei nu era suficientă pentru explicarea simptomelor morbide observate în insuficiența acestor glande. Pe de altă parte autori ca: *Kische* apoi *Biedl*, prin experiențe asupra animalelor și mai târziu prin izolarea din porțiunea corticală, de către *Hartmann* și elevii săi, *Swinple* și *Pfiffner* în 1929, a unei substanțe cu totul diferită de adrenalină, atât prin efectele sale asupra organismului cât și prin compoziția sa chimică, au stabilit dualitatea secreției interne suprarenale.

De atunci privirile cercetătorilor s'au îndreptat din ce în ce mai mult asupra porțiunii corticale și s'a ajuns să se stabilească în mod destul de sigur funcțiunea acestei porțiuni. Concluzia imediată, pe baza lucrărilor ce vom vedea mai târziu, a fost că porțiunea corticală este cea absolută necesară vieții, medulara având un rol mai mic.



Istologie și embriologie.

La om și mamifere se găsește în imediata vecinătate a rinichiului un mic organ de culoare gălbue și consistență moale, numit suprarenală, care atât din punct de vedere istologic cât și genetic este cu totul diferit de rinichi.

Din punct de vedere istologic suprarenala prezintă o capsulă și două porțiuni: medulara și corticala. Raportul între aceste porțiuni variază destul de mult în scara vertebratelor. La vertebrele inferioare (păsări) nu există nici o limită între cele două substanțe ele fiind amestecate sub forma unui țesut reticular, la unele amfibii și reptile cele două porțiuni sunt alipite printr'o suprafață de contact, la mamifere corticala înconjoară medulara, pe când la unii pești (sefacieni) ele sunt complect separate în două organe diferite: organele suprarenale formate din țesut cromafin și organele interrenale formate din celule mari mezodermice.

Structura istologică, ca de altfel și origina embriologică, este variată la corticală și medulară. La om substanța corticală este formată din trei zone: o zonă externă glomerulară, una mijlocie fasciculară și una internă reticulară. Caracteristica celulelor din aceste zone este că prezintă granulațiuni, sunt ușor colorabile cu acid osmic, Sudan III, și Scharlach și solubile în xylol, cloroform, eter, prezintă deci proprietăți asemănătoare grăsimilor.

Porțiunea medulară este formată dintr'un sistem reticular ale cărui celule voluminoase prezintă o mare afinitate tinctorială față de sărurile de crom, din care cauză au și fost numite celule cromafine, iar întregul sistem, sistem cromafin.

Dar în afară de medulară se mai găsesc în multe alte părți ale organismului asemenea conglomerate de țesut cromafin: paraganglionul aortic, glanda carotidiană, coccigiană etc., cari după cum se știe fac parte din sistemul simpatico-

parasimpatic. Pe lângă proprietățile histo-chimice comune acestui sistem și substanței medulare, există încă între ele legături și din punct de vedere embriologic.

Substanța medulară se dezvoltă din celulele ectodermice, simplicogonii, așezate pe laturile tubului neural primitiv. Ori tot din aceste celule primordiale se dezvoltă prin diferențiere în acelaș sens sistemul paraganglionar pe deoparte, iar pe de altă parte sistemul simpatic, în urma transformării acestor celule în neuroni.

Substanța corticală se dezvoltă ceva mai de vreme dintr'un mugure mezodermic, între rădăcina mezenterului și corpul lui Wolff.

Aceste începuturi cresc separat până la 40-a zi a vieții embrionare, apoi paraganglionul pătrunde în substanța corticală și în a 3-a lună glanda este complet formată.

Acțiunea diferită a corticalei și a medularei.

Datorită faptului că suprarenala este compusă din două porțiuni distincte, s'a pus întrebarea dacă ambele sau numai una din aceste porțiuni este necesară vieții, cealaltă având un rol mai puțin important, și care din ele este acesta. Chestiunea se poate elucida ușor, dacă se experimentează asupra unor animale la cari corticala și medulara sunt complet separate, așa încât se poate extirpa numai una cealaltă rămânând pe loc.

Biedl a arătat primul, experimentând pe selacieni, că extirparea interrenalelor, organe corespunzătoare corticalei, face ca animalul să prezinte o stare de hipodinamie accentuată și animalul moare curând. Kische a confirmat observațiunile lui Biedl la *Torpedo marmota* și *Torpedo ocellata*. După excizia corticalei, constată că pigmentul crește și se prezintă în grămezi mari în piele, respirația devine rară și mai profundă în special după mișcări, apoi o slăbiciune mușchulară progresivă și oboseală, rigiditate și hipoaciditate. Supraviețuirea la *T. ocellata* este de 2—3 zile, la *T. marmota* de 6—7 zile.

