ERWIN BECHER, HELMUTH BOHNENKAMP, LUDWIG HEILMEYER, NORBERT HENNING, FERDINAND HOFF, WALTER HÜLSE, RUDOLF SCHOEN, ALEXANDER STURM

D D 12.570.2

TRATAT

DE

FIZIOPATOLOGIE

PENTRU STUDENȚI ȘI MEDICI

AUG 1973
22.629
20 DEC 1960

Traducere după ediția IV-a

de

ERMIL NICHIFOR și MIRON GEORGESCU
FOȘTI INTERNI AI SPITALELOR EFORIEI
MEDICI SECUNDARI AI SPITALELOR

CU O PREZENTARE DE **Prof. Dr. N. GH. LUPU**
ȘI UN CUVÂNT INAINTE DE **Docent Dr. A. TEITEL**

MAI

EDITURA JEAN LEON BUCUREȘTI
— 1947 —

II

UNIVERSITATEA
MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Traducerea tratatului

„Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie für Studierende und Ärzte"

ed. IV-a, 1942.

Edit. *Gustav Fischer*, Jena

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE" TÂRGU MUREȘ

1250

Prefața autorilor

Scopul *Fizio-patologiei* este analiza științifică a fenomenului patologic. In locul unei simptomatologii clinice pur descriptive, ea își propune să pătrundă însuși *mecanismul turburării funcționale*. Fizio-patologia trebue să fie deci considerată ca *teoria bio-științifică a medicinei*, așa cum au preconizat-o, acum un secol, clinicianul *Carl August Wunderlich*, fiziologul *Claude Bernard*, și anatomo-patologul *Rudolf Virchow*. Ea s'a constituit și s'a desvoltat neîncetat până în prezent, numai grație strânsei colaborări dintre clinică, fiziologie și bio-chimie.

Ultimul deceniu în special, a adus așa de multe cunoștințe noui în acest domeniu, încât datele clinice și terapeutice au fost profund influențate. S'a simțit astfel nevoia unei expuneri sumare a celor mai recente rezultate în fizio-patologie, în cadrul unui manual care să corespundă nevoilor didactice ale tinerilor studenți în medicină precum și ale medicilor practicieni, cari, din cauza ocupațiunilor profesionale zilnice, nu pot urmări lucrările de specialitate. Tratatul de față s'a născut tocmai din această necesitate practică. Plecând dela ideia că o expunere clară și utilă nu poate fi făcută decât de acela care prin activitatea sa științifică a pătruns mai adânc în domeniul respectiv, fiecare din autori a tratat capitolul care corespundea domeniului său de cercetare. Dacă astfel expunerea în total a devenit mai puțin unitară și are pe alocuri unele repetări, aceasta — credem — că nu-i scade totuși din interes.

Necesitatea unei limitări a textului ne-a impus să renunțăm la o tratare absolut completă a diferitelor probleme și la o detailare a literaturii. Pentru cititorii cari doresc să-și aprofundeze și mai mult studiul într'un anumit domeniu, am adăugat la sfârșitul fiecărui capitol mai mare, un îndreptar al lucrărilor celor mai importante din specialitatea respectivă. In alegerea materialului, scopul urmărit a fost de a desvolta *bazele fizio-patologice ale medicinei interne*. Noțiunile fiziologice și chimio-fiziologice au

fost tratate în măsura în care păreau esențiale pentru înțelegerea fenomenului patologic.

Aducem mulțumiri editurei pentru înțelegerea arătată și pentru aleasa formă de prezentare a lucrării.

Dorim ca acest tratat să facă din cunoașterea mai adâncă a mecanismelor fizio-patologice, un patrimoniu comun tuturor medicilor.

Autorii

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
19 25
GEORGE EMIL PALADE

Prezentare

Adâncirea şi lărgirea cadrului cunoştinţelor medicale din ultima jumătate de veac a fost determinată de aprofundarea fenomenelor fiziologice, legată de desvoltarea chimiei biologice şi a fizico-biologiei, cunoştinţe aplicate la fiinţă în general şi la fiinţa umană în particular.

Nevoia de a pătrunde toate aspectele fenomenului patologic a dus gândirea medicală dela simpla cunoaştere a simptomului empiric de altă dată la analiza substratului anatomo-patologic şi astăzi—prin progresele făcute în ştiinţele exacte aplicate la medicină — la aprofundarea etiologiei, mecanismului de producere şi întregei evoluţii a procesului morbid. Corelaţiile inter-hormonale şi neuro-hormonale, vitaminele, mecanismul acido-bazic, etc. sunt cunoştiinţe pe care medicul din veacul trecut abia le-a întrevăzut.

In locul cadrului prea desvoltat pe care îl ocupa mai înainte în învăţământul medical anatomia, histologia şi histo-patologia, trebue să se dea astăzi o atenţie mai mare fizicei, chimiei, fiziologiei, farmacodinamiei, medicinei experimentale, într'un cuvânt fiziópatologiei. Acesta trebue să fie cadrul desvoltării viitoare a medicului şi temelia învăţământului clinic, indiferent spre ce ramură de medicină s'ar îndrepta tânărul.

Acest tratat de fiziopatologie, perfect-tradus de tinerii medici E. Nichifor şi M. Georgescu, foşti eminenţi interni în serviciul Clinico-Medical de sub conducerea mea, va folosi mult studenţilor şi tuturor medicilor prin cunoştinţele pe care le vor găsi în capitolele scrise de cercetători care reprezintă autorităţi în specialitatea respectivă, le va folosi

în cunoaşterea exactă a fenomenelor patologice şi le va deschide orizonturi noi în cercetările lor medicale.

Mulţumirea şi profitul ce vor rezulta din citirea acestui tratat vor răsplăti munca depusă de traducători. Urez tinerilor traducători să-şi desvolte activitatea pe această linie atât de folositoare stadiului actual al medicinei române.

Prof. Dr. N. Gh. Lupu

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
1945
GEORGE EMIL PALADE

Cuvânt înainte

Fiziologia patologică reprezintă, pentru medicina modernă. cheia înţelegerii fenomenelor morbide. Ea urmăreşte până în amănunt, modificările fenomenelor fiziologice în condiţiuni anormale, patologice. Cunoştinţele pe care ni le mijloceşte ne permit să lămurim simptomele culese printr'o observaţie atentă la patul bolnavului. Interpretarea acestor simptome în lumina fizio-patologiei ne dă o bază sigură pe care să ne clădim diagnosticul şi să instituim o terapeutică eficientă. Aci mai mult ca oriunde „savoir c'est pouvoir".

La noi această disciplină fundamentală este tratată în mod vitreg. Astăzi încă sunt puţini clinicieni, internişti sau chirurgi, care să consacre în lecţiile lor o parte mai largă interpretării fiziopatologice a simptomelor.

Traducerea din limba germană a tratatului de fizio-patologie pentru studenţi şi medici, pe care D-nii Dr. Ermil Nichifor şi Miron Georgescu o oferă publicului medical român, umple în mod fericit această lacună a învăţământului clinic. Ea reprezintă rezultatul unei munci susţinute şi pricepute.

Această traducere nu este o simplă transpunere literală, ci este fructul unei pătrunderi aprofundate în materia prezentată.

Am avut prilejul să urmăresc în parte metoda de lucru a traducătorilor şi am putut să constat şi să admir, acolo unde traducerea literală a frazei originale rămânea obscură, meticulozitatea şi supleţea cu care redau limpede gândul autorilor. Mai mult decât atât, prin note personale adăugate textului original, ei au reuşit să-l clarifice şi să-l completeze, ţinând seama de rezultatele cercetărilor publicate între timp.

Importanţa operei D-lor Nichifor şi Georgescu se va putea măsura abia după câţiva ani. Seriile succesive de studenţi care vor folosi acest tratat, vor învăţa să gândească cauzal şi fiziologic, vor înţelege mai adânc raportul între normal şi patologic şi vor căpăta astfel o temelie solidă pentru desvoltarea şi sistematizarea

cunoştinţelor lor clinice. Patologia le va apărea mai clară şi mai luminoasă şi vor putea înţelege critic mecanismul acţiunilor terapeutice. Gândirea clinică se va orienta sub influenţa acestui tratat şi şcoala ştiinţifică medicală română va căpăta inevitabil o impulsie fericită în desvoltarea ei.

Traducând acest tratat, D-nii Nichifor şi Georgescu au făcut o operă de mare utilitate şi au binemeritat dela medicina română. A binemeritat şi editorul care, în condiţiile grele ale vremurilor de azi, a făcut toate eforturile şi sacrificiile pentru a asigura o prezentare cât mai îngrijită acestui tratat.

Dr. ALFRED TEITEL
Docent de patologie experimentală

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
19 45
GEORGE EMIL PALADE

Sângele

de Ludwig Heilmeyer, Jena

Cu 18 figuri în text — și două planșe în culori

INTRODUCERE

In cursul studiului ce urmează vom considera sângele ca un *organ* viu, care are de îndeplinit numeroase *funcțiuni* în organism. Sângele *circulant* este numai o parte din întregul organ și studiul nostru ar fi incomplect dacă nu ne-am ocupa și de sistemul de organe hemopoetice și hemolitice. Numai așa se creează o imagine vie a funcțiunii, ca și a fenomenelor de „înoire" și „uzură" ale elementelor celulare sanguine, cari se găsesc adesea în punctul central al interesului clinic.

Diversele elemente celulare ale sângelui sunt considerate din punct de vedere fiziologic, ca unități funcționale, în sensul de organe subalterne. Astfel se poate deosebi *un organ sanguin eritrocitar, unul leucocitar și altul trombocitar*, cu sfere de activitate bine delimitate. Funcțiunile de transport *al gazelor, de apărare și de hemostază*, sunt executate, în cea mai mare parte a lor, de către aceste organe. Și totuși nu e posibilă o astfel de considerare izolată a funcțiunilor celulare, deoarece fiecare din aceste funcțiuni nu poate fi utilizată decât în strânsă legătură cu lichidul sanguin. Ultimul este însă produsul ansamblului complicat al tuturor organelor și sistemelor de organe ale corpului. Astfel văzând lucrurile, sângele ocupă o poziție centrală, cu totul specială, care mai mult decât la orice alt organ, impune o *considerare unitară, totalitară a organismului*. Prin aceasta, sângelui îi revine nu numai *funcțiunea de transport* pentru căldură, gaze, substanțe alimentare, produse de metabolism și substanțe de apărare, dar și o *funcțiune de coordonare*, datorită conținutului său în substanțe stimulante regulatorii, așa cum se atribuia înainte numai sistemului nervos. Sângele, împreună cu sistemul nervos leagă totalitatea organelor corpului într'o unitate, marea unitate a organismului. Astfel, sângele apare ca expresia corelațiunii tuturor organelor, și o modificare a compoziției sale, înseamnă — activ sau pasiv — o tulburare în sistemul de colaborare armonică a tuturor unităților statului celular și deci „Boală" în sens fizio-patologic. Deoarece o concepție atât de cuprinzătoare nu poate fi desvoltată în amănunte în cursul acestui scurt capitol, trebuie să o avem în minte ca gând conducător în tot timpul enunțării faptelor acestei cărți.

A. TRANSPORTUL OXIGENULUI ŞI ORGANUL ERITROCITAR

1. Fixarea oxigenului şi turburările sale

Transportul oxigenului este funcţiunea cea mai importantă a sângelui. Incetarea acestei funcţiuni duce în câteva secunde la întrerupe rea activităţii cerebrale şi în câteva minute la moarte. „Purtătorii de oxigen" sunt aproape exclusiv *globulele roşii;* numai o foarte mică parte de O_2 e diluată (fenomen fizic) în plasmă.

Prin forma lor şi prin compoziţia lor chimică, globulele roşii sunt dotate, ca nici o altă categorie de celule ale organismului, pentru transportul oxigenului. Intr'adevăr, ele sunt lipsite de nucleu şi sunt umplute complet cu Hemoglobină, substanţa fixatoare de oxigen; aceasta reprezintă 80% din reziduul lor. *Conţinutul absolut de Hb al unui eritrocit* normal ar fi de 32×10^{-12} gr. Ar fi sensibil egal la bărbaţi şi femei. In condiţiuni patologice se întâlnesc schimbări în plus sau în minus. In diversele anemii secundare, în special în stările de lipsă de fier, conţinutul în Hb al globulelor este adesea micşorat până la jumătate; în anemia pernicioasă, dimpotrivă, e în medie mult mărit; în această boală nu rareori găsim valori de 50×10^{-12} gr. şi mai mult.

Din cauza acestei mari bogăţii în Hb, globulele roşii conţin cea mai puţină apă (63%), dintre toate celulele corpului. Datorită formei lor rotunde, biconcave, ele câştigă cea mai mare suprafaţă posibilă. Având un diametru de 7—8 μ şi o grosime de 2 μ, pot trece tocmai bine prin capilare, cari au un diametru de circa 10 μ. La un număr mijlociu de 5.000.000 pe m. m. c. corespunde un număr total de 25 bilioane de eritrocite circulante, cu o suprafaţă totală de 3000 m^2; dintre acestea cam 1 billion, cu o suprafaţă de 120 m^2, circulă în capilare, — un număr care se potriveşte tocmai bine cu suprafaţa respiratorie a pulmonilor, care este de 100 m^2. Un fapt de mare importanţă pentru fenomenul de transport al oxigenului şi bioxidului de carbon, este acela că membrana de inveliş a eritrocitelor are o permeabilitate diferită pentru diferitele substanţe. In timp ce, de exemplu, glucoza şi ureea se împart aproape egal în globule şi plasmă, — faţă de ioni membrana de inveliş a globulelor roşii se comportă cu totul diferit. Ea este foarte permeabilă pentru anioni, în special penru Clor; dimpotrivă e foarte puţin permeabilă pentru cationi. Când apar modificări ale echilibrului acido-bazic în sânge, se produc schimburi de ioni Clor şi ioni HCO_3 între globule şi plasmă. In mod normal, globulele roşii sunt bogate în K şi sărace în Cl. Concentraţiunile acestor doi ioni în hematii sunt aşa dar tocmai inverse celor din plasmă.

Substanţa colorată a sângelui, *Hemoglobina,* este adevăratul „purtător" al oxigenului. Ea este componenta principală a sângelui (16 gr.% la bărbaţi; 14,7 gr.% la femee). Cantitatea totală de Hb circulantă în sânge a fost evaluată la 600—800 gr. Funcţiunea sa de fixare de O_2 poate fi recunoscută după *culoare.*

Hemoglobina saturată în Oxigen (O_2Hb) este de culoare roşie deschisă; ea prezintă două benzi de absorbţie în partea verde a spectrului, al căror maximum se găseşte la 576 şi 541 $\mu\mu$. Hb redusă este roşie-albăstrui închisă; ea lasă să treacă ceva mai multă lumină albastră alături de cea roşie şi absoarbe lumina verde numai într'un loc, cu maximum la lungimea de undă 556 $\mu\mu$ (vezi planşa). Coloraţia roşie deschisă a mucoaselor, buzelor şi obrajilor e dată de O_2Hb din precapilare şi capilare. In cazurile de arterializare defectuoasă a sângelui, la bolnavii de inimă sau de plămâni, sau în cazurile de stagnare a sângelui în capilare (stază), în urma paraliziei vaso-motorilor de origine infecţioasă sau toxică, cantitatea de Hb redusă creşte şi culoarea acestor regiuni devine roşie-albăstruie (cyanoză). Totuşi intensitatea cyanozei nu e determinată de raportul Hb: O_2Hb, ci mai ales de cantitatea *absolută* de Hb redusă din sânge. Astfel, la anemici cyanoza nu apare sau e foarte discretă; din contră policitemicii prezintă întotdeauna un aspect cianotic. La bolnavii cu vicii cardiace congenitale, la cari se asociază adesea o arterializare

defectuoasă cu o policitemie, se văd de aceea şi cianozele cele mai intense (Morbus coeruleus).

Fixarea oxigenului. Vehicularea oxigenului se face după relaţia: $Hb + O_2 \rightleftarrows O_2Hb$. Viteza reacţiunilor este extraordinar de mare, de fracţiuni de secundă (pentru semi-reducţia O_2Hb 0,0025"). 1 moleculă Hb cu 1 atom de fier fixează 1 moleculă de O_2. Această legătură este *reversibilă* şi depinde numai de presiunea oxigenului. Relaţia dintre oxigenul legat şi presiunea de O_2 este redată în curba alăturată (fig. 1, I. Curba de disociaţie a oxinemoglobinei).

Aspectul curbei depinde de temperatura exterioară şi de conţinutul în gaze şi săruri al solvantului. Cu creşterea temperaturii, scade capacitatea de fixare a oxigenului. Din cauza conţinutului în săruri şi gaze al sângelui total, curba sa de disociaţie are un aspect cu totul diferit faţă de curba de disociaţie a hemoglobinei pure. (Fig. 1/II).

Se vede, că la presiuni joase de O_2, aşa cum sunt în ţesuturi, fixarea oxigenului este mult mai mică decât la hemoglobina pură; aceasta înlesneşte cedarea oxigenului la nivelul ţesuturilor. In regiunile cu presiuni mari de O_2, ca în alveolele pulmonare, curba arată o fixare mai mare de oxigen decât la hemoglobina pură. Această înlesnire a cedării de O_2 în ţesuturi şi a fixării de O_2 în alveole mai este favorizată prin influenţa bioxidului de carbon asupra cursului curbei de disociaţie. După cum se vede în fig. 2, cu creşterea bioxidului de carbon în sânge, curba devine din ce în ce mai turtită (apăsată în jos=*meionectică);* aşa dar, la presiuni mai joase de oxigen ea fixează mai puţin O_2; în ţesuturi, unde presiunea bioxidului de carbon este cea mai mare, cedarea de oxigen este mult înlesnită. In alveolele pulmonare, unde presiunea de CO_2 este cea mai joasă, curba de fixare a oxigenului se urcă sus (pleionectic), fixează aşa dar mai uşor oxigenul.

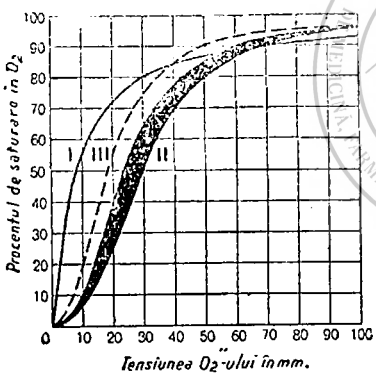


Fig. 1

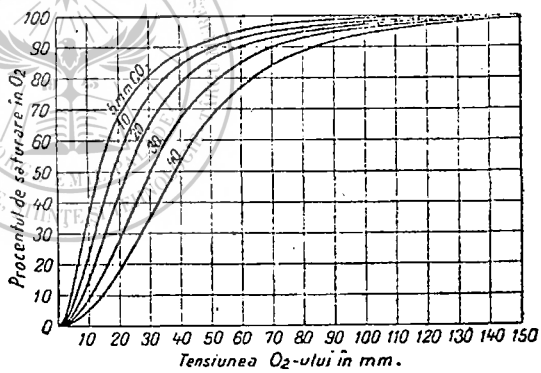


Fig. 2

Fig. 1. I. Curba de disociere a oxihemoglobinei pure. II. Zona curbelor de disociere normale ale oxihemoglobinei sângelui indivizilor care trăesc la altitudini joase. III. Curba de disociere a oxihemoglobinei sângelui indivizilor care trăesc la altitudini mari (4600 m) (după *Barcroft*).

Fig. 2. Influenţa tensiunilor bioxidului de carbon asupra curbei de disociere a oxihemoglobinei (după *Bohr*).

