

UNIVERSITATEA »REGELE FERDINAND I.« DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Nr. 1164

Considerațiuni asupra conducti- bilității electrice a țesuturilor



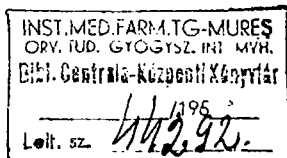
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 30 Iunie 1937

DE

MIHAIL EDUARD PAMFIL

preparator universitar.

23 MAY 2005



TIPOGRAFIA »VICTORIA« CLUJ, STRADA REGINA MARIA No. 11

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.“ DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DECAN : D-NUL PROF. DR. D. MICHAIL
PROFESORI :

Clinica stomatologică	D-l Dr. ALEMAN I.
Bacteriologie	„ „ BARONI V.
Istoria Medicinii	„ „ BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	„ „ BOTEZ M. A.
Clinica oto-rino-laringologică	„ „ BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umana	„ „ DRĂGOIU I.
Fiziologia umană (supl.)	„ „ DRĂGOIU I.
Semiologia medicală	„ „ GOIA I.
Clinica ginecologică și obstericală	„ „ GRIGORIU C.
Clinica medicală	„ „ HAȚIEGANU I.
Medicina legală	„ „ KERNBACH M.
Clinica oftalmologică	„ „ MICHAIL D.
Clinica neurologică	„ „ MINEA I.
Igienă și igiena socială	„ „ MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	„ „ NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	„ „ PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală	} „ POP A.
Medicina operatoare	
Clinica infantilă	„ „ POPOVICIU GH.
Chimie generală	„ „ SECĂREANU ȘT.
Balneologie	„ „ STURZA M.
Clinica dermato-venerică	„ „ TĂTARU C.
Clinica urologică	„ „ ȚEPOSU E.
Chimia biologică	„ „ MANTA I.
Clinica psihiatrică	„ „ URECHIA C. I.
Anatomia patologică	„ „ VASILIU TITU

JURIUL DE PROMOȚIUNE :

PREȘEDINTE :	D-l. Prof. Dr. G. Benetato	
MEMBRII :	{	„ „ „ Bologa V.
	„ „ „ Drăgoiu	
	„ „ „ Minea	
	„ „ „ V. Papiilian	
Supleant D-l.	Docent Dr. Gavrilă,	

INTRODUCERE

Problema conductibilității materiei organizate are un istoric asemănător tuturilor capitolelor de Fizică experimentală care au trecut din domeniul laboratorului de Fizică în acela al laboratorului de Biologie.

Astăzi, metodele de investigație biologică sunt definite de disciplinele care au fost asimilate și formează științele ajutătoare ale Biologiei. Liniile mari după care se orientează studiul fenomenelor vitale sunt date de Coloidologie și Fizico-Chimie.

Dacă s'a renunțat la anumite formule pe care o avangardă mecanistă încercase să le susțină la începutul secolului nostru, înseamnă că e imprudent să se facă știință experimentală aservită unei filosofii și că principiile conducătoare la stabilirea unei metode au o valoare foarte restrânsă atunci când se trag concluzii; cu atât mai puțin când se încearcă o anticipare.

Ceeace s'a înțeles greu, de câte ori s'a transplantat o problemă din Fizica experimentală în domeniul Biologiei, a fost deosebirea fundamentală dintre fenomenele vitale și cele din lumea neanimată, în care, cauzalitatea, probabilitatea au aspecte fundamental diferite.

Definiția experimentului valabil în Fizică, se dă conținându-se pe posibilitatea de a-l reconstitui identic; factorii variabili pot fi dozați și modificați numericeste.

În Biologie, referința la o medie a aspectului experimental este singura posibilitate de verificare. Statistica fenomenelor înlocuiește mecanica lor. Deosebirea fundamentală constă în faptul că statistica biologică așoperă, întotdeauna, ignorarea condițiilor determinante pe câtă vreme statistica fizică implică un indeterminism.

Credem că această nuanță definește aspectul indeterminist pe care-l are cercetarea fenomenelor vitale și care este indeterminist pentru aspectul fenomenal și nu pentru mecanismul intim al faptului biologic.

Indeterminismul fizic rezultă din critica Mecanismului. Indeterminismul biologic e situat în prealabil față de o analiză care va fi posibilă într-o zi, pe terenul biologic.

În general, când un sistem de gândire enunță noțiuni care cuprind un oarecare grad de libertate interioară, ele sunt sortite unei desagregări ulterioare. Astfel e prima etichetă sub care științele exacte, aplicate, s'au pronunțat asupra faptului biologic.

Aceste concluzii sunt, însă, tot așa de trecătoare ca și cea filosofie mecanică pe care fizico-chimiștii au încercat s-o instaureze la intrarea lor în Biologie.

Un alt aspect interesant pe care îl oferă împrumutul de probleme din științele exacte în Biologie, este acela al transformării lor din domeniul static în cel dinamic.

Relațiile de forță care se studiau și se defineau prin echilibre diverse trec, în cercetarea biologică, în noua ipostază de profil dinamic. Se întâmplă astfel un fel de adaptare a problemelor. (Ex.: tensiunea superficială, permeabilitatea, fenomenele de suprafață, pH, etc.)

În acest fel, aspectul în timp, constituie o coordonată a fenomenelor vii.

Apoi imposibilitatea de a simplifica sau de a separa după anumite aspecte care ne-ar interesa, fenomenul viu în părți.

Interacțiunea de forțe este prea variată, fie că o studiem ca simultanități sau ca succesiuni.

Complexitatea fenomenului vital e atât de mare încât metodele analitice sunt cu atât mai aproximative, cu cât vizează mai mult amănuntul.

Istoricul Problemei.

Cercetările întreprinse în conductibilitatea țesuturilor parcurg diverse etape. Importanța studiului a variat după concepția și obiectivul autorilor.

Încă dela început, s'a precizat că rezultatele experimentale din acest domeniu sunt prețioase pentru contribuția pe care o pot aduce în studiul permeabilității și fiziologiei celulare.

Determinarea conductibilității electrice a mediului complex constituit din celule și țesuturi vii, se începe cu o serie de numeroase experimente, care s'au oprit în fața interpretărilor.

Astfel, *Botazzi* reunește un material abundent (pe care *Philippson* îl reia mai târziu.) Rezistențele obținute de acest experimentator aveau valori foarte mari și nu puteau servi la nici o indicație asupra structurii de conductor a celulei.