Din aceste cercetări ar fi reeșit că sistemul interrenal este absolut necesar vieții pe când sistemul cromafin, care rămăsese pe loc, nu. Inșă simptomele de mai sus nu ar fi suficiente pentru o concluzie valabilă, dacă nu s'ar ține seamă și de alte fapte: adrenalina, produsul de secreție al medularei, injectată acestor animale rămâne fără efect în timp ce o injecție de extract cortical prelungește în mod evident viața.

Operația contrară adică extirparea totală a medularei, lăsându-se intactă corticala, a demonstrat după cum spun unii autori că medulara nu este absolut necesară vieții, deoarece după îndepărtarea ei nu se constată simptome prea grave și în nici un caz fatale. Dar această experiență își pierde din valoare căci sistemul cromafin ocupând diferite regiuni în organism, este greu să fie extirpat în totalitate.

Insuficiența suprarenala acuta prin suprarenalectomie experimentală.

Extirparea suprarenalelor la animalele de laborator este incompatibilă cu viața, după cum am văzut mai sus, fapt din care reiese importanța acestor glande.

Operațiunea extirpării este foarte dificilă din cauza vecinătății cavei inferioare; pe de altă parte s'a văzut că nu este indiferent dacă operația se face de ambele părți într'o singură ședință sau la un interval oarecare. Este bine ca după îndepărtarea unei capsule, să se țină animalul încă o săptămână, având grije ca să fie la o temperatură convenabilă și numai după aceea să se procedeze la al doilea timp al operației; procedând astfel animalele prezintă o supraviețuire mai lungă.

Durata supraviețuirii variază după animal și ar fi de 7—12 ore la câini (Grădinescu, Bornstein-Holm), 15—40 ore la pisici (Strehl-Weiss, Barlow) 24—36 ore la iepuri (Camus-Porak). Șobolanii, aproximativ 50% din cei operați, supraviețuiesc, iar din ceilalți 90% mor numai după trei săptămâni. Aceasta s'ar datori faptului că șobolanii prezintă un număr de formațiuni corticale aberante, cari suplinesc funcțiunea corticalei extirpate. Afară de aceasta s'a atras atenția că ur-

mărire operației mai depind de tehnica ei și în special de intervalul extirpărilor. Când extirparea se face în doi timpi supraviețuirea fiind mai lungă, permite observarea tuturor fenomenelor caracteristice acestei insuficiențe.

Rogoff și Stewart au semnalat că primul simptom care apare la câini este *anorexia*, urmată la scurt interval de *vărsături* uneori incoercibile și cari la sfârșit pot conține sânge sau sunt bilioase.

La pisici și alte animale apropierea morții se manifestă printr'o mare slăbiciune, animalul se culcă cu membrele în flexiune. Totuși nu trebuie să se creadă că nervii sau mușchii sunt paralizați, căci animalul excitat poate face încă mișcări destul de puternice. Elliot remarcă, în perioada când mușchii scheletici sunt în stare de complectă oboseală, că excitațiunea nervilor vaso-constrictori și acceleratori ai inimei este foarte ridicată, în timp ce ceilalți nervi reacționează normal.

Ascher și Mauerhoffer observă că șobolanii cari supraviețuiesc și se află într'o stare de deplină sănătate aparentă, după un lucru de una-două ore prezintă o stare bruscă de astenie pronunțată și animalul poate sucumba.

După Erni, dacă la animalele decapsulate se injectează extract mușchiular, acestea animale prezintă o modificare a curbei de oboseală, în sensul că aceasta crește brusc. Extractul din mușchii de animal normal, care a fost supus înainte unui lucru, nu are nici un efect, nici asupra animalelor normale nici asupra celor decapsulate, pe când extractul similar dar dela animale decapsulate este toxic. Aceste fapte se explică prin aceea că pe de o parte toxinele ce se tormează la animalul normal sunt neutralizate de suprarenală, pe când cele ce se formează în mușchii decapsulatului neputând fi neutralizate își manifestă efectele; pe de altă parte fiind deranjat întreg metabolismul se produce un deranj în starea fizico-chimică a mușchiului, care se traduce prin diminuarea puterii tampon și a solubilității proteinelor mușchiulare. Aceste modificări survin și în oboseala mușchiulară, însă spre deosebire de cele observate la animalele decapsulate, în cazul oboselii ele sunt normale și dispar după un timp de repaus (Benetato). Astfel se poate explica *astenia* addisoniană.

Respirația la început normală, devine mai târziu rară și

profundă, mai accentuat după eforturi, pentru ca într'o perioadă mai avansată să devină de tip Cheyn-Stockes (Eiloi), dar după Stewart această respirație ar fi numai un precursor al morții, ea nefiind obligatorie.

