

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ
Facultatea de Medicină.

No. 944.

**Sistemul Reticulo-endotelial.
Blocajul și Reacțiunile lui
In
Supraalimentației și Inaniției**



DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 30 IANUARIE. 1936

DE

TITU L. SPĂTARU

PROSECTOR AL INSTITUTULUI DE ANATOMIE DESCRIPTIVĂ ȘI TOPOGRAFICĂ

C L U J

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

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAİL.

Profesori :

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

JURIUL DE PROMOTIUNE

Președinte: Domnul Prof. Dr. *V. Papilian*

Membrii: {	Domnul Prof. Dr. <i>T. Vasiliu</i>
	" " " <i>M. Kernbach</i>
	" " " <i>A. Pop</i>
	" " " <i>V. Bologa</i>

Supleant: Domnul Doc. Dr. *G. C. Velluda*

Introducere

„Quant à essayer de méconnaître l'intérêt du système réticulo-endothélial, c'est oublier que la force d'une idée se mesure aux commentaires et aux travaux qu'elle suscite. Le système réticulo-endothélial a fait réfléchir les plus avertis des biologistes : la part est belle“.

Pr. Merklen.

Țesutul reticulo-endotelial, cunoscut abia după lucrările lui Metschnikoff, Marchaud, Ranvier, — odată cu cercetările lui Aschoff și a elevilor săi — a intrat în cadrul accepției de sistem, a cărui elemente prezintă fiziologia și patologia lui, foarte importantă dar încă nu pe deplin stabilită.

Plecând dela considerațiuni experimentale pur fiziologice, în timpul din urmă, s'a ajuns la concluzia că acest sistem pe lângă rolul său în funcțiunea metabolismului, are un rol considerabil în mecanismul de producere al diferitelor afecțiuni, precum și participare însemnată în procesele de apărare ale organismului — față de diverși agenți nocivi.

Cercetând bibliografia foarte abondentă, în acest sens — și fiind o problemă destul de nouă — dar tot odată pasionantă pentru mine, la sugestiile domnului Prof. Dr. V. Papilian, care în numeroasele sale cercetări experimentale, dă o importanță deosebită „Sistemului reticulo-endotelial“, precum și a domnului Doc. C. C. Velluda, care prin bunăvoința care-l caracterizează, mi-a pus la dispoziție o parte însemnată din materialul documentar al acestei teze, — am căutat ca în lucrarea de față să fac un mic rezumat, al datelor științifice asupra „Sistemului reticulo-endotelial“, — aducând câteva date noi experimentale în ceia ce privește, relațiile

acestui sistem, în două stări diametral opuse: starea de inaniție și cea de supra-alimentație.

Și acum țin de o datorie de conștiință să mulțumesc domnului Prof. Victor Papilian, — pentru bunăvoința de a mă fi primit printre colaboratorii Domniei Sale, bucurându-mă tot timpul celor cinci ani de prosectorat de o deosebită atențiune, și încredere — asigurându-l și pe mai departe de toată recunoștința, pentru pregătirea temeinică insușită în Institutul Domniei Sale.

Domnului Doc. C. C. Veluda, pentru deplina înțelegere, și ajutorul efectiv, ori de câte ori l-am solicitat — precum și pentru deosebita bunăvoință și încredere, îi aduc viile mele mulțumiri.



CAP. I.

Morfologie și istoric

Țesutul reticulo-endotelial sau cu un termen mai larg sistemul reticulo-endotelial nu totdeauna a fost recunoscut și studiat ca atare, iar ansamblul celulelor care formează acest sistem nu totdeauna a fost grupat într'un tot anatomo-histologic cu fiziologia și patologia lui aparte.

Până în anii din urmă, a predominat încă tendința de a considera țesutul conjunctiv sub singurul său aspect de țesut de susținere. Cercetările lui Marchand și Metschnicoff, au atras pentru prima oară atenția asupra celulelor mezenchimatoase ale țesutului conjunctiv, care se pot mobiliza la un moment dar și să devină fagocite.

Au urmat apoi o serie de cercetări în această direcție și astfel s'a ajuns la idea că celulele lui Kupfer din ficat, celulele mezenchime pulmonare, la fel celulele clasmatocite ale lui Ranvier, observate la nivelul epiploonului, celulele ragiocrine ale lui Renaut, poliblastele lui Maximov, celulele limfoconjunctive ale lui Domini-ci, precum și celulele migratoare polimorfe histogene ale lui Weidenreich, ar reprezenta o formă particulară de elemente mezenchimatoase speciale, dispuse din abundență la nivelul țesutului adventițial. (du Bois).

Aceste au fost primele încercări de a se îndrepta spre fizio-patologia sistemului reticulo-endotelial.

Existența morfologică a unor grupe celulare fără a fi grupate în sistem, ci răspândite în diverse organe a fost semnalată încă pe la 1869 când Ponfick, apoi Hoffmann și Langerhans, iar mai târziu Kupfer și Kohn au arătat că soluția de tuș de China sau argint coloidal,

injectate intra-vânos impregnează grupe de celule fixe din ficat, splină, măduva osoasă și ganglionii limfatici. De o importanță capitală în morfologia acestui sistem sunt lucrările lui Ribbert care cu ajutorul colorației vitale a confirmat cercetările autorilor de mai sus, în plus a insistat asupra faptului că aceleași grupe celulare, care se impregnează cu colorant, în anumite stări patologice se încarcă aproape electiv cu hemosiderină, deci ar fi în relație strânsă cu metabolismul sângelui.

Alții cercetători ca Bouffard și apoi Goldmann, care a experimentat asupra acestor celule cu albastru de Pyrol, au introdus noțiunea de specificitate a întregului ansamblu celular, care prind acest colorant.

Un aport și mai important în domeniul studiului sistemului reticulo-endotelial a adus incontestabil lucrările lui Aschoff și ale școlii sale, și în special ale elevului său Kiyono, care prin cercetări minuțioase pe iepuri, prin injecții intravenoase de lition-carmin, confirmă definitiv lucrările autorilor precedenți, ajungând și la o clasificare a fenomenelor intime celulare care depind de acest sistem.

El este primul care împreună cu Aschoff dă numirea de „histiocite“ tuturor celulelor active ale țesutului conjunctiv, distingând două teritorii la nivelul cărora aceste celule reticulo-endoteliale sunt vizibile. Unul ar fi țesutul conjunctiv, iar celălalt sângele. La fel arată că a ajuns la concluzia că histiocitele sanghine nu sunt altceva decât celule conjunctive eliberate și migrante din țesutul conjunctiv.

Deci după cercetările de până aci Aschoff ajunge la concluzia că acest aparat „histiocitar al metabolismului“ este alcătuit din totalitatea celulelor grupate sau singulare, cari au proprietăți cromopexice. În acest sistem după el ar intra:

- a) celulele endoteliale ale vaselor limfatice și sanghine;
- b) fibrocitele țesutului conjunctiv;
- c) celulele radiculare, ale splinei, ale ganglionilor limfatici și ale țesutului limfatic în general.

d) celulele rediculo-endoteliale ale capilarelor lobulilor hepatici, ale capilarelor măduvei osoase, ale suprarenalei și hipofizei.

Tot în acest sistem ar mai intra splenociții și monociti.

Contrar teoriei mai restrânse a școalei lui Aschoff, Mallory și elevii săi, apoi Moelendorf înglobează în așa zisul „aparat al metabolismului țesutului conjunctiv“ (Bidegewebsstoffwechselapparat) fibrocitele și endoteliile vaselor sanghine și limfatice. La acest sistem Lubosch, incorporează și celulele radiculare ale timusului apoi celulele gliale, apoi o serie de celule nervoase care conțin fer în cantitate mare, la fel și celule perivasculare ale diferitelor organe ca: testicol, suprarenală, rinichi și pancreas. Wassermann adaugă la acestea celulele țesutului grăsos, Goldmann celulele interstițiale testiculare iar Oberling celulele pigmentare.

Dar dacă majoritatea autorilor au căzut de acord asupra extinderii și localizării, țesutului rediculo-endotelial în majoritatea organelor, și în special în cele enumerate mai sus, totuși asupra existenței de țesut reticulo-endotelial în țesutul pulmonar și nevrologie, părerile sunt împărțite. Unii în frunte cu Aschoff cu toate că recunosc epiteliului pulmonar facultatea de a se prezenta ca un țesut fagocitar, sau de a fixa diferiți coloranți vitali, refuză de a considera această proprietate, datorită țesutului reticulo-endotelial.

Din potrivă autorii americani, printre care citez pe: Downey, Foott Haythorn, Permar, Pitzburg, admit originea mezenchimatoasă a epiteliului alveolar, care ar face parte constitutivă din sistemul reticulo-endotelial. Dar interpretarea pe bază histologică a țesutului ret.-end. din plămân nu totdeauna este pusă la adăpostul unor greșeli de interpretare — căci plămânul pe lângă multiplele sale funcțiuni are și o acțiune de fixare și eventuală distrugere a numeroaselor elemente figurate ale mediului circulant, iar ca o consecință a acestei activități pulmonare, putem să ajungem la greșeli de interpretare pe imaginea microscopică.

DuBois în cercetările sale, făcute pe diferite ani-

male, prin injecții cu coloranți vitali, relevă un fapt important; și anume: el spune că tehnica injecțiilor atât calitativ dar mai ales cantitativ are importanță capitală asupra fixării în plămâni a diverșilor coloranți. În lucrările sale se folosea de tuș de China și coloragol, față de aceste două substanțe celulele alveolare se comportau deosebit: față de cantități mici de coloranți epiteliul pulmonar rămânea indiferent chiar dacă se injectau aceste cantități timp mai îndelungat, în timp ce ficatul, rinichiul, splina, ganglionii limfatici și măduva osoasă se injectau puternic. În schimb dacă se injecta o doză masivă de colorant, plămânul se impregna foarte bine îngreunând chiar examenul microscopic.