Osterhut (*Science*, XXXV. 112, 1912) semnaleză primul, scăderea apreciabilă a rezistenței membranei celulare odată cu moartea celulei. Studiile sale pe alge (*Laminaria*) au fost reluate mai târziu pe organisme animale, de către cercetători americani (*Crile*, *Hosmer*, *Rowland*) confirmându-se creșterea conductibilității țesuturilor, după moarte.

Gildemeister, descoperă în 1913, reflexul psihogalvanic, care constă din diminuarea notabilă a rezistenței corpului sub influența șocurilor psihice, cele mai variate.

De câte ori activitatea celulară crește, conductibilitatea crește de asemenea. Explicația acestor fenomene a fost dela început, atribuită creșterii permeabilității peretelui celular.

Ținând seamă de structura celulei este evident că numai măsurătorile făcute în înalta frecvență vor interesa și interiorul celulei.

Höber inaugurează aceste determinări. Pentru a elimina rezistența membranei celulare, el utilizează curenți produși de un circuit oscilant, studiind astfel variația de conductibilitate a unui mediu lichid, în care se găsesc globule roșii, înainte și după hemoliză.

Principiul determinărilor consta în a așeza sângele într'un cilindru introdus în interiorul unui solenoid. Variațiile de self dădeau astfel, prin comparație cu o soluție cunoscută, variațiile de conductibilitate ale mediului. Rezultatele sunt aproximative. Ele indicau totuși, că pentru curenții de înaltă frecvență, rezistența țesuturilor diminuează remarcabil.

În 1920, *Philippson*, întrebuințează ca sursă de curent o heterodină producătoare de oscilații între 500—3.000.000 Hz. El creiază astfel aspectul modern al cercetărilor (înaintea sa *Gildemeister* și *Höber* lucraseră cu frecvențe invariabile.)

Întrebuințând lampa cu 3 electrozi ca generator de curent alternativ, *Philippson* are la dispoziție un aparat suplă, care îi permite să studieze aspectul conductibilității pentru o bandă foarte largă de frecvențe.

În acelaș timp, *Watermann* utilizează o metodă proprie, ușor diferită, despre care vom vorbi în partea a doua.

În 1930, *Fabre* și *Swyngedann* (C. R. s. Biol. 1930 p. 1119) publică un studiu întreprins de ei asupra rezistenței corpului uman. Pentru înțepetarea rezultatelor lor cei doi autori propun o schemă de conductor, care derivă din schema stabilită de *Philippson* și în care condensatori de capacitate ecrescândă, sunt în paralel, prin intermediul rezistențelor.

Dubuisson este astăzi cel mai reprezentativ cercetător în domeniul conductibilității biologice. Făcând o sinteză a lucrărilor de până la el și stabilind datele precise, pe care le-a furnizat studiul conductometric al permeabilității ca o funcțiune a membranei celulare, acest autor întreprinde cercetarea conductibilității ca o funcțiună a membranei celulare. În acest chip conductibilitatea devine o metodă de lucru pentru studiul permeabilității și studiul membranei celulare.

Metodele experimentale

Discuția și fundamentele metodei.

Polarizația

Prima noțiune întrebuințată pentru explicarea fenomenelor de conductibilitate a țesuturilor sau a celulei este aceea de *polarizație*.

Gildemeister a explicat reflexul psihogalvanic printr'o modificare a polarizației datorită acțiunii simpaticului asupra permeabilității celulare la diferiți ioni.

Permeabilitatea selectivă și variabilă a membranelor vii este la baza tuturor marilor funcțiuni organice: nutriție, secreție, etc. Studiul modern al permeabilității a devenit astfel metoda fundamentală pentru explorarea Fiziologiei și Fiziopatologiei celulare.

Membranele vii se individualizează deci, prin acest caracter de rapidă polarizare care trădează rolul pe care îl joacă aceste membrane în transportul și repartizarea materiilor minerale în sânul organismului.

În țesuturile organizate există suprapuse, medii heterogene, cu o permeabilitate diferită pentru ioni. Ori, vehiculul electricității în organismele vii fiind tocmai ionii mobilizați sub influența unui câmp electric, înseamnă că la trecerea curentului, se vor întâmpla acumulări inegale de ioni la nivelul de separație a două medii conductoare diferite. Rezultatul va fi apariția de forțe contra-electro-motrice constituind o polarizație interioară. Eliminarea acestui fenomen nu poate avea loc când calculăm conductibilitatea pentru curent continuu, prin legea lui *Ohm*.

Un studiu sistematic al conductibilității în curent con-

tinu, a fost făcut, de *A. Strohl*, în 1925. Rezultatele sale, importante pentru epoca în care erau obținute, au fost ulterior reluate și integrate de cercetători mai noi. Concluziile la care ajungea *Strohl* se rezumă astfel :

Permeabilitatea selectivă a membranelor, de care depinde polarizația, e condiționată de integritatea structurală a țesuturilor și dispăre (mai mult sau mai puțin) odată cu dispariția acesteia din urmă.

Pe viu, ea e influențată de sistemul nervos vegetativ.

Deci, la nivelul membranei fiziologice are loc mecanismul principal al permeabilității selective, care pe urmă, condiționează, se pare, fenomenele de polarizație celulară.

Cauzele intime ale polarizației membranelor celulare sunt explicate până acum, de teorii care s'au dezvoltat complet independent una de alta. Multiplicitatea lor, și de multe ori, rezultatele contradictorii pe care experimentările le-au furnizat aceleiași teorii, fac ca această clasă de fenomene să rămână încă deschisă interpretărilor. Nici una din teoriile propuse nu s'a impus unanim.

În general, efectele inegalei repartiții de ioni pot să determine fenomene electrostatice (ex : adsorbția unor ioni de aceeași sarcină, de către un perete sau o suprafață individualizată).

Dacă încercăm o catalogare a împrejurărilor în care e posibilă apariția unei diferențe de potențial avem următoarea clasificare :

- a) Fenomene electrocapilare.
- b) Fenomene de membrană : potențial de difuziune, potențial Donnan-Nernst.
- c) Potențial difazic.
- d) Potențial datorit dipolilor.

Fenomenele electrocapilare sunt datorite adsorbției selective a ionilor de către pereții capilarelor prin care are loc scurgerea unei soluțiuni care conține ioni. Apar astfel, f. e. m. de filtrație (cazul unui perete poros).