Durant observă la șobolani, la 6—22 zile după operație, o scădere a *tensiunii arteriale* dela 104 mm. Hg. la 70 mm. Hg. Trendelemburg nu observă această scădere nici după 12 ore la pisici; totuși hipotensiunea este un simptom constant în addison.

Metabolismul caloric, este diminuat în proporție de 15—20%. Scăderea temperaturii centrale se observă atunci când animalul este supus la temperaturi joase, dar dacă în aceste condițiuni se injectează animalului extract de capsulă suprarenală, nu se mai observă scăderea temperaturii. Ar fi vorba de o manifestațiune a turburării metabolismului, în special a procesului de oxidațiune.

Oxido-reducțiunea și metabolismul sulfului. Lucrările moderne par a da un rol important corticalei în sinteza compușilor sulfhidrați, cisteină și glutation, al căror rol important în metabolismul tisular energetic este din zi în zi mai bine precizat.

Se știe că oxidațiunile intime tisulare se bazează pe un complex de oxido-reducțiuni, care nu se pot face decât în prezența unor catalizori. Proprietățile necesare acestora sunt de a avea o afinitate mai mare față de oxigen decât hemoglobina și să reducă oxi-hemoglobina fixând oxigenul pe care apoi după difuziunea în celule să-l cedeze substanțelor mai averse de oxigen, ce se găsesc acolo și care în felul acesta să se poată oxida. Acest rol este îndeplinit de sistemele cisteină-cistină și glutation redus — glutation oxidat. Admițând că acești compuși *sulf-hidrați* ar fi fabricați de corticală, s'ar explica ușor turburări ca astenia, turburările regulării termice pe de o parte, căci ar fi vorba de o diminuare a combustibililor, iar pe de altă parte toxemia endogenă și sensibilitatea față de infecții.

Ablațiunea suprarenalei determină la unele animale diminuarea evidentă a glutationului și a cistinei. S'ar părea deci că sinteza lor se face în glandă, dar faptul că nu se găsesc în plasma sanghină face să se creadă că sinteza acestora

are loc direct în țesuturi din compușii amino-sulfurați sub acțiunea catalizantă a cortinei.

Pe baza acestei ipoteze s'ar putea explica și pigmentațiunea ce se observă în addison, nu însă în insuficiența acută, și anume prin faptul că compușii amino-sulfurați neutralizați rămân în sânge și determină creșterea melaninei în piele. În orișice caz suul în sânge este mult urcat.

Acțiunea antitoxică se arată dificitară deoarece suprarenala a fost înlăturată. Banting și Goins au arătat, injectând la animalele normale ser dela câinii suprarenalectomizați, că sângele acestora conține o substanță toxică ce nu se găsește în mod normal. Animalele astfel injectate au prezentat vărsături, diarei și o stare generală alterată, timp de 6—8 ore. Loewi și Geltwalt, pentru a vedea care este constituția acestei toxine au izolat foarte puțin timp înainte de moarte inima unei broaște decapsulate, care numai prezenta contracțiuni și au turnat deasupra ei picătură cu picătură o soluție de atropină; după un scurt interval inima și-a reluat contracțiunile, ceea ce i-a dus pe autori la concluzia că ar fi vorba de o substanță toxică din grupul colinei.

Dar nu numai aceste toxine endogene își manifestă acțiunea la animalele decapsulate, ci acestea, după cum au arătat o serie de autori ca Lewis, Scott, Marmorston etc., prezintă o mare sensibilitate față de agenții toxici microbieni sau substanțe toxice: narcotice, chinină, histamină, sensibilitate care în unele cazuri se manifestă prin simptome clinice grave. Dacă atunci când apar aceste manifestațiuni se intervine administrându-se extract cortical simptomele grave se pot înlătura. Perl, Marmorston, Gottesmann au arătat că extractul mărește rezistența față de toxine a animalelor decapsulate.

Fiind demonstrat rolul hormonului suprarenal la animalele cu hipopuncțiune, s'a studiat rolul acestui hormon, din punct de vedere anti-toxic la animalele normale, fie provocând o hipertofie suprarenală printr'un tratament cu hipofiză, fie direct injectând cortină animalelor normale (Benetato, Găină, Oprișiu). Ori nici în primul nici în al doilea caz nu s'a putut constata o mărire a rezistenței față de agenții toxici, în urma unui surplus de hormon, rezistența acestora fiind egală cu aceea a martorilor care nu suferiseră nici un tratament prealabil. Deci atât hipertrofia corticalei și concomitent un

surplus de hormoni, cât și excesul de hormon cortical injectat direct, nu măresc rezistența față de toxine a animalelor normale.

