

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I“ DIN CLUJ.
FACULTATEA DE MEDICINĂ.

INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE
Director: Profesor Dr. GRIGORE BENETATO

No. 1622

BIO-DIAGNOSTICUL SARCINEI



PENTRU

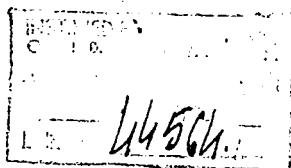
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 27 Iunie 1940.

DE

EMIL I. BOLOGA

PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE FIZIOLOGIE.



24 MAY 2005

CLUJ, 1940.

„PALLAS“ INSTITUT DE ARTE GRAFICE COOP. INDUSTRIALE
STR. A. VLĂHUȚA No. 3.

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Profesori:

Anatomie umană	Di. Prof. Dr.	<i>Papilian V.</i>
Chimie generală medicală	” ” ”	<i>Secăreanu Șt.</i>
Chimia biologică	” ” ”	<i>Manta I.</i>
Istologie și embriologie	” ” ”	<i>Drăgoiu I.</i>
Fiziologie și fizica medicală	” ” ”	<i>Benetato Gr.</i>
Anatomie patologică	” ” ”	<i>Vasiliu T.</i>
Bacteriologie	” ” ”	<i>Baroni V.</i>
Patologie generală și experimentală	” ” ”	<i>Botez A. M.</i>
Igienă și medicină preventivă	” ” ”	<i>Moldovan I.</i>
Medicina legală.	” ” ”	<i>Kernbach M.</i>
Radiologie	” ” ”	<i>Negru D.</i>
Istoria medicinei	” ” ”	<i>Bologa V.</i>
Farmacologie (supl.)	” ” ”	<i>Baroni V.</i>
Clinica medicală I.	” ” ”	<i>Hațieganu I.</i>
Clinica medicală II. (semiologie)	” ” ”	<i>Goia I.</i>
Clinica chirurgicală (semiologie)	” ” ”	<i>Pop Al.</i>
Clinica chirurgicală și boalele căilor urinare.	” ” ”	<i>Țeposu E.</i>
Clinica obstetricală și ginecologică	” ” ”	<i>Grigoriu Cr.</i>
Clinica dermatologică și sifilografică	” ” ”	<i>Tătaru C.</i>
Clinica infantilă și puericultură	” ” ”	<i>Popoviciu Gh.</i>
Clinica neurologică	” ” ”	<i>Minea I.</i>
Clinica psihiatrică	” ” ”	<i>Urechia C.</i>
Clinica oftalmologică	” ” ”	<i>Michail D.</i>
Clinica balneologică și dietetică	” ” ”	<i>Sturza M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	” ” ”	<i>Buzoianu Gh.</i>
Clinica stomatologică.	” ” ”	<i>Aleman I.</i>
Igiena și medicina preventivă	Agregat Dr.	<i>Zolog M.</i>
Clinica boalelor contagioase	Conf. ”	<i>Gavrila I.</i>

JURIUL DE PROMOȚIE

Președinte: D-nul Prof. Dr. *Gr. Benetato*

Membrii: { ” ” ” *Minea I.*
 ” ” ” *Țeposu E.*
 ” ” ” *Grigoriu Cr.*
 ” ” ” *Bologa V.*

Supleant: *Di. Conf. Dr. Stanca C.*

INTRODUCERÉ.

Medicina în evoluția ei, a manifestat o vădită tendință pentru înmulțirea metodelor de investigație și diagnostic.

Nu este mult de atunci, când singurele metode de investigație ale medicului se rezumau la inspecție, semne subiective, obiective, palpăre și mai târziu odată cu Laenec, auscultația și percuția. De atunci și până astăzi metodele auxiliare de diagnostic s'au înmulțit din ce în ce ajungându-și apogeul în roentgendiagnostic și în diagnosticul de laborator (chimic, bacteriologic și biologic).

Evoluția atât de rapidă și pronunțată a fiecărei ramuri de specialitate medicală, au pus pe medicul, care dorea o pregătire serioasă și completă în situația de a nu se putea dedica decât unei singure specialități. Astfel, delă medicul universal de altădată, astăzi întâlnim specialistul. Laboratorul, care a produs poate cel mai mult pe teren de multiplicare al mijloacelor de diagnostic, a necesitat și el specialistul. Idealul specialistului în analize de laborator este ajuns atunci, când acesta înafară de executarea științifică a probei respective, știe să-i dea interpretarea cea mai corectă. Numai atunci laboratorul devine o anexă, de un real folos medicului diagnostician. O examinarea de laborator, confirmă sau infirmă un diagnostic presupus prin metodele de diagnostic mai puțin sigure, de care uzează medicul practician.

O colaborare, între specialist și laborator, care a ajuns astăzi la o adevărată unitate, a fost creată de avântul nou pe care l-a luat endocrinologia. Această disciplină atât de tânără, prin interesul misterios sub care se ascundea, a trezit curiozitatea a sute și mii de cercetători,

Astfel se explică progresul atât de rapid al endocrinologiei, raportat la timp.

Endocrinologia este astăzi cu siguranță nu numai o specialitate, ci poate știința aceea, sub ale cărei semne de întrebare se vor rezolva cele mai mari probleme din patologie. Progresul din ultimii ani al endocrinologiei, a cerryt acelora care voiau s'o cunoască și s'o aprofundeze, specializarea. Orice instituție medicală modernă de proporții mai mari ar trebui să-și aibă endocrinologul său și laboratorul de titrări hormonale.

Endocrinologia posedă astăzi metode de titrare pentru fiecare hormon. Titrarea hormonilor ovarieni a luat un avânt mai mare, datorită multiplicității afecțiunilor femeii în care ea se cere a fi aplicată. Titrarea hormonilor sexuali feminini (foliculină mai ales) se execută înafară de insuficiența ovarului sau alte suferințe secundare unei alterări ale acestei glande, în diagnosticul sarcinei.

La baza acestor reacții stă faptul, că hormonul gonadotrop poate fi pus în evidență în diferitele umori ale organismului și în urină; că din punct de vedere cantitativ el suferă variațiuni după cum femeia este gravidă sau nu și al treilea principiu, că injectat la un animal care îndeplinește anumite condițiuni, acest material recoltat dela femeii suspecte, produce modificări la nivelul aparatului genital al animalului, care ne permit stabilirea unui diagnostic.

În cuprinsul acestei modeste lucrări, voi încerca să fac o punere la punct a problemei diagnosticului biologic al sarcinei, trecând în revistă diferitele metode și dând tehnica și condițiile de lucru ale celor mai uzitate.

Augmentarea cantității de hormoni în sânge în timpul sarcinei și eliminarea lor deasemenea mult sporită, aceste două fenomene au permis de a putea stabili printr'un nou procedeu, diagnosticul de sarcină. Din punct de vedere practic doi hormoni au o importanță mai mare: foliculina și hormonii gonadotropi. Dozarea foliculinei în timpul sarcinei, duce la obținerea unor rezultate cât se poate de prețioase și interesante. Astfel, în cazul unui făt mort, cantitatea de foliculină scade în mod rapid, în timp ce eliminarea principiiului gonadotrop persistă încă

un timp anumit. Acest diagnostic nu poate fi stabilit decât începând cu a opta săptămână a sarcinei.

Creșterea cantității de foliculină semnifică deasemenea, apropierea declanșării travaliului. Mult mai precoce și mai sigură este însă, dozarea hormonilor gonodotropi. Deja din primele zile, care urmează primei menstruații în lipsă, hormonul este excretat prin urină într'o cantitate suficientă pentru a putea obține un rezultat pozitiv cu 3 cc. de urină. Reacțiunea este pozitivă în tot timpul sarcinei și nu devine negativă decât după trei zile dela naștere.

Testul și metodele pentru determinarea acestor probe biologice de diagnostic, le voi expune în decursul acestei teze.



FIZIOLOGIA ENDOCRINĂ A SARCINEI.

Femeia normală (negravidă) este o ființă în stare de echilibru biologic bine determinat. Echilibru între fenomenele de asimilație și desasimilație, echilibru în ceea ce privește reacțiile funcționale complexe ale diferitor glande endocrine de care depinde jocul normal al fenomenelor vitale și în special a celor sexuale, cu ciclul lor caracteristic regulat. Bruscu, în acest organism echilibrat apare un element nou, oul, un ou implantat în mucoasa uterină. Celulele acestei mucoase iau un aspect nou, transformându-se în celule deciduale. Acest unic fapt e suficient pentru a rupe tot echilibrul biologic al femeii. Un echilibru nou, special, se va stabili, echilibru care va dura tot timpul sarcinei. Ciclurile sexuale încetează. Corpul galben a cărui viață în mod normal este tranzitorie, devine persistent. O serie de glande îndepărtate suferă modificări (hipofiza, tiroida, suprarenala). Compoziția sângelui se modifică și ea prin augmentarea cantității de colesterină. Viteza de sedimentare globulară crește. Metabolismul suferă mari transformări. Toate acestea sunt necesare pentru a asigura creșterea fătului.

În rezumat, două mari cauze de modificare biologică se afirmă în timpul sarcinei :

a) Fenomenul de apărare, rezultat din acțiunea agresivă a fătului (adevărat parazit pentru organism).

b) Modificări biologice în raport cu creșterea fătului.

În ansamblul metodelor de diagnostic, două curente de idei au dominat. Cercetările vechi foarte variate și numeroase, dominate de studiile lui Abderhalden, cercetări care nu au dus la rezultate concrete și cercetările moderne, care s'au născut din aprofundarea studiului fi-

ziologiei sexuale feminine și care au dat naștere la excelente și noi metode de biodiagnostic.

I. Foliculina.

Faptul endocrin care domină fiziologia sarcinei este inundarea organismului gravid cu foliculină. Cantitatea acestui hormon, care circulă în sânge sau se elimină prin urină este considerabil mărită față de aceea a femeii negravide. În ansamblul său, sarcina pare a fi condiționată din punct de vedere endocrin de o secreție progresiv crescândă a foliculinei, creștere continuă, care încetează brusc odată cu expulsia oului.

Pe când femeia negravidă elimină zilnic 45—300 unități șoarece de foliculină pe 1 litru urină, eliminarea în timpul sarcinei se ridică până la 15.000 U. S.

De unde provine această cantitate atât de mare de foliculină ?

E posibil că ovarul contribuie la formarea acestui hormon și în acest caz trebuie să admitem, că foliculina e formată în această cantitate de corpul galben sau de țesutul interșițial. Corpul galben tânăr al femeii gravide conține foliculină, însă după a doua lună a sarcinei, acest hormon nu mai poate fi pus în evidență la acest nivel. Evident, prezența foliculinei într'un organ nu semnifică că ea s'a format la acest nivel. Catchpole și Cole găsesc la iapa pravidă aproximativ 500 U. S. pe Kg. de ficat, 1000—5000 U. S. pe Kg. rinichi, 300 U. S. pentru ovar, 1000 U. S. pentru placentă,

Mult mai semnificativ este faptul că putem ovarectomiza animalul în timpul sarcinei, fără ca debitul de foliculină să scadă în urină sau sânge (Essen-Moeller). Acest fapt nu vrea să infirme rolul ovarului în producția de foliculină, ci dovedește că origina foliculinei nu este exclusiv ovariană.

Care este rolul foliculinei în timpul sarcinei ?

Cantitatea mare în care se găsește foliculina în tim-

pul sarcinei ne atrage atenția asupra unui rol deosebit al acestui hormon în această stare de graviditate.