Fenomenele de membrană permit două categorii de ipoteze.

a) Diferența de potențial ce apare între cele două fețe ale unei membrane interpusă între soluții de același electrolit, la concentrații diferite, este datorită permeabilității selective pe care membrana o prezintă pentru unul din ioni în soluție. Valoarea sa e cu atât mai mare cu cât mobilitatea ionului care trece, e mai mare. Dacă membrana e impermeabilă unuia din cei doi ioni, celălalt singur va încerca s-o traverseze. Din cauza forței electrostatice, distanța dintre cei doi ioni nu va putea crește indefinit, și în cazul unei membrane subțiri, vom avea ca rezultat așezarea deoparte a membranei de ioni pozitivi și de cealaltă de ioni negativi. Formula lui *Nernst*:

$$E = \frac{U}{v} - \frac{v}{U+v} RT \cdot \log_e \frac{C_1}{C_2}$$

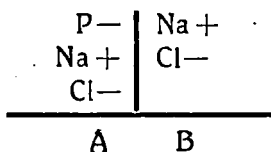
arată că valoarea diferenței de potențial E , e cu atât mai mare cu cât unul din factorii C_1 sau C_2 devine neglijabilă.

Bineînțeles că fenomenul e controlat și de alte constante ale mediului.

Dubuisson, analizând diversele ipoteze asupra diferenței de potențial celular, crede că aceea a permeabilității selective e cea mai aproape de realitate.

Osterhut constată concordanța între diferența de potențial calculată și observată între mediul intern și extern celular, la Valonia și Nitela. Mediul extern era constituit de soluțiuni de concentrație cunoscută.

b) Ipoteza *Donnan* constă în admiterea unei inegale repartiții a ionilor deoparte și de alta a membranei atunci când în una din cele două soluții există un ion coloidal nedifuzibil. După un interval de timp ionul comun e inegal repartizat în cele două compartimente separate de membrană. Fie C_{Na} și P_{Na} , cele două corpuri dizolvate, P_{Na} fiind molecula coloidală a cărui ion P e nedifuzibil:



Ecuajia de echilibru este :

$$C_{Na_A^+} \cdot C_{Cl_B^-} = C_{Na_B^+} \cdot C_{Cl_A^-}$$

și fiindcă avem PNa în compartimentul A, atunci :

$$C_{Na_A} > C_{Na_B} \text{ deci } C_{Cl_B} > C_{Cl_A}$$

și astfel apare sarcina negativă în B.

Ionii negativi se vor așeza într'o pătură aderentă de membrană în B, față în față cu ionii pozitivi din A.

Există grave divergențe între materialul experimental și previziunile acestei teorii. *Dubuisson* crede că pentru explicarea polarizației celulare această teorie are puțină importanță.

Teoria dipolilor se bazează pe asimetria repartității sarcinilor electrice în moleculele care formează o membrană activă (adsorbție). Din punct de vedere electric ele se orientează așa încât polul care »se udă“ se scufundă în timp ce al doilea rămâne liber. Consecința acestei polarizări spațiale e apariția unei polarizații electrice, fiecare față a membranei monomoleculare primind o sarcină de semn contrar.

Acest fel de a vedea nu explică de ce polarizația celulară e legată de permeabilitatea membranei fiziologice.

Teoria potențialului difazic se bazează pe apariția unei diferențe de potențial electric atunci când se constituie un lanț după schema :

soluția de electrolit în apă | *faza uleioasă cu solubilitate selectivă pentru un ion*

sau :
sol. de electrolit E₁ | *faza uleioasă* | *sol. de electrolit E₂*
(se pot construi lanțuri în care alternează faza apoasă cu o fază coloidală).

Studiul acestor sisteme arată că D. P. care apare depinde de concentrația electrolitului.

Dacă soluțiile separate de faza uleioasă sunt identice nu există D. P.

Dacă soluțiile sunt diferite apare această D. P. care depinde de concentrația și natura ionilor.

Pentru o interfază coloidală, intervine și pH la care se găsește gelatina intermediară (de ex.: natura diferită a ionilor dă o diferență de potențial chiar pentru aceleași concentrații. Această teorie nu elucidează totuși permeabilitatea selectivă a membranelor și modificările ei în timpul funcțiunii țesuturilor.

Am trecut rapid în revistă aceste ipoteze deoarece caracterul fundamental al conductorilor biologici este tocmai *polarizația*.

Materialul expus va justifica unele încercări de explicație a fenomenelor observate în determinările de conducibilitate de care ne ocupăm.

Admițând existența membranelor selectiv-permeabile și formarea de pături duble de ioni (Helmotz) polarizate, înseamnă că orice modificare a permeabilității selective va determina, ca ultim efect, o modificare de polarizație. Din cauză că, morfologic, această membrană fiziologică, e greu de definit, (ea comportând atât stratul periferic celular, cât și zonele limitante ale diverselor faze, pe care le conține protoplasma), *Dubuisson* propune ca toate interfazele celulare care cuprind o polaritate să fie numite *interfaze polarizate*.

Inseamnă deci, că proprietățile fizico-chimice ale acestor interfaze vor conta foarte mult la trecerea curentului electric.

Intr'adevăr ele au o rezistență apreciată atât chimică cât și inductivă (capacitate de polarizație).

Philippson este cel dintâi care stabilește o metodă pentru măsurarea impedanței acestor membrane fiziologice.

Pentruca să ne apropiem de obiectul cercetărilor acestui autor trebuie, după ce am trecut în revistă diversele aspecte pe care ni le oferă polarizația membranelor, să analizăm conductorii biologici și să stabilim caracterele lor fundamentale.

În toate umorile organismelor animate (sânge, limfă, lichid interstițial, etc) există în soluție electroliți, în cea mai mare parte NaCl. Concentrația, în ioni, gradul de di-

sociație a sărurilor, constituie o caracteristică funcțională constantă pentru unele, variabilă pentru altele.

Lucrurile sunt totuși departe de a fi asimilabile unui sistem simplu. Pe deoparte din cauza existenței interfazelor polarizate, pe de alta, datorită structurilor figurate în țesuturi (membrane anatomice, spații intercelulare).

Considerând influența sistemelor coloidale asupra mediului conductor electrolitic endo- și intercercular, se poate da următoare interpretare a variațiunilor de conductibilitate observate: (după *Mellamby*) există două clase de proteine,

1. aceia care formează complecși moleculari în combinație cu ioni electrolitici și care formează marea parte a coloizilor din lichidele organismelor și

2 Clasa proteinelor, care nu formează combinații moleculare.

De aici se vede că modificările de conductibilitate pot să rezulte din modificări suferite de edificul complexului molecular proteic.