Dar cum acest rol anti-toxic nu se poate nega din cauza manifestațiunilor anatomo-clinice întâlnite la animalele decapsulate și cum la animalele normale un exces de hormon nu are nici un rol manifest, trebuie admis că corticala suprarenală are o acțiune anti-toxică indirectă (Reiss), acțiunea asigurată prin regularea proceselor metabolice, în sensul că împiedecă formarea și acumularea cataboliților toxici anormali. (Erni, Rogoff-Stewart).

Tot în legătură cu această chestiune este de remarcat faptul că animalele supuse unei presiuni scăzute prezintă un tablou morbid asemănător cu cel al animalelor cu insuficiența suprarenală, tablou care de altfel este datorit tocmai unei alterațiuni a suprarenalelor, foarte sensibile la anoxemie. Sundstörn, care a făcut aceste studii, dă o mare importanță acestui fapt căci prin determinarea funcțiunei scoarței suprarenale — cu histamină — se poate determina capacitatea de rezistență a indivizilor expuși, prin profesiunea lor, la presiuni scăzute.

Modificări ale metabolismului. În ceea ce privește complexul acestei funcțiuni fiziologice, care este manifestațiunea vitală a unui organism, se constată că la animalele decapsulate, prezintă modificări profunde.

Hidrații de carbon după Ascher ar fi în cantitate normală la șobolani și iepuri la cari este păstrată deasemenea capacitatea de a fixa glicogenul. La aceste animale reacțiile sanghine în alimentația cu zahăr sunt normale. Diferite excitații dureroase, la iepuri produc o urcare a zahărului sanghin, însă în general mai scăzută decât la iepurii normali.

Zwemer și Sullivan au arătat că la pisici se constată o hipoglicemie, mai accentuată în perioada terminală, o scădere în schimburile hidraților de carbon și a glicogenului. Injecțiile de insulină produc o scădere sub normal a curbei hidraților de carbon, dar pe de altă parte extirparea pancreasului produce o ridicare în concentrația acestor substanțe, din care cauză Banting și Goins cred că nu este o legătură de cauză la efect între suprarenalectomie și hipoglicemie.

Colesterina după Lucas se găsește în cantitate normală.

Cistina și *glutitionul* în sânge sunt în cantitate normală dar sunt mult diminuate în țesuturi, ceea ce pledează pentru sinteza lor acolo.

Azotul neproteic este mult mărit; la început urcă puțin căci se elimină prin urină apoi crește mult, probabil în urma deshidratării și concentrației humorilor.

Fosforul, magneziul și calciul după unii autori sunt mai concentrați, mai ales în perioada terminală, după alții nu suferă modificări.

Potasiul în plasmă prezintă o ridicare progresivă și considerabilă (Hastings-Compère, Urechia-Benetato-A. Retezeanu), încât poate ajunge la o concentrație de 7 ori mai mare decât normal și se apropie astfel de doza mortală. Fiind foarte toxic această retenție de potasiu ar putea explica unele accidente din insuficiența suprarenală. În perioada inițială când nu este în cantitate prea mare tinde să înlocuiască sodiul deficient.

Rezerva alcalină scade considerabil; după Hastings și Compère bicarbonații scad de la 20 m. M. ‰ până la 9 m. M. ‰. În același timp aciditatea este crescută, p. H-ul scăzând la 7,1. Zwiemer și Sullivan au arătat că injecțiile de cortină produc o ridicare atât de regulată a rezervei alcaline la animalele decapsulate, încât Zwiemer propune măsurarea acestei rezerve ca metodă de titrare a hormonului cortical.

Metabolismul bazal este scăzut. În sfârșit se mai observă la animalele decapsulate o diminuare a *massei sanghine* și o creștere consecutivă a cantității de hemoglobină.

Suprarenaia și modificările de clor și sodiu.

În ceea ce privește clorul și sodiul sunt abia 10 ani de când autorii americani Baumann și Kurland au semnalat o diminuare a sodiului până la 15% și a clorului până la 9%. Dar nu numai atât, acești autori au arătat că dacă la animalele suprarenalectomizate care mor în medie în 3—5 zile se fac injecții cu o soluție izotonică de NaCl, supraviețuirea este cam de 2—3 ori mai mare ca la animalele martore. Se pune

chestiunea care din două, sodiul sau clorul, are acest efect. Pentru a o elucida, au repetat experiențele, injectând de astă dată o soluție izotonică de acetat de sodiu. Și de astă dată rezultatele au fost asemănătoare cu cele dinainte, ceea ce i-a făcut să creadă că sodiul are rolul cel mai important. O soluție safină hipertonică însă, dacă este injectată, produce un efect contrar animalul sucombă. Sodiul și clorul se pierd în cantități mari prin urină, scaune și vărsături și au ca urmare producerea acidozei, scoborârea rezervei alcaline și diminuarea masei sanghine.