1. Acțiune asupra mamei.

Această acțiune se manifestă asupra dezvoltării uterului și asupra dezvoltării glandei mamare. Foliculina influențează funcțiunea hipofizei și stă la originea modificărilor pigmentare atât de caracteristice sarcinei (Thomas). Foliculina joacă un rol în fenomenul de inhibiție al ovulației, fie printr'o acțiune directă asupra ovarului fie printr'o acțiune asupra hipofizei. La șoarece și șobolan, mucoasa vaginală în timpul sarcinei nu prezintă cheratinizare, administrând însă foliculină în injecții, putem provoca această reacțiune (Allen, Francis și Craig). Cantitatea de foliculină pe care trebuie s'o întrebuițăm pentru a obține acest rezultat, crește direct proporțional cu vârsta sarcinei. Foliculina în doze forte (500 gama la zi) administrată spre sfârșitul sarcinei, favorizează dezvoltarea cor-pilor galbeni și mărește astfel durata sarcinei.

2. Acțiune asupra ligamentelor centurei pelviene.

Foliculina acționează în timpul sarcinei și asupra ligamentelor centurei pelviene. Modificările pe care le produce nu au putut fi demonstrate decât pe cobai (*Cavia domestica*) de către Hisaw, care a observat că relaxarea ligamentelor ar fi produsă de un hormon luteinic diferit de progesterină pe care îl numește: *relaxină*.

3. Declanșarea travaliului.

Un alt rol important al foliculinei în timpul sarcinei este cel exercitat în declanșarea travaliului. Am văzut că, cantitatea de foliculină în organismul femeii gravide crește progresiv până în momentul nașterii (expulsiei). Pe de altă parte se știe, că foliculina mărește sensibilitatea mușchii-ului uterin față de principiul oxitocic al lobului posterior hipofizar. Aceste două fenomene dovedesc, că foliculina intervine în declanșarea travaliului (Reynolds). Siner-gismul dintre principiul oxitocic și foliculină în timpul sarcinei poate fi pusă în evidență și în vivo și în vitro (Par-

kes). Modul de acțiune al foliculinei în declanșarea travaliului poate fi direct sau indirect. Foliculina exercită in vitro o acțiune oxitocică, care a fost pusă în evidență la femeie, de către Robinson. Acțiunea indirectă, consistă în identitatea sinergică cu principiul oxitocic sau într'o influență exercitată asupra secreției hipofizare.

Realitatea unei acțiuni sinergice nu este îndoelnică dacă luăm în considerare următoarele :

a) Sângele femeii în timpul travaliului nu conține substanța oxitocică (Donuet).

b) Prezența lobului posterior al hipofizei nu este necesară pentru ca nașterea să se producă (Allan-Wiles).

c) Avortul foliculinic este dificil de realizat la femeie, atâta timp cât placenta e vie sau fătul se dezvoltă. Foliculina este operantă numai în primele 2—3 zile și atunci în doze foarte mari, care după Robinson ajung până la doza de 4.000.000 U. S. Din contră dacă fătul este mort, foliculina exercită o acțiune favorabilă. Este deci vorba despre o adevărată acțiune hipofizară. Asupra naturii acestei acțiuni, două ipoteze pot fi formulate: 1. Creșterea cantității de foliculină inhibează producerea hormonului luteinizant (Reynolds), provoacă secreția principiului oxitocic (Robinson) însă nu aceia a vasopresinei. — 2. În urma injecției intravenoase a foliculinei impure, Whitehead constată la câine prezența unui principiu oxitocic în lichidul cefalo-rachidian. Acest fenomen nu îl observa atunci când injecta foliculina pură. Prima foliculină conținea deci o substanță oxitocică, Brouha și Simonnet au constatat de altfel, că în lichidul folicular există un principiu oxitocic diferit de foliculină.

4. Acțiune asupra fătului.

O altă acțiune a foliculinei este aceia asupra fătului. Această acțiune se manifestă prin influențarea dezvoltării fătului (cunoscându-se acțiunea foliculinei asupra dezvoltării prematurilor) și prin determinarea sexului. Hiperfeminizarea mamei produsă de foliculină înainte de expulsiie, modifică proporția sexelor în descendență. Fellner experimentând pe iepuri, cobai și șoareci observă o creș-

tere a procentului femelelor. O altă serie de experiențe dovedesc din contră, o augmentare a numărului masculilor. Reiprich implantând ovarul la iepure, obține 139 masculi pentru 100 femele. Cercetări similare au fost efectuate și de Koch și Gostimirovic. Sunt interesante de amintit lucrările lui Dantchakoff, care a demonstrat pe păseri, că prin administrare de foliculină se poate influența dezvoltarea organelor genitale ale embrionului și că, cu cât tratamentul e mai precoce și mai intens, cu atât procentul de femele este mai mare.

II. Luteina.

Cu toate că altă dată Beigl, Schauta și alți autori vorbeau despre o identitate a corpului galben de sarcină cu cel de menstruație, astăzi se admite că între aceste două formațiuni există unele caractere diferențiale. Din punct de vedere macroscopic, corpii galbeni de gestație sunt mai voluminoși cu mult decât cei menstruali. Culoarea lor este mai vie. Din punct de vedere histologic deasemenea sunt diferențe. Mai importante sunt însă diferențele în ceea ce privește caracterele microchimice: 1. Apariția sărurilor de calciu în corpul galben de gestație nu este nici precoce, nici constantă. 2. Moulouguet a arătat prezența incluziunilor grăsoase în cantități considerabile, încă dela începutul sarcinei. Autorul face diagnosticul de sarcină după aspectul acestor substanțe grase, care în corpul galben menstrual au aspectul de picături. După alți autori grăsimile acestea diminuează progresiv cu sarcina și reapar din nou în abundență în cazul când fătul moare sau este expulzat. 3. Prezența coloizilor în corpul galben este absolut proprie stării de gestație. Acești coloizi au fost descriși de Rabl pentru prima oară. Mai târziu Portes, Aschheim și Robey studiind mai multe sute de corpi galbeni menstruali, găsesc aci substanțele coloidale sub formă de globule colorabile cu hemateină-eosină. Considerând aceste globule caracteristice corpului galben menstrual, autorii recomandă utilizarea

acestei observațiuni în diagnosticul medico-legal al avortului și diagnosticul etiologic retrospectiv al hemoragiilor peritoneale de origine ovariană.

Acțiunea extractului de corp galben asupra aparatului genital:

1. Acțiune inhibitoare asupra ciclului ovarian.
2. Acțiune inhibitoare asupra ovulației.
3. Producerea fazei secretorii a endometrului.
4. Inhibarea contractilității mușchiului uterin.
5. Acțiune trofică.
6. Mucificarea vaginului (fapt care se petrece fără ca o acțiune prealabilă a foliculinei să fie necesară).

Acțiunea particulară a extrasului de corp galben în timpul sarcinei:

1. Menținerea în viață a oului fecundat.
2. Influența propriu zisă asupra sarcinei:
 - a) menține sarcina la animalul castrat,
 - b) prelungirea sarcinei.
3. Relaxarea centurei pelviene (această relaxare a fost provocată însă și cu extracte de placentă).
4. Acțiunea hiperplaziantă asupra celulelor acinoase ale glandei mamare (Brouha—Collin).

Rolul fiziologic endocrin al corpului galben.

Corpul galben este o formațiune tranzitorie, dezvoltată în țesutul ovarian sub influența acțiunii hormonilor, care produc o serie de transformări celulare, dintre care cea mai importantă este luteinizarea. În cazul că luteinizarea are loc într'un folicul care expulsează ovulul său, se va produce un corp galben propriu zis (adevărat).

Luteinizarea se poate însă produce fără ca ovulația să se fi produs. În cazul în care luteinizarea atinge un folicul care nu și-a expulzat ovulul, se produce un corp galben fals. Luteinizarea se poate produce și înafără de foliculul de Graaf, pe celulele interstițiale ale ovarului, dând naștere formațiunilor lipidice interstițiale. Din cele spuse rezultă, că luteinizarea se poate produce în locuri

diferite pe ovar. Ceeace se știe însă precis este, că foli- culii primordiali nu sufăr luteinizarea. Luteinizarea care urmează ovulației în formarea corpului galben adevărat, nu este în mod obligator legată de dehiscenta foliculului. Deci, ruptura artificială nu aduce cu sine luteinizarea (Walton) și invers, luteinizarea se poate produce independent de ruptura foliculară în diferite condițiuni expe- rimentale. Astfel transplantarea ovarului în camera an- terioară a ochiului (Podleschka); badijonarea cu nitrat de argint a albuginei (Simon); injectarea de principii gona- dotropi (Aschheim—Zondek); injectarea de principii go- nadotropi după aspirarea ovulului în folicul (Zondek). Intotdeauna trebuie să existe a strânsă legătură între ovu- lație și luteinizare, pentrucă prezența unui corp galben inhibează evoluția.

Declanșarea procesului de luteinizare este înafară de sarcină, de origină antehipofizară. Astfel, dacă realizăm o circulație încrucișată între o iepuroaică virgină și o iepuroaică care a fost în coit, ovulația și formarea de corpi galbeni se observă la ambele animale (experiența lui Brambell și Parkes).

Formarea corpului galben adevărat recere ca acțiu- nea hormonului luteinizant să urmeze celei a hormonului de maturație foliculară și ca să existe ovulație. Astăzi se atribuie în plus, influența sistemului nervos. Secționarea nervilor din pediculul ovarian, determină atrezia aparatu- lui folicular și a glandei interstițiale. Excitarea simpatici- cului prin intermediul adrenalinei, excită dezvoltarea cor- pului galben și inhibează maturația foliculară. Excitarea pneumogastricului exercită o acțiune inversă (Kraul). În fine vascularizația locală modificată prin ruptura folicu- lului, intervine și ea în evoluția țesutului luteinic.

Rolul corpului galben variază după specie. La spe- ciile la care ovulația este provocată, rolul său în ciclul ovarian poate fi restrâns, existența corpului galben fiind legată de corpulare. La speciile la care ovulația este spontană, așa cum se admite că este în general la femeie, corpul galben nu reprezintă numai o formațiune proprie sar- cinei, ci intervine și în a doua parte a ciclului menstrual.

Corpul galben contribuie deasemenea la nutriția ovulului în timpul migrării sale prin trompe. Corpul galben determină transformarea pregravidică a mucoasei uterine, în a 5—6 zi care urmează ovulației. În cazul în care ovulul a fost fecundat și nidarea s'a efectuat, corpul galben în loc de a regresa persistă, și suferă o serie de modificări mai ales histologice (apariția coloizilor, augmentarea lipoizilor). Pe de altă parte maturația foliculară și ovulația sunt suspendate.

Inhibiția ovulației.

Absența ovulației din timpul sarcinei este la prima vedere surprinzătoare, dat fiind faptul că organismul este saturat cu principii gonadotropi din primele zile. La acest fenomen ne răspunde, sau faptul că dozele necesare de hormoni gonadotropi sunt foarte mari, sau, faptul că acțiunea lor este contrabalansată de către hormonii corpului galben. Iacobsoln a demonstrat experimental, că extractul de corp galben inhibează acțiunea gonadotropă a extractului urinar. Hormonul luteinizant ar exercita o acțiune directă asupra foliculilor tineri, făcându-i insensibili față de o excitație gonadotropă hipofizară.

Faptul că ovarul femeii gravide nu rămâne refractar față de un implant de hipofiză luat dela o femeie normală, denotă, că principii gonadotropi formați în timpul sarcinei, trebuiesc să sufere o remaniere la nivelul hipofizei, pentru a fi activi.