Structura istologică, în general, fixează următoarele însușiri morfologice ale țesuturilor:

1. Celulele ca elemente de alcătuire a țesurilor.
2. Materia interstițială.
3. Existența (discutată) a unei membrane celulare individualizată ca structură.

Din punct de vedere funcțional, membrana este o entitate perfect precizată. Oricâteori protoplasma celulară ajunge în contact cu mediul exterior (sau mediul, interior) apar fenomenele de membrană.

Dacă existența membranei celulare, ca structură diferențiată, e discută, individualitatea ei funcțională este explicată diferit.

Kopaczewski subliniază două aspecte fundamentale ale păturii limitante: cel fizic și cel biologic.

Noi ne ocupăm de primul.

Pe lângă viscozitate, tensiune superficială etc., pătura limitată are proprietăți electrice diferite de restul celulei.

În ceea ce privește rezistența la trecerea curentului electric prin țesuturi, aceasta nu poate fi determinată ca o constantă W ., deoarece nu ar avea sens. Conductibilitatea trebuie »repartizată« diverselor elemente constitutive.

Pentru ca să exemplificăm felul cum se pune problema, reamintim experiențele lui *Höber* care a constatat că globulele roșii conduc curentul electric brusc, mult mai bine, după hemoliză. Înseamnă deci, că membrana celulară joacă rolul unui izolant sau răuconducător între mediul intern al globulei și mediul extern.

Existența, în sânul țesuturilor, a unor medii conductoare separate de medii ne sau slab conductoare explică de ce trecerea curentului alternativ și continuu prin țesuturi se face în condiții diferite pentru fiecare țesut.

Am arătat în prima parte că *Strohl* a întreprins un studiu amănunțit al conductibilității corpului uman în curent continuu. Cercetările sale au permis stabilirea următoarelor curbe:

a) curba rezistenței țesuturilor în timpul trecerii curentului continuu.

b) polarizația (forța contra-electromotrice) care apare simultan acestei treceri.

c) consecința fenomenelor de polarizație a țesuturilor asupra excitabilității și cronaxiei.

După ce primii autori (*Kohlrausch*, *Kundt*) au observat deosebirea care există între rezistența la curenți continui și alternativi prin țesuturi, s'a precizat domeniul aparte al studiului celui din urmă.

Pentru *Philippson*, care deschide linia modernă a acestor cercetări, impedanța unui țesut se poate reprezenta printr'o schemă în care R e rezistența ohmică a substanței conductoare din țesut (suc celular, substanță intercelulară) r e rezistența ohmică a membranelor (dielectrice), C capacitatea țesutului ale cărui membrane fiziologice constituie dielectricul imperfect în timp ce armăturile

conductoare sunt date de mediul endo- și intercelular. Se obține astfel schema reprezentată în figura Nr. 1.

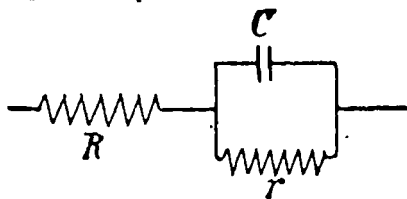


Fig. 1.

Considerațiile care duc la această schemă sunt următoarele: dacă printr'un țesut trece un curent după sensul figurat în schema noastră (figura 2.) ei pot să ia două căi: să traverseze spațiile intercelulare sau să treacă prin celule și spațiile intercelulare.

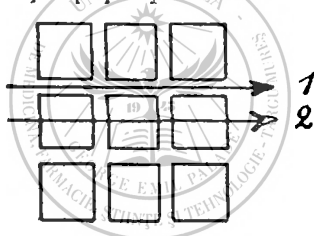
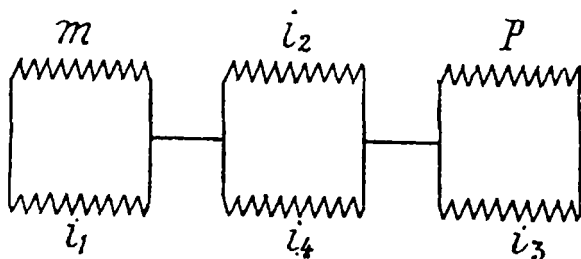


Fig. 2.

Dacă însemnăm cu l rezistența spațiilor intercelulare, în cazul întâi, cu i rezistența spațiilor intercelulare, în cazul al II-lea, cu m rezistența membranelor polarizate și cu p rezistența endocelulară, atunci rezistența totală poate fi reprezentată prin 3 rezistențe în seria i , p și m , shuntate de l , pe care o descompunem în i_1 , i_3 și i_4 .



Rezistența acestui sistem este :

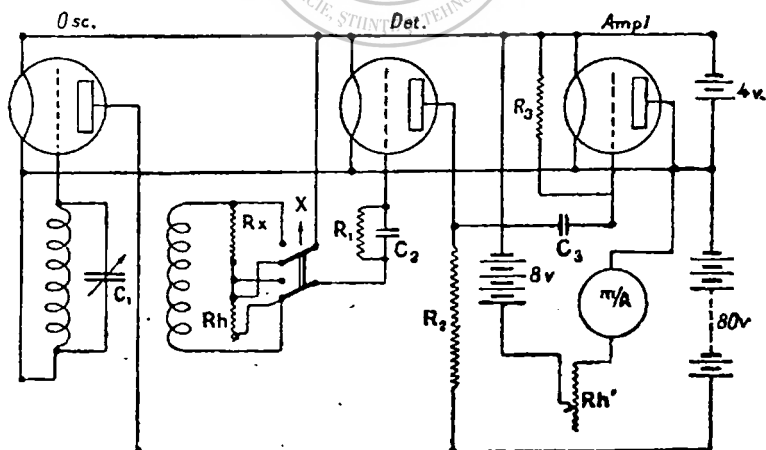
$$\frac{i_2 i_4}{i_2 + i_4} + \frac{p i_1}{p + i_3} + \frac{m i_1}{m + i_1}; \text{ fie : } \frac{i_2 i_4}{i_2 + i_4} + \frac{p i_3}{p + i_3} = R \text{ și } \frac{m i_1}{m + i_1} = r.$$

obținem cele două constante ale lui *Philippson* (Du-buisson).

* * *

Din cauză că orice conductor celular se comportă ca o impedanță într'o ramură a funcției *Wheatstone* și din cauză că descreșterea intensității curentului continuu care îl parcurge la un moment dat se face după o curbă asemănătoare cu a unei capacități de polarizație, în sfârșit, fiindcă conductibilitatea țesuturilor e mai mare în înaltă frecvență, se admite că interfețele celulare care produc aceste efecte pot fi reprezentate prin condensatorul C din schema lui *Philippson*.