Acest fapt în cercetările făcute împreună cu Domnul Doc Velluda spre deosebire de observațiile lui DuBois, plămânul rămânea necolorat numai atunci când cantitatea de colorant era foarte mică și ne repetată de mai multe ori. Când însă cantitatea de colorant ajungea la 50 cc. în totdeauna am obținut plămân destul de bine colorat. În urma lucrărilor experimentale ale lui Goldmann, care pune în evidență elementele sistemului reticulo-endotelial prin injecții intra-venoase de pyrolblau, Ferrata clasifică sistemul reticulo-endotelial în două mari grupe celulare:

1. Celule hemohistioblastice, propriu zise (cromofile) din care fac parte: hemohistioblaștii lui Ferrata, b) celulele grăsoase, c) celule endoteliale și vasculare d) fibroblaștii.

2. Celule de origine hemohistioblastică cromofobe, plasmazellen, și mastzellen. Școala Anatomico-patologică clujeană în frunte cu Domnul Prof. Titu Vasiliu, clasează sistemul reticulo-endotelial ca făcând parte integrantă, din sistemul hemohistioblastic, și-l consideră ca fiind format din celulele rețelei de susținere a organelor hematoformatoare: splină, măduvă osoasă, ganglioni limfatici, celulele endoteliale ale căpsulelor suprarenale, și poate toate endoteliile limfaticilor și capilarelor sanghine. În urma lucrărilor dela Institutul de Histologie din Cluj Dl Dr. Crișan experimentând cu tuș de China

pe cobai, după cantitatea de tuș fixată în organe, D-sa stabilește trei grupe de organe:

Un prim grup reprezentat prin: splină, ganglioni limfatici ficat și plămân cari fixează tușul din abundență.

Un al doilea grup din care fac parte rinichii, vezica urinară, și capsulele suprarenale, cari fixează tușul în celulele parenchimotoase fasciculare ale zonei corticale, precum și în unele celule cromafine din substanța medulară a capsulelor suprarenale.

Din a treia grupă fac parte organe unde tușul se află în cantitate mult mai mică: testicol, măduvă osoasă piele etc.

Bazași pe o analogie embrio-histologică pur teoretică diferiți autori ca: Jimenez de Assua, Niculescu, — Bazgan, Gozzano, Ramirez Corria credeau că și mezoglia lui Rio Hortega și piamater mezodermică ar face parte din sistemul reticulo-endotelial. Inșă cercetări mai recente, ale lui Brătianu și Llombart, au arătat că atât mezoglia normală cât și cea patologică nu flocculează și nu fixează coloidul, deci nu pot face parte din sistemul reticulo-endotelial a cărui funcțiune principală este tocmai această coloido-pexie și coloidstabilizație.

Faptul care a condus pe autorii susnumiți (Jimenez de Assua) să creadă în existența la nivelul mezogliei de celule reticulo-endoteliale — mai ales atunci când concomitent cu o leziune a substanței nervoase cerebrale, se injecta și coloid — nu este o coloidopexie ci o pseudocoloidopexie.

Brătianu și Llombart în cercetările lor asupra funcțiunii coloidopexice și de coloidstabilizare a mezogliei și a piei mater superficiale și profunde normală, apoi aceleași funcțiuni pe organele alterate, în urma unei injecțiuni intracerebrală de virus a lui Borna sau producând leziuni cu termocauterul pe substanța cerebrală — ca să mărească și să excite activitatea funcțională a mezogliei — au ajuns la concluzia că ansamblul histiocitar al plexurilor coroide ca și cel al piei mater superficială și profundă constituie organul cu funcțiune

coloido-pexică a creierului; deci un sistem reticulo-endotelial local encefalic.

Tot ei au precizat că dacă toate elementele reticulo-endoteliale sunt mezodermice, nu toate elementele mezodermice cu funcțiune fagocitară pot intra în cadrul sistemului reticulo-endotelial.



CAP. II.

Caracterele histo-fiziologice ale sistemului reticulo-endotelial

Datorită substanțelor coloidale, (colorante sau ne-colorante) introduse pe cale intravenoasă, s'a putut ajunge la studiul funcțiunilor țesutului reticulo endotelial. După injecții intravenoase de coloizi în sângele circulant se pot găsi aceste micle nefloculate. Experimentând cu coloizi cu dispersiune fină, ca litiu-carminul, serul sângelui va lua o colorațiune roșietică, acest fapt demonstrează că sângele nu are nici un fel de acțiune floclantă asupra stării fizice a acestui coloid.

Cu totul alt tablou istologic vom avea la nivelul celulelor cari alcătuiesc sistemul reticulo-endotelial. Aici vom observa particulele coloidului injectat dispuse sub formă de granule, mai mult sau mai puțin voluminoase și polimorfe. Avem aici deci un fenomen de floclare, căci particulele coloidale ale colorantului sunt floclate și fixate în protoplasma celulelor reticulo-endoteliale. Aceste date ne permit deci să conchidem că celulele reticulare au o funcțiune caracteristică, aceia de coloidopexie și coloidostabilizare.

Astfel prezența acestor coloide floclante la nivelul celulelor sistemului reticulo-endotelial, demonstrează criteriul morfologic a unei funcțiuni specifice. Funcțiunea de coloidopexie nu poate fi separată în acest caz de funcțiunea de coloido-stabilizare, fapt demonstrat de Brătianu și Lombart cari au artătat că astfel fiind înțeles mecanismul de floclare, această funcțiune devine quasi specifică țesutului reticulo-endotelial, în timp ce floclarea simplă poate să intre în cadrul funcțional al celulelor nereticulo-endoteliale.

Pentru a demonstra acest fapt și pentru a proba că acest fenomen al floculării nu depinde numai de o proprietate a portoplasmei celulare, ci și de starea fizică a substanței injectate, au recurs la următoarea probă: injectând subcutanat într'o parte o soluție concentrată de carmin pur, iar în altă parte a tegumentului o soluție de lition-carmin în aceeași cantitate, au observat că în timp ce în primul caz au obținut o mobilizare și o concentrare celulară cu o fagocitare intensă din partea leucocitelor sanghine, a fibrocitelor, și histiocitelor regiunii interesate, în cazul al doilea, în regiunea unde au introdus carmin litinat elementele celulare ale regiunii respective fără a se mobiliza și fără de a se concentra, sau a-și schimba aparent forma lor au prins și floclat coloidul introdus.

În cazul acesta s'a pus precis în evidență că nu avem de a face cu un simplu proces de fagocitoză, ci unul mai complex acel de coloidopexie și coloidostabilizare, prin intrarea în acțiune a sistemului reticulo-endotelial regional.

Un alt fapt care deosebește fundamental fenomenul de fagocitoză de cel de coloidopexie și cel de coloidostabilizare, constă și în faptul că deunde în fagocitoză elementele celulare active pot să acționeze ca corp celular singular, elementele sistemului reticulo-endotelial nu acționează individual, ci într'un cadru de sistem celular mai mult sau mai puțin întins. Aceste fapte scot astfel în evidență altă proprietate caracteristică a sistemului reticulo-endotelial, aceea de a putea acționa în situ fără a aduce vre'o modificare a citoarhitectoniei tisulare. Aceasta însă nu însemnează că celulele constituante ale sistemului reticular nu se pot mobiliza în anumite condițiuni fiziologice sau patologice. Dar odată mobilizate aceste celule nu mai fac parte integrantă din marele complex reticulo-endotelial — ci devin niște celule indiferente față de coloizi sau își înușesc un rol de simple fagocite. Fapt dovedit destul de clar prin studiul istologic al pulmonului injectat, unde găsim atât celule fixe cu granule floclate, cât și celule alveolare mobilizate cu conținut de colorant.

Părerile asupra mecanismului intim al funcțiunii de coloidopexie nici astăzi nu sunt încă unitare. Hoeber crede că ar fi un simplu proces fagocitar, alți autori și cei mai mulți susțin că acest mecanism este mult mai complex, supus la influența unor serii întregi de cauze atât intra cât și extra celulare. Askanazy crede că procesul de coloidopexie este intim legat de noțiunea de filtrare a sângelui și limfei la nivelul stromei diferitelor organe ca: ficat, splină, măduva osoasă, etc. și se efectuează în trei timpi: a) retenția coloidului în sânge, prin celulele edoteliului capilar; b) trecerea și fixarea în celulele reticulare ale stromei; c) transportarea pe cale limfatică în ganglioni limfatici. Aceasta este însă o concepție mai mult fizio-mecanică a coloidopexiei, neținând seamă de activitatea metabolică a acestor celule ale stromei. Alți cercetători mai cu seamă Moellendorff și Schülemann au constatat că nu toți coloizii sunt susceptibili de a fi fixați de țesutul reticulo-endotelial și că gradul de dispersiune al coloizilor ar juca un rol secundar, rolul predominant fiind deținut de sarcina electrică a acestor coloizi.