Persistența corpului galben.

Transformarea mucoasei uterine și modificările suferite de corpul galben se realizează paralel. Nu se știe nici astăzi, care din aceste fenomene îl comandă pe celălalt. Cauza persistenței corpului galben trebuiește atribuită desvoltării vilozităților coriale la care se asociază evoluția embrionului. Nu putem trece cu vederea modificarea pe care o suferă echilibrul endocrin imediat după nidare, modificare caracterizată prin ridicarea rapidă a cantității de principii gonadotropi și ridicarea lentă a cantității principiilor oestrogeni (Zondek).

Natura factorului luteinizant.

Factorul luteinizant poate fi reprezentat prin Prolă-nul B. Nu trebuie deasemenea neglijat rolul luteinizant pe care pot să-l joace corpii oestrogeni. Injecțiile de foliculină pot provoca luteinizarea (Hocheweg, Allen). Pe de altă parte fiziologia comparată ne arată, că augmentarea gravidică a principiilor gonadotropi nu se observă la toate mamiferele. Faptul hormonal caracteristic al gravidității, este deci reprezentat numai prin creșterea principiilor oestrogeni. În ceea ce privește omul, trebuie să ținem seama de creșterea lentă a principiilor oestrogeni, în opoziție cu augmentarea rapidă a principiilor gonadotropi.

Origina principiului luteinizant.

În ceea ce privește hormonul gonadotrop, o origină placentară este tot atât de verosimilă ca și o origine hipofizară. Origina placentară e posibilă, pentru că placenta elaborează principii cu o acțiune luteinizantă. Dezvoltarea anormală a vilozităților (molă, corio-epiteliom) produc o ridicare considerabilă a cantității de substanțe gonadotrope.

Originea hipofizară există și ea. Placenta rămâne sursa principală de foliculină în timpul sarcinii. Acțiunea luteinizantă a foliculinei se efectuează indirect prin intermediul hipofizei. Acțiunea principiilor gonadotropi placentari necesită deasemenea intermediul hipofizei (Collip, Leonard și Hisaw). Aceste două principii acționează simultan în cazul speciei umane și la maimuță, sau succesiv la cai. La alte specii, foliculina singură este aceia, care produce luteinizarea gravidică. Corpul galben trebuie să involueze, ca travaliul să se poată începe.

În cazul în care nidarea nu a avut loc, corpul galben joacă un rol fiziologic, neglijabil la unele specii, extrem de important la altele. La rozătoare faza luteinică este foarte scurtă. La iepure se produce numai în mod experimental, pentru că ovulația este produsă de către coit. La fe-

meie vorbim despre o fază luteo-foliculară nu luteinică, pentru că cele două principii hormonale coexistă și cantitatea corpurilor oestrogeni din sânge este mult superioară în această fază față de cea foliculară propriu zisă.

Care este durata de activitate a corpului galben?

Viața corpului galben menstrual, este de maximum 14—15 zile. Corpul galben este foarte dezvoltat 5 zile înainte de menstruație și se atrofiază complet 5 zile după terminarea acesteia.

Rolul corpului galben în mecanismul menstruației.

Unii autori neagă orice rol fiziologic al corpului galben. Allen se bazează pe trei argumente: există menstruație fără corp galben la maimuță și chiar la femeie în cazul menstruației anovulare; putem produce artificial menstruație la animale castrate. Corpul galben intervine în desfășurarea menstruației prin două mecanisme. Pe deoparte el exercită o acțiune complementară prin intermediul progesteronei (care produce transformarea pregravidică a mucoasei uterine) și pe de altă parte corpul galben exercită o acțiune antifoliculinică. Corpul galben secretă la sfârșitul ciclului menstrual sub influența hipofizei, un hormon antagonist foliculinei. Astfel se explică scăderea bruscă a foliculinemiei, care se constată la femeia normală în primele 24 ore după menstruație. Dezvoltarea și persistența țesutului luteinic sunt legate de un stimulent hormonal. În cazul că acest stimulent lipsește, corpul galben involuiază. Stimulentul hormonal este furnizat de către hipofiză, care îl secretă după ovulație și este reprezentat prin hormonul luteinizant. Dacă nu se produce fecundarea, această secreție încetează, este înlocuită prin hormonul de maturație foliculară și astfel corpul galben degeherează.

Dacă din contră se produce fecundarea, corionul secretă un principiu luteinizant, care se substituie celui hipofizar căruia îi este identic din punct de vedere al acțiunii. În același timp nivelul foliculinei rămâne ridicat, ea fiind

produsă de corpul galben și placentă, fapt care pune hipofiza în repaos. Deci, absența fecundației sau mai precis absența transformării coriale, provoacă involuția corpului galben prin suprimarea stimulentului luteinizant. Știm de asemenea că ar exista un *hormon menstrogen hipofizar*, care poate produce singur menstruația la animalul adult castrat sau la animalul impuber.

În rezumat deci, principalele acțiuni ale corpului galben sunt: acțiunea proliferativă asupra endometrului, acțiunea inhibitoare asupra contractilității musculaturii uterine, mucificarea vaginală, acțiunea mobilizantă asupra centurei pelviene și acțiunea antagonistă față de foliculină. Astăzi se vorbește despre unicitatea sau pluralitatea hormonilor luteinici.

După unii autori ar exista 4 hormoni luteinici :

1. *Mobilizina* sau *relaxina* (Hisaw, Brouha).
2. *Hormonul de mucificare vaginală* (Brouha-Desclin).
3. *Desensina* (Knaus 1931), care acționează asupra contractilității uterine.
4. Un *hormon special* antagonist față de foliculină.

Înainte de a trece la capitolul următor în care voi face o sinteză a modificărilor produse la nivelul celorlalte glande cu secreție internă în timpul sarcinii, voi aminti despre *funcțiunea endocrină a uterului și a trompei*. Chestiunea existenței unui rol endocrin pe care uterul l-ar avea, datează din ziua când Bouin și Ancel au pus în evidență în cursul sarcinii, o formațiune uterină specială pe care au denumit-o „*glandă endometrială*“. Acestei glande ei i-au atribuit un rol endocrin.

Alți autori susțin, că uterul ar avea o acțiune hormonală și în afară de sarcină. Funcțiunea ovariană nu s'ar putea îndeplini în mod normal decât atunci, când corpul uterin sau cel puțin un fragment uterin este prezent în organism. Mulți chirurghi sunt de părere că aceste organe nu pot fi separate din punct de vedere fiziologic.

Un fenomen interesant a fost dovedit experimental de L. Loeb. Dacă practicăm o histerectomie totală sau subtotală la o cobăiță în primele zile care urmează ovulației, corpii galbeni noi formați vor persista un timp

anormal de lung, o sută de zile sau chiar mai mult. În cursul acestei perioade, ciclul menstrual este suspendat, la fel ca și în sarcină și glandele mamare se dezvoltă. Lobul anterior al hipofizei ia un aspect gravidic, după cum a arătat Brouha—Desclin. După un anumit timp corpul galben degenerând, ciclurile reapar.

Parkes încercând experimental repetarea acestui fenomen la iepuroaică și șoareci a obținut rezultate negative.

Cheval și Mayer au demonstrat recent, că ablația uterului la cățea, produce o degenerescență a ovarelor și că aplicând o grevă de fragmente uterine acestor animale, degenerescența poate fi împiedecată. Este probabil că de fapt există relațiuni utero-ovariene, însă cunoștințele actuale nu permit să concludem existența unui hormon uterin specific, comun tuturor maniferelor.



ECHILIBRUL HORMONAL ÎN TIMPUL SARCINEI.

Studiul modificărilor suferite de diferitele glande cu secreție internă în timpul sarcinei, constituie una dintre problemele cele mai dificile ale endocrinologiei. Aproape toate glandele endocrine suferă schimbări morfologice, care au fost cât se poate de minuțios descrise de histologi. Încercarea însă de a interpreta în mod fiziologic aceste modificări structurale, duce la rezultate divergente, variabile dela o specie animală la alta.

Hipofiza, tiroida și suprarenala se hipertrofiază. Indică această hipertrofie o hiperactivitate secretorie? Hormonii elaborați sunt ei identici celor din perioada negravidă? Care este sensul în care se stabilește acel echilibru care permite evoluția sarcinei?

Iată deci o serie de întrebări, care necesită un răspuns. Voiu examina fiecare glandă în parte, amintind observațiile mai importante cunoscute în legătură cu ele.

Hipofiza.

În cursul sarcinei, hipofiza se hipertrofiază într'un mod considerabil. După Compte, greutatea glandei trece dela 0,480 gr. cât este normal, la 0,911 gr. spre sfârșitul sarcinei, la femeie. După naștere glanda regresează rapid însă nu total la volumul său primitiv. Sarcinile repetate duc la o hipertrofie definitivă a glandei. În medie greutatea glandei este de 0,665 gr. la nulipare, 0,847 gr. la primipare și 0,865 gr., la multipare greutatea menținându-se și înafară de timpul sarcinei (Erdheim și Stumme).

Hipertrofia gravidică atinge mai ales lobul anterior, care își dublează volumul.

Cercetările efectuate de mai mulți autori pe iepi, iepuroaice, șoarece, cățele, pisici etc. au demonstrat că această hipertrofie a hipofizei este constantă tuturor mamiferelor. Ceeace variază însă dela o rasă la alta, sunt modificările citologice. La femeie celulele principale se multiplică, transformându-se în elemente caracteristice denumite de Erdheim: „celule de gestație“. Celulele eosinofile din contră, devin mai mici și mai rare spre sfârșitul sarcinei, în timp ce bazofilele nu se modifică deloc din punct de vedere numeric.

Poos (1927), crede că modificările suferite de hipofiză ar fi datorite schimbării pe care o suferă metabolismul femeii în cursul sarcinei. Autorul neagă specificitatea pentru sarcină a modificărilor suferite de hipofiză. Pe de altă parte Berlinger, Brouha și alți autori injectând la animale impubere sau castrate extract de placentă, observă transformări identice celor din sarcină la nivelul glandei hipofize. Brouha și Bacq susțin că modificările suferite de hipofiză ar fi datorite prezenței corpului galben și că această acțiune este hormonală, pentru că secționând toate căile nervoase care leagă organele genitale de centrul superior și hipofiză, acțiunea persistă. Încă nici astăzi nu se știe, cui trebuie să-i atribuim aceste modificări, luteinei, foliculinei sau acțiunii lor combinate. Tot ce se poate afirma cu siguranță este că schimbările suferite de hipofiză sunt datorite unor factori ovarieni și nici decum fătului, placentei sau uterului.

Modificările care se produc în sfera genitală în timpul sarcinei sunt în parte atribuite acestei hiperactivități a antehipofizei.

Wallis și Bose sunt de părere că intoleranța față de zahăr și glicemia gravidică ar fi datorite hipersecreției hipofizare. La fel explică simptomele de acromegalie ce se pot observa în timpul sarcinei. În ceeace privește principiul pe care-l găsim în așa mare cantitate în urina femeilor gravide și care are o acțiune identică hormonului gonadorop, după unii el ar fi produs de hipofiză, după alții

de placentă și după o a treia categorie de autori ar fi secretat de ambele. Precocitatea cu care acest principiu apare în sarcină, ne face să ne gândim mai mult la hipofiză. Totuși într'o perioadă mai avansată a sarcinei, unii autori sunt de părere că și placenta ar colabora în producerea acestui principiu.