O altă adaptare a curbei de fixare a oxigenului la nevoile organismului apare la micşorarea cantităţii de oxigen a aerului respirator, de ex. la mare altitudine: pe munţi, sboruri de înălţime etc. In aceste împrejurări, curba de disociaţie e impinsă mai sus, devine pleionectică: deci sângele va putea fixa relativ mai mult oxigen într'o atmosferă mai săracă în oxigen (fig. 1/III). Această „ridicare" a curbei este urmarea scăderii presiunei bioxidului de carbon în aerul alveolar (vezi fig. 2) şi a creşterii numărului globulelor roşii pe mmc. Acest ultim fenomen provoacă aşa dar nu numai o creştere absolută a cantităţii de hemoglobină, şi odată cu aceasta o creştere a capacităţii maxime de fixare a oxigenului, dar şi o modificare a curbei de disociaţie a oxigenului.

Modificările în curba de fixare a oxigenului arătate mai sus, joacă un rol numai în ceeace priveşte fixarea oxigenului în zonele presiunilor joase de oxigen. La presiuni mai mari, în jurul lui 100 mm., sângele este aproape com-

plect saturat cu oxigen. Cum în regiunile mai joase presiunea normală a oxigenului în alveolele pulmonare este de 100 mm. (vezi cap. Respirația, fig. 5), înseamnă că în condițiuni obișnuite sângele arterial este aproape complect saturat cu oxigen (95—98%). Aceasta nu e valabil pentru regiunile de altitudine, în care presiunea oxigenului în alveole scade până la 40 mm. și chiar mai jos (vezi fig. 5, Respirația). Așa dar, limitele puse omului pentru atingerea marilor altitudini sunt determinate de forma curbei de disociere a oxigenului.

Puterea de fixare maximă a sângelui, respectiv a hemoglobinei, merge paralel cu intensitatea colorației și cu conținutul în fier, astfel că, în mod invers, după cantitatea de oxigen fixat, se poate deduce concentrația hemoglobinei. Astăzi, măsurarea puterii maxime de fixare a oxigenului, a devenit — alături de măsurarea spectro-fotometrică a intensității culorii — metoda de bază pentru controlarea și gradarea hemometrelor obișnuite. După *Hüfner*, valorile normale ar fi: 1 gr. Hb fixează 1,34 cmc. O_2, iar 1 gr. de fier din hemoglobină fixează 401 cmc. O_2. (Capacitatea de fixare a oxigenului).

Sângele unui om sănătos, cu un conținut normal de hemoglobină, fixează la presiunea obișnuită a oxigenului din aer, 18—21 Vol. O_2%. In timpul trecerii eritrocitelor prin capilare, o parte din oxigen este cedată țesuturilor. Sângele venos al inimii drepte, arată în medie o saturare în O_2 de 67—75%, care devine și mai mică după o muncă fizică importantă. Conținutul în O_2 al venelor superficiale ale brațului, este foarte variabil și depinde mai ales de temperatura exterioară. Diferența saturării în O_2 a sângelui arterial și a celui venos al unui organ, sau a sângelui din inima stângă și cea dreaptă pentru întregul organism, reprezintă o măsură a „Utilizării". Aceasta depinde în general de viteza curgerii sângelui prin capilare și de mărimea suprafeței capilare pentru schimburile de gaze. „Utilizarea" are o mare valoare pentru reglarea circulației: o bună utilizare cruță munca circulatorie, o proastă utilizare din contra, încarcă circulația.

Alte modificări ale curbei de fixare a oxigenului sunt date de turburările *echilibrului acido-bazic*. S'a arătat că acțiunea acidului carbonic asupra curbei de disociere a oxigenului (fig. 2) nu e specifică și că se pot produce modificări ale curbei în sensul meionexei, cu orice fel de acid. Astfel, contracția musculară, — prin eliberarea produselor metabolice acide (acid lactic), — realizează o „turtire" a curbei; în felul acesta se favorizează procesul de cedare a oxigenului la nivelul mușchiului în activitate. In același sens acționează și creșterea de temperatură din cursul activității musculare. Modificări asemănătoare ale curbei de disociație a oxigenului, observăm și în graviditate, în stările „de post" și în toate stările acidozice, ca: febră, diabet, etc.

In timp ce modificările curbei de disociație a oxigenului, au o mare importanță, mai ales în zonele presiunilor joase de oxigen, pentru procesul de cedare a oxigenului, — saturarea maximă cu O_2, așa dar fixarea de O_2 la nivelul alveolelor, nu este interesată (cel puțin în regiunile de altitudine mică) de aceste modificări ale curbei în disociație. Modificările patologice ale capacității *maxime* de fixare a oxigenului, depind întotdeauna de una din următoarele modificări chimice ale moleculei de Hb.

Formarea Methemoglobinei. Pe lângă O_2Hb disociabilă, hemoglobina se mai poate lega și altfel cu oxigenul, într'o legătură atât de strânsă, încât această combinațiune nu mai poate fi utilizată pentru funcțiunea respiratorie. Oxigenul nu mai poate fi îndepărtat din această legătură nici chiar cu pompe aspiratoare, adică scăzând presiunea oxigenului până la zero. Această combinație, Methemoglobina, ia naștere in vitro, prin adăugare de fericyanură de potasiu la O_2Hb: fericyanura de potasiu o reduce și e eliberată 1 mol. O_2 pentru 1 moleculă de O_2Hb, deaceea această reacție este întrebuințată pentru determinarea conținutului în

O_2 al sângelui. După ultimele cercetări, Methemoglobina este mai săracă în oxigen decât O_2Hb; i se atribuie formula Hb—OH. Hb—OH ia naştere deasemenea şi spontan, prin expunerea la aer a soluţiunilor diluate sau alcaline de sânge. Deasemeni, cunoscuta schimbare a culorii unei pete de sânge, din roşu deschis în brun şocolatiu în cursul câtorva zile, se datoreşte transformării oxihemoglobinei în methemoglobină; aceluiaş fapt i se datoreşte culoarea brună a unor urini hematurice, mai ales de reacţie acidă.

Hb—OH este o substanţă colorată, cu proprietăţi de indicator. In mediu alcalin, la un pH de peste 8,5 ia o culoare roşie, în mediu acid o culoare brună. La pH. 8,5 amândouă culorile sunt în aceeaş proporţie; la pH. 6, sau la pH. 10, culoarea brună, respectiv cea roşie, apare în forma pură. Modificării de culoare îi corespunde de asemenea o modificare în imaginea de absorbţie a spectrului. Methemoglobina acidă sau neutră prezintă o bandă de absorbţie în roşu la 630 $\mu\mu$, methemoglobina alcalină prezintă amândouă bandele de absorbţie ale oxihemoglobinei şi o umbră diatonică la 600 $\mu\mu$ E important faptul că în sângele „nativ" sau în soluţiile diluate de sânge, methemoglobina apare sub forma sa acidă; prin adăugare de alcali, dispare banda din roşu; prin adăugare de substanţe reductoare, apare spectrul hemoglobinei reduse.

In condiţiuni fiziologice, în organism nu se produce niciodată o transformare a oxihemoglobinei în methemoglobină. Din contră, methemoglobina formată în organism se poate retransforma, în parte, în oxihemoglobină. Methemoglobina este aşadar, întotdeauna, o manifestare patologică. Se deosebesc *forme toxice* şi *auto-toxice*. Primele se observă după întrebuinţare exagerată de antifebrină, fenacetină, clorat de potasiu, nitroglicerină, anilină, nitriţi, hidrogen arseniat. Unii dintre aceştia, ca anilina, nu produc in vitro methemoglobină; aşa dar în organism iau naştere, prin fenomene metabolice celulare, substanţe methemoglobino-formatoare. Primele simptome în aceste methemoglobinemii toxice, apar atunci când cantitatea de methemoglobină din sânge trece de 40%; moartea survine, deobiceiu, la un conţinut în methemoglobină între 60 şi 75%.

Methemoglobinemiile auto-toxice, au fost observate în cazurile de enterite grave, în urma resorbţiei de nitriţi din intestin. Aici de obiceiu nu se produce o hemoliză (methemoglobinemie intra-globulară). Au fost descrise methemoglobinemii hemolitice, în urma unor grave septicemii cu anaerobi; de asemeni pot să apară ca o formă specială a toxicozei gravidice, cu sau fără eclampsie. In toate aceste cazuri, pielea prezintă o culoare brună caracteristică. Serul prezintă, pe lângă benzile de absorbţie ale hematinei şi bilirubinei, benzile caracteristice ale Met—Hb în roşu, cari dispar după adăugare de substanţe reductorii sau după alcalinizare. Urina este colorată în roşu-brun închis şi conţine deasemenea cantităţi mari de methemoglobină. Aceasta apare adesea în urină, chiar în hematuria obişnuită, deoarece oxihemoglobina din urină se transformă foarte repede în methemoglobină.

Carboxihemoglobina — (CO—Hb) şi intoxicaţia cu oxid de carbon. Oxidul de carbon are faţă de hemoglobină o afinitate de 140 de ori mai mare decât oxigenul. Inspirarea unui aer conţinând CO, determină apariţia în sânge a unei cantităţi din ce în ce mai mari de CO—Hb, formă sub care hemoglobina nu-şi mai poate îndeplini rolul de transportor de oxigen. Chiar la un conţinut de 0,1% de CO al aerului, hemoglobina se găseşte transformată cam 60% în carboxihemoglobină,

deci mai mult decât jumătate este îndepărtată dela funcţia respiratorie a sângelui.

Carboxihemoglobina are o culoare roşie cireşie bătând în albastru. Ea prezintă 2 benzi de absorbţie în spectru foarte asemănătoare celor ale oxihemoglobinei, dar ceva mai apropiate de violet (568 şi 539). Deaceia pentru o determinare spectroscopică sigură se adaogă sângelui substanţe reducătoare, de preferinţă hiposulfit de sodiu, care nu modifică carboxihemoglobina, dar reduce oxihemoglobina, înlocuind în spectru cele 2 benzi ale acesteia prin banda lată a hemoglobinei reduse. Când există mai mult de 10% carboxihemoglobină, cele 2 benzi nu dispar complect. Mai simplă este proba cu hidrat de sodiu: se adaugă sângelui hidrat de sodiu de greutate specifică 1,34 şi se încălzeşte, în prezenţa carboxihemoglobinei, apare o coloraţie roşie, în locul coloraţiei brun-negricioase care se produce în mod normal. La fel proba cu tanin: se diluează sângele cu apă în proporţie de 1 la 4 şi se adaogă apoi 3 volume de soluţie tanin 1%; se agită. Sângele normal dă un precipitat brun-cenuşiu, sângele cu oxid de carbon dă un precipitat roşu viu (Karmoisin-rot).

Tabloul clinic al *intoxicaţiei cu CO* prezintă următoarele manifestări: dureri de cap, nelinişte, agitaţie, tremurături, hipersalivaţie, secuse musculare, crampe, iar mai târziu somnolenţă, slăbiciune, astenie psihomotorie, însfârşit lipsă de cunoştinţă, paralizii şi moarte prin paralizia centrului respirator. La început temperatura este ridicată, mai târziu joasă. Adesea găsim zahăr în urină. Caracteristică e culoarea roşie cireşie a mucoaselor. După încetarea stării de intoxicaţie acută, pot persista grave turburări nervoase şi psihice. Acestea amintesc stările postencefalitice sau tabloul sclerozei în plăci. Asemenea turburări se pot manifesta uneori, chiar fără starea de intoxicaţie acută, prin inspirarea cronică de mici cantităţi de oxid de carbon.

Multă vreme s'a crezut că *substratul fizio-patologic* al acestor turburări ar fi o suprimare a transportului de oxigen, prin blocarea hemoglobinei de către CO. S'a constatat însă că tabloul intoxicaţiei cu CO se deosebeşte din multe puncte de vedere de tabloul asfixiei obişnuite. In intoxicaţia cu CO, semnele grave ale intoxicaţiei apar chiar la o proporţie de 50% de CO—Hb în sânge, pe când la anemii, o micşorare la jumătate a conţinutului în Hb—O_2 nu produce nici o turburare. In legătură cu acest fapt, *Haldane*, a arătat că *curba de disociaţie a părţii de hemoglobină nealterată, devine accentuat pleionectică* odată cu creşterea conţinutului în carboxihemoglobină. Astfel rezultă o îngreunare a eliberării oxigenului către ţesuturi. Se ajunge la aceasta prin faptul că *conţinutul în CO_2 al sângelui este micşorat în intoxicaţia cu CO*, şi de aici rezultă o alcaloză, care acţionează în acelaş sens asupra curbei de disociaţie a oxigenului [1]). Astfel se explică şi faptul că inspirarea unui amestec de O_2 şi CO_2 dă la intoxicaţii cu CO un rezultat mai bun decât inspirarea de oxigen pur.

Aceste fenomene explică în mare măsură manifestările intoxicaţiei acute cu CO; dar nu pot constitui o explicaţie pentru turburările persistente ale sistemului nervos central, cari iau naştere prin inspiraţia „cronică" a unor cantităţi de CO relativ mici. După lucrările fundamentale ale lui *Warburg*, trebuie să se admită, pe lângă acţiunea oxidului de carbon asupra sângelui, o *acţiune* şi mai importantă, *directă, asupra metabolismului celular. Oxidul de carbon blochează nu numai hemo-*

[1]) N. Trad. — Aşa dar CO provoacă nu numai o devalorizare cantitativă a Hb, dar — indirect — şi una „calitativă", mai importantă, a nemoglobinei neblocate.

globina, dar şi fermentul respirator intracelular, care, după cercetările lui Warburg e foarte apropiat din punct de vedere chimic de hemoglobină (conţine complexul heminic). Dimpotrivă, CO nu exercită nici o influenţă asupra procesellor anacrobe de scindare (fermentaţiile). Din această cauză, creşterea embrionară poate continua neturburată într'o atmosferă de CO, deoarece în acest caz procesele anaerobe de descompunere sunt suficiente pentru nevoile energetice. Este foarte probabil că în special turburările de durată ale sistemului nervos central prin CO, sunt datorite unor leziuni celulare prin paralizia fermenţilor respiratori. Această ipoteză se sprijină în deosebi pe faptul că leziunile cele mai accentuate le găsim în special în regiunile cele mai bogate în fer ale creerului (nucleii dela bază).

Rolul splinei în intoxicaţia cu CO (Barcroft). Când se inhalează CO, sângele splinei (rezervor de sânge) conţine mult mai puţină carboxihemoglobină decât restul sângelui. In intoxicaţia cu CO, splina reacţionează prin contracţiuni, datorită cărora o parte din depozitul său de sânge este aruncată în circulaţie. Acest reflex trece prin măduva spinării, probabil pe calea nervilor simpatici. Animalele splenectomizate, supuse unei intoxicaţiuni cu CO, mor mai repede decât animalele normale de control. Splina reprezintă, aşa dar, un rezervor important de hemoglobină nealterată. Totuşi importanţa acestui rezervor variază dela animal la animal, iar la om nu este prea mare.

FORMAREA DE SULFHEMOGLOBINA. Deasemenea sulfhemoglobina, — care ia naştere prin acţiunea H_2S asupra hemoglobinei, — reprezintă o combinaţie strânsă, greu disociabilă, care face hemoglobina improprie funcţiunei de transport al oxigenului. Ea prezintă o bandă de absorbţie în roşu, între 615 şi 628, care nu dispare prin adăugare de alcali sau substanţe reductoare ca KCN (spre deosebire de methemoglobină). S'au observat *sulfhemoglobinemii intra-vitale* în: inhalarea de H_2S, administrarea terapeutică de sulf: sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, curele de lungă durată cu ape sulfuroase (Hymans van den Bergh) şi în ultimul timp foarte adesea prin utilizarea de preparate de sulfonamide (prontozil, albucid etc.), atât de valoroase în lupta contra afecţiunilor cu coci. S'au mai observat de asemenea sulfhemoglobinemii auto-toxice intra-globulare, în cazurile în cari transitul intestinal este mult întârziat (tuberculoză peritoneală, ileus, maladia lui Hirschprung şi stări asemănătoare), prin resorbţie de hidrogen sulfurat din intestin. In septicemiile cu anaerobi, au fost descrise sulfhemoglobinemii hemolitice. In aceste cazuri nu s'au observat totuşi turburări mai serioase în transportul oxigenului.

Hemoglobina mai poate da şi alte combinaţiuni chimice ca: *cyanhemoglobina, fluormethemoglobina, oxid-de-azothemoglobină;* acestea nu au fost semnalate până în prezent în vivo. In *intoxicaţia cu acid cyanhidric*, chiar în cazurile mortale, substanţa colorantă a sângelui nu suferă modificări cari pot fi evidenţiate spectroscopic. *Acidul cyanhidric nu intoxică hemoglobina, ci numai fermentul respirator, faţă de care are o afinitate foarte mare.* Din cauza suprimării respiraţiei celulare, chiar şi sângele venos păstrează culoarea roşie vie, un semn caracteristic al intoxicaţiei cu acid cyanhidric.

ALTE FUNCŢIUNI ALE HEMOGLOBINEI. Pe lângă rolul important de „cărăuş" de oxigen, hemoglobina mai îndeplineşte şi alte funcţiuni în organism. Ii revine un rol însemnat în *regularea echilibrului acido-bazic*, şi deasemeni *în transportul* CO_2. Deoarece O_2Hb este un acid de 70 de ori mai puternic decât hemoglobina redusă, liberarea CO_2 în plămân este mult uşurată, în timp ce, invers, fixarea de CO_2 în ţesuturi e favorizată prin reducerea hemoglobinei la acest nivel. Dacă ţinem seama de funcţiunea complexă a hemoglobinei, devine explicabil faptul că în urma blocării hemoglobinei, prin formarea de combinaţiuni chimice stabile apar turburări mai grave decât în cazul simplei lipse a unei părţi de hemoglobină corespunzătoare celei blocate.

Hemoglobina ca peroxidază şi catalază. Hemoglobina mai prezintă o serie întreagă de proprietăţi catalitice. Aceste proprietăţi enzimatice joacă un rol fiziologic. Printre diversele acţiuni catalitice ale hemoglobinei, *acţiunea peroxidazică* prezintă un interes practic special, deoarece această proprietate, *serveşte ca mijloc de laborator pentru punerea în evidenţă a hemoglobinei.* Dacă se pune sânge în prezenţa apei oxigenate şi a tincturii de gaiac, aceasta din urmă ia o culoare albastră prin oxidare. Şi mai sensibilă este reacţia cu benzidină, care în prezenţa apei oxigenate şi a hemoglobinei ia o culoare albastră-verzuie închisă prin oxidare. Hemoglobina trece aşa dar oxigenul peroxidului, asupra substanţei de oxidat, lucrând deci ca o adevărată peroxidază. Această acţiune nu aparţine numai Hb, ci o găsim deasemeni la toate produsele sale de desintegrare conţinând fer. Porfirinele, cari sunt lipsite de fer, nu posedă proprietăţi de peroxidază. Deoarece desintegrarea sângelui în tubul digestiv poate ajunge până la porfirină, în aceste cazuri proba-benzidinei poate apărea negativă, cu toată sângerarea existentă.

Hemoglobina prezintă deasemenea, într'o măsură mai mică, proprietăţi de *catalază,* fapt care până acum a fost contestat. Acţiunea importantă a catalazei sanguine nu aparţine totuşi hemoglobinei, ci unui ferment special, care, după cercetările mai noui, ar avea tot o structură heminică.

Oxidazele şi *peroxidazele* din celulele animale şi vegetale conţin după cercetările noui, complexul heminic, astfel că *toate funcţiunile importante pentru viaţa celulară sunt indeplinite prin fermenţi de tipul hemoglobinei.* E o constatare extraordinar de însemnată pentru importanţa acestui grup de substanţe colorate în cadrul fenomenelor de viaţă.