Aceste substanțe odată ajunse în organism, se comportă ca niște coloizi electro-negativi și lipo insolubili. În lumina acestor cercetări procesul intim de coloidopexie, ar fi dirijat de sarcina electrică a coloizilor încărcăți cu sarcini negative, iar elementele sistemului reticulo-endotelial nu ar fi altceva decât un anod natural al organismului spre care gravitează sarcinile electrice negative ale coloizilor. Pătrunderea substanțelor coloidale în interiorul elementelor celulare ale sistemului reticulo-endotelial se explică destul de bine prin teoria permeabilității celulare. În prima fază avem un proces de penetrare a unui sol într'un gel, apoi urmează faza a doua, faza de floclulare. Aceasta penetrare a coloidului (sub formă de sol) este un fenomen de suprafață, de adevărată adsorbțiune, în perfectă concordanță cu teoria reacțiunii a lui Bethe. Însă la acest fenomen de adsorbțiune trebuie să adăugăm ca un factor absolut necesar și activarea metabolică a celulelor țesutului reticulo-endotelial. Căci după cercetările lui Siegmund dacă

ar fi numai un proces fizic de adsorbițiune atunci ar trebui ca substanțele introduse (coloizi) să dispară repede din circulație, fapt care nu se produce ci este nevoie de un timp mai mult sau mai puțin lung pentru ca aceste substanțe să fie fixate pe marea întindere celulară a sistemului reticulo-endotelial. Jancso a urmărit procesul de coloidopexie la nivelul celulelor lui Kupfer din ficat și a ajuns la concluzia că fenomenul de coloidopexie comportă în el doi timpi, bine distincți: în primul timp adsorbițiunea superficială este datorită condițiilor fizico-chimice specifice suprafețelor celulare reticulo-endoteliale, în timp ce adsorbțiunea vacuolară în profunzime, este singura parte activă a procesului fixării, această fază neavând loc decât la o temperatură constantă de 30—40 grade, ceiace indică natura funcțională a fenomenului.

Waldbach înclină să creadă mai mult că importanța primordială în coloidopexie rezidă în funcțiunea însuși a celulei reticulare decât în mecanismul fizico-chimic.

Factorii cari influențează coloidopexia

Pătrunderea substanțelor coloidale în elementele celulare ale sistemului reticulo-endotelial, este influențată pe de o parte de proprietățile fizico-chimice ale substanței injectate, iar pe de altă parte un rol considerabil îl are și starea funcțională a celulei respective precum și anumiți factori externi și în special substanțele farmacodinamice.

A) Factori depinzând de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor coloide

Am mai amintit că o condiție primordială pentru ca un colorant să poată fi fixat de celulele reticulare este aceea de a poseda o sarcină anodică, deci electro-negativă, precum și o putere de depresiune mare (granule mici), substanțele coloidale, cu o putere de dispersiune mare, se fixează mult mai repede și pe un teritoriu mult mai intens decât substanțele cu o putere de disper-

siune mai mică (granule mari) cari au tendința de a se fixa pe teritoriul reticulo-endotelial cel mai apropiat. Astfel într'o injecție intravenoasă de coloid cu putere de dispresiune mare, vom observa coloidul difuzând mai ușor și mai rapid în tot sistemul reticulo-endotelial, dinpotrivă dacă puterea de dispresiune este mai mică coloidul se va fixa mai mult, sau numai, în celulele reticulare care limitează direct curentul sanghin sau limfatic; deci în celulele endoteliale și histiocitele vasculare. Acelaș lucru se întâmplă când calea de introducere nu este cea venoasă ci subcutanată, fixarea substanțelor coloidelor va fi determinată de dispersabilitatea substanței, injectate.

B) Factori depinzând de celula reticulo-endotelială

Fixarea coloizilor în celulele reticulare — cum am mai amintit — nu este numai un proces fizic de adsorbție ci un proces vital perfect dovedit.

Ribert și Goldman în cercetările lor au ajuns la concluzia că acolo unde avem un proces de metabolism celular intens și puterea de fixare în țesutul reticulo-endotelial crește. Acest fapt l'am observat și noi împreună cu Domnul Docent Dr. C. C. Velluda, experimentând pe animalele ținute în supralimentație. Pe de altă parte s'a observat că în organele patologic deficitare, avem o fixare diminuată de coloid, fapt care corespunde unei diminuări a vitalității celulare. Deci din cele de mai sus observăm că paralel cu creșterea activității funcționale ale celulei crește și potențialitatea de fixare a sistemului reticulo-endotelial.

C) Factori externi farmaco-dinamici

Este incantestabil că diferite elemente farmaco-dinamice pot influența funcțiunea coloidopexică a țesutului reticulo-endotelial fie excitând fie inhibând acest sistem.

Printre cercetările în acest sens citez pe von Jancso,

care întrebuița sulfatul de cupru, apoi Okkels care întrebuița plumbul, iar Conlon, Martland, cari lucrau cu substanțe radioactive. Donat și Saxl ca să studieze această influență a substanțelor farmacologice asupra sistemului reticulo-endotelial, au căutat să determine timpul de dispariție din sânge (care corespunde cu fixarea în cel. retic. end.) a coloizilor, întrebuițând concomitent injecții de diferite substanțe farmacologice ca: tiroidina care ar avea o acțiune de excitare a puterii fixatoare reticulo-endoteliale, apoi cu insulină și pituitrină cari dinpotrivă, înhibează acțiunea coloidopexică a acestui sistem.

Malet și Hendel au întrebuițat adrenalina obținând acelaș efect inhibitor ca și Donat și Saxl cu pituitrină. Cholereticele ca: atropina și pantoponul excită sistemul, pe când grupul barbituric îl paralizează. În aceeași ordine de idei domnul Prof. V. Papilian și Jianu în lucrările făcute în Institutul de Anatomie excitând simpaticul prin adrenalină sau parasimpaticul prin pilocarpină, au observat o repartiție variabilă a litiocarmineului în țesutul reticulo-endotelial. În special în cazul injecției simultane de coloid și adrenalină au observat o fixare mult mai abundentă a colorantului din partea celulelor Kupferiene. Dar cu toate lucrările destul de numeroase în acest domeniu datele la care s'au ajuns până acuma nu sunt nici complete nici definitive, domeniul cercetării factorilor farmacodinamici cu influență asupra sistemului reticulo-endotelial, rămâne încă un capitol vast susceptibil încă la multe cercetări și interpretări isto-fiziologice și clinice.

Un fapt interesant de remarcat în această ordine de idei este contribuția sistemului nervos în mecanismul coloidopexiei.

Am arătat mai sus că diverși autori au întrebuițat tot felul de sustanțe farmacodinamice, printre cari multe cu o acțiune bine cunoscută asupra sistemului nervos, și în special asupra sistemului organo-vegetativ. De aici s'ar putea conchide că aceste substanțe acționând asupra sistemului nervos, ar influența pe cale nevrosă procesul de coloidopexie și coloidostabilizare. Inșă cer-

ceretările ulterioare ale lui Bogendoerfer și Letterer au aratat că oricare ar fi starea funcțională a sistemului nervos, central sau periferic procesul de fixare celulară reticulo-endotelială rămâne nemodificat. Dar totuși ca să avem o explicație a modificării procesului de coloidopexie, în raport cu diferitele substanțe farmacodinamice nu ne rămâne decât să admitem că aceste fluctuațiuni ale fixării coloidului în complexul reticulo-endotelial — se fac complet independent de tonusul sistemului nervos — iar acțiunea farmacodinamică nu ar fi decât o acțiune pur celulară.

Dar dacă după cercetările autorilor amintiți, sistemul nervos al vieții de relație, nu influențează funcțiunea coloidopexică a sistemului reticulo-endotelial, nu putem spune același lucru despre sistemul organo vegetativ. Jianu în teza sa (Contribuțiuni la Studiul Influenței Sis. Org. Veget. asupra Sistemului reticulo-endotelial) ajunge la următoarele concluzii:

a) Influența sistemului organo-vegetativ asupra celulelor sistemului reticulo-endotelial din ficat, splină, și măduva osoasă este evidentă.

b) Excitarea simpaticului, cât și a parasimpaticului mărește puterea fagocitară a acestor organe.

c) Excitarea simpaticului prin adrenalină provoacă în ficat o mărire a celulelor lui Kupfer, iar a parasimpaticului o creștere numerică a acestor celule, observând totodată forme de tranziție între celulele endoteliale și celulele lui Kupfer.

d) La fel în splină și măduva osoasă, excitarea simpaticului cât și a parasimpaticului produce o accentuare a celulelor sistemului reticulo-endotelial, adrenalina provocând o apariție mai evidentă a celulelor reticulare în timp ce pilocarpina evidențiază mai mult celulele endoteliale.

Un alt factor de importanță capitală în coloidopexie este splina. Cercetări îndelungate în acest sens au fost întreprinse de Dl Prof. Papilian și Dr. I. C. Russu cari au căutat să vadă corelația funcțională dintre splină și restul sistemului reticulo-endotelial. Lucrările au

fost făcute pe câini și iepuri, animale cu țesut reticulo-endotelial foarte extins.

Modalitatea de experimentare aleasă a fost scoaterea din funcțiune a splinei prin ligatura vinei splenice. La două săptămâni după operație — aproximativ timpul de cicatrizare a plăgii se dădea zilnic o injecție în cantitate progresivă dela 10 cc. până la 50 cc. dintr'o soluție de lition-carmin 2%, după nouă zile dela prima injecție animalul era sacrificat.

La autopsia animalului operat și a unui animal martor fără figatură tratat cu acelaș număr de injecții, se observă o deosebire evidentă. Organele primului erau mult mai puțin colorate decât a-le animalului martor. La istologie la fel acest fapt a fost confirmat, granulele de colorant erau într'o cantitate vădit inferioară la animalul operat. Din acest fapt autorii conchid că splina are un rol activ în procesul de coloidopexie și colidostabilizare.