Faptul, că principiul care se găsește în urina femeilor gravide este diferit de principiul hipofizar, nu exclude neidentitatea lor. Hormonul hipofizar suferă în parcursul său organic o serie de modificări, oxidarea și filtrarea la nivelul rinichiului după părerile lui Max Reiss. Este indisputabil rolul pe care îl joacă hipofiza în menținerea sarcinei.

Deja din 1912 Aschner a arătat pe câine, că hipofizectomia în decursul sarcinei produce avortul în câteva zile. Recent (1929) Parkes și Tée au arătat că ablația hipofizei la iepure în prima oră după coit nu împiedică formarea corpilor galbeni. Smith a demonstrat că acești corpi galbeni se produc, dar nu persistă decât maximum 4—8 zile.

Reynolds arată, că îndepărtând hipofiza în a 5-a zi de sarcină, după 24 de ore corpul galben pierde proprietatea de a inhiba contractilitatea uterină. Până în a 22-a zi de sarcină ablația hipofizei provoacă o regresivitate a corpilor galbeni și moartea fătului. Interesant de semnalat este faptul, că la pisică hipofizectomia nu întrerupe sarcina, însă împiedică apariția secreției lactate. La șoarece Pencharz arată că hipofizectomia nu produce avort, ci face imposibilă expulsia, ceea ce prelungește gestația și fătul moare în uter.

Hipofiza este deci indispensabilă dezvoltării corpului galben, menținerii activității sale funcționale și implantării oului.

Reiese din cele expuse deci, o relație endocrină evidentă care există între ovar și hipofiză.

Tiroida.

Hipertrofia glandei tiroide în cursul sarcinei este un fenomen deja de mult constatat. În 75% a cazurilor

această hipertrofie care devine vizibilă către luna 5—6 de sarcină, poate fi observată. Creșterea medie a glandei după Seitz, este de 15 gr. Mulți autori, între care și Spirito, atribue această hipertrofie a glandei, exclusiv hiperemiei și congestiei care se produce la acest nivel în timpul sarcinei. Totuși cei mai mulți endocrinologi, admit că este vorba despre o hipertrofie adevărată a tiroidei în cursul sarcinei. Observăm augmentarea coloidului, înmulțirea veziculelor și o proliferare a epiteliului. La femeie observăm o perioadă de calm fiziologic al glandei până în luna 5-a, căreia îi urmează o reacțiune celulară care își atinge maximumul către sfârșitul sarcinei.

Thomas conchide, că activitatea glandei tiroide e maximă la sfârșitul sarcinei, pentru că atunci epiteliul cilindric în activitate este cel mai evident, acestui epiteliu revenindu-i meritul de a excreta hormonul în sânge. Metabolismul bazal nu se augmentează, decât spre sfârșitul sarcinei și această augmentare variabilă dela femeie la femeie nu depășește cifra de 15%. Creșterea metabolismului nu constituie un indiciu pentru hiperfuncția tiroidei, întrucât este formată de accentuarea metabolismului local uterin și dispare după involuția uterului. Simptomele clinice de hipertiroidism se lasă observate spre sfârșitul sarcinei. În momentul nașterii, hormonul tiroidian este vărsat în sânge în cantități masive și uneori observăm manifestațiunile marei hipertiroidii.

Massini practicând tiroidectomia la cățele spre sfârșitul sarcinei, a obținut eclampsie la 13 animale din 15.0 serie de autori atrag atenția asupra incetinelii cu care se efectuează travaliul la animalele tiroidectomizate. Ukita observă la aceste animale o prelungire a sarcinei cu mai mult de o lună peste termen. W. Bernard conchide din aceste fapte, că o hipertrofie a glandei tiroide este necesară pentru declanșarea momentului nașterii.

Paratiroidele.

În mod normal paratiroidele sunt foarte puțin modificate în timpul sarcinei, Modificări histologice sau ana-

tomice nu se pot observa la femeie. Este sigur pe de altă parte, că o insuficiență paratiroidă relativă, latentă, poate deveni evidentă în timpul sarcinei, ajungând până la crize tetanice. Aceste crize pot persista și în timpul lactației. La unele femei crizele se manifestă concomitent cu ciclul.

Cercetările recente ale lui S. Mathieu demonstrează, că tetania gravidică trebuie atribuită augmentării cantității de hormoni ovarieni. Injectarea de foliculină sau luteină la un câine cu insuficiență paratiroidiană declanșează o scădere a calciului și criza tetanică.

În concluzie deci, accidentele tetanice care survin în timpul sarcinei la femeile ale căror glande paratiroide au o valoare funcțională subnormală, se datoresc persistenței unui corp galben activ și creșterii cantității de foliculină în organism.

Glandele suprarenale.

În timpul sarcinei, glandele suprarenale suferă o hipertrofie considerabilă, putând ajunge la mărimi de 4—5 ori mai mari decât cele normale. Chestiunea acestei hipertrofii suprarenale a fost studiată în special de J. Watrin. Modificările ating ambele porțiuni ale glandei (medulară-corticală) dar interesează mai mult partea corticală.

Elementele corticalei se hipertrofiază și se multiplică prin diviziune directă și indirectă. În zona reticulată, celulele sunt mai voluminoase și pline cu pigmenți. Astfel se produce în cursul sarcinei o exagerare a funcțiilor adipogenetică și pigmentară. Că această exagerare este produsă de persistența corpului galben sau de prezența fătului și placentei, încă nu se știe. După unii ar fi în legătură cu modificările pe care le suferă metabolismul la femeia gravidă, după alții cu hipofiza.

Nu trebuie să uităm, că suprarenalectomia efectuată la șoarece, determină o sterilitate care prin administrarea hormonului (cortina) dispăre.

Timusul.

Această glandă al cărei rol endocrin încă nu se cunoaște cu siguranță, suferă un proces de atrofiere considerabilă în timpul sarcinii. Involuția timică de sarcină, foarte evidentă la cobai în timpul gravidității este pasageră și reversibilă.

După Grégoire ea consistă într'o atrofiere a zonei corticale și unei rarefieri a timocitelor. Partea medulară nu este influențată de sarcină. Lobulii diminuează în volum, fiind înlocuiți cu un țesut adipos. Collip administrând 50 mgr. de extract de corp galben, observă o atrofiere a timusului.

Epifiza și pancreasul.

Rolul glandei epifize este foarte discutat. Cu toate că se pare că ar exista corelațiuni între această glandă cu secreție internă și glandele sexuale, nimica nu a fost încă demonstrat.

În ce privește pancreasul secreția sa externă poate fi influențată de către sarcină, dar cea internă nu.

Acțiuni interhormonale.

A) *Antagonism*. Foliculina inhibează acțiunea corpului galben asupra mucoasei uterine (675 U. S. de foliculină inhibează acțiunea a 3 U. iepure de progesteronă).

Raynaud stabilește, că injecții de doze mici de foliculină, produc o diminuare în proliferarea uterină și absența nidației, pe când doze progresive de foliculină duc la supresiunea definitivă și momentană a reacției epiteliale, produsă de activitatea luteinică. Doze foarte mari produc o congestie foarte intensă a mucoasei cu manșoane perivasculare. Courier (1936) stabilește că o moleculă de foliculină neutralizează 32 molecule de progesteronă. În același an, Robson găsește că acțiunea progesteronei asupra

endometrului poate fi inhibată prin injectarea unei cantități de oestronă, care să fie $\frac{1}{75}$ din cantitatea extrasului de corp galben.

Invers, progesterona previne transformările metaplastice provocate de către foliculină (Effkemann—Herold). Corpul galben inhibează motilitatea uterină pe care foliculina din contră o favorizează. In ceea ce privește manifestațiunile vaginale ale oestrului, 1/200 mgr. de progesteronă inhibează acțiunea unei cantități de 5 gama foliculină. Dată în doze convenabile produce o stare de mucificare a vaginului, analoagă celei din sarcină. Cantitatea de 4—8 mgr. progesteronă cristalizată e necesară pentru a inhiba acțiunea oestrogenă a unei cantități de 20 gama de dihidrofoliculină.

În rezumat putem spune, că antagonismul dintre acțiunea hormonală a corpului galben și a foliculinei, se exercită asupra întregului parcurs al tractului genital femel. Se pare că și pe teren metabolic acești doi hormoni acționează în mod antagonist.

Cum trebuie interpretat acest antagonism ?

Ipoteza unei neutralizări chimice între cei doi hormoni nu a ajuns la nici o verificare experimentală. Smith explică nașterea antagonismului dintre acești doi hormoni, prin creșterea permeabilității renale față de foliculină. După Desclin ar interveni hipofiza. Autorul observă sub influența foliculinei dispariția celulelor eozinofile și o predominanță netă a celulelor bazofile (aspect de hipofiză de sarcină). Rivoire e de părerea că nu există antagonism între foliculină și luteină, atâta timp cât dozele de hormoni în joc nu întrec limitele fiziologice normale.

B) *Sinergism*. În ceea ce privește acțiunea acestor doi hormoni asupra endometrului și a glandei mamare, există un *sinergism*. Faza luteinică a mucoasei uterine nu se poate produce decât atuncia, când în prealabil a suferit acțiunea foliculinei, Acțiunii acestui hormon nu are voie să depășească o anumită intensitate, pentru că în acest caz manifestările luteinice nu mai au loc.

Fenomene analoage de sinergie se petrec la nivelul glandei mamare (Allen 1937). *Sinergism* observăm în ce-

eace privește reacția uterină la pitocină, efectul inhibitor al progesteronei fiind mărit de către foliculină. In ceea ce privește interrelațiunile endocrine ale corpului galben, cele mai strânse le are cu testicolul și suprarenala. Aceste trei glande au aceeași origine embrionară wolfiană. Există o identitate citologică remarcabilă între celulele luteinice ale corpului galben, celulele interstițiale ale testicolului și spongiocitele cortico — suprarenale.

Hormonii celor trei glande făcând parte toți din grupul sterolilor, au o asemănare chimică manifestă.

Corpul galben prezintă relațiuni mai reduse cu hipofiza, a cărei embriologie este cu totul diferită și a cărei hormoni sunt de natură polipeptidică. Relațiunile acestor două glande sunt pur funcționale.



ELIMINAREA HORMONILOR SEXUALI FEMENINI DIN ORGANISM.

Progresele foarte rapide ale endocrinologiei experimentale, au născut dorința în clinicieni de a dispune metode de diagnostic, capabile a pune în evidență tulburările secrețiunii interne. Eliminarea hormonilor prin urină trebuia să devină testul cel mai important al determinării. Cunoașterea valorii normal a hormonilor eliminați, este condiția esențială pentru a putea afirma că un caz dat este patologic sau nu.



Foliculina.

În urina umană 2 substanțe oestrogene au fost puse în evidență până acum și anume: oestrona și oestriolul (prezentă numai în urina gravidelor).

1. Eliminarea urinară a foliculinei la femeia normală (negravidă).

În 1926 deja, Loewe și Lange pun în evidență foliculina în urina femeilor. Totuși acești autori, constată o creștere a concentrației hormonului în perioada intermenstruală. Constatarea aceasta de o importanță teoretică considerabilă, a fost repede confirmată de numeroși alți autori. Extracția s'a făcut din urina recoltată pe 24 ore. Un pas nou a însemnat acidifierea urinei, din care se făcea extracția cantității de foliculină și se exprima în unități: o unitate internațională este echivalentă cu 0,001 mgr, oestronă. Siebke, constată variațiuni oscilante între 0—200 U. S. pe zi, în zilele 10—14 ale intermenstrului. Spielmann găsește maximum 500 U.