Montajul experimental întrebuițat de acest autor este dat în următoarea schemă : (figura 3)



Montajul Philippson.

Fig. 3.

Generatorul de curent acționează asupra circuitului de măsură. Cuplarea se face prin inducție. Circuitul de măsură cuprinde în serie un self cuplabil cu heterodina, rezistența R_h , reglabilă și rezistență de determinat R_x .

R_h și R_x sunt identice atunci când voltmetrul amplificator plasat în paralel cu fiecare în parte dă aceeași deviație.

(Voltmetrul amplificator, (după Abraham,) se bazează pe redresarea și amplificarea curentului alternativ căruiua vrem să-i determinăm tensiunea. Pentru aceasta se realizează un montaj care cuprinde o lampă detectoare urmată de unul sau mai multe etaje de joasă frecvență. Voltmetrul propriu zis, care e un aparat pentru curent continuu se pune în circuitul de placă al ultimei lampi)

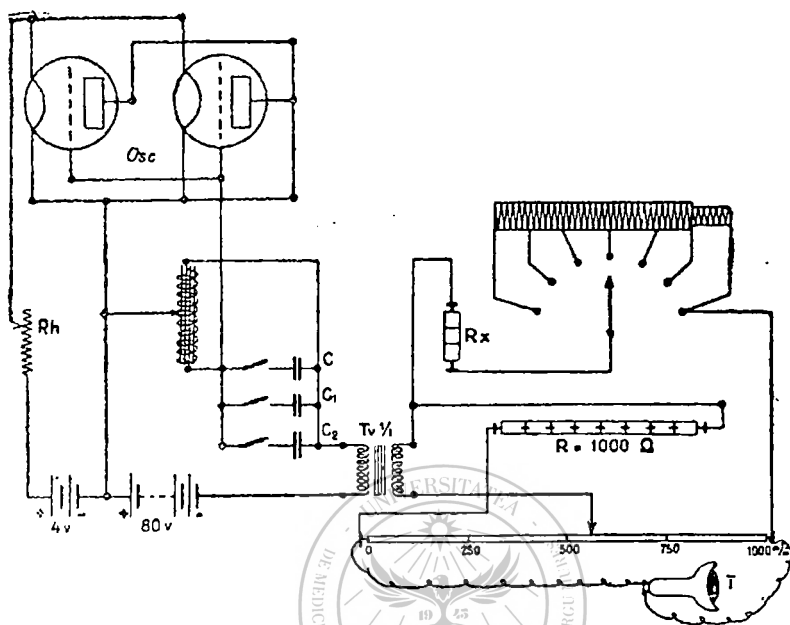
Frecvențele întrebuițate în aceste determinări au fost cuprinse între 500 — 7.000.000. Hz.

Simultan cu *Philippson*, *Waterman* utilizează pentru studiul conductibilității o metodă proprie.

Schema de principiu a montajului *Waterman* e aceea a unui generator cu lămpi care dă un curent sinusoidal de 300 perioade. Circuitul de placă al generatorului e legat printr'un transformator de joasă frecvență, de circuitul de măsură. *Waterman* nu încearcă eliminarea efectului de polarizare prin creșterea frecvenței, așa cum făcuse *Philippson*, ci compensează capacitatea de polarizare a țesuturilor cu ajutorul unei selfinducții așezată pe aceeași ramură a punții, în serie cu țesutul. Dăm mai jos schema montajului *Waterman*.

Atunci când se ajunge la un minimum în telefon, se poate determina: 1) rezistența R . a fragmentului de țesut. 2) valoarea L . a selfinducției care multiplicată cu $2 \pi n$ (n = frecvența) dă reactanța selfului, egală cu reactanța capacității țesutului și anulând o. *Waterman* consideră această mărime ca valoarea de polarizație P . a țesutului.

Făcând raportul $\frac{P}{R}$ în care R e rezistența, el obține constanta K pe care o introduce în studiul conducibilității și care îi permite eliminarea factorilor de corecție provenind din dimensiunea electrodelor și țesuturilor.



Montajul Waterman.

Fig. 4.

Discutând metoda Waterman, Philippon dă pentru K o formulă care la frecvențe joase se poate scrie :

$$K = \frac{P}{R} = \frac{r C_1}{n^\alpha (1 + \frac{R}{T})}$$

în care : R , r și C sunt valorile respective ale elementelor din schema de conductor a lui Philippon, α fiind o constantă determinată experimental.

În ceea ce privește membrana celulară, determinările pentru găsirea rezistenței acesteia au fost făcute de *Blinks* pe celule de alge. (Journ. Of. gen. physiologie, 1929—30 și 495)

Diferența de potențial între interiorul și exteriorul celei a fost studiat de *Chambers*, *Osterhut*, printr-o tehnică de microdisecție.

Dintre experimentările mai vechi, singurele cari au

fost reluate de cercetările moderne sunt acelea ale lui Höber (amintit în partea I.-a)

Rezultatele lui Höber au fost calitativ asimilabile celor cari au urmat și au perfecționat metoda curenților de înaltă frecvență.

Cercetările cele mai noi în conductibilitatea biologică sunt reprezentate de lucrările lui Dubuisson. Până la acest autor, studiul rezistenței a fost conceput ca o determinare de constante ale unui mediu complex a cărui analiză a fost întreprinsă de diverșii experimențatori. Dubuisson e primul care consideră studiul impedanței țesuturilor ca o funcțiune a acestora, dinamic.

Din cauza că acest aspect nu ar avea o mare importanță considerat izolat, studiul impedanței țesuturilor a devenit una dintre metodele indirecte de investigație a permeabilității. (Aceasta considerată în timp, bineînțeles) În acest fel, curbele fenomenelor observate prin determinarea impedanței în timpuri foarte scurte, sunt în fond, profilul modificărilor de permeabilitate în aceste intervale.

Pentruca să subliniem un aspect interesant al chestiunii remarcăm acea dualitate de studiu dintre conductibilitate și permeabilitate pe care am văzut-o ca o metodă fixată de primii autori, și care rămâne sub acest aspect și pe mai departe, cercetările de conductibilitate constituind mereu o importantă metodă pentru problema permeabilității.