Deosebire între grupele celulare coloidopexie și sistemul reticulo-endotelial

Odată cu introducerea în practica fiziologică a substanțelor coloidale colorante, s'a observat că diferitele celule ale organismului grupate sau izolate sunt dotate cu o proprietate specială, aceia de a ingloba în masa lor protoplasmatică granulele de coloizi introdu-se în organism. După afinitatea pentru aceste substanțe coloidale, putem distinge astfel trei mari grupe celulare:

- a) Grupul celulelor indiferente și al monocitelor.
- b) Grupul nefrocitelor și al nutrocitelor.
- c) Grupul celulelor asociate în marele sistem reticulo-endotelial.

Primul grup celular prezintă o identitate aproape perfectă cu grupul celular cunoscut sub numele de fagocite, celule mobile, migrante care încorporează și transportă fără să înmagazineze coloidul respectiv, decât în cazuri cu totul excepționale. Această funcțiune a fagocitelor este însă un act cu totul individual, iar acțiunea lor este afară din cadrul de sistem. Intrarea în func-

șiune a acestor celule este însoțită aproape în totdeauna de modificări biologice a unei porțiuni din organism, iar pe de altă parte însuși celula fagocitară, este supusă unui întreg complex de transformări bio-morfologice. (Plasticitate protoplasmatică, migrare).

Al doilea grup celular cu proprietăți coloidopexice, grupul nefro și nutrocitelor cu toate că fixează colorantul totuși se deosebesc fundamental de grupul celular al sistemului reticulo-endotelial, căci aceste celule fixează colorantul coloid dar într'un mod cu totul provizoriu, și numai atât colorantul persistă în corpul acestor celule cât persistă și în mediul ambiant, (sânge sau limfă) care scaldă aceste celule. (Brătianu-Llombart).

Cu totul altfel se prezintă cel de al treilea grup celular cu proprietăți coloidopexice. Celulele acestui grup înglobează și fixează colorantul însă îl fixează în situ fără de a-și schimba forma morfologică și fără a se mobiliza. Elementele acestui sistem deși sunt răspândite în întreg organismul, totuși din punct de vedere fiziologic formează un tot organic, strâns, așa că poate fi numit sub toată accepția cuvântului „Sistem reticulo-endotelial“.

Sistem general — sistem local

Substanțele colorante introdu-se în organism, fiind în stare suspensoidă coloidală, ajungând în sânge, deci într'un mediu cu constituție coloidală de tip emulsoid este natural să provoace un dezechilibru cantitativ și calitativ al acestui mediu circulant. Ca acest echilibru totuși să fie păstrat ca organismul să nu sufere, după datele fiziologice de până acum și bazați pe prezența coloidului precipitat în interiorul protoplasmei celulare a ficatului, splinei, măduvei, osoase, plămân rinichi și celelalte organe pe care le-am enumerat la partea morfologică a acestei expuneri putem să conchidem că întreg complexul de celule reticulare intră în acest proces de restabilire prin coloidopexie și coloidostabilizare, a echilibrului sanghin, deci în acest caz avem de a face cu un sistem reticulo-endotelial general.

Pe de altă parte dacă se injectează coloidul subcutanat și în doze nu prea mari la locul injecțiunii se va produce acelaș proces bio-fiziologic de turburare a mediului umoral local, căci coloidul nu trece în circulația generală, în acest caz elementele reticulo-endoteliiale ale regiunii respective, fibrocitele și histiocitele, vor intra în acțiune și vor fixa și precipita coloidul, căutând prin acest mijloc să restabilească și să readucă la normal echilibrul coloidal al mediului umoral.

Cu toate că la acest nivel, ca și în cazul fixării colorantului introdus pe cale venoasă avem de a face cu un proces celular activ, citoarhitectura țesutului și a întregului sistem în general nu va prezenta nici o modificare, acest fapt constituind un element specific al sistemului reticulo-endotelial. În cazul injecției subcutanate deoarece numai elementele reticulare locale intră în activitate, putem numi acest sistem reticulo-endotelial local sau mai bine după Brătianu și Llomart „reticulo-endotelial — local — dermo-hipodermic. Dar nu numai prin injecții subcutanate locale de coloid, putem pune în evidență existența acestor sisteme locale ci chiar și prin injecții intravenoase masive.

Astfel cercetările lui Gozzano și Sand au confirmat existența unui sistem reticulo-endotelial la nivelul țesutului perivascular subepitelial și plexurilor coroide ale creierului. Acest sistem local este astfel dispus ca să formeze un puternic blocaj pentru ca substanțele coloidale să nu pătrundă în celulele substanței nervoase cerebrale. Bazați pe aceste cercetări putem să conchidem că plexurile coroide ale creierului formează un sistem local, căci în întreg sistemul nervos nici un element de origine ectodermică, nevroglie, celule nervoase, celule endimare, nu fixează substanțele coloidale experimental introduse, rămânând doar plexurile coroide să formeze sistemul reticulo-endotelial al circulației cerebrale. (Brătianu-Llomart).

Altă probă doveditoare a existenței sistemului reticulo-endotelial local sunt injecțiile intraseroase de colorant. Astfel injectând coloid intrapleural vom găsi acest coloid fixat de o serie de celule conjunctive și al-

veolare pulmonare, fără a-l putea depista în alte organe. Deci și aci este vorba de un sistem reticulo-endotelial local, care menține aici la nivelul micii circulații echilibrul coloidal. Privit în ansamblu din acest punct de vedere sistemul reticulo-endotelial, vom observa că alcătuiește un tot organic perfect și armonios organizat în vederea îndeplinirii unor funcțiuni comune.

Sistemul local a fost creat pentru necesitățile fiziologice și patologice locale. Când însă necesitățile în sens fiziologic sau patologic, întrec puterea de activitate a sistemului local, atunci intră în acțiune sistemul general și compensează și continuă funcțiunea ajunsă la insuficiență a sistemului local. Din cele de mai sus, vedem că avem de a face numai cu o diviziune pur topografică a întregului sistem reticulo-endotelial. Sistemul general, înglobează întreg complexul de celule reticulare cu funcțiune coloidoplexică și coloidostabilizatoare, manifestându-și acțiunea sa în raport cu circulația generală a sângelui și a limfei, pe când sistemul local, format numai din histiocyte și fibroците, acționată mai restrâns în raport cu umorile regionale.

CAP. III

Noțiuni asupra blocajului

Prin blocaj — noțiune introdusă în practica fiziologică de autorii germanii — se înțelege limita superioară a puterii floculante a celulelor reticulo-endoteliale. Din punct de vedere al cauzalității de blocare, putem considera, două modalități: blocaj fiziologic, care de altfel intră în marele cadru al sistemelor apărătoare ale organismului și un blocaj experimental datorit introducerii de substanțe coloidale în organismul animal. În ce privește blocajul fiziologic al sistemului reticulo-endotelial el se produce după acelaș mecanism bio-fiziologic, ca și blocajul experimental, singur condițiunile variind, căci substanțele străine, cari pe o cale sau alta ajung în organism venind în contact cu umorile organismului, ajung în stare de sol, deci stare coloidală și luându-și o sarcină electro-negativă, sunt silite să se îndrepte spre anodul organismului, reprezentat prin sistemul reticulo-endotelial unde se va produce fenomenul de coloidopexie și coloidostabilizare, sistemul blocându-se (regional sau general) mai mult sau mai puțin intens. La noțiunea de blocaj fiziologic s'a ajuns tot pe cale experimentală în sensul că dacă ne folosim de injecții consecutive a doi coloizi, primul blocând sistemul reticulo-endotelial diminuează capacitatea funcțională a acestuia și astfel pătrunderea coloidului al doilea în protoplasma celulară va fi cantitativ diminuată sau împiedicată de tot.

Cazuri doveditoare a acestui fapt ni le oferă organele cu mult pigment antracotic, la care vom observa o diminuare evidentă sau o retardare a coloidopexiei. Determinant în acest sens este experiența lui Brătianu și Lombart, cari injectând carmin intra pleural, au ob-

servat că celulele alveolare, cari în protoplasma lor au puține granulațiuni pigmentare și antracozice, fixează coloidul injectat, în timp ce celulele cu abundente granulațiuni pigmentare sunt inapte de a mai primi coloidul. Dar blocajul fiziologic, nu este produs numai prin substanțe coloidale exogene, accidentale ajunse în organism ci de foarte multe ori și prin elemente endogene rezultate din metabolismul organic. (Pigmenți ferici).

În ce privește blocajul experimental, putem să-l obținem cu o serie întregă de coloizi, coloranți sau necoloranți pe cari îi grupăm în patru mari categorii:

a) *Coloranți vitali acizi* anodici: (carmin, albastru de tripan, albastru de pyrol, albastru izamină).

b) *Metale coloide*, (fier, argint, cupru, aur bismut, thoriu).

c) *Suspensiuni coloidale cu granule mari*, (tuș de china pigmenți feruginoși).

d) *Prođuși coloidali rezultați din metabolismul intermediar*. (hemoglobina, colestestina, lipoizi).

Dintre aceștia toți la Institutul de Anatomie în lucrările Dlui Prof. Papilian, Docent, Velluda, Dr. I. G. Russu precum și în lucrarea de față, se întrebuițează numai tușul de china și în special lition-carminul. Tușul de china se întrebuițează în soluție de 2% — este un blocant foarte bun — și reprezintă tipul cel mai caracteristic al suspensoizilor cu micelii mari electronegative. Este foarte ușor de observat în câmpul microscopic immagazinându-se în celulele reticulo-endoteliale sub formă de granulațiuni sau bastonașe multiple. Caracteristica cea mai importantă din punct de vedere biologic a acestui coloid este slaba lui difuziune în organism.