2. Chimia hemoglobinei şi metabolismul hemoglobinei

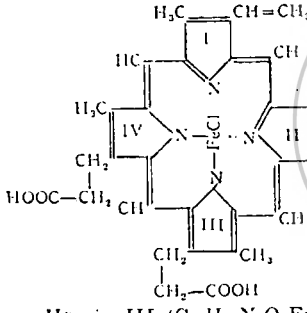
DESCOMPUNEREA HEMOGLOBINEI IN VITRO. Hemoglobina este o albumină compusă, o crompoproteidă. Prin adăugare de acizi puternici sau alcali, sau prin digestia gastro-intestinală ea este desfăcută în cele două componente ale sale, în partea albuminică, *globina,* şi în partea de substanţă colorată (numită de asemeni grup prostetic), *hematina.* Hematina este o substanţă colorată, brună, amorfă; poate fi obţinută cristalizată prin încălzirea sângelui cu acid acetic şi clorur de sodiu: ia naştere clorhidratul de hematină sub formă cunoscutelor *cristale de hemină ale lui Teichmann.* Hemina şi Hematina prezintă acelaş spectru, caracterizat printr'o bandă de absorbţie mai mult sau mai puţin netă în roşu între 620 şi 640 $\mu\mu$ (a cărei situaţie depinde foarte mult de natura solvantului). Hematina acidă, obţinută prin adăugarea de 0,1 acid clorhidric în sânge, are o întrebuinţare chimică în dozarea hemoglobinei după Sahli. După adăugarea de substanţe reductoare ca hidrosulfitul de sodiu, apar două benzi caracteristice în verde, spectrul *hemocromogenului;* acest fapt este foarte important pentru punerea în evidenţă a heminei, respectiv a hematinei. Mai înainte hemocromogenul era considerat ca produs de reducere a heminei. In realitate el ia naştere numai in prezenţa albuminei sau a bazelor azotate, ceeace face ca să fie totdeauna prezent la transformarea hemoglobinei în globină. Hemocromogenul trebuie să fie conceput aşadar, ca o combinaţie specială a heminei reduse cu albumina sau cu bazele azotate, în timp ce simpla hemină redusă sau *Hem* prezintă un spectru diferit, necaracteristic. Prin acţiunea acidului bromhidric, ca şi prin acţiunea acidului sulfuric concentrat asupra sângelui, hemoglobina, respectiv hemina se pot descompune mai departe în *fer* şi o substanţă reziduală lipsită de fer, *porfirina.*

PORFIRINELE sunt substanţe colorate roşii-violete, cari prezintă în mediu acid un spectru cu 2 benzi de absorbţie, asemănător celui al oxihemoglobinei, cu singura deosebire că a doua bandă apare mult mai închisă şi mai lată decât prima (lungimile de undă 592 şi 550). In mediu neutru sau alcalin, toate porfirinele prezintă un spectru cu 4 benzi de absorbţie (situate la 618, 566, 540 şi 505). Ele au o admirabilă fluorescenţă roşie, care apare mai ales în lumina ultra-violetă, fapt important pentru punerea în evidenţă a porfirinei în clinică. Porfirinele au proprietatea de a forma cu metalele, săruri complexe. O astfel de sare complexă cu ferul este hemina.

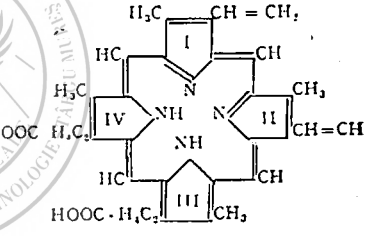
Proprietăţi biologice. Cea mai importantă proprietate biologică a porfirinei este *acţiunea fotosensibilizantă.* Dacă se injectează şoareci albi cu porfirina şi dacă sunt expuşi apoi la lumină, apare o inflamaţie a pielii.

edeme, fotofobie, neliniște, respirație neregulată, scăderea tensiunii cu o hipertermie concomitentă și în sfârșit, exitus. Aceste turburări nu apar dacă se ține animalul la întuneric imediat după injecție. Dacă se scoate animalul la lumină des, dar numai pentru scurt timp, atunci se instalează forma cronică a bolii, cu căderea părului și necroze, în special la urechi. Acest efect fotosensibilizant al porfirinelor crește cu înmulțirea grupelor de carboxili; deci cel mai mare efect îl are uroporfirina. Pe lângă acțiunea fotosensibilizantă, porfirina mai prezintă încă *o acțiune de creștere a peristaltismului intestinal* și *o acțiune de stimulare generală a metabolismului celular*. Grație acestei ultime proprietăți, preparatele de porfirină (Photodyn Nordmark) sunt foarte indicate în tratamentul melancoliei.

Constituție chimică. Prima porfirină cunoscută este *hematoporfirina*. Ea ia naștere prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra sângelui sau heminei, deasemenea prin acțiunea soluției de acid bromhidric în acid acetic glacial. Ea are formula C_{34} H_{38} N_4 O_6. Dacă este expusă la aer, ea se modifică prin fixare de apă la nivelul grupelor nesaturate și ca atare, nu apare în natură. Porfirina propriu zisă care stă la baza hemoglobinei este *protoporfirina* (sau coporfirina, sau Kaemmerer-porfirin), cu fomula C_{34} H_{34} N_4 O_4. Prin desfacerea reductorie a porfirinei iau naștere *pyroli* acizi sau bazici; din fiecare moleculă de porfirină se liberează 4 nuclei pyrolici. Cercetările noui sintetice ale lui *H. Fischer* au arătat că cei 4 nuclei pyrolici sunt legați în molecula de porfirină prin 4 grupe metyn. Succesiunea neîntreruptă de legături simple și duble produce benzile de absorbție și prin aceasta, culoarea. La capetele libere ale nucleilor pyrolici, sunt substituite alternativ grupe methyl sau vinyl, respectiv etyl sau acid propionic, așa cum se poate vedea în figura următoare:

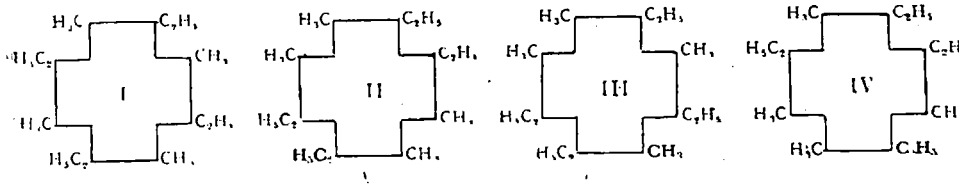


Hămină III ($C_{34}H_{32}N_4O_4FeCl$).



Protoporphyrina III ($C_{34}H_{34}N_4O_4$).

Din *protoporfirină*, prin hidratare și decarboxilare, prin stadiul intermediar de *mezoporfirină*, se obține *etioporfirina*, fără oxigen, în care la capetele libere ale nucleilor pyrolici sunt substituite, în mod alternativ, grupe methyl și etyl. După modul de succesiune ale acestor 2 substituente, pot lua naștere 4 izomeri, după cum se vede în formulele schematice de mai jos (pentru schematizare, au fost omise jumătățile inferioare ale celor 4 nuclei pyrolici și cele 4 grupe metyn de legătură; jumătățile superioare, sunt reprezentate printr'un semn unghiular).



Hemato, — proto — și etio-porfirina, cari se găsesc în substanța colorantă a sângelui, aparțin grupului III, după cum se poate vedea din formule. Tot astfel se poate stabili în seria de izomeri poziția heminei naturale. Toate heminele cunoscute până acum provin din etio-porfirina III. Grupul de substanțe colorante ale *clorofilei* are o constituție asemănătoare cu cea a heminei, cu deosebirea că în locul atomului de fer e un atom de magneziu. După cercetările noi ale lui H. Fischer, grupul de substanțe colorate ale clorofilei

provin de asemenea din etioporfirina III. Subsanţa colorată a frunzelor aparţine, aşadar, aceluiaş grup de izomeri ca şi substanţa colorată a sângelui. *Există deci o înrudire intimă între cele 2 substanţe colorate esenţiale ale vieţii. Aceasta lasă să se întrevadă o descendenţă filogenetică comună.*

Dualismul porfirinei. Pe lângă porfirina de tipul III, mai există în natură porfirine de tipul I; cele de tipul II şi IV nu au fost observate până acum. Există aşadar *un dualism al substanţelor tetrapyrolice naturale*, care este extrem de interesant din punct de vedere fiziologic, embriologic şi fizio-patologic. In timp ce toate heminele cari au fost descrise până acum, precum şi clorofila, provin din tipul III, — la embrion, la individul desvoltat în unele boli şi într'o măsură mai mică chiar şi la indivizii sănătoşi s'a observat apariţia de porfirine de tipul I. Acest dualism a fost foarte bine studiat la drojdie. Drojdia conţine în mod normal o hemină de tipul II; prin turburarea metabolismului său normal, apare însă o cantitate mare de hemină de tipul I. Formarea de porfirină de tip I la embrion este fiziologică; aceasta ar reprezenta un tip de reacţiuni mai vechi din punct de vedere filogenetic. Porfirinuriile de tip I pot fi explicate, în această accepţiune, ca o reîntoarcere atavică la o veche funcţiune, dispărută în cea mai mare parte la individul adult. După o altă concepţiune, aceste porfirine de tipul I au de îndeplinit funcţiuni de catalizator chiar în organismul adult, aşa că ele joacă totuşi un rol fiziologic.

PORFIRINELE NATURALE ALE OMULUI. In metabolismul fiziologic şi patologic au fost găsite până acum următoarele porfirine:

1. *Protoporfirina III.* reprezintă constituentul fundamental al hemoglobinei. Ea e pusă în libertate în intestin prin procesele de putrefacţie ale cărnii şi ale sângelui. Se găseşte în mod normal în eritrocite şi în bilă.

2. *Deuteroporfirina III* ia naştere în intestin prin procesele de putrefacţie mai prelungită din hemoglobină, prin desfacerea ferului şi a celor 2 grupe vinyl (vezi formula). Punerea sa în evidenţă în scaune *într'un regim fără carne*, dovedeşte existenţa unei hemoragii în tubul digestiv.

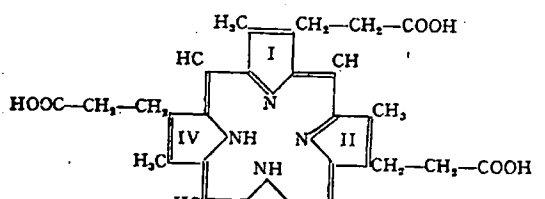
3. *Coproporfirina III* din scaun, urină şi bilă, ia naştere din protoporfirina III, prin carboxilare în ficat. Deasemenea se mai găseşte în depozitele de pe limbă şi dintre dinţi, rezultând din procesele de putrefacţie bacteriană.

4. *Coproporfirina I.* Origine necunoscută. Se găseşte în urină şi în scaun, mai ales în porfirinurie (vezi mai jos), în catităţi mici chiar la indivizii sănătoşi. In anemia pernicioasă e crescută.

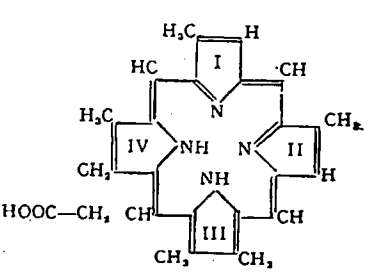
5. *Uroporfirina III.* Se găseşte în urină în porfirinuria acută (Mertens), şi ia naştere prin carboxilare din coproporfirina III (în rinichi ?).

6. *Uroporfirina I.* Origină necunoscută. Se găseşte în urină în porfirinurie (vezi mai jos).

7. *Porfirinogenul = leucoderivat al porfirinei.* Se găseşte în scaun şi în urină. Se transformă în porfirină prin substanţe oxidante sau chiar prin simpla expunere la aer.



Koproporphyrina I (la Uroporphyrina se găseşte în locul grupului CH_2-CH_2-COOH grupul CH_2 | $HOOC-CH-COOH$



Deuteroporphyrina III

Fiziologia şi Patologia metabolismului porfirinelor. Porfirinele iau naştere din surse diferite. O parte sunt de origine **exogenă.** Deoarece orice celulă vie conţine derivaţi de porfirină cu rol de catalizori, se

înțelege că *toate substanțele alimentare conținând albumine, conțin deasemenea și porfirină*; dintre acestea cele mai bogate sunt sângele și carnea. Din acest material alimentar, prin activitatea bacteriilor intestinale, ia naștere protoporfirina. Aceasta este în parte resorbită, recepționată de ficat și transformată în coproporfirină. Ultima apare în scaun. O parte mai mică trece în urină. Pe lângă acestea mai există porfirine, care iau naștere din clorofilă, ca și prin sinteza directă a bacteriilor intestinale. Există și un metabolism porfirinic **endogen,** dovadă e faptul că în starea de post și în alimentația săracă în porfirină se găsesc totuși în mod fiziologic porfirine în scaun și în urină. Origina acestor porfirine endogene nu este încă stabilită. Ele iau naștere probabil în globulele roșii, și sunt puse în libertate prin hemoliză. O parte își are origina, poate, în metabolismul substanței colorate a mușchiului. In total se elimină zilnic prin urină 10—100 γ de porfirină; într'un regim sărac în porfirină, cam jumătate. Această porfirină urinară fiziologică, e formată din părți aproximativ egale de coproporfirină I și III. In scaun apar cam 200—500 γ zilnic și în bilă 40—60 γ%. *Ficatul are o influență covârșitoare asupra raportului dintre porfirina din scaun și porfirina urinară*, prin faptul că el interceptează porfirina resorbită din intestin și împiedecă trecerea unor cantități prea mari de porfirină în urină. Din această cauză, *prin lezarea funcțiunii hepatice apar perfirinurii patologice*, mai ales într'o alimentație bogată în porfirină. Raporturile sunt așadar asemănătoare în parte cu cele ale metabolismului urobilinei. Și în metabolismul porfirinei ficatul joacă deci rolul principal. Condițiunile unei eliminări patologic crescute de porfirină sunt așa dar următoarele:

1. Cantitate mărită de porfirină în intestin (hemoragii gastro-intestinale, creșterea proceselor de putrefacție intestinală).

2. Alterarea funcțiunii hepatice.

3. Porfirinurii idiopatice sau primitive, manifestare patologică în desintegrare?) defectuoasă a hemoglobinei. In acest caz găsim și o producție crescută de porfirine de tip I, a căror origine e necunoscută.

Din punct de vedere *clinic*, porfirinuriile se împart astfel:

1. Porfirinurii toxice, datorite toxinelor exogene.

2. Porfirinurii secundare, consecutive altor maladii.

3. Porfirinurii idiopatice sau primitive, manifestare patologică independentă.

1. *Porfirinurii toxice.* E cunoscută de mult timp eliminarea crescută de porfirină din *intoxicațiile cu plumb*. Ea reprezintă un simptom important al acestei afecțiuni și a fost confirmată și experimental pe animale. Porfirina eliminată în acest caz este coproporfirina III. In același timp este crescut și conținutul în porfirină al globulelor roșii. Explicația acestui fenomen constă în aceea că: *fixarea ferului în molecula de hemoglobina este turburată de prezența plumbului (Vannotti)*. Astfel se ajunge la un exces de protoporfirină neutilizată și, în același timp, la o lipsă de hemoglobină (anemie de plumb). Porfirina are probabil o importanță cauzală în apariția colicelor de plumb, ea provocând o creștere a tonusului și spasme intestinale.

Deasemenea, sunt cunoscute de mult timp porfirinuriile consecutive *abuzului cronic de somnifere din seria barbituricelor* (în special după

sulfonal, trional, veronal, medinal, luminal); deasemenea după dinitrofenol, tetracloretan, Hg şi CCl_3H. In intoxicaţiile acute cu barbaturice nu apare porfirinurie; deasemenea nici în toate cele cronice. Factorii constituţionali joacă cu siguranţă un rol esenţial, ceeace explică şi faptul că aceste porfirinurii postbarbiturice apar aproape exclusiv la femei. Porfirina eliminată în aceste cazuri este în cea mai mare parte uroporfirină de tip I, ceeace arată că este vorba de un alt mecanism de formare de porfirină, decât în intoxicaţia cu plumb.

2. *Porfirinurii secundare.* Eliminarea fiziologică de porfirină atinge cel mult 0,1 mgr. pe zi; ea este mult crescută în diverse maladii. Astfel în ulcerele sângerânde există o eliminare mărită de porfirină, provenită din resorbţia protoporfirinei, care ia naştere prin putrefacţia intestinală a sângelui. In anemiile pernicioase, valorile sunt foarte ridicate; deasemenea în maladiile infecţioase grave, febrile, ca tuberculoza, malaria, osteomielita, maladia lui Bang, febra recurentă, lues, septicemii, etc. Cele mai mari cantităţi de porfirină în urină se găsesc în afecţiunile ficatului (metastaze hepatice, ciroze hepatice, ficat de stază şi în multe cazuri de icter). Aceste fapte dovedesc odată mai mult, rolul important al ficatului în metabolismul porfirinelor. Deasemenea, din punct de vedere clinic, aceste fapte par a fi cu atât mai importante, cu cât, prin administrarea de preparate de ficat, s'a obţinut dispariţia multor porfirinurii.

3. *Porfirinurii idiopatice: Günther* a împărţit formele idiopatice, în *acute, cronice şi congenitale;* e o clasificare, care, din cauza aspectelor clinice adesea foarte complexe, nu poate fi respectată totdeauna. Trebuie să admitem că în toate formele idiopatice este vorba de o anomalie, prin predispoziţie, a metabolismului hemoglobinei. După simptomatologie, se deosebeşte o formă *abdominală*, una *nervoasă* şi una *cutanată;* şi aceste diverse forme se pot intrica şi pot apărea fie acut, fie cronic.

In clasica *porfiria congenita*, debutul maladiei este foarte precoce şi eliminarea de porfirină este aşa de mare, încât urina apare colorată în roşu-brun închis. Pe lângă porfirină, — care poate fi recunoscută prin simpla spectroscopie a urinei, — se găsesc de asemenea mari cantităţi de substanţe colorate brune, asemănătoare urocromului şi urobilinei. Deasemenea scaunul este de culoare închisă şi conţine din abundenţă porfirină. Foarte caracteristice pentru această maladie sunt manifestările cutanate, sub forma unor leziuni grave, datorite luminei. Din cauza proprietăţilor fotosensibilizante ale porfirinelor, care circulă în sânge şi se depun în parte şi în piele, apar prin expunerea la lumină (pentru lumina solară e suficientă o expunere de câteva minute) formaţiuni buloase ale pielii (hydroa aestivale), cari pot ajunge la supuraţie, necroze, ulceraţii adânci şi cicatrici întinse. Astfel pot apare mutilaţiuni ale feţii şi ale membrelor de tip depros, incurbări ale unghiilor, atrofii ale degetelor, alopecii circumscrise, keratite, pigmentaţie brună, în special în jurul cicatricelor. Toate aceste modificări apar numai în regiunile corpului expuse la lumină, aşadar la faţă şi la membre, pe când pielea acoperită rămâne complet indemnă. Porfirina este depozitată deasemenea în toate organele, în special în oase şi în rădăcinile dentare, care capătă o culoare roşie brună prin uroporfirină. Din punct de vedere fizio-patologic, este importantă descoperirea lui H. Fischer, care a arătat că în aceste porfirinurii congenitale se elimină în special uro — şi

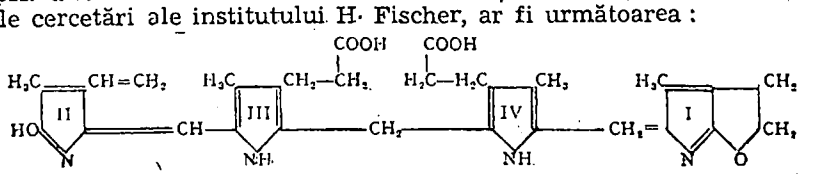
coproporfirină I. Aşa dar este clar că în aceste cazuri nu este vorba de o simplă desintegrare defectuoasă a hemoglobinei, ci de o *turburare în constituţia sa normală*, care trebuie considerată ca o întoarcere la un tip de reacţiuni vechi din punct de vedere filogenetic, şi pe care le întâlnim încă la embrion. Hemoglobina acestor bolnavi este, dimpotrivă, de tip normal (tip III).