Vom desprinde din lucrările acestui ultim autor citat, elementele care reprezintă o importanță pentru monografia noastră :

Subiectul cercetărilor lui Dubuisson este analiza permeabilității mușchiului striat în cursul contracțiunii acestuia, excitându-l direct sau indirect. Aceste modificări au fost studiate cu ajutorul unui dispozitiv care permite înregistrarea caracteristicii impedanței țesutului în timpul contracției. Deoarece curbele obținute sunt imaginea variațiilor

care intervin în trecerea ionilor prin interfaza polarizată a țesuturilor, autorul le-a numit *ionograme*.

Aceste ionograme sunt constituite din două variațiuni: o undă *a* și o undă *b*.

Tehnica de înregistrare a acestui autor a fost instituită cu intenția de a studia conductibilitatea electrică numai în joasă frecvență deoarece, în înaltă frecvență, modificările de permeabilitate sunt neînsemnate.

Montajul de măsură (punte *Koltrausch*) era alimentat de un oscilator care dădea un curent sinusoidal cu o frecvență de 625 Hz. Intensitatea curentului oscilant e limitată de pragul de excitabilitate a mușchiului așezat în una din ramurile punții.

În determinările făcute de noi în laboratorul de Fizică medicală, am utilizat un oscilator a cărui construcție diferă puțin de cel întrebuintat de Dubuisson.

Amplificarea curenților recoltați în punte e determinată de caracteristica sistemului de înregistrare. *Dubuisson*, lucrând cu un oscilator catodic, amplifică *tensiunea* curentului din punte. Citirea curbelor înregistrate conduce la interpretarea variațiunilor de impedanță. De fapt, orice variațiune de impedanță se traduce printr'o variație de amplitudine a curentului înregistrat care e astfel modulată de variațiile amintite. Schema acestui montaj este dată în fig. 5.

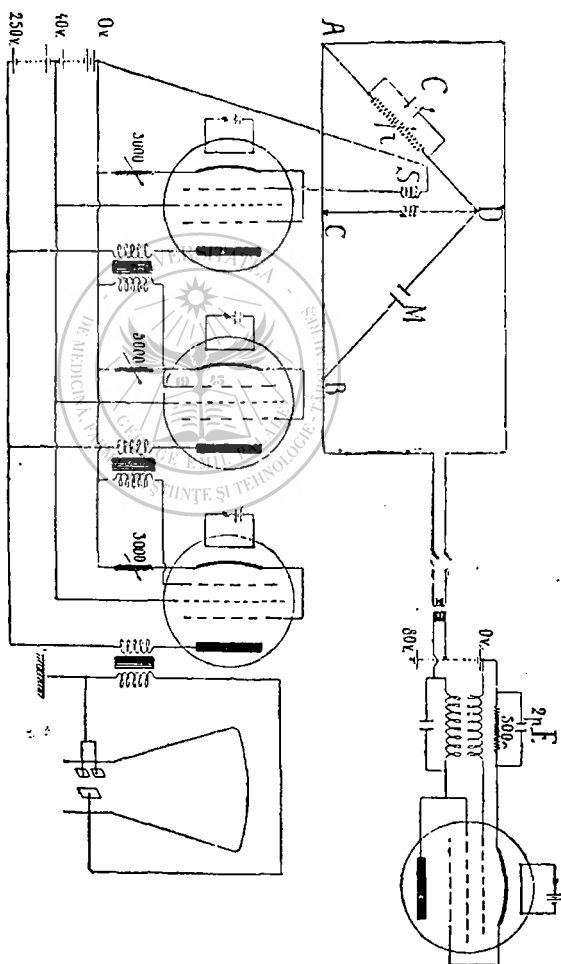
Mușchiului e așezat în *M* și impedanța sa, în stare de repaos, e echilibrată prin manevrarea rezistenței *r* și a condensatorului *C*. Se recunoaște schema *conductorului echivalent* necesar pentru echilibrarea punții.

Trebuie să cităm și experiențele lui *Rapport și Ray* care au demonstrat, pe inima de broască țestoasă, că în timpul sistolei și cu puțin înainte are loc creșterea conductibilității; în timpul diastolei se produce contrarul.

Bronk și Gesell au arătat că există o creștere a conductibilității glandei salivare, în timpul secrețiunii.

Mai nou, *Bacq și Monier* (C. R. de B. 1934, 117.) cu o metodă asemănătoare, studiază relația între polariza-

ție și impedanță, în timpul contracției mușchiului neted. Desfășurarea pe care o are fenomenul astfel studiat e foarte interesantă și deschide noi perspective pentru explicația mecanismului contracției mușchiului neted.



Schema montajului Dubuisson.
Fig. 5.

Încercări personale

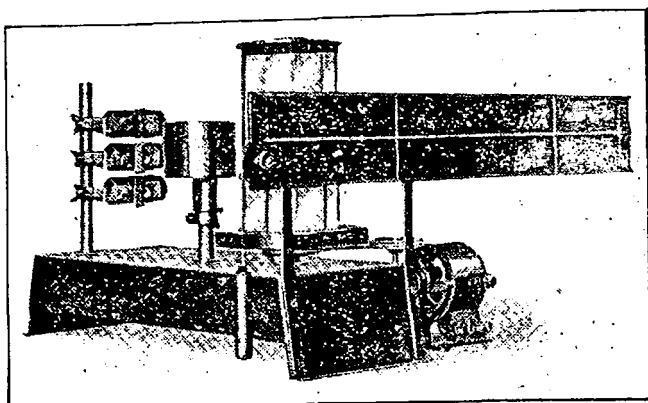
În determinările pe care le-am încercat în laboratorul de Fizică-Medicală, principiul de metodă a fost inspirat de lucrările lui Dubuisson. În decursul experimentărilor au survenit o serie de modificări sugerate de experiențe, sau, necesare pentru a adapta aparatura noastră scopului urmărit.

Pentru înregistrarea curenților de joasă frecvență, aparatul de care dispune laboratorul nostru este un oscilograf electromagnetic Siemens. Sensibilitatea acestui oscilograf este destul de redusă. (1 mm deplasare a spotului luminos pentru 1,25 mamp.) Această caracteristică este datorită sistemului pe care se bazează galvanometrul înregistrator. El este constituit dintr'un magnet permanent, în câmpul căruia există un cadru mobil care susține oglinda oscilatoare. Rezistența acestui cadru este foarte mică de câțiva ohmi). Pentru a putea să lucreze cu amortizarea oscilațiilor proprii, întreg sistemul este scufundat în ulei.

Analiza curbelor înregistrate se face cu ajutorul unei oglinzi turnante pe care o învârtește un motor sincron.