Al doilea element blocant mult întrebuițat de noi este lition-carminul. Cu toate că diverși autori susțin, toxicitatea acestui colorant pñtru organismul animal, fie din cauza carbonatului de litiu, fie în urma modificării bruște a Ph-lui sanghin, în lucrările din Institutul nostru nu am putut observa niciodată acest fapt. (Uneori am observat și noi pareze ale trenului posterior, ipersalivație și vărsături, fenomene cari durau un timp

foarte scurt și pe care nici odată nu le-am atribuit intoxicației celulare).

Lition-carminul îl întrebuițăm în soluție de 2 $\frac{1}{2}$ %, preparat în felul următor: preparăm mai întâiu o soluție saturată de carbonat de litiu, timp de 30 minute filtrăm, apoi punem soluția saturată la baie marină, iar după câteva minute adaugăm și carminul, lăsăm totul să fiarbă timp de 20 minute. Punem soluția să se răcească, o filtrăm și astfel preparată devine aptă pentru injectat. Spre deosebire de tușul de china, lition-carminul în soluție este un suspensoid electronegativ cu granule mai fine care introdu-se în organism prezintă o difuzibilitate mult mai marcată.

Calea de introducere a coloizilor

Căile frecvente în tehnica isto-fiziologică de a introduce coloizii în organism sunt: cea intravenoasă, subcutanată sau intraseroasă. Atunci când voim să obținem o privire de ansamblu asupra sistemului reticulo-endothelial, întrebuițăm toate aceste căi, căci reacțiunile funcționale ale sistemului sunt în bună parte în dependență și de calea de introducere a coloidului respectiv.

Doza de injectat

Cantitatea de coloranț injectată nu este indiferentă, ci trebuie să fie dozată după diferite criterii printre care amintesc sensibilitatea animalului față de coloid, greutatea și numărul ganglionilor limfatici ai animalului. Astfel pentru vertebrele fără ganglioni limfatici cum este porumbelul doza fiziologică maximă de coloid este 2 cc. Pentru vertebrele cu un număr de ganglioni redus, cum sunt palmipelele, cu o greutate aproximativ de 1000 gr. doza maximă este de 8—10 cc. Pentru vertebrele cu un număr mai mare de ganglioni cum sunt iepurele, pisica cu o greutate de 1500 gr. aproximativ, doza ajunge până la 20—25 gr. iar pentru câine cu o greutate de 8—10 Kgr. doza ajunge până la 45—50 cc.

Aceste doze fiziologice se pot administra deodată sau în două injecții succesive la interval de o zi. În lucrările noastre, ca să ajungem la un blocaj cât mai complet trecem de doza fiziologică, ajungând până la 150 cc. lition-carmin. Ceialalți blocați amintiți mai sus prezintă multe dezavantajii de aceea nu-i întrebuițăm. Așa albastul de pyrol pătrunde în celulă sub formă granulară însă colorează difuz și protoplasm. Levi și Buciante, experimentând pe celule în vitro au arătat că albastrul de pyrol colorează și elementele condriomului, proprietăți cari nu ne pun la adăpost de așa zisele „erori de culoare“ Benzo-azurina G și congo-rubin sunt dificil absorbabile. Metalele coloidale aur, argint, platină, paladiu, etc. din punct de vedere biologic au aceleași avantaje ca tușul de china însă ele cer pentru a fi puse în evidență o tehnică istologică mult mai grea și mai complicată.



CAP. IV.

Rezumat asupra rolurilor sistemului reticulo-endotelial

A) Metabolismul hidraților de carbon

Deși lucrările experimentale asupra sistemului ret.-end. au progresat destul de mult totuși până în timpul din urmă comportarea sistemului reticulo-endotelial față de metabolismul hidrocarbonatelor nu se cunoștea de loc, până la lucrările lui Nonna, care a observat o creștere marcată dar trecătoare a glicemiei după splenectomie. Alți autori printre cari Demant, au obținut același rezultat prin blocarea sistemului reticulo-endotelial, prin argint coloidal. Escudero în urma unor cercetări recente (Le tissu S. R. E. est le tissu vicariant du pancreas, 1932) crede că sistemul reticulo-endotelial are un rol preponderent în metabolismul glucidic. Acest autor suprimă progresiv dar total pancreasul la câine. În urma acestei operațiuni deși animalul și-a pierdut total funcțiunea insulinică, totuși nu prezintă simptomul diabetic. Acest fapt îl explică prin suplinirea funcțiunii pancreatice de către elementele sistemului reticulo-endotelial, care în acest caz îndeplinesc același rol ca și insulele lui Langerhans. Ca o probă în susținerea acestei teorii, Escudero demonstrează că animalele depancreatizate, însă normoglicidice și aglicozurice, imediat după splenectomie fac un diabet grav asemănător cu diabetul obținut în urma depancreatizării bruște.

Cum am amintit mai sus, cercetările în acest domeniu sunt încă la început, dar o serie de fapte relatate, totuși ne permit să credem într'un rol destul de important al sistemului reticulo endotelial în metabolismul hidro-

carbonatelor, mai ales o serie de autori ca: Gnoinsky, Messina, Mya-Moto, Jwasawa, au probat, că splenectomia sau blocajul sistemului reticulo-endotelial sunt urmate de o creștere pasageră a glicemiei normale, dar cu condiția ca rezerva glicogenului din organism să fie suficientă neproducându-se niciodată o creștere a glicemiei la animalele în inanție unde rezerva de glicogen este scăzută sub limitele normale.

B) Metabolismul apei

În urma cercetărilor lui Saxl și Donath, s'a ajuns la concluzia că sistemul reticulo-endotelial, are un rol de fixare și de rezervă pentru apă și diferite soluții apoase. Ei au observat că o blocare a sistemului cu electrogol, urmată de o injecție intravenoasă de ser fiziologic, aduce după sine o diluție sanghină destul de marcată, fapt neobservat atunci când se injectează numai ser fiziologic.

Prin cercetările lui Schade s'a ajuns la concluzia că elementele țesutului reticulo-endotelial joacă un rol însemnat în regularea extra renală a schimburilor apoase ale organismului. Lucrările și experimentările cele mai recente tind să pună în evidență și să demonstreze rolul sistemului reticulo-endotelial, în regularea colido-osmotică a umorilor organismului și deci în fiziopatologia edemelor.

C) Metabolismul pigmentilor fiziologici și sistemul reticulo-endotelial

Încă de multă vreme se cunoaște rolul splinei în distrugerea fiziologică a globulelor roșii printr'un mecanism de eritrofagie (Koznelson) sau printr'un simplu proces de recuperare ale diferitelor constituante globulare provenite dintr'o desintegrare extra celulară sanghină, (Rous-Robertshon) dar oricare ar fi acest mecanism cert este că rolul activ în acest proces îl deține elementele reticulo-endoteliale din splină. Sunt însă cazuri când în anumite stări patologice procesul de eritrofagie

se petrece și în afară de splină, însă și în aceste cazuri distrugerea se face tot în teritoriul sistemului reticulo-endotelial. (Du Bois).

De o importanță fundamentală este proprietatea celulelor reticulo-endoteliale de a conlucra împreună cu celula hepatică la formarea pigmentilor biliari. Aceasta proprietate nu se cunoaștea până la lucrările lui Coor înainte de care predomina teoria hepato-celulară a lui Minkowsky și Naunyn, rezumată într'o formulă celulară „sans foie pas d'icter“.

O serie de autori printre cari: Ernst, Foerster apoi Eleck, blocând sistemul reticulo-endotelial cu argint coloidal au obținut o scădere a eliminării pigmentilor biliari. Whiple și Hoope au observat o transformare netă a hemoglobinei în bilirubună, la câini cărora l-i s'a scoș ficatul din circulație. Clasice sunt în această privință lucrările lui Mann și Magath, cari printr'o tehnică specială au ajuns să mărească viabilitatea animalelor hepatectomizate. Cercetând la aceste animale pigmenți biliari în sânge au găsit prezența lor în mică cantitate. Makino complectând tehnica lui Mann și Magath, injectau hemoglobină la animalele hepatectomizate, după ce legau porta și canalul toracic, precauțiune luată ca să se evite posibilitatea rezorbției la nivelul intestinului. La aceste animale găseau constant în sânge o cantitate însemnată de bilirubună. (Du Bois). Hymans von der Berg determinând cantitativ pigmenții biliari din vena splenică găsește o mărire a lor față de sângele arterial. Puglisse studiind pigmenții biliari la animalele splenectomizate a constatat o reducere la jumătate a acestor pigmenți, deci splina are un rol activ în biligeneză, rol atribuit de Dl. Prof. Titu Vasiliu elementelor reticulare ale splinei. De altfel și fapte clinice vin în ajutorul demonstrării rolului în biligeneză a sistemului reticulo-endotelial. (Icterul hemolitic, datorit unei funcțiuni viciate a splinei în urma unei destrucții exagerate de globule roșii, se vindecă prin splenectomie. In anemia pernicioasă, unde avem aceiași distrugere exagerată de globule roșii, splenectomia aduce doar efecte trecătoare,

căci distrucția globală se face pe întreg teritoriul sistemului reticulo-endotelial).

Din cele erpuse mai sus este cert că elementele sistemului reticulo-endotelial joacă rol activ în desintegrarea pigmentului sanghin și de al transforma în bilirubină fără ajutorul celulei hepatice.