Porfirinuriile acute, porfirismul. In timp ce în formele de porfirinurie congenitală clasică manifestările cutanate stau pe primul plan, în aceste forme predomină semnele abdominale şi nervoase. In *accesele* de porfirinurie acută predomină *durerile abdominale sub formă de colici*, însoţite de *vărsături* şi *constipaţie*. Substratul acestor manifestări clinice sunt spasme intense ale intestinului subţire şi ale intestinului gros. Din contră, stomacul şi duodenul sunt adesea dilatate, atone. La acestea se asociază semne nervoase, dela simple nevralgii, până la manifestări polinevritice grave, cari pot duce la atrofia musculară gravă. Uneori se desvoltă tabloul paraliziei de tip *Landry*. In plus, există adesea alteraţiuni psihice grave, stări de excitaţie şi de confuzie, delir şi halucinaţiuni. Moartea se produce adesea în comă, uneori cu manifestări de paralizie bulbară. Intre accesele cele mai grave, acute, cari duc la moarte şi formele larvate, cari trenează ani de zile, cu mici atacuri (porfirism) există toate formele de trecere. Porfirinele eliminate sunt aceleaşi ca şi în forma congenitală, totuşi în cantitate mult mai mică în serul sanguin, de unde lipsa manifestaţiunilor cutanate grave. In cazurile cu degenerescenţe musculare importante se presupune că o parte din porfirina din urină provine din mioglobină (mioporfirinurii, Vannotti).

Descompunerea hemoglobinei în organism. Descompunerea hemoglobinei in vitro duce, după eliberarea globinei şi a ferului, la porfirină. Dimpotrivă, în organism porfirina nu apare decât în cantităţi foarte mici, chiar după o distrucţie mare de hemoglobină. Numai în turburările metabolismului hemoglobinei, descrise mai sus, porfirinele pot apare în cantitate mai mare; dar chiar şi în acest caz, de cele mai multe ori nu sunt considerate ca produse directe de desintegrare a hemoglobinei. *Produsul final fiziologic al hemoglobinei*, este reprezentat aproape exclusiv, de *substanţa colorată a bilei, bilirubina*.

Proprietăţi fizice şi chimice ale bilirubinei. Substanţa colorată a bilei se comportă cu totul altfel decât porfirina. Ea prezintă o coloraţie galbenă aurie numai în strat gros, iar ca substanţă apare roşie. Spectrul de absorbţie: la cercetarea obişnuită cu spectroscopul nu se observă benzi de absorbţie în spectru. Determinarea spectro-fotometrică arată deobicetu o bandă lată de absorbţie în albastru la 450 μμ *(Heilmeyer)*. Bilirubina nu prezintă fluorescenţă şi nu are proprietatea de a forma săruri complexe cu metalele.

Bilirubina prezintă 2 reacţii caracteristice: 1. Reacţia *Gmelin*, cu acid azotic şi nitrit, care constă în oxidarea bilirubinei în biliverdină şi o serie întreagă de alte produse de oxidare colorate. 2. Diazoreacţia, care constă în formarea unei substanţe colorate azoice, a cărei culoare variază după pH. dela roz la albastru închis. Constituţia chimică a bilirubinei, după ultimele cercetări ale institutului H. Fischer, ar fi următoarea:



Bilirubina (C_{33} H_{36} N_4 O_6). (Se observă succesiunea celor 4 nuclei pyrolici şi aranjamentul catenelor laterale, cari concordă cu cele ale heminei).

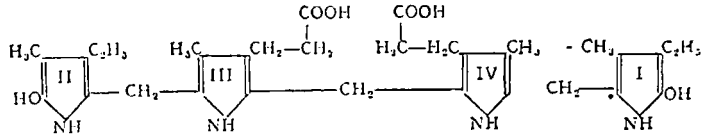
Aşadar, inelul tetrapyrolic a fost desfăcut prin oxidare la nivelul grupei metyn dintre cei 2 nuclei pyrolici bazici. In acelaşi timp se produce automat şi eliberarea ferului, deoarece catena deschisă a bilirubinei nu poate forma săruri complexe. Intregul fenomen se produce probabil, sub influenţa anumitor fermenţi oxidanţi. *Formarea de bilirubină se face, aşadar, direct din hemină.* Porfirinele nu reprezintă un produs intermediar.

Formarea bilirubinei. Formarea bilirubinei a fost atribuită multă vreme exclusiv ficatului; s'a arătat însă că acest proces poate avea loc în toate ţesuturile mezenchimale şi în special în ţesutul reticulo-endotelial. Transformarea hemoglobinei în bilirubină are loc în orice extravazat sanguin, indiferent dacă acesta se găseşte sub piele, în lichidul cefalo-rachidian, în cavităţile corpului sau în chisturi. Această transformare se vede în echimozele post-traumatice, cari apar sub formă de pete albastre şi cari apoi virează în verde şi galben. *Hematoidina* găsită de către Virchow în asemenea extravazate este identică *bilirubinei*. In serul sanguin normal se găseşte o cantitate de bilirubină de 0,2—1 mgr. la sută; ei i se datoreşte coloraţia gălbuie a serului. Ea ia naştere din procesul fiziologic de regenerare a sângelui şi este eliminată prin ficat; splina reprezintă un important loc de formare. Ea apare crescută în urma distrugerii exagerate de globule roşii sau prin turburări ale funcţiunii de eliminare a ficatului.

Diazo-reacţia directă şi indirectă în serul sanguin. In majoritatea cazurilor de icter, bilirubina din ser reacţionează după adăugarea directă de soluţie „diazo" la serul proaspăt, prin formarea unei substanţe colorate azoice (reacţia directă); în alte cazuri, formarea de substanţă colorată azoică nu se produce decât după adăugarea unei alte substanţe, ca alcool, coffeină, etc. (reacţia indirectă). Ultima reacţie are loc, în afară de indivizii sănătoşi, în icterul hemolitic, în anemia pernicioasă, în ficatul de stază, în micile creşteri ale bilirubinemiei în urma tulburărilor de eliminare ale ficatului. Dimpotrivă, reacţiunea directă apare în toate formele grave de icter hepatic, în care e vorba fie de o obstrucţie a canalului coledoc, fie de o distrugere mare a parenchimului hepatic (atrofia galbenă acută a ficatului, hepatite grave, intoxicaţii cu fosfor şi cloroform, maladia lui Weil, angiocolita. etc.). Aşadar, reacţia indirectă predomină în cazurile de icter hematogen, cea directă în cazurile de icter hepatic; deaceea se poate vorbi de *bilirubină anhepatică (care reacţionează indirect)* şi *bilirubină hepatică (care reacţionează direct).* Origina diferitelor moduri de reacţiune ale bilirubinei, nu este lămurită încă. Se crede că ar fi vorba de o „keto-enoltautomerie", ceeace pare foarte probabil după constituţia chimică. Din punct de vedere clinic, important este faptul că *bilirubina indirectă nu trece în urină,* pe când cea directă, este eliminată prin urină. *Punerea în evidenţă a bilirubinei în urină, pledează aşadar pentru un icter hepatic; lipsa bilirubinei în urină, cu toată creşterea sa importantă în sânge, pledează pentru un icter hematogen.* O altă deosebire între cele două bilirubine constă în capacitatea de oxidaţie. Bilirubina directă se oxidează mult mai uşor în biliverdină decât cea indirectă. Această transformare se face deja în sânge şi restul în piele. Deaceea în cazurile de icter hepatic mai vechi, tegumentele iau o coloraţie mai mult brun spre verde, pe când în cazurile de icter hematogen apare o coloraţie mai mult galben-aurie.

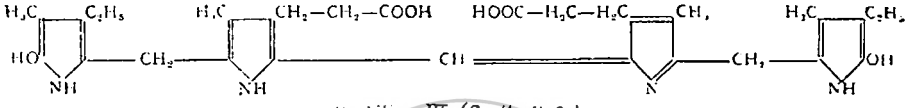
Transformările bilirubinei în organism. Bilirubina formată în ficat şi în afara ficatului este eliminată prin bilă în intestin, unde este transformată, sub influenţa bacteriilor cu acţiune reductoare (în special bacteriile în formă de „măciucă"), în principala substanţă colorată a fecalelor, *stercobilina* şi substanţa incoloră care o precede, *stercobilinogenul.* Aceste 2 substanţe sunt strâns înrudite cu *urobilina* şi *urobilinogenul,*

dacă nu chiar identice (cercetările lui H. Fischer şi colaboratorii săi). Stercobilina se deosebeşte de urobilină în primul rând prin activitatea sa optică: stercobilina este levogiră ($[\alpha]_{20^0}^{610-720} = 1400^0$), urobilina este optic inactivă. Urobilinogenul se confundă cu *mezobilirubinogenul*, care a fost obţinut de către H. Fischer prin aşa zisa „Amalgamreduction" a bilirubinei şi care are următoarea constituţie chimică:



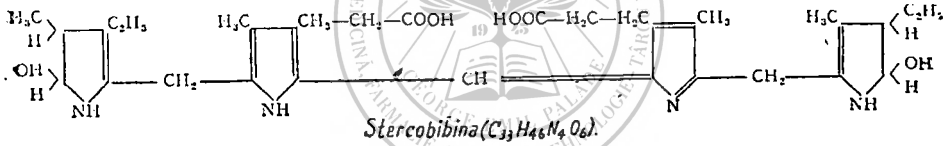
Mesobilirubinogenul = Urobilinogenul ($C_{33}H_{44}N_4O_6$)

Din aceasta ia naştere prin oxidaţie, urobilina:



Urobilina IXa ($C_{33}H_{42}N_4O_6$)

pe câtă vreme, stercobilina, optic-activă, are următoarea formulă:



Stercobibina ($C_{33}H_{46}N_4O_6$).

Deoarece atât urobilina cât şi stercobilina apar în urină în raporturi variabile *(Heilmeyer* şi *Engert)*, se înţelege că diferenţa celor 2 „urobiline" nu are nici o importanţă clinică. Noi le vom cuprinde pe scurt, sub numele comun de „urobilină".

Urobilinele prezintă în mediu acid o bandă de absorbţie caracteristică, la 490, în mediu alcalin, la 510 μ μ. Prin adăugarea unei soluţii alcoolice de acetat de zinc, ele capătă o minunată fluorescenţă verde, în special la lumina ultra-violetă. *(Reacţiunea lui Schlesinger)*. Urobilinogenul, ca şi stercobilinogenul dă cu reactivul dimetil-amino-benzaldehid, un produs de condensare roşu, cu o bandă de absorbţie caracteristică la 557. Această reacţie *(Reacţia lui Ehrlich)* serveşte pentru punerea în evidenţă şi pentru determinarea cantitativă a urobilinei.

Eliminarea stercobilinei (urobilinei). Cea mai mare parte din stercobilină este eliminată prin intestin (la indivizii sănătoşi cam 150 mgr. zilnic). O parte este resorbită, ajunge prin vena portă la ficat, unde este interceptată în cea mai mare parte de celulele hepatice şi apoi e din nou eliminată în intestin *(circuitul entero-hepatic al urobilinei)*. Numai o mică parte, cam 1% din urobilina din scaun, ajunge în circulaţia mare şi este eliminată prin urină. O creştere patologică a cantităţii de urobilină (urobilinogen) din urină înseamnă fie o *lezare a funcţiei de interceptare a ficatului* (aşa cum se întâmplă în toate leziunile hepatice şi în tulbură-

rile hepatice funcționale), fie *o supraproducție de urobilină în intestin*; în urma unei formări exagerate de bilirubină prin hemoliză mărită (icterul hemolitic, anemia pernicioasă). Din această cauză, punerea în evidență a urobilinei (urobilinogenului) în urină are o mare importanță clinică. Deoarece bilirubina și odată cu aceasta și stercobilina, reprezintă produsul final important al metabolismului hemoglobinei, determinarea cantitativă a urobilinei (urobilinogenului) eliminată prin urină și scaun, ne dă o măsură aproximativă a intensității procesului de desintegrare a hemoglobinei

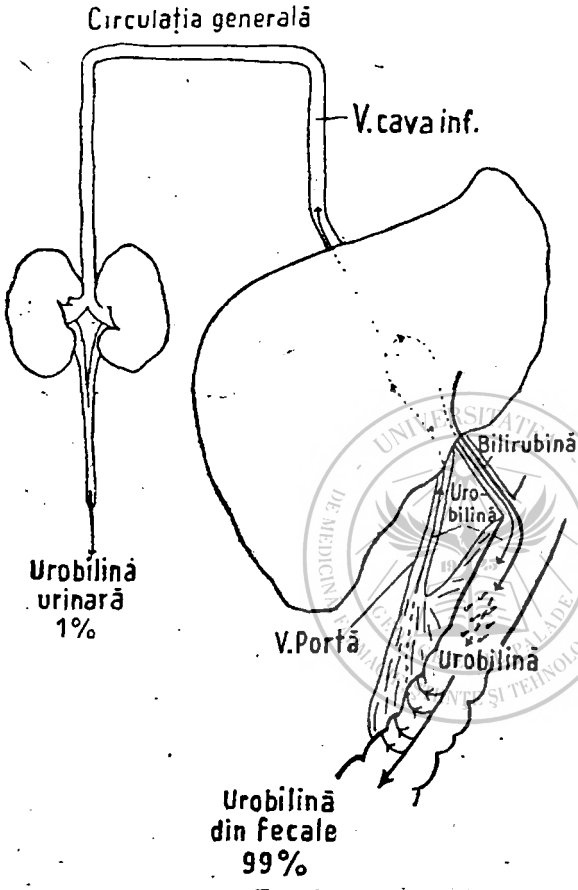


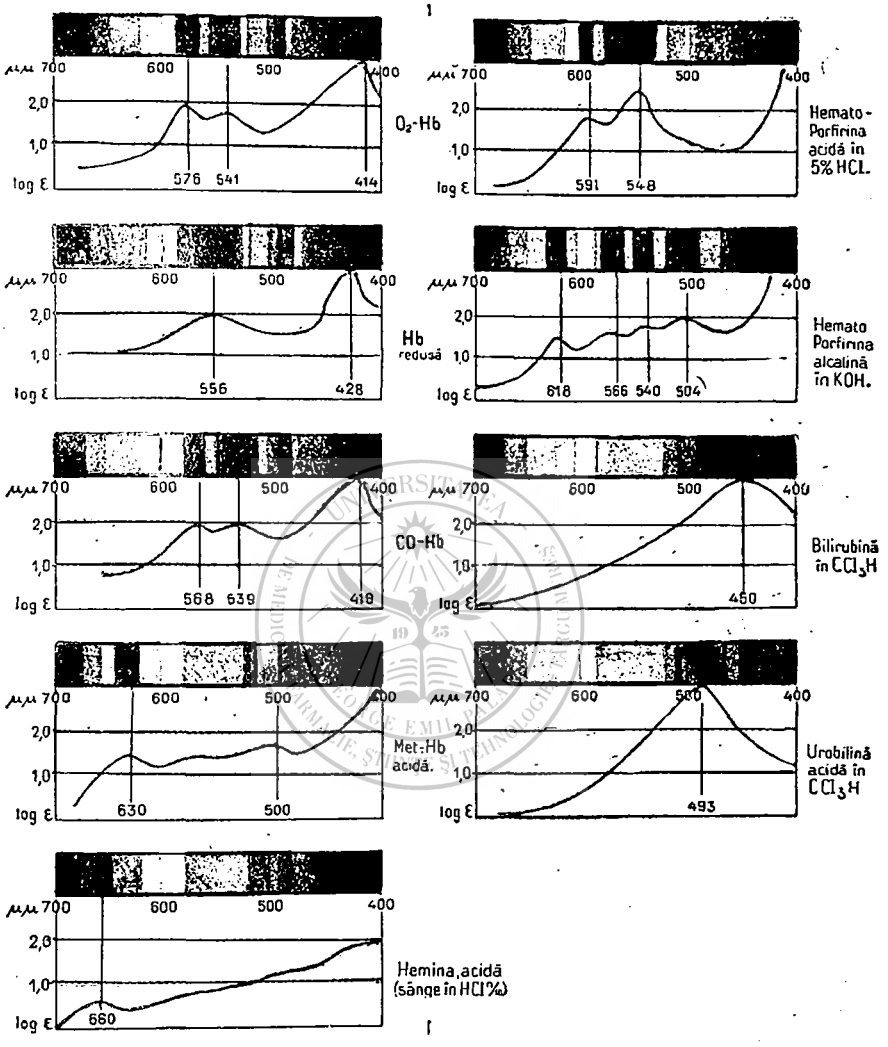
Fig. 3

Alte produse de degradare a hemoglobinei. Nu rămâne nici o îndoială că cea mai mare parte a hemoglobinei desintegrate se transformă în bilirubină și stercobilină, respectiv urobilină, și se elimină ca atare. In afara acestui drum principal, există însă și *căi laterale de degradare a hemoglobinei*. Asupra formării de porfirină, s'a vorbit deja mai sus. Ea are, din punct de vedere cantitativ, numai o foarte mică importanță, deoarece chiar în porfirinuriile patologice nu se elimină decât câteva miligrame zilnic. Marile cantități de porfirine eliminate în porfirinuria congenitală nu își au origina în procesul de descompunere a hemoglobinei.

Dimpotrivă, noile cercetări *(Heilmeyer)* au arătat că în toate maladiile hemolitice, ca și în hemoliza experimentală, se elimină, pe lângă urobilină, și alte substanțe colorate urinare, în cantitate mai mare. Acestea sunt: 1) *Uroeritrina*, o substanță colorată, care este antrenată cu uratul de sodiu precipitat și dă acestui sediment aspectul tipic de „cărămidă pisată"; 2) *Urocromul B (Heilmeyer)*, care reprezintă o parte din substanța colorată galbenă a urinii și anume partea precipitabilă prin saturarea urinii cu sulfat de amoniu. Cercetările lui Heilmeyer au fost confirmate de curând de către Bingold. El a arătat că în rinichi, prin înlăturarea catalazei, care este substanța protectoare a hemoglobinei, are loc o transformare a acesteia în substanță colorată de tipul urocromului. In parte, acest proces poate merge până la formarea de corpi incolori.

De curând *Bingold* a pus în evidență în urină un alt derivat al hemoglobinei, care, după reducere în soluție alcalină, prezintă o coloratie roșie, cu o bandă de absorbție la 525 μ μ. El a numit acest corp *pentdyopent*. Această reacțiune este pozitivă în urină *în afecțiunile hepatice și hemolitice;*

PLANŞA 1

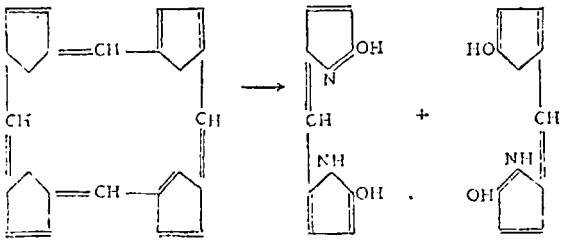


Spectrele de absorbţie ale principalelor substanţe colorate fiziologice.