Sursa de curent sinusoidal a fost construită cu destulă dificultate deoarece se pare că schemele teoretice stabilite pentru montarea unei lămpi triode ca oscilatoare de joasă frecvență e destul de dificil de realizat.

Experiențele noastre ne-au fixat la un model (în care cuplarea dintre circuitul de grilă și circ. de placă se face printr'un transformator de joasă frecvență cu raportul 1:4) și care lucrează pe o bandă de frecvență în jurul lui 600. În cursul determinărilor am întrebuițat frecvența de 626 Hz pe care



Oscilografal «Siemens»
tip electromagnetic.

Fig. 6.

am controlat-o prin metoda acustică. (626 Hz frecvența lui Mi₄ bemol)

Acest motaj ne-a dat un curent sinusoidal foarte pur spre deosebire de altele în care armonicile parazitare nu puteau fi eliminate.

Deoarece sensibilitatea punții depinde de intensitatea curentului de alimentare, am interpus între oscilator și montajul de măsură un etaj de amplificare care permite creșterea intensității până aproape de pragul de excitabilitate al mușchiului de broască, pe care lucram. (nedepășindu-l totuși)

Am preferat montajul Wheastone deoarece întrebându-l puteam realiza, cu o mai mare aproximație, condiția teoretică de sensibilitate maximă care este obținută atunci când rezistențele celor 4 brațe și aceia a punții sunt sensibil egale. Puntea cu fir nu permite aceasta, decât pentru rezistențe mici.

Cuplarea între oscilator și punte am făcut-o prin intermediul unui transformator 1:1 pentru a transforma curentul ondulant continuu, pe care îl furnizează oscilatorul, într'un curent sinusoidal.

Pentru echilibrarea punții am avut nevoie de un conductor echivalent mușchiului, pe care l-am realizat după schema lui Philippson. Rezistențele R și r fiind constituite de cutii etalonate dela 0—2000 ohmi și condensatorul C având o capacitate variabilă dela 0 cmc.—1 MF. Principiul de înregistrare este acela descris la montajul Dubuisson.

Orice variație a conductibilității uneia din ramuri va determina o dezechilibrare a punții în care valoarea curentului va crește după curba de sensibilitate.

Conductorul biologic pe care am făcut experiențele a fost gastrocnemianul de broască Pentru a păstra mușchiul în condițiuni asimilabile stării fiziologice normale, circulația a fost atent păstrată, la prepararea acestuia.

Pentru introducerea mușchiului în ramura de măsură a punții e nevoie de un sistem de electrozi impolarizabil care să păstreze un contact invariabil cu el.

O serie de încercări ne-a făcut să alegem electrozi de platină, părăsind electrozii de argint clorurat care, deși teoretic preferabili, sunt foarte fragili.

Pentru menținerea mușchiului într'un contact constant am construit niște electrozi speciali la care zona conductoare acoperită de negru de platină este înconjurată de o ramă de ebonit care împiedică modificarea presiunii dintre substanța musculară și electrozi, în timpul contracției.

În acest mod, atunci când provocăm contracția musculară cu un curent de deschidere (excitant indirect prin intermediul sciaticului), variațiile de conductibilitate ale țesutului interpus între cei doi electrozi sunt înregistrate fără perturbații parazitare.

Curentul sinusoidal nu își pierde caracterul atunci când trece prin acest montaj. Înregistrarea curentului care apare în puntea dezechilibrată avea o amplificare prealabilă, care datorită oscilografului nostru puțin sensibil, a trebuit dusă până la aproximativ un milion de ori. (Curenții recoltați în punte fiind de ordinul 0,000001 amp.) Amplificatorul a fost realizat cu 3 pentode Philips B 443, cuplate electromagnetic prin transformatori.

Rezultate

Experiențele făcute pe o serie de mușchi de broască, ne-au permis observarea optică a variațiunilor de conductibilitate care intervine în timpul contracției musculare.

Stimulul supraliminar determină o scădere a rezistenței care precede contracțiunea și care o depășește. Analiza nu a putut fi așa de fină ca în experiențele lui *Dubuisson* deoarece aparatura noastră nu avea o sensibilitate atât de mare ca cea întrebuintată de autorul citat. Cu toate precauțiile noastre, care credem că au fost mai ample decât ale altor experimențatori, rezultatele au atins o finețe care poate fi întrecută cu un utilaj mai perfect.

Experiențele de conductibilitate musculară nu fac decât să reia pe o altă cale discuțiile asupra permeabilității mușchiului în legătură cu fenomenul intim ale contracției. Concluziile generale la care s'a ajuns arată că această creștere a permeabilității pătorei limitante celulare face parte integrantă din procesul de excitație. Rezultatele metodei electrice converg spre cele ale explorării chimice.

Cercetările lui *Emden* și *Benetato* au precizat legătura dintre structura coloidală a mușchiului și funcțiunea acestuia.

Modificările gradului de dispersiune a sistemelor coloidale apare ca un suport indispensabil al fenomenelor chimico-dinamice.

Pe de altă parte constatările lui *Schemnisky* referitoare la gradul de excitabilitate a mușchiului în legătură cu fenomenele de polarizație și modificarea paralelei a acestora prin inversarea direcției curentului excitant, au lămurit mecanismul prin care starea sistemelor coloidale condiționează activitatea mușchiului.

Interpretări

Interpretarea rezultatelor experimentale precum și ipotezele cercetătorilor în domeniul conductibilităților biologice, permite stabilirea câtorva principii conducătoare pe care vrem să le degajăm.

S'a știut dela început că felul cum se comportă un conductor biologic (țesut, organ sau organism) diferă, atât la curent continuu cât și la curent alternativ, de caracterul unei rezistențe ohmice.

Intr'o punte *Kohlrausch*, de ex: punctul de O în telefon nu poate fi obținut decât atunci când curenții din ramurile punții sunt în fază. Ori, o bobină de self e necesară în serie cu conductorul biologic pentru a compensa decalajul pe care acesta din urmă îl produce asupra curentului alternativ care îl parcurge.

Strohl amintește că după ce aceste lucruri au fost precizate, rămânea să se vadă dacă acești conductori prezintă o capacitate sau o polarizare.

După *Wien*, dacă e vorba de o capacitate, divizând rezistența aparentă, obținută, prin coeficientul de self s'ar obține rezistența adevărată iar în cazul *polarizării* factorul prin care trebuie să divizăm rezistența aparentă ar fi dat de produsul coeficientului selfului compensator prin frecvență.