Marrian are meritul de a fi arătat că foliculina eliminată prin urină este combinată cu acid glicuronic. Dingemause consideră ca normală cantitatea de 200 U. pentru 1 litru urină, cantitate care la mijlocul intervalului dintre două cicluri se ridică la 3—400 U.

2. Eliminarea urinară a foliculinei în cursul sarcinei.

Aschheim și Zondek au fost primii, care au semnalat faptul, că în cursul sarcinei sunt eliminate prin urină cantități enorme de foliculină. După Zondek această eliminare poate atinge cifra de 20.000 U. S. la litru. Cohen observă că această cantitate crește progresiv cu mersul sarcinei. Dozând hormonul (prin reacția lui Kober) el dă cifra medie de 22 mgr. la zi.

Aproape de naștere, cantitatea hormonului combinat diminuează, găsind în locul lui oestriolul liber, plus o cantitate mică de oestronă. Eliminarea hormonilor oestrogeni imediat înainte și în timpul parturii este foarte mare. După Runge 100.000 U. la litru. Este interesant de remarcat, că în timpul primelor luni de sarcină eliminarea foliculinei suferă fluctuații identice cu acelea ce se petrec în timpul menstruațiilor.

Hormonul corpului galben.

Loewe și Voss pretind de a fi găsit acest hormon în urină. Ei au extras hormonul dintr-o cantitate de 11 l. urină obținând cantitatea de o jumătate de Unitate iepure de hormon. Se pare că acest hormon contrar celorlalți hormoni sexuali nu se elimină prin urină. Philipp (1936) semnalează prezența acestui hormon în urina noilor născuți. În 1937 Venning și Brown descoperă faptul foarte important, că urina femeilor conține cantități importante de pregnandiol în clipa în care pe ovarul lor apare un corp galben.

Femeile examinate de acești autori (14 la număr) eliminau regulat pregnandiolul combinat cu acid glicuronic, în timpul jumătății a doua a intervalului intermen-

strual. Concludem deci, că eliminarea pregnandiolului semnifică prezența unui corp galben activ.

HORMONII GONADOTROPI.

Eliminarea la femeia normală (negravidă).

După Zondek femeia normală elimină aproximativ 25 U. S. pe zi, cu un minimum în timpul perioadei post-menstruale. Autorul nu vorbește decât despre Prolanul A. Cifrele date de Katzmann sunt identice. Frank și Salmon observă că urinele nu conțin hormonul gonadotrop decât între ziua 10—14 a ciclului.

Eliminarea în timpul sarcinei.

Reacția Aschheim—Zondek se bazează pe eliminarea mărită a pricipiilor gonadotrope în cursul sarcinei. Pe când în anul 1928 acești autori considerau ca cifră maximă pentru o sarcină normală, 6000 U. S. la litru, ei au observat mai târziu că cifrele exacte sunt mult mai ridicate. Laqueur și colaboratorii au constatat, că concentrația hormonului începe să crească rapid din săptămâna doua până în a șasea de graviditate, ajungându-și maximumul de 300.000 U. S. pentru a diminua pe urmă până la 10.000 U. S. Evans găsește concentrația maximă a hormonului de 1.000.000 U. S. pe zi, o lună după prima menstruație lipsă.

Determinarea hormonului gonadotrop în sarcinile patologice.

1. *Toxicoze*. Eliminarea este mult mărită, ajungând până la 3600 U. S. pe litru, în raport cu 500 U. S. cât elimină o gravidă normală.

2. *Deslipirea placentei*. Hein găsește o eliminare mărită care ajunge până la 400.000 U. S. Zondek a putut

provoca deslipirea placentei la animale prin administrarea de doze mari de hormoni gonadotropi.

3. *Mola hydatiformă*. In 1929, Zondek a găsit că în caz de molă hydatiformă eliminarea hormonului gonadotrop este de 2—3 ori mai mare decât într'o sarcină normală. Diagnosticul este valabil când valorile găsite depășesc cifra de 200.000 U. S. pentru 1 litru de urină.

4. *Chorio-epiteliomul malign*. Meyer găsește reacțiunea Aschheim—Zondek intens pozitivă la femeile suferinde de această boală.

După Zondek diagnosticul se face astfel :

a) Dacă reacția Aschheim—Zondek a rămas pozitivă timp de 6 săptămâni după nașterea molei hydatiforme și în acest timp cantitatea de hormon gonadotrop eliminată a crescut, diagnosticul de chorio-epiteliom este probabil, mai ales dacă reacția este pozitivă și în lichidul cefalo-rachidian.

b) Dacă reacția Aschheim—Zondek este negativă după nașterea molei, devenind pozitivă mai târziu, ne găsim în prezența unui chorio-epiteliom sau a unei noui sarcini.

c) Dacă reacția Aschheim—Zondek redevine pozitivă după ce fusese negativă prin tratament, ne găsim în fața unei metastaze.

Este recomandabil ca reacția să se facă în serie și prin dozări cantitative.

5. *Făt mort*. Aschheim observă că reacția devine negativă 8—12 zile după moartea fătului. Frank în 1935 a semnalat cu drept cuvânt faptul că pozitivitatea reacției nu depinde de viața fătului ci de aceia a placentei.

6. *Sarcina extrauterină*. Tumorile tractului genital sunt acompaniate de hiperprolanurie (Zondek). În menopauză eliminarea hormonilor gonadotropi este crescută. Zondek a observat o eliminare deasemenea mărită în urina femeilor castrate. Mc. Cullagh găsește în 8 cazuri de tumori hipofizare reacția Friedmann pozitivă.

În rezumat deci, determinarea hormonului gonadotrop în urină este importantă pentru clinician în diagnosticul

chorio-epiteliomului, molei hydatiforme și al tumorilor testiculare.

Foliculina în sânge.

Sângele femeii conține un principiu oestrogen (Loewe). Cantitatea hormonului înafară de sarcină este redusă, atingând un maximum de 40—50 U. S. pe litru de sânge. Foliculina din sânge ne arată cantitatea cea mai mare, cu câteva zile înaintea menstruației.

Cantitatea hormonului crește progresiv în cursul sarcinii dela 20. U. S. în luna 2—3, ajunge la 1000 U. S. în momentul nașterii, după care diminuează foarte repede. În menopauză cantitatea foliculinei e ridicată, pentru a scădea pe urmă progresiv. Sângele menstrual al endometrului este foarte bogat în foliculină (1 U. S./2 mm³, deci 500 U. S. la litru).

Foliculina în lichidul cefalo-rachidian.

Concentrația foliculinei în lichidul cefalo-rachidian este mult mai mare decât cea din sânge. S'a găsit la femeie în timpul menstruației și la bărbați suferinzi de tumori hipofizare, prezența hormonului în lichid.

Foliculina în materiile fecale.

Fecalele conțin totdeauna foliculină. După Siebke cantitatea de hormon pe kg. de materii fecale se ridică la 1000—10.000 U. S. Meconiul conține 6000 U. S. pe kg.

Foliculina din materiile fecale poate avea o origine bacteriană, rezultând dintr'o degradare bacteriană a sterolilor. Cantitatea de foliculină din fecale, merge paralel cu cea din urină. La femeia gravidă cantitatea de foliculină din fecale în luna 8-a este de 7000 U. S., foliculina urinară fiind de 20.000 U. S.

Foliculina o găsim și în bilă (600 U. S. la litru).

Foliculina în lapte.

Winter nu găsește foliculina în colostru. După observațiile lui Brouha colostrul femeii conține foliculină până la 200 U. S. Rezultatele obținute prin dozarea foliculinei în lapte sunt discordante.

Foliculina o mai întâlnim în sucurile digestive (salivă și suc gastric) în timpul sarcinei.



REAȚIILE BIOLOGICE DE SÂRCINĂ.

Odată cu publicațiunile lui Aschheim și Zondek, problema diagnosticului biologic al sarcinei a fost rezolvată. Toate celelalte metode bazate pe un alt principiu, cu toate că pot avea un interes teoretic, sunt în practică lipsite de valoare. La fel de lipsite de valoare sunt metodele, care propun substituirea în reacția lui Zondek a procedurii biologice prin injectare la animale, cu alte procedee chimice sau fizice. Prin eleganța și precizia sa, metoda celor doi autori se clasează printre cele mai bune de care dispune laboratorul.

În cele ce urmează mă voiu limita în a descrie această metodă fundamentală și toate celelalte metode derivate ale acesteia, care au permis o facilitare în execuția reacției și au lărgit posibilitățile ei de popularizare.

REAȚIA ASCHHEIM—ZONDEK ȘI VARIANTELE SALE.

Principiul metodei.

Metoda consistă în a căuta în urina sau sângele femeii presupuse gravide, un principiu hormonal particular, secretat în cantități enorme de organismul femeii gravide. Acest principiu complex a fost numit de Zondek Prolan, de Aron Gonado-stimulină sau hormon gonadotrop. El se caracterizează prin acțiunea sa fiziologică remarcabilă asupra glandelor genitale masculine și femele, cărora le provoacă sau întreține secrețiunea hormonală proprie.

În cele ce urmează nu voiu face nici o distincție între hormonul gonadotrop prehipofizar și hormonul gonadotrop gravidic. Această deosebire este acum în curs

de studiu și confundarea acestor doi termeni nu va schimba intru nimic concluziunile acestui studiu. Trebuiește specificat faptul, că principiul gonadotrop care permite caracterizarea biologică a stării de sarcină, nu este specific acestei stări. Ceeace este specific sarcinei nu este prezența hormonului, ci enorma cantitate de hormon secretată. Acest fenomen nu este general la mamifere, însă din fericire este specific și constant la femeie.

Inundația hormonală a organismului, se produce în primele zile după implantarea oului pe mucoasa uterină și se prelungește fără a fi întreruptă în tot timpul activității placentare, încetând câteva zile după expulsie. Acesta este fenomenul care permite bio-diagnosticul sarcinei la femeie.

În concluzie deci, diagnosticul sarcinei nu se bazează pe căutarea unui principiu specific stării de sarcină, ci pe punerea în evidență a unei diferențe cantitative absolut caracteristică, între ritmul secretoriu al hormonilor gonadotropi în ne graviditate și în sarcină. Diferența cantitativă este atât de mare, încât greșeala devine imposibilă. La femeia normală (ne gravidă) în momentul ciclului când secreția gonadotropă este mai intensă, cantitatea de prolan din urină nu depășește practic niciodată cantitatea de 1 Unitate Brindeau—Hinglais pe 1 litru de urină.

La femeia gravidă normală din contră începând din primele săptămâni dela implantarea oului, eliminarea prin urină a hormonului oscilează între 2000—15.000 Unități.

Technica.

În cele precedente am subliniat specificitatea, constanța și precocitatea secreției hormonale gravidice. Condiția următoare pentru a putea efectua reacția, va fi găsirea reactivilor utili și comози pentru punerea în evidență a hormonului.

Trei reactivi sunt exclusiv utilizați :

a) Șoarecele femel impuber (Aschheim-Zondek).

b) Șoarecele mascul impuber (Brouha—Hinglais—

Simonnet),

c) Iepuroaica puberă (Friedmann, A. Brouha, Brindeau, Hinglais).

La primii doi reactivi, prezența hormonului se trădează prin apariția precoce a semnelor ovariene sau testiculare puberale, la aceste animale tinere. La reactivul al treilea (femela la ovulație provocată), prin apariția foliculilor rupti, hemoragie foliculară și corpi galbeni activi, în ovarele animalului injectat.