Spectrele de absorbţie sunt figurate aşa cum apar la spectroscopul cu reţea. Sub fiecare spectru se găseşte „curba de culoare tipică" a substanţei colorate; ea redă cursul extincţiei luminei, după o gradaţie logaritmică. (Pentru detalii vezi: *L. Heilmeyer*, Medizinische Spektrophotometrie. Jena, Gustav Fischer, 1933).



la indivizii sănătoşi este negativă. Bingold a reuşit să transforme hemina, bilirubina şi urobilina în pentdyopent, astfel că legătura cu hemoglobina este neîndoelnică. Recent Grotepass şi Hulst au reuşit să arate că pentdyopentul este identic cu aşa zisul „produs reductibil" (reduzierbaren Nebenprodukt) descoperit încă dela 1870 de către Stokvis, pe care el l-a putut obţine prin oxidaţie din bilirubină, şi pe care l-a putut pune în evidenţă în urina ictericiilor şi a bolnavilor de maladii infecţioase. H. Fischer şi Müller au arătat că pentdyopentul ia naştere prin desfacerea nucleului tetrapyrolic în 2 dipyrilmetheni :



Interesul clinic al celor expuse până acum, constă în faptul că *toate stările în cari hemoliza e crescută, precum şi afecţiunile hepatice sunt însoţite de o importantă creştere a eliminării de substanţe colorate urinare*, fapt care poate fi pus în evidenţă prin simpla observare a urinii, sau prin măsurarea globală a absorbţiei de lumină (valoarea reducătoare a substanţelor colorate urinare a lui Fo, reduzierter Harnfarbwert Fo).

Hematinemia. Degradarea fiziologică a hemoglobinei duce direct la bilirubină şi substanţe colorate urinare. Nicăeri nu apare hematină, ca produs intermediar. Punerea în evidenţă a hematinei în serul sanguin înseamnă aşadar, o modificare *patologică* a metabolismului hemoglobinei, a cărei origină pare să fie într'o turburare a funcţiunei hepatice (Duesberg). O întâlnim în numeroase cazuri de anemie pernicioasă, în unele anemii hemolitice, în hemoragii interne abdominale, în malarie, în intoxicaţiuni cu substanţe toxice endogene sau cu toxine bacteriene (în special gangrena gazoasă). In cazurile grave, serul sanguin şi chiar pielea bolnavilor iau culoarea brun-cafenie a hematinei *(icterul hematinic)*.

3. Hemoliza în vitro şi în vivo. Grupele sanguine

Hemoglobina este conţinută în globulele roşii. Ea este solubilă în apă şi poate trece în urină. Dacă apare liberă în plasmă în cantitate mai mare, ea este eliminată foarte repede prin rinichi (hemoglobinurie). Dacă din contră, cantităţile de hemoglobină sunt mici, ea este interceptată de sistemul reticulo-endotelial, transformată în bilirubină şi eliminată sub această formă prin bilă. Incorporarea hemoglobinei în globule este prin urmare un fapt foarte important, căci turburarea acestei stări (hemoliza) înseamnă pentru organism o pierdere de hemoglobină.

Hemoliza in vitro. Fenomenul eliberării hemoglobinei din eritrocite poate fi obţinut în vitro, prin acţiunea unei serii întregi de agenţi. Sângele îşi pierde aspectul mat şi devine lucios („ca lacul", lackfarben).

a. Hemoliza prin agenţi fizici. Ea se produce prin agitarea mecanică a sângelui, printr'un contact mai prelungit cu sticla, prin iradiere cu raze solare, ultra-violete sau Roentgen, prin modificări bruşte de temperatură, în special prin îngheţare şi dezgheţare, prin încălzire la peste 50°.

Din punct de vedere clinic, este importantă *proba hemolizei osmotice*. Dacă se fac suspensiuni de globule roşii în soluţiuni saline hipotonice de diferite concentraţiuni, vom observa că la o concentraţie de 0,44% clorur de sodiu sau 0,7% sulfat de sodiu apar primele semne ale hemolizei şi anume numai o mică parte din globulele roşii îşi pierd hemoglobina. Prin diluţiuni crescânde, hemoliza devine din ce în ce mai mare, iar la o diluţie de 0,34% clorur de sodiu, respectiv 1,9% sulfat de sodiu, a devenit completă. Diferenţa de concentraţie între începutul hemolizei şi hemoliza totală se numeşte *„zona rezistenţei globulare"* (Resistenzbreite). Explicaţia faptului că nu toate eritrocitele hemolizează la 0,44% constă în *deosebirile de vârstă ale globulelor roşii*. Globulele cele mai tinere, de curând trecute din măduva osoasă în sângele circulant, sunt mai resistente decât acelea cari circulă de mai mult timp. Această deosebire de vârstă reese şi mai clar din evaluarea cantitativă a eritrocitelor nehemolizate la fiecare concentraţie, aşa cum arată figura 4. Se observa *modificări patologice ale rezistenţei*, corespunzătoare unor modificări ale deosebirilor de vârstă. Astfel după hemoragii acute rezistenţa creşte, prin înmulţirea eritrocitelor tinere; deasemenea după extirparea splinei. Rezistenţa apare în special mult modificată în icterul hemolitic congenital. In această afecţiune există o lipsă de rezistenţă a globulelor foarte accentuată; hemoliza apare încă dela concentraţia de 0,7% ClNa şi chiar mai mare.

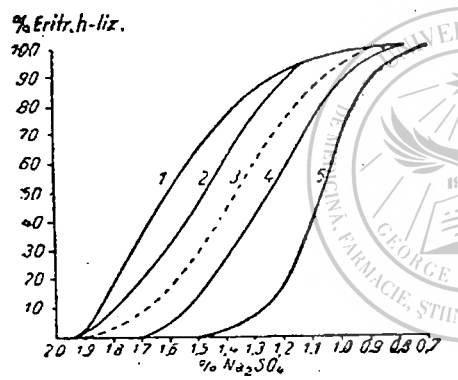


Fig. 4. Curbele de rezistenţă ale eritrocitelor umane în soluţiuni de SO_4Na_2. 1. Policitemie; 2—4. Zona de variatie normală; 3. Valoarea mijlocie normală; 5. După extirparea splinei.

o. Hemoliza chimică. Substanţele cu o tensiune superficială mare, solvantele lipoizilor şi substanţele cari precipită albuminele favorizează hemoliza, şi anume: săpunurile acizilor graşi superiori, cari au o tensiune superficială mare, acizii biliari şi sărurile lor, saponinele, narcoticele cari disolvă grăsimile ca: etherul, alcoolul, cloroformul; sărurile metalelor grele, cari precipită albuminele, în special sublimatul. In anumite împrejurări ajunge numai contactul cu aceste metale pentru a se produce hemoliza *(hemoliză oligodinamică)*.

c. Hemoliza prin toxine animale şi bacteriene. Veninul de albine, veninul anumitor păianjeni, veninul de cobra (acesta din urmă numai în prezenţa lecitinei), veninul larvelor de muscă de cal (Östrin), extractul de botriocefalus latus, toate acestea au acţiune hemolitică. E cunoscută de asemenea acţiunea hemolitică a multor bacterii, ca b. tetanic, stafilococul, streptococul şi extractele de colibacil.

d. Hemoliza serologică. Din punct de vedere biologic, este foarte importantă proprietatea hemolizantă a serului sanguin, care apare în anumite împrejurări. Dacă se injectează animale cu globule roşii străine, serul acestora capătă proprietatea de a hemoliza globule roşii din aceiaşi specie cu cele injectate. Analiza mai amănunţită a acestui fenomen, a arătat că el este de natură complexă. Hemolizina, care apare în această împrejurare, constă din cel puţin două corpuri: o substanţă termostabilă, cu acţiune specifică împotriva globulelor roşii respective (amboceptor sau anticorp hemolitic) şi o substanţă termolabilă nespecifică, care există în orice ser sanguin proaspăt şi care e distrusă prin încălzire la 56° (complement sau alexină). Amboceptorul specific se fixează prin adsorbţie de globule roşii respective;

complementul nu lucrează decât prin intermediul acestui amboceptor fixat. Prin fixarea amboceptorului apar deja modificări structurale evidente ale globulelor roşii, cari trebuesc socotite ca stadiul premergător al procesului de hemoliză. Eritrocitele sunt „sensibilizate". *O astfel de substanţă sensibilizantă a fost găsită în lecitină şi, prin intermediul ei, au putut fi hemolizate globulele roşii, atât prin venin de cobra, cât şi prin acid silicic coloidal.* Hemolizinele serice, — produse prin injecţie de globule roşii străine sau de stroma acestora, respectiv extracte eterice, — produc hemoliza nu numai in vitro, dar şi în organism şi duc astfel la manifestări de hemoglobinurie acută.

Reversibilitatea hemolizei. Prin scăderea treptată şi prudentă a presiunei osmotice a mediului, globulele roşii îşi pierd hemoglobina, dar îşi păstrează stroma. Prin centrifugare şi spălare se pot obţine „stromatele", de culoare albă cenuşie („umbrele globulelor roşii"). *Aceste stromate pot fixa din nou hemoglobina,* chiar hemoglobină străină, dacă sunt puse într'o soluţie de hemoglobină şi anume eritrocitele normale cam 10 — 15%, eritrocitele provenite dintr'o anemie în stadiul de mare regenerare 30 — 40%. După cum se vede, fenomenul de reversibilitate este mult mai intens la globulele tinere.

a) Grupele sanguine.

S'a arătat că hemoliza intra-vitală se produce nu numai prin injectarea de sânge de altă specie, ci chiar prin transmiteri de sânge dela om la om. Analiza mai amănunţită a acestui fenomen l-a dus pe *Landsteiner* la descoperirea grupelor sanguine. S'a văzut că *hemoliza apare atunci când în serul primitorului există hemolizine capabile de a liza globulele roşii ale donatorului.* Impreună cu aceste hemolizine mai există şi aglutinine, cari adună globulele roşii sub formă de grunji. Aceste hemolizine şi aglutinine acţionează însă numai asupra anumitor globule roşii şi anume asupra acelora cari conţin substanţe aglutinabile corespunzătoare. In eritrocitele omului există 2 substanţe aglutinabile diferite, cari au fost însemnate cu A şi B. Globulele roşii ale unui individ pot conţine fie numai pe una dintre ele, fie pe amândouă, fie nici una. Astfel deosebim 4 grupe sanguine diferite, cari pot fi notate în mod simbolic A, B, AB şi O. Proprietăţile serului sanguin sunt strâns legate de proprietăţile globulelor sale. Şi anume se poate formula aici regula că serul sanguin conţine întotdeauna acele aglutinine şi hemolizine, cari nu acţionează împotriva propriilor globule roşii. Proprietăţile serului sunt notate cu caractere greceşti. Serum-aglutinina α aglutinează globulele roşii A, serum-aglutinina β globulele roşii B. Astfel se poate schematiza următoarea împărţire a globulelor roşii şi a proprietăţilor serurilor, în următoarele 4 grupe sanguine:

Formula completă a grupei sangvine	Substanţa aglutinabilă din globulele roşii	Serum-aglutininele
O$\alpha\beta$	O	$\alpha+\beta$
Aβ	A	β
Bα	B	α
ABO	AB	O

In mod obişnuit, cele 4 grupe sanguine nu sunt desemnate după formula completă, ci — în urma unei convenţii internaţionale — simplu,

după substanţele aglutinabile conţinute în eritrocite, aşa dar după coloana 2-a.

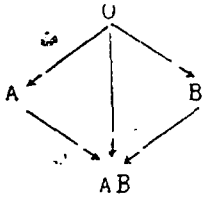
Din această clasificaţie a grupelor sanguine, reies următoarele:

Grupa O: Globulele acestei grupe nu sunt lizate de nici unul dintre serurile celorlalte grupe, deoarece nu conţin substanţe aglutinabile. Deaceea, globulele acestui grup, pot fi transfuzate tuturor celorlalte grupe *(donator universal)*. Serul grupei O conţine însă aglutinine şi hemolizine, cari acţionează împotriva globulelor celorlalte grupuri. Deaceea un individ aparţinând grupului O nu poate primi globule roşii dela alte grupe, ci numai dela grupul propriu. Această proprietate serică a grupului O poate deveni periculoasă în anumite împrejurări, şi anume atunci când se administrează disproporţionat de mult sânge din grupa O unui individ care a pierdut mult sânge din grupele A, B, sau AB. In acest caz, marea cantitate de ser O poate aglutina şi hemoliza relativ puţinele eritrocite ale primitorului. Asemenea cazuri au fost observate, atunci când cantitatea sângelui din grupa O, injectat, era mai mare *decât 1/6* din cantitatea totală de sânge a primitorului.

Grupa A. Globulele roşii ale acestei grupe sunt aglutinate de serul grupei B şi grupei O. Grupa sanguină A nu poate fi, aşadar, injectată la grupele B şi O. Deoarece serul grupei A aglutinează globulele roşii ale grupelor B şi AB, înseamnă că grupa A nu poate primi sânge dela grupele B şi AB.

Grupa B. Se comportă exact invers ca grupa A.

Grupa AB: Globulele roşii ale grupei AB sunt aglutinate şi hemolizate de serul tuturor celorlalte grupe sanguine. Aşadar, grupa AB nu poate furniza sânge decât propriei sale grupe. Deoarece serul acestei grupe nu conţine aglutinine şi hemolizine, indivizii din grupa AB pot primi sânge dela toate celelalte grupe sanguine *(primitor universal)*. Totuşi, în principiu, se poate vorbi şi aici de restricţiunea menţionată la grupa O.



In schema alăturată direcţia săgeţilor arată dela care grup la care grup se poate transfuza sânge.

Determinarea practică a grupelor A şi B se poate face cu ajutorul serurilor test: pe o lamă de sticlă se amestecă câte o picătură din sângele de cercetat cu o picătură din serurile test ale grupelor A şi B.

Rezultate mai sigure se obţin prin probele cu testuri uscate (Hamburger-Serumwerk). In cazuri de îndoială, cea mai sigură este proba directă încrucişată, cu globulele roşii ale donatorului şi serul primitorului, şi invers.

Atât proprietăţile serului, cât şi ale globulelor roşii nu sunt totdeauna deopotrivă de marcate; astfel se pot obţine aglutinări de diverse grade de intensitate, prin întrebuinţarea de globule roşii dela indivizi diferiţi din acelaş grup, cu unul şi acelaş ser test. Deasemeni invers, acţiunea serului poate fi diferit de intensă. Practic este, aşadar, important, ca serurile test să aibă o acţiune puternic aglutinabilă.

Proprietăţile globulelor roşii pot fi puse în evidenţă nu numai în sânge, dar şi în celelalte humori şi organe. Astfel, nu e vorba numai de proprietăţi ale sângelui, ci de o *proprietate celulară generală a întregului organism.* Astfel se explică *constanţa proprietăţilor grupelor sanguine,* chiar în modificările patologice cele mai grave ale sângelui.

In afara proprietăţilor celor 4 grupe sanguine, se mai pot pune în evidenţă în sângele uman, prin cercetări de imunitate (injecţie de globule roşii la ccbai), şi *alţi factori tipologici. Landsteiner* şi colaboratorii săi au descoperit în acest mod factorii tipologici M. N. P. G. şi H, cari, independenţi de proprietăţile grupelor sanguine, sunt proprii anumitor grupe de oameni. Astfel că astăzi avem la dispoziţie o definire serologică a individului mult mai complectă. *)

---

*) **N. Trad. Un factor important numit Rh a fost descoperit în 1940. Este un antigen al maimuţei Macacus Rhesus, prezent în sângele rasei albe într'o proporţie de 85%, şi poate fi transmis din tată în fiu. Dacă mama este Rh. negativă, ea îşi poate forma anticorpi pentru acest antigen; aceştia trec prin**

α) Transmiterea caracteristicilor grupelor sanguine.

F. Bernstein în 1924 a arătat că la baza caracteristicelor celor 4 grupe sanguine, există 3 dispoziţiuni ereditare: câte o dispoziţie A şi B şi dispoziţia ereditară pentru caracteristica grupului sanguin O=R. Aceasta dă următoarele posibilităţi de transmitere în *genotip:* RR, RA, AA, RB, BB, AB. In *fenotip* apar numai 4 grupe sanguine, deoarece genotipii RA şi AA, ca şi RB şi BB nu se lasă deosebiţi unul de altul (vezi fig. 5). Se vede aici, că simplele raporturi numerice ale lui *Mendel* nu se manifestă în transmiterea grupelor sanguine. Ele nu apar decât atunci când se face descompunerea fenotipilor în genotipi. Tabela următoare arată posibilităţile de transmitere pe baza fenotipilor.

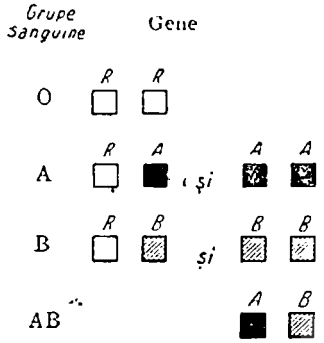


Fig. 5. Schema celor 6 genotipi şi contopirea lor în 4 fenotipi. (După *Schiff*)

Transmiterea celor 4 grupe sanguine pe baza fenotipilor.

Părinţi	*Copii*
1. O × O	O
2. A × A	O, A
3. B × B	O, B
4. AB × AB	A, B, AB
5. O × A	O, A
6. O × B	O, B
7. O × AB	A, B
8. A × B	O, A, B, AB
9. A × AB	A, B, AB
10. B × AB	A, B, AB

Legile de transmitere schematizate în tabelă sunt astăzi atât de precis stabilite, prin numeroase cercetări că, — dacă se păstrează o tehnică

placentă la făt, şi provoacă o intensă distrucţie sanguină la noul născut, care se evidenţiază printr'o hematopoeză extra-medulară şi prin persistenţa eritroblastelor în sânge. (Eritroblastoza noului născut).

(Principles of Human Physiologie-Starling-Evans; ed. IX-1945 pag. 478).

O proporţie de aproximativ 85% din populaţie conţine un antigen Rh *legat de hematie;* se întâlnesc în această proporţie oameni Rh + în fiecare grupă sanguină. Dacă un Rh — primeşte o transfuzie Rh +, se izoimunizează; la viitoarea transfuzie cu Rh + poate da accidente foarte grave.

Caracterul Rh se pare că este dominant, hereditar. O mamă Rh — are primul copil Rh + (după tată), sănătos. Poate avea ulterior copii Rh + după tată, care pot prezenta Eritroblastoza noilor născuţi (E. n. n.). Toţi aceşti copii cu E. n. n. sunt Rh +. Acest fapt se explică prin izoimunizarea mamei, care la o primă sarcină era complet fără anticorpi anti-Rh, şi devine după această sarcină imună faţă de hematiile Rh +. Se pare că este suficient ca o cantitate de 0,13 cc. sânge foetal să treacă în circulaţia mamei, pentru ca să o izoimunizeze.

Există unele femei al căror *prim născut* Rh + prezintă E. n. n. Antecedentele lor arată: aproximativ 2/3 avuseseră o transfuzie, iar 1/3 nu suportaseră nici o transfuzie. Cele cu transfuzie au prezentat mult mai multe (de 10 ori) cazuri letale de E. n. n. decât cele fără transfuzie în antecedente. S'ar putea explica aceasta prin starea de imunizare produsă de transfuzie, aşa că la prima sarcină Rh +, a fost suficientă distrugerea sanguină intra-uterină pentru a da cazuri letale de E. n. n. Femeile fără transfuzie în antecedente, poate au primit sânge intra-muscular şi aveau şi o susceptibilitate mai mare de a produce anticorpi. *Trebue evitat a se face hemoterapie sau transfuzii cu sânge Rh + la femei şi chiar la fetiţe mici.* Prin aceste măsuri de prevedere se vor evita frecventele cazuri de E. n. n.

Prepararea unui *ser test anti-Rh* este foarte necesară atât pentru efectuarea unei transfuzii în completă siguranţă, cât şi pentru evitarea cazurilor de E. n. n. Landsteiner-Wiener au pregătit un ser anti-Rh injectând hematii de Macacus Rhesus la iepure şi la cobai. S'a încercat pe mame care au născut copii bolnavi cu E. n. n. *(J. A. M. A. vol. 128 nr. 13 din 18 Iulie 1945).*

de cercetare corectă — prin aplicarea regulelor de ereditare *se poate stabili cu siguranță o paternitate, respectiv o maternitate*, ceeace din punct de vedere *medico-legal* are o mare importanță. Caracteristica grupului sanguin a părintelui de identificat, poate fi ușor dedusă cu ajutorul tabelei de mai sus, dacă se cunoaște grupul sanguin al copilului și al celuilalt părinte. S'a putut demonstra astfel o nepaternitate în 15—20% din cazuri.