Gildemeister a ajuns să verifice experimental a doua posibilitate; cu alte cuvinte, după el, țesuturile ar avea o capacitate neglijabilă în schimb, ar fi foarte polarizate sau mai corect, *polarizabile*.

Strohl, critică explicația lui *Gildemeister*. El distinge

două posibilități în producerea unei forțe contra electromotrice.

a) Prin fenomene de polarizare sau electromagnetice.

b) Prin descărcarea unui condensator așezat în paralel cu conductorul considerat.

Ținând seama de rezultatele obținute cu metoda curentului continuu (depolarizarea țesutului după un fel de curbă de *descărcare continuă* a unui condensator), cât și de cele date de metoda cu înaltă frecvență (variația conductibilității cu frecvența), *Philippson* încearcă să facă o sinteză între caracterele de conductor polarizat și acela de capacitate, și stabilește schema sa pentru un conductor echivalent. Aceasta e astăzi, oarecum general adoptată.

Analizând rezultatele sale Ph. concludă că cele două rezistențe R și r , sunt aproape constante, în vreme ce capacitatea C descrește cu creșterea frecvenței. Scăderea capacității ar putea să fie datorită *scăderii rezistenței care o shuntează*. În acest caz fenomenele de membrană ar fi cele care joacă rolul preponderant în aspectul conductibilității țesuturilor.

Rezultatele lui *Philippson* sunt greu de redus la un termen de comparație pur și simplu fiindcă frecvența la care a lucrat formează un domeniu special pentru orice conductor tip pe care am vrea să-l luăm ca sistem de referință.

Conductibilitatea electroliților, de exemplu, prezintă de asemenea caractere speciale pentru acest ordin de frecvențe.

Concluziile subliniate de *Philippson* sunt următoarele:

a) curba de diminuare a rezistenței cu frecvența are un profil special pentru fiecare țesut studiat. Aceste curbe fiind asimptotic spre o valoare limită pe care autorul o numește *rezistența proprie* a substanței celulare. Credem că prin aceasta el înțelege rezistența substanței celulare nedeterminată de o structură.

b) determinări făcute pe țesuturi din ce în ce mai îndepărtate de recoltarea lor arată o creștere a conducti-

bilității. Aceste fenomene pledează pentru rolul pe care îl joacă membrana celulară, prin permeabilitatea ei, în fenomenele de conducere electrică.

Din concluziile la care a ajuns *Dubuisson* extragem câteva observații importante.

În timpul contracției rezistența spațiilor ionizate ale mușchiului nu par să varieze (R). Din contra rezistența interfazelor polarizate (r) variază. Deci, cele două unde a și b observate în contracție, provin din modificările ale acestor interfaze.

Printre altele, experiențele sale par să demonstreze că punctul unde se naște excitația țesutului muscular se caracterizează printr-o bruscă modificare (creștere) a permeabilității. Acesta este încă un fenomen care demonstrează legătura dintre funcția specifică și permeabilitate în proceselor ce se petrec la nivelul celulelor vii.

Acestea sunt în linii mari, aspectele pe care problema conductibilității le prezintă în legătură cu diversele probleme de fiziologie celulară.

Astăzi toate metodele sale contează printre acelea întrebuințate în studiul indirect al permeabilității.



CONCLUZII

1. Metoda conductibilității în curent alternativ, este general valabilă pentru studiul fenomenelor de polarizație și permeabilitate.

2. Rezultatele obținute de noi concordă cu cele publicate de *Dubuisson*, relevând creșterea conductibilității în timpul contracției musculare, provocate de un curent supra-liminar.

3. Pentru activitatea celulară, ele subliniază rolul proceselor de suprafață și a fenomenelor de polarizație care sunt stâns legate de gradul de dispersiune al sistemelor coloide din protoplasma celulară.

Văzut și bun de imprimat:

Președintele tezei:

ss. Prof. Dr. G. Benetato

Decanul Facultății:

ss. Prof. Dr. D. Michail



BIBLIOGRAFIE

1. *Auger D.* Rythmicité des courants d' action cellulaires (*Hermann*)
2. *Bedeau F.* Télégraphie et Téléphonie (*Vuibert*)
3. *Benetato Gr. și Opreanu R.* (Bull. de la S. de Ch. Biolog. XIX. 1937.)
4. *Bronk și Gesell.* (Amer. J. of Physiolog. 76, 179) (după *Gellhorn*)
5. *Bacq și Monier.* (C. R. de B 1934, t 47.)
6. *Blinks.* (J. of. gen. physiol. 1929—30. XII., 302 și 495.)
7. *Chambers R.* (J. of. gen. physiolog. 1922. V, 189,— 1926, VIII, 369) după *Dubuisson.*
8. *Dognon A.* Précis de Physico-chimie biologique (*Masson*) 1929
9. *Dubuisson M.* Polarisation et dépolarisation cellulaire (*Herman*) 1934.
10. *Dubuisson M.* Les Ionogrammes de la contraction musculaire (*Hermann*) 1936.
11. *Dubuisson M.* Recherches sur l'ionogramme et l'électrotonus. (Arch. internation. de Physiolog.)
12. *Embden G. u. Ferguson L.* Pflügers Arch. 1930, 223.
13. *Fabre și Swynghedann.* (C. R. de B, 1930, 1019.)
14. *Gellhorn E. și Regnier J.* La perméabilité (*Masson*) 1936.
15. *Gildemeister M.* (Pflügers Archiv, 1912, 389).
16. *Gley E.* Traité de Physiologie.
17. *Kohlrausch F.* Praktische Physik (Teubner, Berlin)

18. *Kopaczewski W.* Traité de Biocolloidologie (Gauthier—Villars) apărut până la tomul VI.

19. *Philippon M.* C. R. de B, 1920, 83, 1399 și C. R. de B, 1924, 90, 393.

20. *G. Roger.* (publicat de) Traité de Physiologie normale et pathologique).

21. *Rapport și Ray.* Amer. j. Physiol 76, 224.

22. *Strohl A.* Précis de Physique médicale (Masson).

23. *Strohl A.* Conductibilité électrique du corps humain (Masson)

24. *Strohl A.* (publicate de) Leçons de Phisico-chimie

25. *Schade H.* Die phisikalische Chemie in der inneren Medizin (Steinkopff, 1923).

26. *Vlès Fr.* Précis de Chimie-Physique (Vigot).

27. *Weiss G.* Précis de Physique biologique.

28. *Waterman N.* Biochem. Zeitschrift, 1922, 133, 500.