În cele ce urmează voi descrie în mod separat cele trei metode:

1. Reacția lui Anschein—Zondek (șoarece femel).
2. Reacția lui Brouha - Hinglais—Simonnet (șoarece mascul).
3. Reacția lui Friedmann—A. Brouha (iepuroaică).

METODA LUI ASCHHEIM—ZONDEK.

Metoda consistă în a injecta urina la șoricioaice impubere. Urina este recoltată dimineața, imediat după sculare, având în acest timp o concentrație mai puternică. Luăm 5 șoareci (femele) impuberi, a căror greutate să varieze între 6—8 gr. Pubertatea se instalează la șoarece în mod normal către greutatea de 11—12 gr. În mod accidental însă, șoarecii pot ajunge la pubertate înainte de vârsta normală, de aceea unii autori nu determină starea de impubertate după greutate ci după vârstă, utilizând animale până la vârsta de 3 săptămâni.

Injectăm acestor 5 animale de 3 ori câte 0,5 cc. de urină de femeie gravidă, zilnic, timp de 2 zile. Putem utiliza după metoda nouă în loc de urină ser sanguin, dând aceleași doze aproximative (10 injecții de 0,3 cc. dintr'o diluție de $\frac{1}{2}$).

Urinele toxice devin utilizabile după o spălare cu eter (2 volume eter pentru 1 volum de urină) sau prin trecerea peste filtrul Chamberland, care atenuiază toxicitatea, fără nu diminuează conținutul urinei în hormoni. Putem adăuga la urină 3—5% glucoză. După constatări perso-

nale, îmi iau permisiunea de a recomanda adăugarea unei mici cantități de glucoză la orice urină, pentru că am observat că animalul suportă astfel mult mai bine dozele de urină injectate.

Animalele vor fi sacrificate după 96 ore, socotite dela prima injectare.

Rezultat negativ: aspect normal caracteristic al organelor impubere, ovare mici, trompe uterine filiforme, vagin închis.

Rezultat pozitiv tipic: volumul uterului mult mărit, ovarele mult dezvoltate prezentând pe secțiuni foliculi și corpi galbeni. Aceste modificări sunt deseori, dar nu regulat, vizibile cu ochiul liber. Apariția acestor fenomene la un singur animal, permite în principiu să concludem o reacție pozitivă. Ceeace este specific la această reacție nu este creșterea în volum a uterului, ci modificările produse la nivelul ovarului. Dezvoltarea coarnelor uterine este deci un fenomen accesoriu. Este secundară reacției ovarului și unei secrețiuni de o anumită cantitate de foliculină, din partea ovarului. Astfel, uterul poate crește în cazul că urina injectată conține această cantitate minimă necesară de foliculină, principiul antehipofizar putând chiar lipsi. Noi știm, că această posibilitate poate exista și în absența sarcinei, aceasta neconstituind însă o piedică principală. Am semnalat în cele precedente, că hormonul hipofizar nu este o substanță simplă.

Zondek și Aschheim au demonstrat, că substanța gonadotropă conține doi hormoni :

Prolanul A, care provoacă maturația foliculară și secrețiune de foliculină și *Prolanul B*, care provoacă luteinizarea foliculilor și secrețiunea progesterinei.

Recent Hinglais și mai târziu Lipschutz, au pus în evidență existența unui al treilea hormon conținut în prolan și anume *hormonul de preluteinizare*, care are rolul de a prepara foliculul în vederea luteinizării, sensibilizându-l la acțiunea Prolanului B.

În urina unei femei gravide normale, în mod practic acești trei hormoni coexistă, proporția Prolanului B fiind mai mare. Putem întâlni însă în afară de cazurile de

sarcină, cantități însemnate de Prolan A izolat (amentoree; femei castrate, menopauză, cancere). Astfel de urine acționează asupra ovarului șoarecelui imuber, provocând maturația foliculară și secreția de foliculină, plus dezvoltarea uterului și secrețiune vaginală. Aceasta a fost numită „*reacțiunea I a lui Aschheim—Zondek*”. În acest caz nu vor apare pe ovar foliculi hemoragici și de corp galben (*reacțiunea II și III a lui Aschheim—Zondek*) singurele caracteristice pentru reacția de sarcină la femeie.

Dezvoltarea uterului și a ovarului poate la primul moment deci, să inducă în eroare pe observatorul fără experiență. Absența corpilor galbeni pe secțiune ne permite să conchidem că reacția este negativă. Pentru aceste cazuri Aschheim recomandă refacerea reacțiunii după 8 zile. Trebuie să ne gândim în aceste cazuri la o sarcină foarte tânără încă.

Luând toate aceste precauțiuni și cunoscând aspectul pe care animalul trebuie să-l prezinte, lucrând în condițiuni optime (animale bune) exactitatea probei, devine remarcabilă. După Zondek și Aschheim preciziunea reacției este de 98%.

METODA LUI BROUHA—HINGLAIS—SIMONNET.

Metoda consistă în injectarea urinei la șoarecele mascul. Dificultățile de aplicare ale metodei Aschheim—Zondek, consistau în intervenția eventuală a Prolanului A înafară de cazurile de sarcină, dificultăți în cetirea rezultatelor și constatarea că Prolanul B este elementul caracteristic esențial al sarcinei. Era deci foarte important de a putea elimina acțiunea Prolanului A (și astfel a foliculinei), obținând astfel un rezultat a cărui cetire să fie caracteristică. Acestea sunt motivele, pentru care cei trei autori francezi și-au ales drept reactiv, șoarecele mascul.

Avantagiile utilizării șoarecelui mascul, constau în faptul că este un reactiv specific pentru Prolanul B și că reacțiunea la animal este vizibilă macroscopic, interpretarea fiind foarte sigură.

Șoarecele mascul nu reacționează (vizibil cel puțin) la acțiunea Prolanului A sau a foliculinei. Din contră însă, reacționează prompt și constant la acțiunea Prolanului B.

Prolanul B acționează asupra testiculelor animalului impuber, provocând secrețiunea hormonului testicular. Acest hormon la rândul său acționează asupra organelor anexe: veziculele seminale, prostată și penis, care vor lua o dezvoltare considerabilă. În acelaș timp se efectuează migrarea testiculilor în scrot. Din acest ansamblu de modificări, creșterea veziculelor seminale este aceea, care în practică interesează mai mult.

Prolanul B conținut în urina femeii gravide posedă proprietatea specifică de a provoca apariția precoce și evoluția rapidă a pubertății, la șoarecele mascul impuber. La animalul impuber, veziculele seminale sunt abia vizibile ascunse în spatele vezicii. Ele ating greutatea de 1—5 mgr. La animalul tratat cu urină de femeie gravidă glandele devin enorme, invadând cavitatea abdominală și ajungând la o greutate de 30—65 mgr. Această diferență e ușor de constatat la autopsie.

Tehnica reacției.

Urina este recoltată după aceleași principii și precauțiuni ca și la reacția Asckkeim—Zondek. Urinele toxice sunt tratate la fel (eter, filtru, diluții).

Pentru reacție luăm 3 sau 4 șoareci masculi, care să nu fi trecut vârsta de 3—4 săptămâni. Două dintre animale primesc două injecții zilnice de 0,3 cc. de urină, timp de 4 zi'e și sunt sacrificate în a 5-a zi. Ceilalți doi șoareci, primesc o injecție zilnică de 0,3 cc. urină timp de 9 zile și vor fi sacrificați în ziua 10-a. Aceste animale servesc pentru un eventual control. De obicei animalele reacționează prompt la 5 zile.

Sacrificăm animalul și deschidem cavitatea abdominală. Veziculele seminale apar invizibile și translucide la animalele negative și net dezvoltate, turgescențe și opace

la animalele pozitive. Este recomandabil să cântărim glandele, la o balanță cu sensibilitate pentru $\frac{1}{10}$ mgr.

În general, respectând limita de vârstă a animalelor, greutatea glandelor seminale nu trece niciodată peste greutatea corpului exprimată în grame, în cazul reacțiunii negative. Și în cazul acestei metode este bine să ne amintim, că greutatea animalului nu e totdeauna paralelă cu vârsta. Este recomandabil să nu întrebuițăm șoareci, care au depășit greutatea de 10 gr.

Practic, metoda nu dă nici un rezultat greșit. Până în prezent rămâne cea mai sigură în bio-diagnosticul sarcinei. Cu această metodă putem controla rezultatele nesigure ale tuturor celorlalte reacțiuni.

METODA LUI FRIEDMANN—A. BROUHA.

Metoda consistă în injectarea urinei suspecte la iepuroaică. Zondek, a observat că Prolanul provoacă apariția de foliculi hemoragici foarte evidenți, pe ovarul de iepuroaică. Friedmann aplică această observație a lui Zondek în bio-diagnosticul sarcinei.

Principiul metodei.

Iepuroaica, este o femelă cu ovulație provocată. La femela adultă, ovarul conține totdeauna foliculi gata pregătiți pentru ovulație. Ovulația nu are loc însă, decât în cazul că intervine un coit fecundant sau nu. Urina de gravidă provoacă ea însăși ovulația la iepuroaică, cu apariția de corpi galbeni și hemoragici foliculari pe ovar. Acest efect este datorit prolanului conținut de urină. Cu urina de femeie negravidă fenomenul nu se produce.

Animalele pe care le utilizăm, trebuiesc separate de masculi cu cel puțin trei săptămâni înainte de utilizare. Nu este bine să utilizăm animale prea tinere. Animalul ideal, este femela care a născut cel puțin odată (decă un animal cu ovarele verificat normale) cu greutatea peste un kgr. și separat cât mai de mult de mascul.

Tehnica.

Recoltarea urinei și prepararea urinei toxice se efectuează identic cu celelalte metode. Autorul recomandă utilizarea a două animale pentru un rezultat. Un iepure va primi 2 injecții de 5 și 7 cc. (dimineața și seara); celalalt o singură injecție de 5 cc. Înainte de utilizare animalele trebuie controlate din punct de vedere al ovarelor, prin laparotomie. Rezultatul se citește după 48 de ore de la prima injecție. Rezultatele trebuie să concorde la cele două animale. În cazul că ovarul nu a suferit transformări, deci nu și a modificat aspectul, rezultatul este negativ. În cazul că găsim pe suprafața ovarului foliculi hemoragici, rezultatul este pozitiv. Totdeauna trebuie examinate ambele ovare. Avantajul metodei este că obținem un rezultat rapid.

Tehnica utilizată de noi.

Noi utilizăm un singur animal, care a fost izolat de mascul cel puțin 3 săptămâni. Înainte de injectare, laparotomizăm animalul pentru controlul ovarelor. Acestea nu trebuie să prezinte nici un folicul hemoragic.

Înainte de a injecta urina, o filtrăm prin hârtie simplă de filtru și îi controlăm aciditatea cu hârtie de turnesol. În cazul că hârtia nu se înroșește, adăugăm la urină 2—3 picături de acid acetic 1—2% până când urina nuanțează în roșu, hârtia albastră de turnesol. La fiecare urină adăugăm 2—3 gr. % glucoză. În tot timpul cât durează reacția, urina este ținută la gheață. În cazul că urina trebuie trimisă la distanță, recomandăm adăugarea câtorva cristale de tricresol, pentru o bună conservare a urinei. Urina să fie recoltată dimineața și în ziua precedentă recoltării, femeia să ingereze cât mai puține lichide. E necesar să fi trecut cel puțin opt zile de la ultima menstruație, care a lipsit.

Noi injectăm animalului în prima zi 5 cc. de urină, iar în a doua zi de două ori câte 7 cc. dimineața și seara).