Caracteristicele M și N se transmit simplu, după legile lui Mendel, cu stadii intermediare în transmitere. Raporturile de aici sunt tot atât de simple, ca în cunoscutul exemplu al florilor albe și roșii (regina nopții). Bastardul prezintă chiar în fenotip cele 2 caractere M și N. Prin cercetarea caracterelor M și N, stabilirea nepaternității câștigă în precizie.

IMPORTANȚA GRUPELOR SANGUINE PENTRU CERCETARILE RASIALE. Dat fiind că grupele sanguine pot fi exact stabilite, că transmisiunea lor ereditară e bine cunoscută și că nu mai există nici o îndoială asupra constanței lor, chiar peste generații, cunoașterea grupelor sanguine devine extrem de utilă pentru cercetările antropologice. Determinarea grupelor sanguine la diferitele popoare ale pământului, a arătat că toate cele 4 grupe sanguine, sau mai bine zis toate cele 3 gene ale grupelor sanguine apar la toate popoarele, însă cu o frecvență foarte diferită (vezi fig. 6). In principiu, în distribuția genelor se cunosc 3 grupe importante:

I. Grupul conține aproape exclusiv genul R (Indieni).

II. Grupul nu conține — aproape exclusiv — decât genele R și A (lipsește genul B). Acestui grup îi aparțin Australienii, multe ramuri de Eschimoși și Laponi, Bușmenii africani; foarte apropiată de acest tip este o parte din populația alpină și vest-europeană și Armenii.

III. Grupul conține toate 3 genele: acestui grup îi aparțin toate celelalte popoare ale pământului. Insă în distribuția grupelor sanguine, există mari deosebiri numerice.

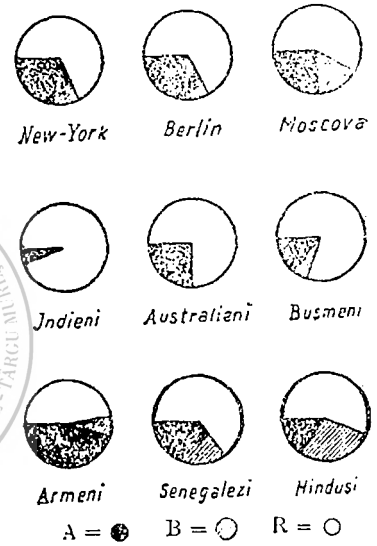


Fig. 6. Repartiția genelor A, B și R ale grupelor sanguine, la diferitele popoare (după *Schiff*)

Iată un exemplu al distribuției grupelor sanguine în Germania (Köln):

Grupul sangvin				Frecvența diferitelor gene		
O	A	B	AB	R	A	B
42,0	44,5	11,0	2,5	65,8	27,2	7,0

In Europa, frecvența grupului sanguin B scade dela est spre vest. In Spania este extrem de rar. In Asia centrală, dimpotrivă, este cel mai frecvent. De acolo, el scade în toate direcțiile, astfel că este ușor de presupus că grupul sanguin B își are origina în Asia Centrală. Dependința caracteristicelor grupelor sanguine de anumite rase umane a devenit foarte îndoelnică, deoarece s'au găsit și la maimuțele antropoide caracteristice de grupa A și B, cari nu se deosebesc de cele ale omului; caracteristica B apare ca și la om, mai ales la maimuțele antropoide ale Asiei. De aici reese că *diferențierea grupelor sanguine poate fi urmărită înainte chiar de apariția speciei umane*.

b) Hemoliza intra-vitală

Apariția bruscă a unei mari hemolize intra-vitale este însoțită de manifestări generale violente: frisson, febră, vărsături, stare de slăbiciune accentuată, colaps al vasomotorilor cu un puls frecvent, care în cazuri rare poate duce la exitus. Dacă șocul acut a fost învins, apare o mărire a splinei și o hipertrofie a ficatului, însoțită de icter. Aceste grave manifestări țin în parte de obstrucția a numeroase capilare, prin formare de trombusuri și în parte de acțiunea toxică a produselor de desintegrare a eritrocitelor. Urina are o culoare roșie închisă din cauza hemoglobinei și conține numeroși cilindrii hemoglobinici microscopici. Uneori, *obstrucția tubilor renali și a anselor glomerulare* este atât de întinsă, încât are drept urmare o anurie mortală. Dacă hemoliza intravitală se produce într'o măsură mai mică, manifestările generale sunt mult mai ușoare. Apar numai mici frissoane, stare de rău, o mică ascensiune febrilă, oboseală musculară în membre, mialgii. Dacă în cursul unui acces, cantitatea de hemoglobină hemolizată este sub 2%, sau dacă hemoliza se face treptat, pe un interval de timp mai lung, hemoglobinuria lipsește. Hemoglobina a fost transformată, în aceste cazuri, în bilirubină, urobilină și alte substanțe colorate urinare. Dacă hemoglobinuria se repetă de mai multe ori, organismul devine alergic și manifestările evoluează din ce în ce mai grav.

β) Cauzele hemolizei intra-vitale

1. Injectarea de sânge străin, sau de sânge aparținând altui grup sanguin (vezi mai sus).

2. *Toxine infecțioase sau metabolice*, de exemplu în: septicemiile cu streptococ, în multe cazuri de febră tifoidă, în malarie sub influența chininei sau a altor medicamente, sub formă de febră bilioasă hemoglobinurică, în eclampsii și alte toxicoze gravidice, în arsuri.

3. *Toxine exogene.* In primul rând cele din seria benzolilor, ca anilina, nitrobenzolul, antifebrina, hidroxilamina, fenilhidrazina, pirodina, toluilendiamina, apoi hidrogenul arseniat, cloratul de potasiu, sărurile acizilor biliari, toxine din ciuperci, veninuri de șerpi și toxina din feriga (extr. filicis maris), precum și toxina necunoscută amaladiei pescarilor din Königsberg („Haffkrankeit").

4. *Hemoglobinurii paroxistice idiopatice.* Se înțeleg prin acestea stări patologice, în cari apar *periodic* în anumite prilejuri, accese de hemoglobinurie. Există 4 forme: hemoglobinuria a frigore, hemoglobinuria paralitică, hemoglobinuria de marș și în fine hemoglobinuria nocturnă a lui Marchiafava.

a) *Hemoglobinuria a frigore:* după o ședere mai lungă în camere friguroase sau după o baie rece apare brusc, în plină sănătate aparentă, o hemoglobinurie, însoțită de stare de rău, mici frisoane, dureri lombare și în cazurile mai grave chiar frisson solemn, vărsături și

febră mare. Urina e de culoare roşie închisă şi nu conţine globule roşii, ci numai hemoglobină disolvată şi numeroşi cilindri hemoglobinici. Aceste simptome dispar după câteva ore, urina devine din nou clară şi bolnavii par complect sănătoşi, atât subiectiv cât şi obiectiv. In timpul accesului se găseşte hemoglobină liberă în plasma sanguină. Explicaţia acestei stări a fost dată de experienţa fundamentală al lui *Donath-Landsteiner:* dacă se supune la o temperatură joasă un amestec de globule roşii şi ser de bolnav şi se readuce apoi la temperatura termostatului, apare în scurt timp o hemoliză mai mult sau mai puţin complectă. Aşa dar, *în serul bolnavilor se găsesc autohemolizine,* — constituite din amboceptor şi complement — şi al căror amboceptor are proprietatea particulară de a nu fi legat de eritrocite decât la rece, indiferent dacă răcirea sângelui are loc în eprubetă sau într'o regiune a corpului. Astfel, prin cufundarea unui membru în apă rece, se poate provoca experimental hemoliza intravitală. Origina acestei afecţiuni ar fi, în majoritatea cazurilor, *luesul.* Prin tratament anti-luetic, hemoglobinuria a frigore poate fi mult ameliorată. Formele abortive prezintă un interes special pentru metabolismul substanţelor colorate; în aceste forme nu apare hemoglobină în urină, ci numai echivalenţe ale acesteia, sub formă de urobilină şi alte substanţe colorate, ca uroeritrina. In cazurile de uroeritrinurie paroxistică s'a putut pune în evidenţă, în mod sigur, hemolizina tipică din hemoglobinuria a frigore.

b) *Hemoglobinuria de marş* apare în unele cazuri după marşuri lungi. *Poziţia lordotică a corpului* contribue într'o anumită măsură la producerea acceselor. In multe cazuri apare mai întâi albumină în urină şi numai mai târziu hemoglobină, ceeace arată că există raporturi apropiate cu funcţiunea renală. Hemoliza este, în aceste cazuri, foarte redusă; deaceea nu apar nici frissoane şi nici febră şi deasemeni lipseşte icterul şi hipertrofia splenică. Mecanismul real al acestei afecţiuni nu este încă lămurit. Probabil că la baza afecţiunei este o *hemoliză locală, în regiunea vaselor renale.*

c) *Hemoglobinuria paralitică* (mioglobinuria paroxistică) este o afecţiune foarte rară, cu o etiologie complect necunoscută şi care este însoţită de *grave degenerescenţe musculare.* Hemoglobina care apare în urină provine, probabil, din elementele musculare distruse (mioglobină). Acelaş fenomen apare evident în *maladia pescarilor din Königsberg,* care a fost observată pentru prima dată în 1924. Afecţiunea evoluează cu o stare de mare slăbiciune şi cu dureri musculare violente, în special în regiunea lombară. In muşchi se găsesc degenerescenţe hialine, în urină apar — pe lângă hemoglobina liberă, disolvată — eritrocite şi cilindri. Din punct de vedere etiologic, intră în discuţie toxina unor anumiţi ţipari, a căror ingestie a provocat chiar în experienţele pe animale, un tablou clinic asemănător. Toxina necunoscută acţionează în acelaş timp asupra eritrocitelor şi asupra musculaturii.

d) *Hemoglobinuria nocturnă (Marchiafava).* Această afecţiune se manifestă prin perioade de hemoglobinurie nocturnă, care dispare în timpul zilei. Consecinţa ei este o anemie hemolitică importantă. Cercetări amănunţite au arătat că aici este vorba de *acţiunea unei auto-hemolizine, care se intensifică prin devierea pH-ului sanguin spre aciditate.* Cum

aceasta se întâmplă în timpul somnului, hemoglobinuria are loc noaptea. Reacţiunea lui Donath-Landsteiner este negativă în aceste cazuri. Avem de a face aici, aşa dar, cu alte lizine decât cele din hemoglobinuria a frigore. Extirparea splinei are o influenţă favorabilă.

4. Sarcina electrică şi viteza de sedimentare a globulelor roşii

Într'un mediu străbătut de un curent electric, eritrocitele se îndreaptă către electrodul pozitiv; ele sunt deci încărcate electro-negativ. Acestei sarcini i se datoreşte stabilitatea suspensiei sanguine. Globulele roşii se resping, fiecare după mărimea încărcăturii lor electro-negative, rămânând astfel în suspensie. Dacă sarcina lor electrică scade, ele se aglutinează şi ajung astfel la sedimentare. Dovada experimentală a acestui fapt se poate face prin descărcarea sarcinilor electrice ale globulelor. Dacă se adaugă într'o soluţie de globule roşii, ioni cu sarcină pozitivă mare, de ex. ioni de Lanthanium cu o sarcină pozitivă trivalentă, se produce imediat o aglutinare şi o sedimentare a globulelor roşii. Pe lângă sarcina electrică, mai joacă un rol important „aderenţa" membranei de înveliş a globulelor şi tensiunea superficială. Aceste fapte au căpătat un mare interes prin descoperirea variabilităţii vitezei de sedimentare în cursul diverselor afecţiuni, făcută de *Fahraeus*. S'a arătat că eritrocitele unui sânge cu viteză de sedimentare mare posedă realmente o sarcină electrică negativă mult mai mică decât cele ale unui sânge normal. Acest sânge poate fi descărcat de sarcina sa electrică, prin adăugarea unei cantităţi mult mai mici de Lanthanium, decât ar fi necesar pentru un sânge sănătos. S'a constatat apoi, că *această modificare a sarcinii electrice a eritrocitelor e în legătură cu o modificare a compoziţiei albuminelor serului*. Dacă se suspendă globule roşii în soluţii de fibrinogen, globulină şi albumină se poate vedea că aglutinarea şi sedimentarea eritrocitelor se face cel mai repede în fibrinogen, în soluţiile de globulină deasemeni repede, iar în soluţiuni de albumină foarte încet, deşi frecarea interioară (care mai înainte era socotită răspunzătoare de viteza de sedimentare) este mult mai mare în soluţiuni de fibrinogen sau globulină, decât într'o soluţie de albumină. Explicaţia acestor fenomene trebuie căutată, după *Höbler*, în faptul că albuminele ar forma un înveliş de adsorbţie în jurul globulelor roşii şi că încărcătura globulelor depinde de natura învelişului. Or, albuminile prezintă, prin tendinţa lor mult mai mare la formarea de ioni, o sarcină electrică negativă mult mai mare decât globulinele şi fibrinogenul.

De aici reiese că acestea din urmă (globulinele şi fibrinogenul) au o aderenţă şi o tendinţă la agregare mult mai mare. In concordanţă cu aceste fapte, s'a observat că în toate afecţiunile cari sunt însoţite de o viteză de sedimentare accelerată, globulinele şi fibrinogenul sunt mult crescute. Pe lângă acestea, într'o măsură mai mică, mai joacă un rol şi lipoidele plasmei şi alte influenţe ale mediului.

Astăzi avem o explicaţie pentru vechea observaţie (Fahraeus şi Hermann Nasse) *a formării chiagului alb* (crusta phlogistica) în unele sângerări. In timp ce la sângele normal, sedimentarea globulelor roşii se face aşa de încet, încât la producerea coagulării nu există practic nici o separare între chiagul sanguin şi plasmă, în sângele cu o viteză de sedimentare accelerată, chiar înainte de apariţia coagulării, există o separare între plasmă şi globule, astfel că fibrina coagulată din plasma separată apare ca un „chiag alb".

Viteza de sedimentare normală şi patologică

Metoda cea mai simplă şi mai sigură de măsurare a vitezii de sedimentare a globulelor roşii este metoda lui *Westergreen*. Se recoltează cu o seringă de 2 cc., 1,6 cc. de sânge, la care se adaugă 0,4 cc. dintr'o soluţie de 3,8% citrat de sodiu, pentru a-l face incoagulabil; se amestecă, se pune acest

amestec într'o pipetă cu diametrul de 2,5 mm. până la înălțimea de 200 mm. și se fixează pipeta între clame. Se citește lungimea în mm. a stratului de plasmă liberat prin sedimentarea globulelor roșii după 1,2 și 24 ore. Bărbații normali sedimentează în prima oră 1—5 mm., femeile 2—12 mm. In a doua oră, valoarea este de obiceiu ceva mai mare decât dublul primei valori. Valoarea de 24 ore, depinde în general de numărul, respectiv volumul eritrocitelor. La indivizii sănătoși este între 80 și 120 mm.

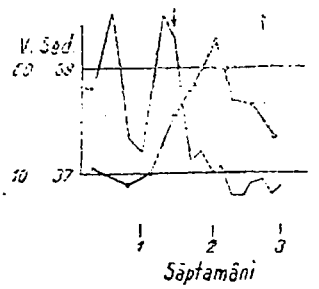


Fig 7. Temperatura (linia subțire) și viteza de sedimentare a globulelor roșii (linia groasă) în cursul unei infecțiuni acute (după *Reichel*)

Accelerarea vitezei de sedimentare a globulelor roșii. O întâlnim fiziologic în graviditate, după unii și în timpul menstruației (?). In rest, accelerarea vitezei de sedimentare este un indicator extrem de fin pentru infecțiunile acute și cronice. Deoarece accelerarea sedimentării se produce în general prin creșterea fibrinogenului și a globulinelor și cum acestea sunt în strânsă legătură cu substanțele imunizante, se poate considera accelerarea sedimentării, ca un *semn al unor fenomene active de apărare.* In concordanță cu aceasta, în afecțiunile grave, septice sau tuberculoase se observă adesea o revenire a sedimentării, uneori până la normal; ea trebuie socotită ca um „signum mali ominis" (mai înainte o scădere a sedimentării era socotită ca un fenomen de pronostic favorabil). Adesea viteza de sedimentare rămâne crescută încă câtva timp după dispariția manifestărilor clinice, în special persistă după dispariția febrei, iar în infecțiunile de scurtă durată, fie că nu reacționează, fie că se accelerează abia după ce febra a revenit la normal. (vezi fig. 7). Un factor care determină, în special, accelerarea vitezei de sedimentare este *resorbțiunea produselor de inflamație sau a produselor de distrucție tisulară.* Așa se explică și accelerarea sedimentării consecutivă operațiunilor chirurgicale. O explicație analoagă o are și accelerarea vitezei de sedimentare după resorbția parenterală de albumine.

Sedimentarea globulelor roșii și predispoziția la tromboză. După cum s'a spus mai sus, accelerarea sedimentării ține de o aglutinare crescută a globulelor roșii, în urma modificărilor apărute în compoziția albuminelor serului. In urma cercetărilor recente, reiese fără nici o îndoială, că, *și aglutinarea plăcuțelor sanguine este accelerată într'un sânge cu viteza de sedimentare crescută,* fapt care favorizează apariția trombozelor. Modificarea sanguină care se manifestă printr'o accelerare a vitezei de sedimentare este, așa dar, unul din factorii *predispoziției la tromboză.*

O scădere a vitezei de sedimentare se observă în policitemii, în multe afecțiuni ale parenchimului hepatic, în șocul anafilactic și în unele nevroze vegetative. Proba vitezei de sedimentare este o reacțiune nespecifică, dar foarte prețioasă în mâinile unui medic experimentat. Ea aparține mijloacelor de cercetare obișnuită, alături de măsurarea temperaturii și a pulsului și examenul urinii.

5. Biologia globulelor roşii. Regenerarea sângelui

Eritrocitele cu toată marea lor adaptare la funcţiunea de transport, nu sunt nişte simple vehicule inerte, ci nişte celule vii, cari se nasc continuu, îmbătrânesc şi mor. Această regenerare continuă a eritrocitelor a fost numită de către *Eppinger* „năpârlirea sângelui" („Blutmauserung").

Eritropoeza: Formarea eritrocitelor la adult are loc în măduva oaselor scurte, în special în stern, coaste şi vertebre, dar de asemeni şi în diafizele oaselor lungi. In spaţiile dintre trabeculele spongioasei se pot vedea toate stadiile maturaţiei: celulele originare *(eritrogoniile)* cu protoplasma încă bazofilă, lipsită complect de hemoglobină şi nucleul cu reticulul de cromatină lax, normoblaşti tineri (sau *eritroblaşti),* cari conţin deja o mică cantitate de hemoglobină, normoblaşti mai maturi, cu un nucleu cu cromatina dispusă în „spiţe de roată" şi cu protoplasma foarte bogată în hemoglobină. In sfârşit nucleul suferă o topire şi celula anucleată este liberată în sânge. Prin coloraţia vitală cu substanţe colorante bazice (albastru de methylen, brilliant cresylblau), normoblaştii prezintă în jurul nucleului o reţea fină, bazofilă. După topirea nucleului, această mică reţea persistă încă un timp, pentru a dispare abia mai târziu. In stadiul în care eritrocitul este eliberat în sângele circulant, el prezină încă câteva granulaţiuni punctiforme de substanţă bazofilă *(reticulocit* din grupul IV).