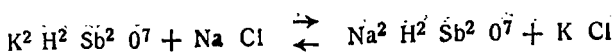
Lucrările asupra acestei chestiuni au fost reluate mai târziu de către Leland, Atchley, Benedict, Loeb cari constată la câini după ablația ambelor suprarenale o diminuare a sodiului dela 147 la 128 m. M. ‰ și a clorului dela 108 la 89 m. M. ‰. În acelaș timp constată eliminarea sporită a ambelor substanțe prin urină, a sodiului în cantitate mai mare. Potasiul, calciul și magneziul sunt sporiți. La aceleași rezultate au ajuns Harrop, Solfer, Trescher, Sullivan etc. Zwemer controlând la pisici rezultatele obținute de Baumann prin tratamentul animalelor decapsulate cu clorură de sodiu, ajunge la aceleași rezultate, obținând o supraviețuire de 18 zile în medie. Intrerupând tratamentul animalele prezintă o agravare a stării generale, care se ameliorează prin reluarea tratamentului.

Tot Zwemer și Sullivan au arătat că injecțiile de extract cortical produc o schimbare a concentrației electroliților, la animalele decapsulate, în sensul că produc o urcare a sodiului și a clorului și o diminuare a potasiului.

Lucrările asupra sodiului și clorului au fost reluate de către dl Prof. Urechia, care împreună cu dl Dr. Benetato și Dna Dr. A. Retezeanu au ajuns la rezultate apropiate de cele de mai sus. Lucrările au fost făcute asupra pisicilor.

Au fost decapsulate bilateral 16 pisici. Dintre aceste 4 au murit imediat după operație așa că nu li s'a putut recolta sângele necesar pentru dozări. Dela celelalte sângele a fost recoltat între 9 și 12 ore dela operație.

Dozarea sodiului s'a făcut din serul sanghin după metoda lui Kramer și Tisdall, care constă în transformarea clorurii de sodiu în piroantimoniât de sodiu după formula:



Preecipitatul format fiind apoi titrat jodometric.

Technica se iau 2 cc. ser sanghin într'un pahar de centrifugă se adaugă 10 cc. piroantimoniat de potasiu, apoi încet picătură cu picătură 3 cc. alcool 95% se pune la centrifugă, după ce se lasă să stea 30 minute, se centrifughează 5 minute apoi se lasă până se separă 2 cc. lichid. Se amestecă după aceea lichidul cu alcool 30% și se centrifughează iarăși. Se îndepărtează pe cât e posibil surplusul de lichid.

Se adaugă apoi 5 cc. acid clorhidric n/10 și se amestecă cu o baghetă de stică. Se trece soluția amestecată cu 10 cc. apă destilată într'un recipient de 250 cc. și se scutură până ce soluția se amestecă bine. Se adaugă 2 cc. I. K. soluție 20% și se titrează imediat cu o soluție de tiosulfat de sodiu. Se pune tiosulfatul repede agitându-se continuu, până ce culoarea brună dispăre. Se adaugă apoi 0.5 cc. dintr'o soluție proaspăt preparată de acid clorhidric și se titrează încet, până ce soluția devine complet clară.

Calcul. Un echivalent I, va fi pus în libertate de o cantitate de antimoniu care este legală cu un echivalent 0,5 de sodiu, deci 1 cc. din tiosulfatul 0,1 n conține $2,3/2=1,115$ mg. sodiu. Dacă s'au întrebuițat 2 cc. ser atunci sodiul în miligrame cuprins în 100 cc. ser este egal cu numărul cc. de tiosulfat întrebuițat.

Dozarea clorului. S'a făcut după metoda lui Witehorn, din sângele integral pentru a evita erorile datorite schimbului de membrană (Hamburger). În adevăr clorul, care în mod normal se găsește în hematii, difuzează trecând în plasmă, atunci când mediul devine alcalin. Ori acest lucru are loc, căci CO₂ ese din sânge în timpul experienței, deoarece tensiunea lui în aerul atmosferic este mai mică decât în sânge.