Așezăm animalul într'o cutie specială, în care după ce punem animalul nu îi mai rămâne afară decât capul, printr'un oficiu anterior pe care-l prezintă. Avantajul acestei cutii este, că injectarea animalului poate fi executată de către o singură persoană. Animalului astfel imobilizat îi smulgem părul de pe urechia în care injectăm și îi facem injecția intravenos în vena marginală a urechii. În caz că vena este trombozată datorită utilizării deja a animalului, recurgem la urechia cealaltă, sau căutăm o venă mediană pe care unii iepuri o prezintă suficient de vizibilă. În caz că ambele urechi sunt inutilizabile, recurgem la vena satelită tendonului membrelor posterioare. Utilizăm o seringă de 10 cc. sterilă, păstrată în alcool. Acele să fie subțiri, cu bontul nu prea lung. După ce am făcut injecția de obicei apare o hemoragie persistentă. Exercițăm a presiune prin intermediul unui tampon de vată asupra vasului injectat, timp de câteva secunde și hemoragia încetează. În caz contrar smulgem câteva fire din blana animalului și le aplicăm pe locul hemoragic.

În momentul injectării pentru a permite producerea turgescenței venei, care fapt facilitează introducerea acului, efectuăm o serie de lovituri cu degetul asupra urechii. A treia zi dimineața animalele vor fi operate. În ziua doua de injectare, este recomandabil de a alimenta animalele cu cantități mai mici de hrană, pentru că intestinele fiind pline vor necesita efectuarea unei incizii mai mari.

Fixăm animalul pe spate, legându-i cele patru picioare de orificiile ce le prezintă lateral masa de contenție. Smulgem cu mâna părul de pe regiunea abdominală pe un teritoriu cât mai mare pentru a nu fi deranjați în timpul operației de firele de blană din jur. Desinfecțăm pielea cu o soluție mai diluată de tinctură de iod și practicăm incizia chiar pe linia albă mediană care se observă. O incizie de 4—5 cm. lungime ne oferă un câmp suficient de larg. Secționăm planul muscular și prindem cele două margini ale plăgii create, cu câte o pensă Péan. Ridicăm masa pe care este fixat animalul. În așa fel, ca să fie cu capul în jos. Așteptăm câteva clipe până ce masa intestinală coboară. Foarte deseori vezica fiind plină impie-

decă inspecția și exploararea cavității abdominale. In acest caz readucem masa în poziția orizontală și luând între degete vezica, exercităm o mică presiune. Sfîcterul va ceda și vezica va elimina conținutul urinar cu ușurință. In poziția verticală a mesei, prin plagă se văd foarte bine cele două coarne uterine. Exerctând o tracțiune ușoară cu pensa pe ele, ne apare ovarul pe care îl putem examina în plină lumină. După ce am făcut examenul ovarelor din ambele părți, suturăm plaga în două planuri (muscular și cutanat). Pentru sutură, noi utilizăm ață albă obișnuită de cusut, pe care o păstrăm în alcool. Coasem în fire separate cu Reverdinul. Stergem plaga suturată cu un tampon de iod. Așezăm animalul într'o cușcă, în care păstrăm animalele care au reacționat în mod identic. Animalul este utilizabil de obicei de 2 ori, mai rareori de 3 ori, pentru că foarte des fac aderențe, care împiedecă mult intervenția. Un animal lucrat se poate reintrebuința după 3—4 săptămâni, timp care corespunde cu creșterea părului smuls de pe abdomen, la lungimea lui normală. Noi utilizăm pentru a doua oară un iepure, numai după ce părul i-a crescut la aceeași lungime cu cel din jur. Ca animal ideal pentru reacția Friedmann, considerăm iepuroaicele adulte, care au născut cel puțin odată, separate 3—4 săptămâni de mascul, înainte de întrebunțare. Utilizând astfel metoda lui Friedmann, am obținut până acuma cele mai frumoase rezultate, în cele peste 200 reacțiuni efectuate după planul metodei expuse în cele precedente.

* * *

Inafară de aceste trei metode utilizate în bio-diagnosticul sarcinei și care sunt cele mai curențe, voiu aminti în cele ce urmează o serie de metode care au mai mult un interes științific.

Reacția de sarcină în sânge și în lichidul cefalo-rachidian.

Reacțiile de sarcină efectuate pe șoarece sau iepure, se pot face utilizând drept material de injectat serul sanguin. În practica acestei reacții avem nevoie de 12 cc. ser sau aproximativ 25 cc. sânge. Proba se utilizează mai mult când este vorba despre un cadavru, sau din pete de sânge suspecte. După Zondek reacția este pozitivă la șoarece când se face cu sânge de cadavru sau urme uscate de sânge de gravidă. Pulberea de sânge va fi agitată timp de 1—2 ore cu 0,02% soluție de NaOH, pe urmă filtrată și după neutralizare injectată. Epuroaicele suporta mai rău serul decât șoarecii.

Hofmann utilizează pentru reacția lui Friedmann ser de gravidă. Centrifughează 25 cc. sânge, agită serul cu eter și injectează la iepuroaice de 2300 gr. al căror ovar l-a controlat anticipativ, cantitatea de 13 cc. ser în decurs de 10—15 minute. Laparotomizează animalul după 24 ore. Punctele hemoragice indică un rezultat pozitiv.

Reacția cu ser a fost utilizată și pentru diagnosticul chorio-epiteliomului. În mod normal un litru ser conține 5—1200 U. S. În chorio-epiteliom cantitatea se ridică până la 1.000.000 U. S. pe litru de ser sanguin. Sângele de femeie gravidă conține aproximativ 10.000—20.000 U. S. pe litru de sânge. După Zondek sângele citratat al femeii gravide în luna 3-a, conține 18.000 U. S. Prolan A și 1100 U. S. Prolan B. În luna 10-a găsește 19.000 U. S. Prolan A și 8600 U. S. Prolan B.

În ceea ce privește lichidul cefalo-rachidian, după Soule el nu conține în timpul sarcinei hormonii hipofizari de luteinizare.

Reacția cantitativă sau sero-reacția hormonală a lui Brindeau-Hinglais.

Titrrarea hormonală ne dă imaginea vitalității țesutului corial în toate circumstanțele în care acest element

histologic poate exista, în stare activă în organism. Această metodă deci, ne permite în orice clipă să cunoaștem starea în care se găsește oul fixat pe uter, o stare de hipoactivitate placentară sau o hiperactivitate a placentei.

Pentru diagnosticul de molă, ou mort sau hipo și hiperactivitate placentară, recoltăm din plica cotului 40 cc. sânge, în orice oră a zilei. Pentru diagnosticul precoce al chorio-epiteliomului malign recoltăm o probă la 8 zile după axpulsia molei și o a doua probă la trei săptămâni dela expulsiie.

* * *

În ultimul timp se observă tendința de a descoperi noi reacțiuni de bio-diagnostic, care prin simplitatea lor să poată fi efectuate de însuși medicul practician. Cu toate că puține dintre aceste metode au intrat în practica curentă, voi aminti în cele ce urmează unele din aceste noi metode de bio-diagnostic.

I. Procedeu lui Visscher-Bowmann.

Acești autori descriu în anul 1934 un procedeu chimic de determinare a sarcinei, bazat pe faptul că o soluție de Prolan dă în prezența acidului clorhidric o colorație specifică și caracteristică pe care ceilalți hormoni nu o dau niciodată.

Încălzind urina de femeie gravidă cu acid clorhidric se produce o reacție de colorare roșie-brună și un precipitat. Această colorație se observă și în timpul carcinomelor sau a menopauzei în care augmentarea Prolanului este existentă. Din contră, utilizând urina de femeie ne-gravidă precipitatul nu se observă și colorația care apare, este galbenă sau brun clară.

Pentru a face examenul chimic utilizăm 1 cc. urină (recoltată dimineața), la care adăugăm o picătură de apă oxigenată în soluție de 0,5%, 5 picături de clorhidrat de

fenilhidrazină și 5 picături de acid clorhidric conc. plus aceeași cantitate de cianură de metil. Punem vasul la baia marină timp de 25 minute.

După Bernd Friedrich această reacție s'ar bucura de o specificitate similară reacției lui Zondek, dând rezultate exacte în 93% a cazurilor. Reacția are avantajul de a fi simplă, poate fi efectuată de medicul practician și ne dă un răspuns imediat. Desavantajul constă în greutatea interpretării rezultatului. Autorii descriu 3 grade în cece privește interpretarea rezultatului pozitiv.

Reacția neducând la rezultatele așteptate nu a intrat în uz.

II. Antuitrin's reaction.

Această intradermoreacție cu soluție de lob anterior hipofizar proaspăt, a fost descrisă în anul 1936 de Gilfillen și Gregg. Ideia dela care au plecat autorii este următoarea: dat fiind faptul că organismul femeii gravide conține Prolanul în exces în urina și sângele său, ea nu are voie să reacționeze față de o intradermoreacție. Cu antuitrină reacția este pozitivă. Observăm după $\frac{1}{2}$ oră o areolă eritemoasă de 35—40 mm. înconjurată de o zonă infiltrativă. În cazul că numai nodul devine roșu, reacția este negativă. La fel dacă areola apare tardiv. La femeile trecute de vârsta de 30 ani și la cele în menopauză reacția este prelungită până la 3 ore.

Concluzia autorilor este, că această intradermoreacție ar fi utilă în diagnosticul avortului incomplet, dând pentru orice rest de celule deciduale o reacție negativă. De asemenea s'ar putea diagnostica persistența lohiilor.

III. Reacția melanoforelor la Broască.

Se injectează la broască urina conținând Prolan și se observă la microscop transformările pe care le suferă melanoforele. Reacția nu are nici o valoare, ea fiind

pozitivă și în urmă injecțiilor de substanțe chimice sau de acizi.

IV. Reacția lui Gruskin.

Autorul utilizează un antigen placentar, cu care practică intradermoreacția, femeii la începutul sarcinii. Injecția se face foarte încet cu o cantitate de 5 cc. antigen. În cazul că reacția e pozitivă apar diverticoli asemănători pseudopodelor, la nivelul de injectare (braț).

Reacția a dat următoarele rezultate:

96% pozitivă la femeii gravide la începutul sarcinii.

100% negative la bărbați.

90% negativă la femeii negravidă.

V. Reacția cu Histidină.

Metoda consistă în punerea în evidență cu ajutorul bromului a histidinei, care la femeia gravidă s'ar găsi în cantități mari în urină.

VI. Reacția lui Bercovicz.

Metoda consistă în a instila o picătură de sânge propriu citratat în ochiul femeii gravide, celalalt ochiu servind drept martor. Reacțiunea pozitivă se traduce prin apariția după 2—5 minute a unei midriaze sau a unei mioze. Specificitatea reacției e de 98—100%. Inafară de sarcină, reacția nu este pozitiv în nici o altă stare a organismului. La femeile gravide specificitatea este de 80%.

VII. Reacția lui Manoiloff.

Metoda consistă în amestecarea a 5 picături de ser sanguin de examinat (proaspăt, neincălzit) cu 1 cc. soluție apoasă recent preparată de diuretină (theobromină)

chimic pură 2% și cu o picătură de soluție alcoolică de albastru de Nil 2‰, filtrată. Reacția este pozitivă la femeia gravidă și se traduce printr'un viraj în galben, galben-roz al probei. Reacția negativă se caracterizează prin culoarea albastră sau leger mauvă.

Autorul experimentând metoda pe 2000 cazuri, fixează procentul de specificitate în jurul cifrei de 80%. Astăzi metoda este complet uitată.