Astăzi, prin procedeul relativ simplu al *punctiei sternale,* putem avea date precise asupra activităţii măduvei osoase în condiţiuni fiziologice şi patologice.

Activitatea măduvei osoase se adaptează perfect cerinţelor organismului. Această adaptare este posibilă, graţie a două mecanisme: 1. *liberarea imediată* de celule în sângele circulant care poate fi în urma unor stimuli, brusc micşorată, sau, ceeace se întâmplă mai des, anormal de crescută, fapt care are drept consecinţă liberarea de celule încă nematurate, în parte nucleate; 2. prin întinderea sau restrângerea zonelor sale eritropoetice, se realizează o micşorare sau o creştere a *producţiei* sale *de durată,* cu un multiplu faţă de normal. Astfel, după pierderi de sânge de lungă durată, sau după hemolize mari, se poate vedea că măduva oaselor lungi este invadată de focare noui de hematopoeză, cari înlocuesc complect măduva grăsoasă. Dacă şi acest proces este insuficient, poate fi redeşteptată capacitatea embrionară hemato-formatoare a altor organe; apar atunci focare eritroblastice în ficat, splină şi ganglionii limfatici. O astfel de extindere a aparatului eritropoetic nu reprezintă însă întotdeauna un semn real de supra-producţie. Cercetarea amănunţită a acestei stări în anemia pernicioasă a arătat că, cu toată marea extindere a organului medular, liberarea de globule în sângele circulant este totuşi redusă. Cauza constă într'o turburare a procesului de maturaţie şi o împiedecare a „liberării" de elemente neoformate. Pe lângă aceste modificări *cantitative,* se observă adesea şi o turburare *calitativă,* a cărei expresie este apariţia de megalocite în anemia pernicioasă, microcitoză, anizocitoză şi poikilocitoză în toate formele de anemie gravă.

Distrugerea globulelor roşii. Distrugerea fiziologică a eritrocitelor îmbătrânite are loc în sistemul reticulo-endotelial; splina şi ficatul au rolul principal. Nu ştim încă în mod sigur, dacă acest proces este realizat mai mult prin hemoliză, fragmentare sau fagocitare. Sigur stabilit este faptul că atât în splină, cât şi în ficat, se găsesc urmele distrugerii fiziologice de hemoglobină sub formă de bilirubină şi în parte de depozite de fer. Fără îndoială, în condiţiuni *patologice* şi alte părţi ale sistemului reti-

culo-endotelial sunt capabile să distrugă eritrocitele, de ex. măduva osoasă, ganglionii limfatici, capilarele pulmonare, etc. O întrebare importantă este, dacă această distrugere are loc numai în mod pasiv, asupra celulelor îmbătrânite, sau mai bine zis moarte, sau dacă sistemul reticulo-endotelial are deasemenea capacitatea unei intervenţii active. Deşi această întrebare nu este încă sigur lămurită, totuşi numeroase observaţiuni făcute pe indivizi sănătoşi şi bolnavi arată că aparatul hemolitic intervine în mod *activ*. Intervenţia activă a sistemului reticulo-endotelial determină în mod sigur, în parte, durata vieţii eritrocitelor. Numai aşa se poate explica faptul că după scoaterea splinei în icterul hemolitic, durata vieţii globulelor roşii se poate lungi cam de 10 ori. In acelaş sens vorbeşte şi micşorarea procesului de distrugere a eritrocitelor prin trecerea din regiunile de câmpie la altitudini mari; deasemeni inhibiţia hemolizei fiziologice după hemoragii mari.

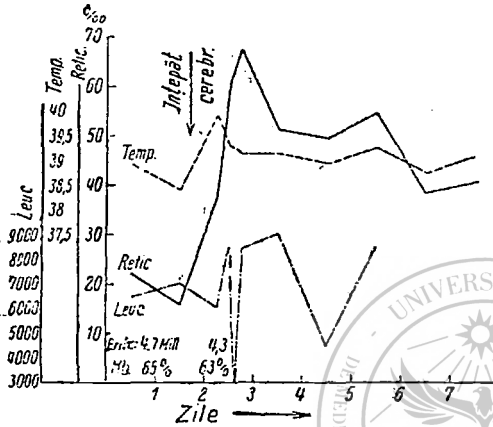


Fig. 8. Modificările produse în funcţiunea măduvei osoase prin înţeparea hipotalamusului la epure. Variaţiile numărului de reticulocite din sângele periferic (după *Heilmeyer*).

Economia eritrocitelor. Faptul că, cu toată distrucţia continuă şi regenerarea continuă, numărul eritrocitelor în sângele circulant rămâne aproximativ constant în tot cursul vieţii şi că atunci când se produc modificări ale acestei constante, în urma unor intervenţiuni din afară, există o tendinţă continuă de revenire la valoarea normală, — dovedeşte existenţa unui *mecanism superior de reglare*. Asupra căilor şi structurii acestui mecanism de reglare, suntem astăzi încă destul de puţin informaţi. Numeroase observaţiuni pledează, din ce în ce mai mult, pentru faptul că şi aici rolul principal îl joacă *sistemul nervos vegetativ*, asociat cu *aparatul endocrin*. Astfel, prin leziuni experimentale ale sistemului nervos central, în special în regiunea ventricolului III şi a nucleilor cenuşii dela bază, s'au putut produce modificări ale activităţii măduvei osoase (*Heilmeyer* şi *Ginzberg*) (fig. 8). Pe lângă aceasta, s'a observat că o hiper-funcţiune a *tiroidei*, ca în maladia Basedow, produce o creştere a proceselor de regenerare şi distrucţie globulară (vezi fig. 10), în timp ce extirparea tiroidei produce fenomenul invers. Cercetările clinice şi experimentale au arătat că în sistemul de reglare a activităţii măduvei osoase intră şi *splina*, *ovarele* şi *hipofiza*. Astfel, după extirparea splinei, s'a observat o creştere a numărului leucocitelor şi apariţia de elemente roşii nucleate şi de numeroase globule cu resturi nucleare (corpusculii Jolly) în sângele periferic, aşa că trebue să admitem că *splina are o acţiune hormonală inhibitorie asupra maturaţiei eritrocitelor în măduva osoasă*.

Stimulii sistemului de reglare sunt mult mai bine cunoscuţi decât mecanismul însuşi. In primul rând trebue citată *lipsa de oxigen* care produce o stimulare a eritropoezei şi o inhibare a proceselor hemolitice. Un alt stimul foarte puternic îl constituesc *pierderile de sânge*; nu se ştie încă dacă factorul determinant trebue căutat în starea de umplere insuficientă

a sistemului vascular, în hidremia care apare în aceste împrejurări sau în scăderea numărului globulelor. La o oră numai după sângerare se pot pune în evidență în sângele periferic numeroase eritrocite tinere, proaspăt eșite din măduva osoasă. Un alt stimul ar fi *produsele de desintegrare a eritrocitelor* și anume, atât produsele de descompunere ale hemoglobinei, ca hematina și bilirubina, cât și fragmente din stroma globulară. Probabil că așa zisele *hemopoetine*, găsite de *Carnot* și alții în serul animalelor anemice și cari ar stimula activitatea măduvei oscase, nu sunt altceva decât produse de desintegrare eritrocitară.

Considerațiuni asupra intensității procesului de regenerare.

Deoarece aprecierea funcțiunii măduvei osoase și a intensității procesului de hemoliză are o mare importanță clinică, vom da mai jos pe scurt, posibilitățile de cercetare a acestor fenomene.

Aprecierea procesului de neoformație. Ne putem face o idee asupra intensității proceselor de neoformație, prin *cercetarea morfologică a sângelui.* Astfel, apariția de eritrocite nucleate și eritrocite cu granulațiuni bazofile a fost considerată de mult timp ca un semn de neoformație mărită și grăbită. Deasemenea, așa zisa *policromazie*, adică coloratia palid — albăstrue a unor globule roșii, obținută prin colorația obișnuită cu eosină și albastru de methylen, are aceeași semnificație, deoarece toate aceste manifestațiuni apar după pierderi mari de sânge sau alte fenomene cari au drept urmare o regenerare activă. Dar și aici ne putem înșela în unele cazuri. Astfel pot apare uneori în circulație eritrocite nucleate, deși capacitatea de regenerare a măduvei este redusă, deoarece există o turburare în funcțiunea de maturație normală sau o dereglare a barierii medulare normale, din care cauză eritrocitele sunt liberate în sângele circulant nematurate, fără ca numărul lor să fie crescut. Un indiciu morfologic mult mai fin îl dă *coloratia vitală.* Dacă se amestecă o picătură de sânge proaspăt cu brilliant-kresylblau și se întinde acest amestec după 15 minute pe o lamă, apar chiar în sângele normal câteva eritrocite cu discrete granulațiuni bazofile (7—12‰). In cazurile de neoformație crescută, de ex după pierderi de sânge sau prin lipsă de oxigen, *eritrocitele cu granulațiuni vitale (reticulocite)* apar într'o cantitate mult mai mare. Multe din acestea prezintă în asemenea cazuri, în locul aspectului granulos, un mic ghem sau o rețea de substanță bazofilă („substantia granulo-filamentosa"). Prin culturi de țesuturi cu reticulocite, s'a arătat că formele cu substanță bazofilă in ghem se transformă succesiv în forme cu reticul, apoi, prin topirea rețelei, în forme granulate și în sfârșit, prin pierderea granulațiunilor bazofile, în eritrocite complect normale. Acest proces de maturație durează 1-3 zile. Figura 1, planșa II ne arată aceste stadii de maturație. în care stadiile 3 și 4 reprezintă celule care se găsesc în mod normal în sângele circulant. Este posibil că aceasta este forma sub care eritrocitul este eliberat în circulație în condițiuni fiziologice. După această accepțiune, care a fost întărită prin diferite cercetări, se poate evalua aproximativ numărul de globule roșii produse zilnic de măduva osoasă, cunoscând timpul de maturație și numărul reticulocitelor. Se admite un număr de 200 de miliarde de celule pe zi, cu un conținut de hemoglobină de 5 gr. Durata mijlocie a vieții unui globul ar fi cam de 100 de zile *(Heilmeyer).* Aceste cifre trebuesc considerate ca aproximative.

Pe lângă aceste metode morfologice, care au căpătat astăzi o mare importanță, intensitatea procesului de neoformație mai poate fi evaluată deasemenea, din așa zisul *consum de oxigen al eritrocitelor (Morawitz).* Și eritrocitele prezintă un consum de oxigen, care în raport cu celelalte celule ale corpului este redus. Intre eritrocite, cel mai mare consum de oxigen îl fac cele tinere, proaspăt eșite din măduva osoasă. Consumul total de oxigen este așadar un mijloc de apreciere al procentului de eritrocite tinere. Consumul de oxigen poate fi calculat în mod foarte simplu, prin saturarea cu oxigen a unei cantități de sânge proaspăt recoltat și făcut incoagulabil și determi-

narea după câtva timp a gradului de saturare. Trebuie scăzut apoi oxigenul utilizat de leucocite. In toate stările de regenerare crescută se măreşte mult şi consumul de oxigen. O altă metodă utilizează *rezistenţa osmotică* şi anumite relaţiuni matematice. In procesele de regenerare mărită creşte şi rezistenţa osmotică, prin înmulţirea eritrocitelor tinere. Prin întrebuinţarea tuturor acestor metode ne putem face o idee destul de precisă asupra proceselor de regenerare. De curând, în cazurile de funcţiune medulară acut crescută, s'a observat apariţia unor eritrocite cu o fluorescenţă roză (protoporfirină!) *(Seggel)*.

Prin *punctia sternală* putem obţine informaţiuni importante asupra procesului de regenerare medulară.

Aprecierea intensităţii procesului de distrucţie globulară se face prin determinarea produselor de desintegrare ale hemoglobinei. Evaluarea ferului eliminat s'a dovedit complect nesigură, deoarece o parte din această substanţă este reţinută de organism, în raport cu nevoile de sinteză a hemoglobinei. Ferul este înmagazinat sub formă de hemosiderină în celulele splinei, iar în condiţiuni patologice, în toate celelalte celule ale sistemului reticulo-endotelial, fiind pus la dispoziţia procesului de hematopoeză. Mult mai risipitor se arată organismul în ceeace priveşte grupul de substanţe colorate ale hemoglobinei, cari sunt eliminate, în cea mai mare parte sub forma principală de bilirubină, respectiv urobilină. Deaceea în cazurile de hemoliză mărită găsim o creştere a bilirubinei în ser (1—3 mgr.%, în loc de 0,5—1 mgr.%, normal). In aceste cazuri, pielea, prin îmbibarea cu această substanţă colorantă, ia o culoare uşor gălbuie (subicter), evidentă în special la sclerotice. Lichidul duodenal are o culoare închisă (pleiocromia bilei), a cărei intensitate este proporţională cu gradul hemolizei. O determinare cantitativă a eliminării de bilirubină nu se poate face cu preciziune decât la animale, prin crearea unei fistule biliare; la om, cercetarea lichidului biliar ne dă date cu totul aproximative. Singurul procedeu de determinare exactă la om este dozarea în scaun şi urină a urobilinei formată în intestin. S'a arătat că producţia zilnică de urobilină depinde de cantitatea totală de hemoglobină. La fiecare 100 gr. hemoglobină circulantă se elimină la omul sănătos 15—20 mgr. de urobilină (indicele de regenerare dat de urobilină).

In medie, la omul sănătos, se admite o producţie zilnică de urobilină de 100—150 mgr., ceeace corespunde unei pierderi zilnice de hemoglobină cam de 3 gr. Conţinutul total de hemoglobină, ar fi aşa dar distrus în 200 de zile şi tot atât de lungă ar fi deci durata mijlocie a vieţii eritrocitelor. Determinarea proceselor de distrugere globulară ne dă prin urmare valori ceva mai mari pentru durata vieţii eritrocitelor, decât determinarea procesului de neoformare, ceeace se explică prin faptul că nu toată hemoglobina distrusă se elimină sub formă de urobilină. O parte mai mică apare sub forma altor substanţe colorate ale urinii, ca *porfirină, uroeritrină, pentdyopent* şi *urocrom B* şi poate încă sub formă de produşi incolori, aşa cum s'a arătat mai sus. Pe lângă aceasta, mai este încă posibil ca o parte din produsele de desintegrare să fie reţinută de organism şi utilizată pentru procesul de neoformare.

Din punct de vedere clinic, e important faptul că o *hemoliză crescută* poate fi decelată prin simpla observare a *coloritului pielii, a culorii serului* şi a *culorii urinii*.

6. Patologia proceselor de regenerare globulară

Turburările acestor procese pot aduce sau nu, *modificări ale bilanţului dintre neoformare şi distrucţie*. In ultimul caz, turburarea poate rămâne neobservată, deoarece numărul globulelor roşii în sângele circulant este normal. Asemenea cazuri nu sunt rare. Le întâlnim uneori în maladia lui Basedow, în care procesele de neoformare şi distrucţie pot fi de două ori mai mari decât în mod normal; deasemenea s'au observat în multe cazuri „compensate" de icter hemolitic, în cari, cu tot numărul normal de eritrocite, coloraţia gălbuie a pielii şi coloraţia roşu închis a urinii arată o

creştere egală a proceselor de hematopoeză şi hemoliză. De cele mai multe ori însă, turburările acestor procese au drept rezultat şi modificări ale bilanţului şi prin aceasta, fie o scădere anormală a eritrocitelor (anemie), fie o creştere (=poliglobulie).

a) Anemii

Modificarea bilanţului în sensul unei anemii ţine în ultimă analiză, întotdeauna de faptul că *procesul de distrucţie eritrocitară întrece procesul de neoformare*. Ca şi în economia unei gospodării, unde un bilanţ deficitar poate fi în general rezultatul fie mai ales a unei scăderi a veniturilor, fie a unor cheltueli exagerate (în raport cu normalul!), — tot aşa şi în diversele forme de anemie, cauza trebue căutată fie mai ales într'o scădere a funcţiunii medulare, fie într'o creştere excesivă a fenomenelor de distrucţie globulară. Anemiile din ultima categorie prezintă un tablou clinic special, prin faptul că pe primul plan sunt situate procesele de distrucţie globulară şi au fost etichetate încă de mult ca *anemii hemolitice*. Această considerare pur cantitativă a anemiilor nu este suficientă pentru o înţelegere mai profundă a lucrurilor, căci adesea înapoia turburării cantitative este ascunsă una calitativă. Astfel, în urma unei insuficienţe calitative a măduvii osoase, poate lua naştere o anemie în care organul medular este suficient din punct de vedere cantitativ, însă, din punct de vedere calitativ furnizează globule de o mai mică valoare, cari sunt predispuse la o distrugere mai rapidă. O asemenea stare se observă în multe forme cronice de anemie. *Disfuncţiunea* organului medular stă aici pe primul plan al procesului patologic. In afară de ceasta, se mai poate ajunge la o modificare a bilanţului prin *pierderi de eritrocite*, în urma unor hemoragii acute şi cronice. In asemenea cazuri, rapiditatea şi măsura în care bilanţul poate fi reechilibrat depinde de capacitatea funcţională regeneratorie a organului medular, atât din punct de vedere cantitativ, cât şi calitativ.

Anemie celulară şi anemie de culoare. Atunci când bilanţul celor 2 procese este modificat, numărul eritrocitelor şi conţinutul lor în hemoglobină nu sunt totdeauna interesate într'o măsură egală. Formarea globulelor şi producţia de hemoglobină sunt 2 funcţiuni separate, care în cuprinsul unor anumite limite, pot fi deasemenea lezate separat. Astfel există anemii în care e vorba mai ales de o formare defectuoasă de celule, producţia de hemoglobină fiind relativ bine păstrată (anemia pernicioasă). In aceste cazuri eritrocitul este deosebit de bogat în hemoglobină (anemie hipercromă). In alte cazuri, formarea de celule nu este tulburată, sau numai într'o mică măsură, pe când producţia de hemoglobină, dimpotrivă, este mult scăzută. In acest caz, celulele formate sunt foarte sărace în substanţă colorată (anemie hipocromă).

Alterarea funcţiunii medulare se manifestă prin modificări în morfologia eritrocitelor. Celulele sunt neegal de mari (microcite, macrocite, anizocitoză) sau îşi pierd forma rotundă biconcavă şi apar deformate (poikilocite). In anemia pernicioasă apar în special celule mari, bogate în hemoglobină (megalocite), adesea ovale (ovalocite). In icterul hemolitic congenital găsim o varietate specială de eritrocite, şi anume nişte celule mai mici, dar mai pline, cărora li s'a dat numele de „sferocite", deşi nu

sunt decât celule biconcave mai groase. O altă anomalie de formă o găsim în așa zisa anemie cu celule semilunare. Diferitele raporturi de mărime ale eritrocitelor devin evidente prin stabilirea *curbei de repartiție* al lui *Price-Jones*, în care procentele diverselor mărimi celulare (diametrul eritrocitelor este măsurat pe preparatul colorat cu ajutorul ocularului gradat), sunt reprezentate sub formă de curbă (vezi fig. 9). O altă metodă mult mai simplă, însă nu așa de singură, se bazează pe măsurarea inelului de reflecție produs de eritrocite, cu aparatul lui Pijper sau Bock (Halometrie).

Deși suntem încă departe de o clarificare completă a turburărilor bilanțului din diversele forme de anemie, totuș rămân distincte tipurile fundamentale, de care ne vom servi ca bază în considerațiile următoare.