Technica. Pentru o dublă determinare se iau 5 cc. plasmă într'un flacon Erlenmyer de 100 cc., se diluiază cu 40 cc. apă destilată, se adaugă 2,5 cc. volframat de sodiu (sol. 10%), apoi încet 2,5 cc. acid sulfuric 2n/3, se lasă să stea 10 minute și se filtrează. Într'o capsulă de porțelan se pun 10 cc. filtrat (corespunde la 1 cc. plasmă) apoi cu o pipetă 5 cc. sol. de nitrat de argint și se amestecă; se adaugă apoi 5 cc acid sulfuric concentrat, se amestecă și se lasă 5 minute; se mai pun aproximativ 0,3 gr. alun de fier (pulverizat) și se titrează sur-

plusul de nitrat de argint cu o soluție Standard de rodonat de potasiu, până când culoarea rodonatului de fier ce se formează și care este agitat cu o baghetă de sticlă devine roșie și persistă astfel minimum 15 sec.

Calcul. 5 cc. soluție de nitrat de argint minus X înmulțit cu numărul de cc. de rodonat de potasiu întrebuințat este egal cu cantitatea de Cl în miligrame, din cantitatea de plasmă întrebuințată.

Prin determinarea cantităților de sodiu și clor înainte și după operație s'a ajuns la următoarele rezultate:

Nr.	Înainte de operație		După operație		
	Clor	Sodiu	Clor	Sodiu	Temp.
1	298 mgr. 0/0	394 mgr. 0/0	308 mgr. 0/0	387 mgr. 0/0	12 h
2	287 " "	393 " "	273 " "	391 " "	16 "
3	284 " "	387 " "	266 " "	381 " "	12 "
4	287 " "	397 " "	312 " "	392 " "	12 "
5	259 " "	380 " "	280 " "	366 " "	13 "
6	248 " "	359 " "	255 " "	364 " "	18 "
7	241 " "	391 " "	262 " "	370 " "	12 "
8	308 " "	385 " "	216 " "	362 " "	18 "
9	249 " "	384 " "	308 " "	368 " "	9 "
10	280 " "	373 " "	308 " "	389 " "	9 "
11	284 " "	387 " "	305 " "	382 " "	11 "
12	315 " "	402 " "	308 " "	394 " "	10 "

Se poate observa în acest tablou că clorul a scăzut de 5 ori și a crescut de 7 ori variațiile fiind cuprinse între 7—92 mgr% atunci când a fost diminuat și între 10—59 mgr% când a urcat. Sodiul însă a avut o variațiune în minus mult mai regulată; a scoborât de 10 ori, cu diferențe între 5—23 mgr% și a crescut de 2 ori cu diferența de 5—16 mgr%.

Dar după extirparea suprarenalelor se produce o deshidratare și consecutiv o concentrare a masei sanghine. Pentru a evita erorile datorite acestei concentrațiuni s'au mai făcut o serie de dozări, determinându-se cantitatea de substanțe solide din sângele total, cantitatea de reziduu uscat al sêrului, cantitatea de clor conținut în 100 grm. reziduu uscat, raportat la 100 grm. reziduu uscat. S'a obținut următorul tablou:

Înainte de operație					După operație la 12 ore			
No.	Sânge total	Clor	Ser	Sodiu	Sânge total	Clor	Ser	Sodiu
1	17,9 gr. %	1,6 gr. %	8,97 gr. %	4,43 gr. %	19,1 gr. %	1,62 gr. %	9,5 gr. %	4,12 gr. %
2	18,7 " "	1,6 " "	8,73 " "	4,51 " "	21,7 " "	1,42 " "	9,3 " "	4,16 " "
3	20,03 " "	1,24 " "	8,51 " "	4,74 " "	22,2 " "	1,38 " "	9,4 " "	3,78 " "
4	21,13 " "	1,32 " "	9,52 " "	3,92 " "	27,7 " "	1,24 " "	11,53 " "	3,37 " "
5	21,7 " "	1,30 " "	9,47 " "	4,08 " "	24,1 " "	1,26 " "	9,71 " "	3,93 " "
6	20,15 " "	1,53 " "	9,52 " "	4,22 " "	22,1 " "	1,39 " "	9,3 " "	4,23 " "

În acest tablou se vede mărirea cantității rezidului uscat atât în sângele total cât și în ser, lucru de altfel cunoscut. Clorul prezintă o variațiune mult mai regulată decât în cazul precedent: scade de 4 ori cu diferențe dela 0,04%—0,18 grm% și urcă de 2 ori cu diferențe dela 0,02 grm%—0,14%. Sodiul scade mai regulat și mai mult, prezintă următoarele cifre: scoborât de 5 ori cu diferențe între 0,15 grm%—0,96 grm% și urcat o singură dată cu o diferență de 0,01 grm%.