Rolul de apărare al organismului

Plecând dela concluziunile experimentate ale diverșilor autori cari au demonstrat că diferiți germeni introduși în vitro, în organe izolate sunt reținuți de elemente reticulo-endoteliale ale organului respectiv în cantitate diferită după organ, s'a ajuns la concluzia că sistemul reticulo-endotelial, joacă o parte activă în procesul de apărare al organului. Acelaș fenomen se întâmplă cu elementele microbiene ajunse în circulație, ele vor fi fixate și fagocitate de țesutul mezenchimatous și în special de celulele endoteliale vasculare ale organelor dar mai ales de celulele lui Kupfer.

Această fixare este urmată de un proces de digestie, care distruge corpul microbial reprezentând în multe cazuri primul fenomen de imunitate. O serie de experimentări pe animale cu emulsii de microbi, au dus la concluzia că țesutul reticulo-endotelial joacă un rol activ în mecanismul de apărare al organismului. Scheyer experimentând cu streptococi a observat în decursul septicemiei o hipertrofie, apoi hiperplazie și o grupare în focare a elementelor sistemului reticulo-endotelial. Fapt care indică o exaltare funcțională a acestor elemente. Inafară de septicemiile streptococice aceleaș reacțiuni le observăm și în septicemiile provocate de alți microbi. (Seiferd, Jelin, Waltz, Kobayashi).

Că într'adevă acest sistem are un rol activ în procesul de apărare, ni-l arată și diferitele stadii morfologice ale celulelor reticulare în decursul evoluției maldiei. Aceste stadii (cit. Du Bois) ar fi: a) stadiul de iritație moderată cu fagocitarea concomitentă. b) Stadiul de iritație puternică cu proliferarea elementelor reticulare și eliberarea lor în circulația sanghină, c) Stadiul de

-epuizare cu degenerescență celulară și apariția de celule histocitare microfage.

În cazul infecțiunilor cronice, cu un proces patologic și evoluție mai lentă, posibilitățile de adaptare ale elementelor reticulare sunt mai mari, iar tabloul istologic se schimbă, predominând mai mult procesele proliferative însoțite totodată și de o rezistență celulară crescută.

Cercetări experimentale

Cercetările experimentale, ale lucrării de față privesc — starea sistemului reticulo-endotelial în supra-alimentație de de o parte, iar pe de altă parte — prin contrast cu aceasta — în inaniție numai de alimente, animalele primind apa.

Câinii, pe care am lucrat, au fost supuși în primul caz la alimentație abondantă, bogată în grăsimi și proteide, primind hrană continuu până la refuz.

Blocajul sistemului, a fost obținut prin injecții de lition-carmin, în prima zi am administrat, 15 cc. — la 6 ore după mâncare, deci în plină funcțiune digestivă.

În zilele următoare am administrat succesiv, câte 30, 45, 65 c. c. — tot la 6 ore, deși nu mai interesa perioada de digestie, animalele fiind continuu în plină funcțiune digestivă.

Seria a doua de animale cele în inaniție au fost ținute, complet lipsite de alimente timp de 18—20 zile — apoi (în ziua 20 a), primeau o injecție de 15 cc lition-carmin — urmând tot la interval de o zi, — câte o injecție de 30, 45, 65 c. c. lition-carmin. În inaniție fără de blocajul sistemului — animalele pot rezista până la 25—30 zile — pe când blocajul după a 25-a zi — le omoară după una sau două injecții de lition-carmin.

După blocajul complet (considerat de noi la 155—160 c. c. lition-carmin) animalele erau sacrificate prin injecție a 10 c. c. formol, 40% intra carotidian, în urma căreia animalul sucomba imediat.

Piesele luate după autopsiere, le fixam în fomol, după o prealabilă spălare în apă destialtă, iar după 3-4 zile, am făcut secțiuni la microtomul de congelajie —

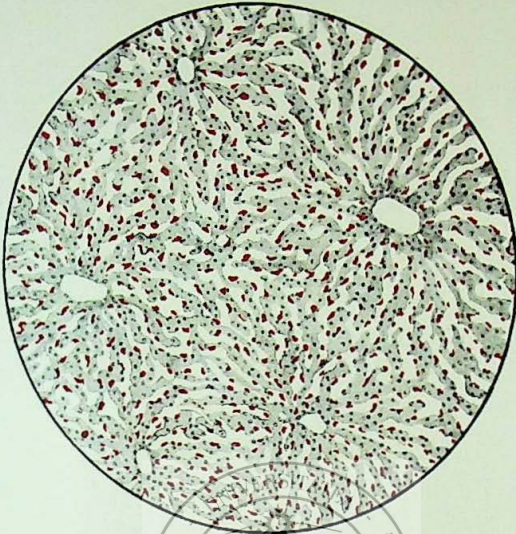


Fig. 1.

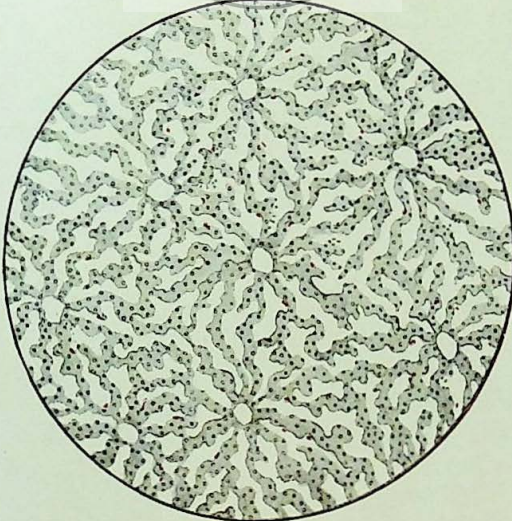


Fig. 2.

și apoi piesele erau tratate pentru montare pe lamele, și colorarea grăsimilor (Nil blau, Sudan III, Scharlach), după tehnica istologică cunoscută.

A) *Constatări microscopice pe organele din supra-alimentație.* Am examinat secțiuni din toate organele, dar descriu aici numai pe cele mai caracteristice.

Examinând ficatul vedem că există o incontestabilă diferență între un organ normal blocat (Fig. 1) și acel de supra-alimentație. Pe când în primul organ sistemul reticulo-endotelial, respectiv celulele lui Kupfer, au înmagazinat puternic lition-carminul; în cel de al doilea (supra-alimentație) același sistem, au înmagazinat foarte puțin (aproape disparent), lition-carminul. — Acest tablou este foarte evident pe piesa microscopică — încât frapează ochiul din primul moment. (Fig. 2).

Examinând și restul organelor digestive, pancreasul, mucoasa gastrică, o duodenului, a jejun ileonului, precum și glandele salivare, în toate aceste organe am observat o slabă coloido-pexie a organelor amintite în supraalimentație față de cele normale, blocate.

Dar chiar și în organele, cari nu au nici un raport cu digestia — rinichi, splină, ganglioni limfatici, măduva osoasă, tiroidă, suprarenală — observăm la fel același proces de slabă înmagazinare a lition-carminului.

Examinând o serie de piese, și mai ales ficatul, (fig. 5) splina, plămânul, rinichiul și ganglionul limfatic (fig. 6), colorate cu Nilblau Sudan III și Scharlach, am observat, a mare cantitate de grăsimii, în celulele sistemului reticulo-endotelial, în timp ce lition-carminul, abia se observa sub formă de granule singulare și dispersate în câmpul microscopic. Observând fig. 5, vom vedea că celulele hepatice sunt pline de globule de grăsime, cari ne apar colorate în violet-roz sub acțiunea albastrului de Nil. Dar în afară de celula hepatică, observăm aceste grăsimi, chiar în celulele reticulare, din spațiile capilare ale ficatului.

Pe o secțiune microscopică văzută cu un obiectiv mic (No. 3), se vede clar că acest proces se petrece foarte activ, în jurul vinelor centro-lobulare, cari apar în-

conjugate de o rețea violetă de grăsimi. Prezența grăsimilor cum am mai amintit apare în o serie de organe, dar caracteristic apare mai ales în rinichi, splină și ganglionii limfatici mezenterici (fig. 6).

B) Examinând a doua serie de piese, cele obținute de la animalele în inaniție, unde procesul fiziologic, este tocmai contrar, tabloul istologic, prezintă o mare analogie cu cel din supraalimentație.

Și aici celulele lui Kupfer din ficat, au înmagazinat lition-carminul, într-o cantitate mult mai mică decât organul martor normal. (Figs 3). Acelaș proces îl prezintă de altfel și organele enumerate mai sus. Inmagazinarea lition-carminului deși mai puțin abondentă decât în organul martor, totuși e mai marcată decât în supraalimentație.

Ceia ce apare însă foarte evident în piesele de inaniție, este prezența depozitării foarte abondentă a unor granule de pigment, mai ales în splină, plămân, ganglionii limfatici, rinichi, pancreas, granule pe cari nu le-am găsit de loc în piesele normale și neblockate.

Interesant este faptul, că alături de această pigmentație, există pe majoritatea pieselor — din inaniție — o stază sanghină pronunțată, demonstrând, pare-se o corelație între aceste procese.

E de remarcat faptul că, atât coloidopexia, cât și pigmentația abondentă, o găsim nu numai în organele digestive, ci și în celelalte organe cari sunt cu totul străine de mecanismul digestiei.

Așa găsim acest proces în ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, glande endocrine, — și în special în rinichii și plămân unde pigmentația este foarte abondentă.