VIII. Metoda lui Lörrincz.

Această metodă necesită o examinare manuală a femeii. Ea se bazează pe următorul principiu: se injectează intravenos o cantitate de 1,5 U. de hormon al lobului posterior hipofizar, fapt care va provoca la femeia gravidă o contracție a uterului.

Contractia începe 30 secunde după injecție și are durată de 4—5 minute. Ea este nedureroasă. După Kustner metoda are o valoare în cazurile în care trebuie stabilit un diagnostic rapid.

O altă metodă veche de bio-diagnostic, propunea provocarea glicozuriei la femeia gravidă. Această glicozurie apare mai repede în timpul sarcinei. Alți autori utilizau modificările fizio-chimice ale serului sanguin la femeile gravide, voind a pune diagnosticul după accelerarea vitezei de sedimentare globulară, care se observă în sarcină (Falta).

În anul 1902 Calmette descrie metoda diagnostică care utilizează veninul de Cobra, în producerea fenomenului de hemoliză. Serul de femeie gravidă ar avea o putere activantă mult mai accentuată ca aceea a femeii normale, față de hemoliza produsă de venin.

Achalme utilizează puterea antitriptică a serului care e crescută la femeile gravide, O metodă asupra căreia

merită să ne oprim, este aceea a lui Abderhalden, bazată pe acțiunea fermenților de apărare ai organismului.

Reacția lui Abderhalden.

Sincițiul decidual care leagă fătul de corpul uterin, acționează ca un adevărat neoplasm, având tendința manifestă de a invada organismul pe care este grefat. Astfel se realizează introducerea în circulația maternă a unei substanțe albuminoide străine. În mod logic va trebui să apară în organismul matern drept mod de a se apăra, o diastază antiplacentară.

Preparând un fragment de albumină placentară și punându-l în contact cu serul unei femei gravide un timp determinat, într'o etuvă cu temperatura de 37° , vom observa că în cazul în care serul conține diastaza antiplacentară, albumina în parte digerată va elibera o cantitate oarecare de acizi aminați. Putem realiza digestia într'un mic sac de dializă. Acizii aminați vor trece prin sac în mediul inconjurător (apă) în care pot fi puși în evidență prin colorare cu ninhidrină.

În cazul când serul de examinat nu conține diastaza antiplacentară, acizii aminați nu vor apare și apa va rămâne pură. Aceasta este în linii mari tehnica reacției lui Abderhalden.

Rezultatele pe care le publică Ecolle în teza sa inaugurală (Paris 1917) asupra cercetărilor efectuate în laboratorul lui Abderhalden, sunt următoarele :

1. *Grupul I de experiențe* (210 femei gravide normale) :
 - a) reacția a fost totdeauna pozitivă, mai mult sau mai puțin intens ;
 - b) existența fermenților antiplacentari este deci certă și constantă în sângele gravidelor ;
 - c) apariția lor este orecoce (luna II) ;
 - d) ele persistă tot timpul sarcinei și dispar 8—30 zile după naștere.
2. *Grupul II de experiențe* (100 de femei negravide) :

67 rezultate negative,

33 „ mai mult sau mai puțin pozitive.

Majoritatea rezultatelor pozitive au fost obținute la femei bolnave suferind de anexite sau tumori.

În concluzie, putem spune că o reacție Abderhalden negativă ne dă dreptul de a fi siguri de absența sarcinei, căci niciodată în starea de sarcină fermenții antiplacentari nu lipsesc din ser.

O reacție Abderhalden pozitivă din contră, nu permite afirmarea existenței unei sarcini, pentru că înafară de sarcină, fermenți analogi celor antiplacentari pot exista în ser. Valoarea metodei comportă deci restricțiuni importante. Reacția Abderhalden nu s'a putut impune în practica bio-diagnosticului sarcinei.



VĂLOAREA METODELOR BIOLÓGICE ÎN DIFERITE CIRCUMSTANTE CLINICE.

Data apariției reacției.

După fecundare reacția devine repede pozitivă. La o femeie normal menstruată, reacția apare pozitivă practic totdeauna în a opta zi de întârziere a ciclului. La femeile anormal menstruate trebuie să fim prudenți.

Data dispariției reacției.

a) *Naștere normală*: secreția hormonală brusc augmentată la începutul sarcinii persistă tot timpul gravidității și încetează câteva zile după o naștere normală. Acest fapt constituie o regulă.

b) *Retenție placentară*: în cazul că reacția rămâne 6 zile după expulsie, existența unor resturi placentare active în cavitatea uterină este dovedită.

c) *Alăptare*: în tot timpul alăptării reacțiile sunt negative. Pozitivitatea reacției în această perioadă înseamnă prezența unei noi sarcini.

Oul mort:

a) *Oul mort cu expulsia completă a fătului și placentei*: reacția devine negativă în câteva zile ca și după o naștere normală.

b) *Oul mort cu retenție în uter*: reacția poate rămâne mult timp pozitivă după moartea fătului. Timpul pozitivității este dat de existența vilozităților vii (active).

Sarcina extrauterină.

a) *Sarcină extrauterină în evoluție*: reacția va fi totdeauna pozitivă ca și pentru o sarcină normală.

b) *Sarcină extrauterină oprită în evoluție*: reacția ră-

mâne pozitivă atâta timp cât există vilozități active, însă poate fi negativă în cazul că deslipirea placentară este completă. Reacția este negativă în unele cazuri de sarcină extrauterină cu făt mort.

Mola hydatiformă.

Mola hydatiformă este o sarcină anormală, caracterizată printr'o degenerescență particulară, hiperactivă, a placentei. Hipertrofia poate fi parțială sau totală.

a) *Molă în evoluție*: reacția biologică este pozitivă, indiferent că fătul este mort sau viu.

b) *Molă moartă*: reacție negativă.

După evacuarea molei, hormonul gonadotrop nu dispare cu aceiași regularitate ca după o sarcină normală, pentru că de obicei rămân în uter resturi active, reacția rămâne și ea pozitivă.

Chorio-epiteliomul malign.

Când o reacție devine pozitivă mai mult de trei săptămâni după evacuarea molei, acest fapt implică existența unei degenerescențe maligne. Este o greșală a crede că reacția biologică calitativă nu permite caracterizarea unei degenerescențe maligne.

Dispariția totală a Prolanului (reacție biologică negativă) după evacuarea unei mole, îndepărtează orice nesiguranță. Din contră, reacția pozitivă va indica prezența resturilor de molă în uter, însă nu va permite stabilirea benignității sau malignității acestor resturi.

Cauzele de eroare ale metodelor biologice.

Nici nu mai vorbesc despre greșelile datorite unei tehnici defectuoase sau unei greșite interpretări a rezultatului, fapte care mult timp au discreditat valoarea metodelor biologice în diagnostic.

a) *Reacțiuni greșit negative*: urina a fost recoltată precoce sau oul intra sau extrauterin este complet mort.

b) *Reacțiuni greșit pozitive*: reacțiunea bine executată este totdeauna negativă la femeia negravidă și normală. Lucrurile nu se întâmplă la fel la femeia negravidă bolnavă (menopauză, amenoree, femei tinere, chiste luteinice ale ovarului, unele cancere).

Putem clasa drept greșeli, reacțiunile pozitive la purtătoarele de chorio-epiteliom malign.





CONCLUZIUNI.

1. Determinarea calitativă a hormonului gonadotrop, este singura metodă biologică care permite punerea diagnosticului de sarcină.
2. Reacția Aschheim—Zondek împreună cu variantele care derivă din ea (Brouha—Hinglais—Simonnet și Friedmann—Brouha) sunt reacțiuni calitative. Ele ne dau răspunsul următor: „este” sau „nu este” hormon gonadotrop luteinizant în lichidul examinat, fapt pe care noi îl interpretăm sub forma: „este” sau „nu” sarcină.
3. În sarcina normală în plină evoluție, reacția este totdeauna pozitivă.
4. La femeia negravidă normală, reacția este totdeauna negativă.
5. Reacția negativă elimină posibilitatea unei sarcini în evoluție, însă nu implică existența unui ou în uter. Acest ou însă, desigur nu mai este viu și nu mai are legături cu corpul matern prin placenta.
6. Reacția pozitivă implică în circumstanțe normale existența unui ou în evoluție, viu, intra sau extrauterin.
7. Erorile propriu zise se produc când femeia suferă de alte afecțiuni.
8. Titrarea hormonului gonadotrop luteinizant în serul sanguin ne permite de a aprecia starea în care se găsește placenta unei gravide (hipo sau hiperactivitate).
9. Specificitatea reacțiilor biologice în diagnosticul de sarcină este de 98%.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Fac. de Medicină :
șș. Prof. Dr. I. Drăgoiu.

Președintele Tezei :
șș. Prof. Dr. Gr. Benetașo.

BIBLIOGRAPHIE.

1. *Abderhalden*: Les ferments de défense de l'organisme animal. Paris. 1914.
2. *Allan (H)—Willes (H)*: J. exper. Biol. 1931, 8, pag. 389—392.
3. *Allen—Francis—Craig*: Anat. Rec. 1925, 85, 94—95.
4. *Aron (M)*: L'insuffisance ovarienne et son traitement. 1935.
5. *Bomskov (C)*: Methodik der Hormonforschung. 1939, pag. 730.
6. *Brindeau (A)*: Application à la clinique de la réaction de Zondek—Leçons du Jeudi soir. XII. année 1935, pag. 5.
7. *Brouha (L)—Collin (R)*: Ann. Physiol. 1935, 11, 773.
8. *Brouha (L)—Simonnet (H)*: A. i. Physiol. 1927, 28, pag. 94—120.
9. *Bela Falta*: Zentr. für gynek. 27, 5. VII. 1924, pag. 1478.
10. *Catchpole (H)—Cole (H)*: Anat. Rec. 1934, 59, pag. 335—347.
11. *Clauberg (C)*: Die weiblichen sexualorgane. 1933.
12. *Encyclopédie medico-chirurgicale*. Obstétrique; Tome I. pag. 5014.
13. *Essen—Moeller (E)*: Doppelreißige Ovariectomie in Anfrange der Schwangerschaft aus getrogenes Kind, Zentr. für gynek. 1904, 28, 860—970.
14. *Fellner (O)*: Med. Klin. 1927, 23. 1475—1477.
15. *Halben—Seitz*: Biologie und Pathologie des weibes. VI. Band, Teil 2.
16. *Hinglais (H)*: Le diagnostic biologique de la grossesse. Leçons du Jeudi soir, VII année 1930, pag. 218.
17. *Hisaw (F. L.)*: J. exper. Zool. 1925, 42, 411—441,
18. *Hisaw—Fevold—Meyer*: Physiol. Zool. 1930, 3, 135—144.
19. *Kehrer (E)*: Endokrinologie für den Frauenartz. 1937.
20. *Loewe (S.)*: Klin. Woch. 1925, 4, 1407.
21. *Parkes (A. S.)*: J. Physiol. 1930, 69, 463—472.
22. *Portes—Aschheim—Robey*: Gyn. Obst. 1938, 37, 200.
23. *Reynolds (S. R.)*: Amm. J. Obst. 1935, 29, 630—638,
24. *Reiprich (W.)*: Klin, Woch. 1929, 8, 1449—1451.

25. *Reiss (M.)*: Die Hormonforschung und ihre Methoden. 1934.
26. *Sainton—Simonnet—Brouha* ; Endocrinologie. 1937.
27. *Simonnet (H)*: L'hormone folliculaire. 1937.
28. *Simonnet (H)—Robey (M)*: Le corp jaune. 1939.
29. *Zondek (B)*: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin, 1931.