Aceste modificări ale clorului și sodiului, care sunt în concordanță cu rezultatele obținute de autorii citați mai sus, denotă o perturbare în metabolismul acestor substanțe, perturbare provocată de extirparea suprarenalelor. Nu se cunoaște cauza variațiunilor mari și neregulate ale sodiului, s'ar putea să fie în legătură cu vărsăturile, după cum au spus unii autori dar în aceste 12 cazuri de mai sus ele au fost foarte rare. Ar putea fi vorba de o diminuare a capacității de fixare a organismului căci și sodiul se elimină în mare cantitate prin urină.

Trațamentul cu clorura de sodiu în boala lui Addison

Boala lui Addison, care după cum am spus la începutul acestei lucrări a fost descrisă pentru prima dată la începutul secolului trecut, de către autorul cu acelaș nume, a fost studiată complet în 1930 de Mayo.

Anatom. Patologic. Se credea că leziunile care determină tabloul clinic cunoscut sunt datorite distrucțiunii întregii capsule suprarenale și de cele mai multe ori aceste leziuni erau puse pe socoteala tuberculozei. Ori s'au demonstrat prin

autopsie cazul, în cari suprarenala prezenta numai o scleroză localizată exclusiv la corticală sau chiar numai o hipoplazie a acestei porțiuni. Chiar în caz de tuberculoză s'au găsit leziuni numai în corticală atunci când moartea a survenit rapid. Că procesul se întinde și la medulară este sigur, dar acest lucru nu este indispensabil pentru apariția bolii.

Simptome. Tabloul clasic: pigmentațiune, insuficient explicată, astenia, turburările digestive și hipotensiunea arterială, pot fi puse pe socoteala insuficienței corticale. Chiar hipotensiunea, care s'a crezut că este datorită insuficienței medulare, s'a văzut că prin injecții de adrenalină este combătută numai pasager, după scurt timp recade iar sub normal, pe când tratamentul cu extract cortical o face să se mențină ridicată.

Examenul sângelui. *Glicemia:* puțin scoborâtă à jeun, diminuează mult prin injecții de insulină.

Azotul neproteic: Puțin ridicat la început, crește cu fiecare criză și scade în timpul ameliorărilor. Pe această bază se pot controla efectele terapeutice.

Hipocloremia este destul de accentuată se datorește probabil turburărilor de metabolism. După Dennison și Korenchewsky nu ar fi modificat.

Potasiul prezintă o ridicare destul de accentuată.

Calciul, Fosforul, Magneziul sunt ușor augmentați.

Sulful total în sânge este crescut, *cistina, glutatioul* în sânge sunt normale, în țesuturi nu s'au studiat încă decât la animalele de laborator.

Sodiul după cum a arătat Löeb și au confirmat Maranon, Callazo și Jimena etc., este diminuat în mod constant.

Metabolismul bazal scăzut puțin la început, minus 10%, până la minus 20% diminuează cu fiecare acces și are valoare din punct de vedere al diagnosticului și prognosticului.

Tratamentul. După ce în 1929 Hartmann și elevii săi pe de o parte, Swingle și Pfiffner pe de altă parte, au reușit să izoleze hormonul cortical, tratamentul în boala lui Addison se făcea cu acest preparat. Rezultatele de și în general bune erau uneori nesigure, pasagere și uneori chiar negative: acelaș extract care la animale se arăta activ la om rămânea fără rezultat. În plus au fost cazuri când deși la un prim tratament a avut efect bun, când s'a reluat, după un nou acces, a rămas ineficace (Kincov, Zillessen etc.), poate că ar fi vorba aici de

o serie de alterațiuni ce se petrec în organism în urma procesului cronic, caracteristic boalei lui Addison, care nu se găsesc la animalele decapsulate experimental, și care nu pot fi compensate prin opo-terapie corticală. Afară de aceasta tratamentul este foarte scump, necesitând doze foarte mari de extract, așa că nu poate fi aplicat oricui (Lisser etc.).

Rezultatele opoterapiei: recăpătarea puterilor, dispariția anorexiei, atenuarea pigmentației, creșterea greutateii, ridicarea moderată a tensiunii sanghine, creșterea rezistenței la infecții, mărirea metabolismului bazal, a glicemiei, a cloremiei, a sodiului și diminuarea potasiului în sânge, sunt fenomene care se observă în mod aproape constant.

După ce Kurland și Baumann au arătat că injecțiile de clorură de sodiu prelungesc viața animalelor decapsulate, lucru ce a fost confirmat de Zwemer și alții, Löeb a încercat pentru prima dată în 1923 să facă addisonienilor un tratament cu o clorură de sodiu, administrând la 3 bolnavi câte 10 grm, per os. Rezultatele au fost satisfăcătoare: diminuarea asteniei, a vărsăturilor și a durerilor abdominale. Cazuri asemănătoare au mai fost publicate de către Harrop, Veinstein, Soffer etc. 4 cazuri, Howel și Sears câte un caz fiecare etc.