Considerațiuni critice

Din cercetările de mai sus făcute pe organe, cari au suferit procese bio-fiziologice, cu totul opuse, dar asemănătoare prin reacțiunea sistemului reticulo-endotelial, în ce privește procesul de coloido-pexie, rezultă că ne găsim în fața unui proces mai general, ce se petrece în o serie de organe, cari conțin țesut reticulo-en-

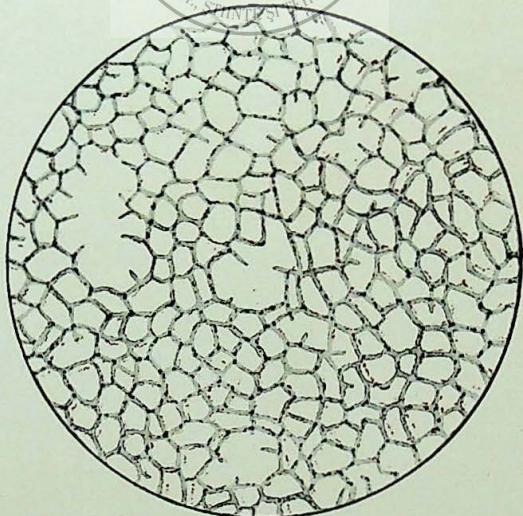


Fig. 4.

dothelial, și dintre cari unele nu au nici un raport cu digestia.

Care poate fi interpretarea acestor constatări?

Kodama, Epinger, Leites, Nissen, Stöhr și o serie de alți autori, au dovedit că atunci când o celulă, e deja încărcată cu o substanță vitală, ea nu mai are puterea de fixare ca una normală; aceasta în majoritatea cazurilor, căci uneori e posibilă și o fixare simultană de două sau mai multe substanțe.

În supraalimentație cât și în inaniție avem deja un blocaj, cu diferite substanțe cari depind de starea funcțională a celulei (supraalimentație, sau inaniție).

Chalatow, Anischow, Kusunocki, Schmincke, etc. au arătat că splina, ficatul, măduva osoasă, (etc.) sunt fixatoare de grăsimi și colesterină; iar celulele însărcinate cu această funcție ar fi fagocitele, celulele reticulare și a enditeliilor vasculare venoase. Leites demonstrează participarea activă a sistemului reticulo-endotelial al splinei, ficatului, măduvei osoase etc., în rezorbtivitatea grăsimilor neutre și a colesterinei sanghine. Un blocaj ușor al splinei, excită puterea pexică a sistemului reticulo-endotelial al splinei, pentru grăsimile neutre și pe cea a ficatului și măduvei osoase pentru colesterină. Un blocaj mai intens face să diminueze fixarea grăsimilor neutre, pe când cea a colesterinei e crescută.

În orice caz există după cum reese un strâns paralelism între cantitatea lipemiei și cea a celulelor reticulo-endoteliale, fixatoare de grăsimi.

Deci prezența acestor lipoizi, ar putea — după datele de până acum — fi o cauză a slabei fixări a litioncarminului, la nivelul celulelor sistemului reticulo-endotelial, mai ales că animalele (cele în supraalimentație) întrebuințate pentru aceste lucrări au fost hrănite din abundență cu alimente bogate în grăsimi neutre și colesterină.

Aceste constatări rezultate din cercetările noastre împreună cu Dl Doc. Velluda, sunt în perfectă concordanță cu lucrările lui Chalatow și Anischow, cari au ob-

servat că o alimentație prelungită a animalelor cu o hrană abondentă în grăsimi neutre și colesterină, antrenează o fixare a acestora în celulele reticulo-endoteliale comparabilă cu cea obținută prin metalele coloidale.

Dar ca și în procesul de coloido-pexie, al lition carminului, și la metabolismul grăsimilor, intră în joc întreg complexul celular reticulo-endotelial.

În al doilea proces în cel de inaniție, la fel ca și în supraalimentație, avem un proces de slabă coloido-pexie, dar concomitent cu aceasta și aici găsim granule de grăsimi dar disparent de puține, pe lângă cele din supraalimentație.

După Okunef în inaniție avem aface probabil cu o hipercolesterinemie, datorită unei distrugerii exagerate de globule sanghine, — concomitentă cu o hemosideroză marcată — repercutându-se asupra sistemului reticulo-endotelial al splinei sub forma unor depozite intracelulare de grăsimi (A. H. Du Bois).

După Statkevitsch în inaniție granulațiile lipoidice provin dintr'un dezechilibru în starea coloidală a celulei, prin dispariția hidraților de carbon, absolut necesari în stare normală pentru menținerea echilibrului coloidal între albumine și grăsimi.

Lipsa acestor hidrați de carbon, ar aduce o precipitare a grăsimilor sub formă de granule.

Diferența între aceste două procese constă probabil în faptul că pe când în supraalimentație grăsimea este absorbită din sânge de celulele sistemului reticulo-endotelial și în unele organe, — e redată apoi celulelor parenchimotoase, ca în ficat, rinichiu, sau e reținută d. ex. în ganglionii limfatici — în inaniție avem un proces mai mult local, organic de tulburări în metabolismul diferitelor substanțe cu depozitarea în sistemul reticulo-endotelial și care este datorit în bună parte procesului de degenerescență grasă care apare în starea de inaniție.

Deci în primul caz observăm că celulele sistemului reticulo-endotelial, joacă rolul unui sistem de legătură, între mediul intern circulănt și celulele funcționale, ale diferitelor organe — absorbind printr'un pol substanța

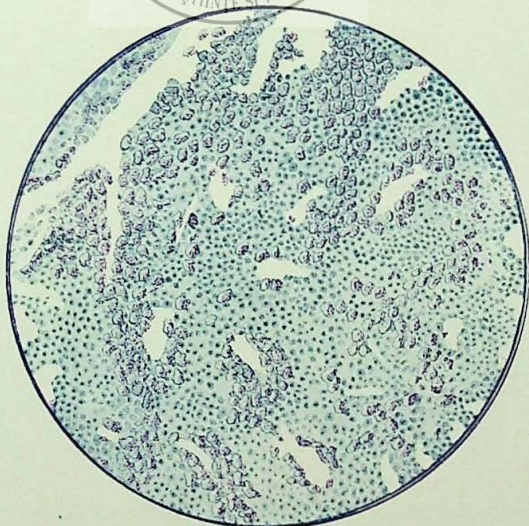
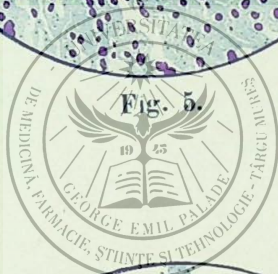


Fig. 6.

(lipoizi, colesterină) ca să o cedeze prin polul opus celei parenchimotoase.

Interesant de remarcat este că în ambele procese, găsim prezența unui pigment negru, cu predominanță mai ales în piesele de inaniție, și în special în plămân (fig. 4), apoi în ganglionii limfatici, splină, ficat etc.

În ce privește natura acestor pigmenți, datele de până acum nu ne permit o precizare a etiologiei lor!

Remarcăm însă următoarele: se știe că în inaniție, în afară de procesul general de stază sanguină, există și o distrucție marcată în sânge a globulelor roșii cu producerea de numeroase granule din acest proces.

Acest pigment de origine hematică se depozitează în ficat (d'Ancona), splină, măduva osoasă, care prezintă o infiltrație pigmentară.

Pe de altă parte după Aschoff, când aportul feric este continuu, celulele lui Kupfer elimină în celula hepatică fierul conținut primitiv, punct de vedere confirmat și de experiențele lui Rous și Olivier.

Ferul există propriu zis nu numai sub formă de pigment, ci și sub formă coloidală sau depozite de albuminat.

În orice caz hemosideroza apare ca un simptom anatomic în stările însoțite de distrucții globulare.

Inanitia din acest punct de vedere, prin distrucția globulară intensă de care e însoțită, este eminentă o afecțiune, în care depozitarea de pigment feric să fie foarte intensă: iar sistemul reticulo-endotelial este pe de altă parte locul de depozitare a acestor pigmenți.

Noi acest pigment l-am găsit însă nu numai în inaniție, ci în unele organe și în supraalimentație deși mai redus.

Reacția Turnbull pentru pigmenții ferici a fost intens pozitivă în splină și ganglionii limfatici. Cum această reacție este pozitivă și în stare normală în aceste organe, cum pe de altă parte în celelalte organe ea a fost negativă, ne face să nu putem afirma că acest pigment atât de abundant în organele de inaniție și în parte și în cele de supraalimentație să fie de natură ferică.

Reacțiile pentru a depista eventual natura lor lipoidică au fost de asemenea negative.



Concluziuni

1. In supra-alimentație cât și în inaniție atât organele digestive și în special ficatul, cât și majoritatea organelor (splină, ganglioni limfatici, rinichi, măduva osoasă), își încarcă foarte slab cu lition-carmin sistemul lor reticulo-endotelial.

2. In supra-alimentație, totuși acest proces este mai evident decât în inaniție.

3. In ambele procese: în ficat, splină, ganglioni mezenterici, rinichi, s'a putut evidenția prin diverse metode colorare, substanțe grase și lipidice în celulele sistemului reticulo-endotelial, și în acest caz procesul e mai evident în supra-alimentație.

4. Cauza acestui aspect comun, deși procesele fiziologice sunt diametral opuse, ar fi probabil în încărcarea sistemului reticulo-endotelial cu diferite substanțe în special grăsimi, lipoizi și colesterină provenite în supra-alimentație din cele ingerate iar în inaniție din metabolismul substanțelor propriu.

5. In inaniție se obsearvă în celulele sistemului reticulo-endotelial, prezența unui abundant pigment negru a cărui natură rămâne de determinat.

Cluj la 23 Ian. 1936.

Văzută și bună de imprimat

Decanul Facultății

Președintele tezei

s. s. Prof. Dr. D. MICHAIL

s. s. Prof. Dr. V. PAPILIAN

Bibliografie

1. *Anitschkow N.* — Einige Untersuchungsergebnisse über Speicherung von Vitalfarbstoffen Aufschwemmungen im Organismus *Virchows. Archi.* 275, 1930.
2. *Aschoff L.* — Das Reticuloendothelialsystem, *Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 1924.
3. *Boerner-Patzelt* — Das Reticuloendothel — Leipzig 1925.
4. *Brătianu-Llombart* — Nouvelle recherches sur l'histophysiologie du S. R. E. — *Ann. Anat. Path.* 7 — 1930,
5. *Brătianu-Llombart* — Blocage physiologique du S. R. E. — *C. R. Soc. Biol.* 101 — 1929.
6. *Brătianu-Llombart* — Fonction colloïdopexique et fonction de colloïdo-stabilisation lu S. R. E. — *C. R. Soc. Biol* 101 — 1929,
7. *Brătianu-Llombart* — S. R. E. de l'encéphale. *C. R. Soc. Biol.* 101 — 1929,
8. *Brunelli-Bruno* — Contributio, alla fisiologia dell sistema reticulo-istiocitario — *Sperimentale* 84 — 1930.
9. *Bruynoghe-Collon* — Le blocage du S. R. E, dans l'infection récurrente — *C. R. Soc. Biol.* — 96 — 1927.
10. *Capocaccia M.* — L'apparato reticuloendotheliale — e nuove ricerche sperimentali sul concetto di blocco — *Pathologica* 19 — 1927.
11. *Darzine* — Sur les fonction du T. R. E, lans l'organisme malade *C. R. Soc. Biologie* — 94 — 1926.
12. *Dellepiane R.* — Sulla attività del S. R. E. nella vita fetale — *Riv. Pat. sperim.* 5 — 1930.
13. *Demaut* — Influence du Blocus du S. R. E. sur la quantité de sucre contenue dans le sang. — *C. R. Soc. Biol.* 95 — 1926.
14. *Demant* — Le S. R. E. et le metabolisme du hydrates de carbone — *C. R. Soc. Biol.* 95 — 1931.
15. *Dieryck* — Recherches experimentales sur les épreuves fonctionnelles du S. R. E, — *Rev. Belge — sci med.* — 1 — 1929,
16. *Du Bois A.* — Physiologie et physiopathologie lu system Reticulo-endothelial — Paris — Masson — 1934.
17. *Du Bois A.* — System réticulo-endothelial et reactions meningées — *C. R. Soc. Biol.* — 106 — 1931,
18. *Du Bois A.* — Fixation vitale réticulo-endotheliale des colloïdes électronegatifs ingérés *C. R. Soc. Biol.* 111 — 1932.
19. *Dustin A.* — Quelques mots à propos du blocage lu S, R, E. *Arch. int. med. exper.* — 3 — 1927.
20. *Escudero P.* — Le tissu ret. endothelial, est le tissu vicariant du pancreas — *Rev. Sud. Am. de med* — 1932.
21. *Fau I.* — Action des extraits lipidiques d'organes sur le S. R. E. — *Phys. et Path.* 27 — 1929.
22. *Fialho* — Influence du S. R. E, sur la virulence microbiénne *C. R. Soc. Biol.* — 98 — 1928,

23. *Fieschi A.* — Contributio sperimentali all studio dell S, R, E. — Bull, Soc, Med, Chr, — 3 — 1929.
24. *Riessinger* — Le role de la rate et en particulier du couple endometrial splenonépatique dans la tuncuos curomagogue du foie — Press. Med. 11, 1927,
25. *Freuna-Rudofj* — Das Problem des R, E, S, Ein Bestrag zur Partialfunction der Zeile — Virchows Arch, — 286 — 1932.
26. *Fujita-Y.* — R. E, S. und Wasserhaushalt — Okayama Igakkai Zassi — 1932.
27. *Goebel F.* — Influence de la thyroide sur le blocage du S, R, E, — C. R, Soc, Biol, 101 — 1929.
28. *Golazieher* — Experimental studies on the R, E, S — Arch, of, Path. — 12 — 1931.
29. *Di Guglielmo* — La patologia et la clinica del S, R, E, — Haematologica — 9 — 1928,
30. *Haendel-Malet* — Beitrage zur Pharmakologie des S, R, E, Virchows, Arch. 273 — 1929.
31. *Harada* — On the fonction, of the, R, E, S. — Bull, of the naval. med, Assoc, — 5 — 1930,
32. *Jancso N.* — Die Untersuchung der Funktion des S, R, E, mit Durchströmungsversuchen — Z exper, Med, — 64 — 1929.
33. *Jimenez de Asua* — Salvarsan et S, R, E, — C, R Soc, Biol. — 99 — 1928.
34. *Kagan M.* — Zur Kenntnis des Speicherungsprozesses der Vitalfarbstoffe im R, E, S — Z, exper, Med, — 57 — 1927.
35. *Komya E.* — Morphologische Blutveränderungen bei gespeicherten Tierren — Fol, heur, — 35 — 1927.
36. *Kostyrko* — Der Einfluss der Blockade des R, E, S, auf das phagocytäre Vermögen der Leukocyten — Z. Immun, forschg — 59 — 1928.
37. *Lombin-Steenhoudt* — Influence de l'excitation du S. R. E, sur l'hypercholestérinémie alimentaire — C. R, Soc. Biol — 111, 1932.
38. *Leblond Ch.* — Le système réticulo-endothélial — Rev, Med, Chir. — 7 — 1932,
39. *Seites S.* — Studien, über Fett und Lipoidstoffwechsel — Über die Rolle des R, E, S, im Fett w. Lipoidstoffwechsel — Bioch, Z — 186 — 1927,
40. *Leites S.* — Zur Frage der Blockade, des R. E, S, und dessen funktionellen Prüfung — Z exp, Med — 58 — 1927,
41. *Leites S.* — Über den Einfluss des endokrinen System auf die Speicherungs function des R. E, S. — Z, exp, Med, — 59 — 1928,
42. *Leterer E.* — Untersuchungen über den Einfluss des Nervensystems auf Speicherungsorgäne am R, E, S — Naunyn-Schmidebergs Arch. — 157 — 1930.
43. *Massa-M.* — Tentativi di saggio funzionale del S, R, E, in Clinica — La prova del Rosso-congo — Clin, Med. stal — 60 — 1929,
44. *Merklen* — Le système réticulo-endothélial — Paris — Med, 1928 — II,
45. *Moldovan I.* — Über das Retikulín — M. Z, Hyg, 113, 1931,

46. *Moldovan I.* — Apparition d'une substance desensibilisante et hypotensive dans l'organisme après blocage du S, R, E — Arch. roum, Pathol. exp, 1 — 1928,
47. *Nasta M.* — Influence du blocage du S, R, E sur l'évolution de la tuberculose expérimentale — C. R. Soc. Biol. — 99 — 1928,
48. *Okuneff N.* — Untersuchungen, über Funktion der Zellen des R, E, S — Bioch. — Z, — 195 — 1928,
49. *Oppenheimer* — Lipemia and the R, E, S, Arch. of, int, Med 36 — 1925,
50. *Papilian-Jianu* — Influence du système nerveux végétatif, sur le S, R, E, C. R, Soc, Biol — 98 — 1928,
51. *Paschkis-K.* — Über die Rolle des Reticulums in R, E, S — Z, Pathol, — 37 — 1926.
52. *Remond A.* — Cancer du goudron et S, R, E — C. R, Soc, Biol — 101 — 1929,
53. *Robuschi L.* — Sui rapporti tra, S, R, E. ed. emopoezi — Haematologica — 12 — 1931,
54. *Schellong F.* — Funktionsprüfung der Leber oder des R, E, S. mit Farbstoffen — Med, Klin, — 1926,
55. *Siegmund H.* — Retikulo-endothel. und aktives Meseuchym — Beitr, Z, Med, Klin — 23 — 1927,
56. *Thomoff Z.* — Influence du Blocage du S, R, E, sur le phénomène de Koch — C, R, Soc, Biol, — 110 — 1932,
57. *Volterra M.* — Răcerche sul sistema reticulo-istiocitario — Sperimentale — 81 — 1927,
58. *Vasiliiu T.* — Elemente de Hematologie.
59. *I. Drăgoiu* — Elemente de Istologie.
60. *Papilian Russu* — Sist, R, E, după lig, vinei splenice și extirparea ganglionilor mezenterici — Com, Ren, An, — 1934,
61. *Papilian-Russu* — Cercetări asupra S, R, E. — Com, Ren, An, — 1934.
62. *Papilian-Russu* — Recherches sur le S, R, E, du chien — Com, Soc. de Biol — Paris.
63. *Papilian-Russu* — Splina și S, R, E, — Com Ren, An. 1935.
64. *Papilian-Russu* — Rolul splinei în colodopexie — Cl, med, — 7 — 1935,
65. *Doc, Velluda-Russu* — Le Blocage du S, R, E, et la syncope adrenalino-cloroformique. — C, R, Soc, Biol — 29 T, CXX.
66. *Papilian-Russu* — Proces de scleroză vasculară în leg, cu blocajul S, R, E, Com, Ren, Anat. — 1935.
67. *Doc, C, C, Velluda-Spătaru* — Reacțiunile sistemului reticulo-endothelial în supralimentație și inaniție — Clujul Medical — Ianuarie 1936.