Harrop și colaboratorii săi arată că dacă se suprimă sarea din alimentarea addisonienilor, simptomele se agravează — fapt important pentru diagnostic dar care ar pleda și pentru un tratament salin.

Maranon, Collaso, Jimena arată că administrarea alternativă de hormon cortical și clorură de sodiu dă rezultate bune, dar aceleaș rezultate se obțin dacă se administrează hormonul numai de 2 ori pe lună sau chiar la 2 luni, iar în cazurile ușoare clorura de sodiu s'a arătat eficace și dacă a fost administrată singură. Se explică acest lucru presupunând că dezechilibru de sodiu-potasiu ar fi cauza deshidratării organismului, care la rândul ei ar avea ca urmare producerea acidozei și ar determina accidente grave. Administrarea clorurei de sodiu provoacă o retenție de apă și consecutiv ameliorare. Aceste fapte au fost demonstrate de autorii de mai sus prin observațiunea a 12 bolnavi.

Terapia boalei lui Addison prin clorură de sodiu fiind numai la început, necesită un studiu mult mai îndelungat și amănunțit, pentru a se trage concluzii absolut sigure.

Concluziuni.

1. Intre cele două porțiuni ale glandei suprarenale, corticala deține un rol vital de mai mare importanță, intervenind în metabolismul și în deosebi în catabolismul organismului.

2. Corticala intervine în metabolismul clorului și sodiului, în sensul că lipsa ei produce variațiuni cantitative evidente și cari variațiuni ar putea fi datorite unei turburări de fixație a acestor ioni. Pentru această explicație ar pleda eliminarea mărită a sediului prin urină.

3. Sodiul scade regulat, clorul însă are o scădere mai neregulată, de unde reiese că metabolismul sodiului e mai profund alterat suprarenala având o influență mai mare asupra acestuia decât asupra clorului.

4. Injecțiile izotonice de clorură de sodiu prelungesc viața animalelor decapsulate, iar la addisonieni produc o ameliorare a simptomelor de durată destul de lungă.

5. Asociația de cortină cu clorură de sodiu produce o ameliorare și mai evidentă, de durată mai lungă, iar cortina, care singură trebuie administrată des și în doze mari, poate fi dată mult mai rar, la 1—2 luni, uneori și în doze mai mici. În acest fel tratamentul devine mult mai puțin costisitor.

Văzută și bună de imprimat:

Președintele tezei:

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. C. I. Urechia

(ss) Prof. Dr. D. Michail

Bibliografie.

1. *Leon Asher*: Physiologie der inneren secretion; 1936.
2. *Gr. Benetato*: L'effet de la surrénalectomie sur l'état des proteines musculaires. C. R. Soc. Biol. t. CXXI, 1936.
3. *Gr. Benetato*: L'effet de la surrénalectomie sur le p.H. et le pouvoir tampon muscle C. R. Soc. Biol. t. CXXI 1936.
4. *Gr. Benetato*: Problemele fiziologiei moderne în discuția Congresului Internațional de Fiziologie din Leningrad. Clujul Medical, no. 12, 1935.
5. *Gr. Benetato, I. Găină și O. Opreșiu*: Contribuțiuni la studiul funcțiunei antitoxice a capsulei suprarenale.
6. *I. Drăgoiu*: Elemente de Istologie.
7. *Hirsch Max*: Handbuch der inneren sekretion. Band II.
8. *Maranon*: Rapp. aux Journées Med. de Bruxelles. Juin 1932.
9. *Maranon, Collazo-Jiema*: Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun. Presse Med. no. 26, 1935.
10. *David Perla aud I. Marmorston, Gottesmann*: injections of cortin on resistance of suprarenalectomized Rats. Biol. Arsap of. Extracts of suprarenal cortes. Proc. of the Soc. f. Exp. Bil. and. Med. V, 28 no. 5.
11. *Peter Rona*: Praktikum der Physiologischen Chemie Zweiter Teil.
12. *C. I. Urecha-Gr. Benetato-A. Retezeanu*. Le pottassium, après extirpation des glandes surrénales: C. R. Soc. Biol. — 119 p. 439, 1935.
13. *C. I. Urechia-Gr. Benetato-Al. Retezeanu*: Les variations du chlore et du sodium sanguin après l'extirpation des surrénales. Bull. de L'ac. Roum. Med. I-er anne 1.
14. *Fiessinger*: Phisiopathologie des syndromes endocri- nes, 1933.