α) Anemii post-hemoragice

Anemia *posthemoragică acută* prezintă tabloul cel mai net. Se observă în primul rând, o scădere a cantității totale de sânge (oligemie). Umplerea insuficientă a sistemului vascular se manifestă printr'un puls mic, care în cazurile grave devine impercetibil și deasemeni prin paloarea extremă și starea de colaps general. Când se pierde mai mult de 2/3 din cantitatea totală de sânge, se produce moartea, din cauza marei lipse de sânge din aparatul circulator. In asemenea cazuri, transfuzia de ser fiziologic, în lipsa sângelui, poate salva viața, prin simpla umplere mecanică a sistemului vascular. Primele *manifestări de regenerare* apar chiar în timpul sângerării. Se produce mai întâiu un aflux de lichid lipsit de albumină, din țesuturi în vase. Aceasta are drept rezultat o scădere a conținutului de albumină al serului și o micșorare a numărului de eritrocite pe unitatea de volum. Abia acum numărătoarea eritrocitelor poate pune în evidență anemia. Pierderea de lichid din țesuturi se manifestă printr'o sete chinuitoare. In același timp, măduva osoasă pune în libertate imediat toate eritrocitele disponibile; în pierderile mari de sânge apar deasemenea și elemente nucleate. Aceste celule nematurate sunt sărace în hemoglobină, din care cauză indicele de culoare poate scădea sub 1. In sfârșit, are loc neoformația de albumine serice, probabil în măduva osoasă și în ficat. Rapiditatea procesului de refacere depinde de starea generală de nutriție, de constituția endocrină și, în special, de depozitul de fer disponibil. Există cazuri de hemoragii grave, în cari indivizii se refac complect în câteva săptămâni, pe când în altele e nevoe de luni și chiar de ani până la revenirea la normal. In aceste ultime cazuri e vorba de o epuizare preexistentă a depozitelor de fer, așa că printr'o administrare masivă de fer, procesele de regenerare pot fi puse repede în funcțiune. In regenerările intense, numărul reticulocitelor crește în câteva zile dela 10‰ la 100‰ și mai mult. In același timp (N. T., în hemoragiile externe) apare și-o scădere a eliminărilor de urobilină și acid uric; se elimină chiar o cantitate mai mică decât ar trebui în raport cu numărul de eritrocite distruse, ceeace arată un mecanism activ de economisire.

Anemii prin hemoragii cronice. In cazurile de hemoragii mici, cari durează de luni și ani, ca de exemplu în ulcerul gastric, neoplasme ale tubului digestiv, infecțiuni cu ankilostoma, hemoragii genitale cronice, hemoragii hemoroidale, hemoragii pulmonare, renale și vezicale, apare o insuficiență progresivă a organului medular. Deși măduva osoasă își extinde zonele de hematopoeză și liberează mai multe celule tinere în sângele pe-

PLANŞA 2

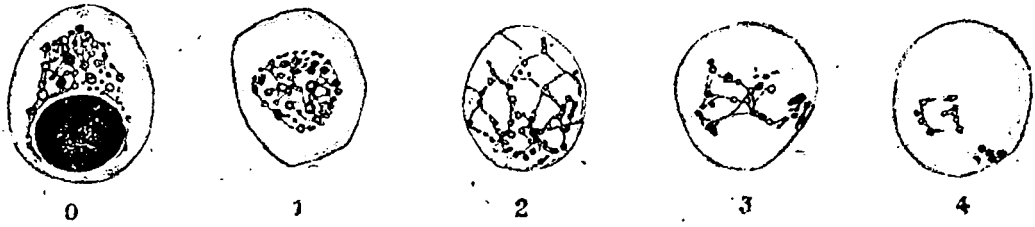


Fig. 1. Seria de maturaţie a reticulocitelor (grupele 0 — 4 după *Heilmeyer)*
0 = Normoblast; 1 = forma cu substanţa granulo-filamentoasă dispusă în ghem;
2 = forma cu subst. gr. - fil. dispusă în reţea; 3 = forma cu reţea incompletă;
4 = forma cu granulaţiuni sau forma maturată.



Fig. 2. Măduvă cu megaloblaşti în anemia pernicioasă (puncţie sternală).

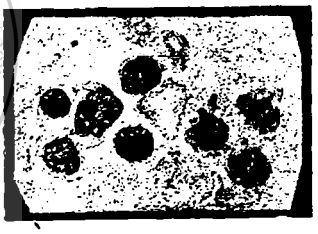


Fig. 3. Frotiu de măduvă sternală dela acelaş bolnav (fig. 2), după 8 zile de hepatoterapie (transformare în măduvă cu normoblaşti).



Fig. 4. Geneza plăcuţelor din protoplasma megakariocitelor (puncţie sternală).

piferic, totuşi regenerarea nu compensează pierderea în timp. In cele din urmă, organul medular epuizat produce cantitativ încă destule celule, însă de o calitate inferioară, aşa cum o arată examenul morfologic (macrocitoză, anizocitoză, poikilocitoză). Aceste celule sunt distruse mult mai repede, aşa cum reese din determinarea indicelui de regenerare dat de urobilină (vezi fig. 10). Adesea formarea de celule este încă suficientă, însă producţia de hemoglobină este deficitară din cauza epuizării depozitelor de fer. Indicele de culoare scade mult sub 1 (anemie hipocromă). Odată anemia desvoltată, tendinţa la hemoragie se accentuează chiar din cauza aceasta şi astfel se naşte un cerc vicios, care poate fi fatal. Tratamentul cu doze mari de fer per os şi în ultimul timp chiar prin administrare intra-venoasă, poate avea o acţiune minunată în asemenea cazuri. Fără îndoială, constituţia generală şi endocrină, precum şi starea tubului digestiv — în special a stomacului — în ceeace priveşte resorbţia de fer, au o mare importanţă pentru desvoltarea unei anemii post-hemoragice cronice.

β) Anemii prin distrucţie sanguină excesiv de crescută (anemii hemolitice)

Acest grup prezintă, din cauza marii desintegrări intra-vitale de hemoglobină, un tablou clinic unitar; se impune aici: coloraţia pielii galbenă ca paiul, până la galben ca aurul (spre deosebire de paloarea celorlalte anemii), hipertrofia ficatului şi a splinei, culoarea galben-aurie a serului, care dă numai diazo-reacţia indirectă şi culoarea roşie-brună a urinii, în care poate fi pusă în evidenţă multă urobilină, uroeritrină şi urocrom, dar niciodată bilirubină („icter urobilinic"). Distrucţia excesivă de globule roşii, care se prelungeşte adesea mult timp, duce la o insuficienţă relativă a măduvei osoase şi astfel la o anemie, mai mult sau mai puţin intensă. Gradul anemic depinde, în general, de capacitatea compensatorie a organului medular. In unele cazuri se poate menţine o cifră eritrocitară aproape normală. Prototipul acestei forme de anemii este *icterul hemolitic congenital.* Creşterea bilanţului eritrocitar poate atinge valori foarte mari, aşa cum o arată exemplul de mai jos (vezi deasemeni figura 10):

	Eritrocite milioane pe mmc	Hb	Cantitatea de sânge	Cantitatea totală de Hb	Reticulocite	Urobilină		Bilirubina serică	Indicele de regenerare
						Urină	Scaun		
Normal	5,0	100% =16gr	5,0	800 gr.	10‰	1mgr	110mgr	0,7mgr	14
Icter hemolitic	3,8	75% =12gr	3,5	420 gr.	146‰	12mgr.	868mgr	2,2mgr	210

După cum se vede, numărul de reticulocite e cam de 15 ori mai mare decât cel normal şi cam tot atât şi indicele de regenerare. Procesului de distrucţie crescut cam de 15 ori îi corespunde un proces de neoformaţie crescut deasemeni de 15 ori, aşa că, pe o perioadă mai lungă de timp, numărul eritrocitelor, deşi micşorat, rămâne totuşi la aceeaş valoare. Durata mijlocie a vieţii eritrocitelor este socotită, în cazul de mai sus, la 10—20 zile. Faţă de o viaţa atât de scurtă a eritrocitelor, se înţelege

că măduva osoasă trebue să-şi mărească enorm producţia pentru a păstra un număr constant de globule roşii, chiar dacă acesta e relativ scăzut. Din cauza distrugerii mari de hemoglobină, splina apare mult hipertrofiată. Eliminarea produselor de desintegrare în cantităţi foarte mari prin bila mult îngroşată, duce adesea la turburări ale funcţiunii hepatice şi uneori la colici asemănătoare colicilor biliare. Intr'o asemenea perioadă icterul se accentuează foarte mult şi în ser apare pozitivă şi diazo-reacţia directă. Deobicelu procesele de desintegrare nu prezintă tot timpul aceeaş intensitate; perioadele de mică distrugere globulară alternează cu cele de mare distrugere. Paralel cu acestea creşte sau scade şi conţinutul în hemoglobină al sângelui. Natura acestei maladii trebue căutată într'o mai mică rezistenţă globulară. Aceasta poate fi evidenţiată prin proba de hemoliză osmotică (vezi mai sus). Eritrocitele prezintă deasemeni şi modificări morfologice: sferocite. Cercetările mai noui au arătat că, atât forma eritrocitelor cât şi scăderea rezistenţei osmotice nu sunt proprietăţi globulare congenital fixate, ci sunt expresia unui mecanism patologic în care şi splina are un un anumit rol *(Heilmeyer)*. Aşa dar, nu structura morfologică a celulei este moştenită, ci mecanismul patogenic. Extirparea splinei are drept consecinţă o scădere a proceselor de distrucţie până la normal şi o redresare a stării generale. Foarte adesea, după extirparea splinei se observă chiar o poliglobulie marcată, care se menţine până când celelalte părţi ale sistemului reticuloendotelial preiau treptat funcţiunea de distrucţie globulară. Uneori se poate produce o nouă creştere a proceselor de distrucţie sanguină şi se ajunge chiar la recidive.

Anemia cu celule semi-lunare, care apare ca o maladie constituţională numai la negrii şi la amestecurile acestora cu alte rase, se comportă la fel ca şi icterul hemolitic constituţional. Eritrocitele semilunare cari apar în preparatul proaspăt, au deasemenea o rezistenţă osmotică mică şi sunt foarte repede hemolizate, din care cauză tabloul clinic e aproape identic cu cel al icterului hemolitic. Extirparea splinei poate fi şi în aceste cazuri utilă. O altă formă de anemie de acelaşi natură este anemia eritroblastică *(Cooley)*, care apare numai la copiii popoarelor mediteraneene. O altă formă foarte rară este anemia cu eliptocite.

Anemii hemolitice toxice. Anemiile produse prin toxine hemolitice prezintă tablouri clinice asemănătoare cu icterul hemolitic. In principiu, toate toxinele cari, într'o doză mare, provoacă hemoglobinurie, pot produce în doze mici şi printr'o acţiune prelungită anemii hemolitice cu tabloul simptomatic descris. Din această categorie fac parte intoxicaţiile cronice cu benzol, anilină, fenilhidrazină şi alte substanţe asemănătoare. Deasemenea, plumbul poate provoca, în unele cazuri, sindromul unei anemii hemolitice.

Anemii hemolitice infecţioase. E dela sine înţeles că şi toxinele infecţioase pot da naştere uneori unei anemii hemolitice. In primul rând trebuesc citate aici: malaria, septicemia cu streptococ, endocardită lentă. Dintre *maladiile de sânge propriu zise*, s'au observat uneori anemii hemolitice în limfogranulomatoză şi în cazuri mai rare, în leucemii şi în tumori maligne, în special în carcinome cu metastaze osoase întinse.

Anemii hemolitice endogene (icter hemolitic dobândit), a căror origine

nu este cunoscută. In asemenea cazuri s'au găsit uneori modificări ale glandelor endocrine. Tot din acest grup de anemii fac parte anemiile hemolitice cari apar în cursul graviditătii şi cari adesea au fost greşit considerate ca anemii pernicioase propriu zise. Adesea în aceste cazuri apar în sângele periferic, ca o reacţie compensatorie a proceselor de distrucţie exagerată, nu numai numeroase reticulocite, dar şi eritrocite nucleate.

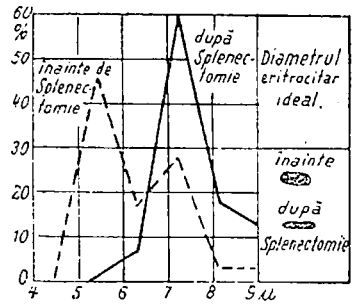


Fig. 9. Diametrul circonferinţei globulelor roşii (curbele de repartiţie după *Price-Jones*) şi grosimea mijlocie a globulelor roşii (dreapta) înainte şi după splenctomie, într'un caz de hiperplenie hemolitică câştigată (după *Heilmeyer*)

De curând au fost descrise de către *Heilmeyer*, cazuri de icter hemolitic sigur dobândit, în cari, în mod neîndoios, splina era cauza nu numai a procesului de distrucţie exagerată, dar şi a scăderii rezistenţii şi a formei sferoidale a globulelor (microsferocitoză). După splenectomie, atât rezistenţa, cât şi forma celulelor au revenit complet la normal (fig. 9). Trebue să admitem că boala îşi are origina într'o hiperfuncţiune a splinei *(hipersplenie hemolitică)*. Deasemeni, modificările celulare din cursul icterului congenital ne îndreptăţesc să credem că şi în acest caz este vorba, în parte, de intervenţia splinei (vezi mai sus).

γ) Anemii hemolitice, cu insuficienţa concomitentă a măduvei osoase

Prototipul şi aproape singurul reprezentant al acestei grupe este *maladia lui Biermer*. Caracteristica afecţiunii constă în faptul că, pe lângă o distrucţie eritrocitară excesivă, mai există şi o turburare a proceselor de maturaţie şi de eliberare de globule ale organului medular, astfel că se ajunge la o scădere rapidă şi foarte periculoasă a numărului eritrocitelor din sângele circulant. In consecinţă, în stadiul de desvoltare completă a bolii se găseşte o *scădere absolută* a numărului de reticulocite şi un consum de oxigen foarte mic, adesea inexistent, — în acelaş timp însă şi o creştere a bilirubinei în ser, o eliminare de stercobilină enorm crescută şi o culoare foarte închisă a urinii. Din această *discordanţă între neoformaţie şi distrucţie* ia naştere starea pernicioasă (fig. 10). Există un contrast isbitor între numărul mic de reticulocite în sângele circulant şi numeroasele focare eritroblastice, pe cari le descoperim în oasele lungi şi în multe cazuri şi în ficat şi splină. In locul tipului de regenerare normoblastică, apare tipul *megaloblastic*. Iau naştere celule mari, bogate în hemoglobină, cari apar apoi şi în sângele circulant. Indicele de culoare este deaceea peste 1. *Peabody* a arătat că megaloblastele cari umplu măduva oaselor lungi, prezintă o foarte redusă tendinţă la maturaţie şi diferenţiere. Măduva osoasă este aşa dar hiperplastică, însă din punct de vedere funcţional, de mică valoare. Acesta creează faptul paradoxal că, cu cât este mai accentuată sărăcia în globule roşii a sângelui, cu atât măduva osoasă este mai bogată în megaloblaşti. Factorul esenţial este aşa dar o *turburare în procesul de maturare* a celulelor măduvei osoase. Dar chiar şi celulele puse în circulaţie sunt din punct de vedere funcţional, de mică valoare şi cad repede victimă procesului de hemoliză.

Pe lângă aceasta, în anemia pernicioasă mai există şi o turburare calitativă a metabolismului hemoglobinei: în serul sanguin apare — pe lângă bilirubină—*hematină*, iar pe de altă parte, megaloblastele formează mici cantităţi de *porfirină*, care apare crescută în scaune şi urină. Pe baza acestor turburări calitative, s'a presupus că urobilina eliminată în cantitate

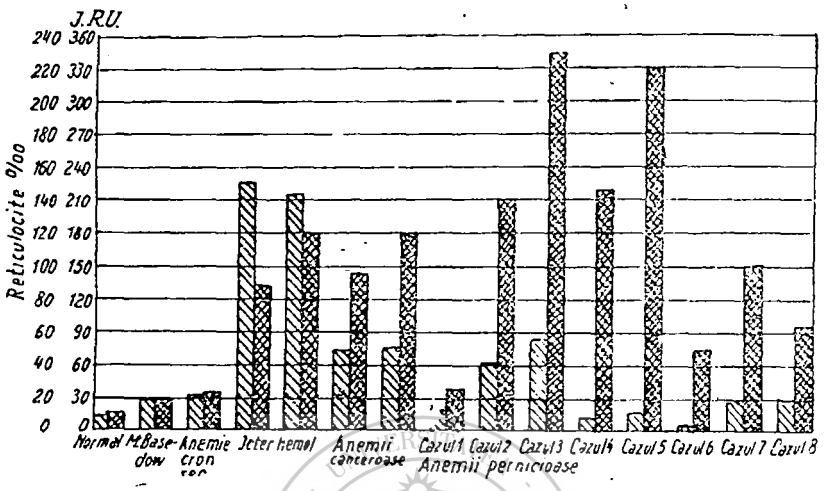


Fig. 10. Valorile neoformaţiei şi distrucţiei globulare în anemia pernicioasă, în comparaţie cu alte forme de anemie şi cu individul sănătos (după *Heilmeyer*). Coloanele mai deschise reprezintă numărul de reticulocite la mie, coloanele mai închise reprezintă cantitatea de urobilină în miligrame, eliminată pentru 100 gr. hemoglobină circulantă (indicele de regenerare dat de urobilină). Este cunoscută marea disociere dintre neoformaţie şi distrucţie din anemia pernicioasă.

crescută în scaun şi urină, nu ar proveni numai din eritrocitele distruse, ci şi dintr'un proces de desintegrare defectuoasă a hemoglobinei în măduva osoasă. Lucrul acesta pare posibil, dar nu a fost încă sigur dovedit până astăzi.

Această gravă stare patologică, constând dintr'o turburare a procesului de maturaţie şi o insuficienţă a măduvei osoase , dintr'o hemoliză crescută şi dintr'o turburare calitativă a metabolismului hemoglobinei, poate fi înlăturată rapid prin administrarea de ficat proaspăt sau extracte de ficat *(Minot şi Murphy)*. Insuficienţa măduvei osoase dispare de obiceiu după 4—6 zile; în sângele circulant apar numeroase reticulocite (criza reticulocitară). In măduva osoasă, dispariţia turburărilor de maturaţie poate fi pusă în evidenţă chiar mai devreme. Megaloblaştii se diferenţiază din nou în celule mature, într'un tempo rapid. In acelaş timp se produce şi transformarea tipului de regenerare megaloblastic în tip normoblastic (fig. 2 şi 3, planşa II) şi după câteva săptămâni de tratament hepatic nu mai rămâne nici o urmă din turburarea originară gravă. Extractele de mucoasă gastrică au o acţiune similară cu cea a substanţei hepatice. Importantul *principiu antianemic* ia naştere prin acţiunea unui „*factor intrinsec*" format în mucoasa gastrică *(Fermentul Castle)*, asupra unui *factor extrinsec*", conţinut în unele alimente (carne, ouă, drojdie, etc.). „*Principiul antipernicios*" odată format este apoi resorbit în intestin şi depozitat în ficat. In sucul gastric achilic al bolnavilor de anemie pernicioasă, lipseşte fermentul lui Castle. Aproape în toate cazurile există o achilie to-

tală, refractară la histamină şi care precede apariţia anemiei cu mai mulţi ani.

In sprijinuul teoriei asupra genezei anemiei pernicioase *(W. Castle)* citată mai sus, pledează şi faptul că extractele de ficat de porc gastrectomizat sunt inactive, deasemenea şi extractele preparate din ficatul bolnavilor de anemie pernicioasă netrataţi. Fermentul lui Castle s'ar forma, după *Meulengracht,* în regiunea glandelor pilorice şi în regiunea glandelor lui *Brunner* din duoden. S'a observat că prin digerarea ficatului cu suc gastric, acţiunea sa antipernicioasă se măreşte *(Reimann),* deoarece ficatul conţine, pe lângă principiul antipernicios gata format, mult „factor extrinsec". Factorul alimentar se pare că ar face parte din complexul vitaminei B ; este sigur însă că diferă de factorii B cunoscuţi până acum, ca B_1, B_2 şi B_6.

La constituirea maladiei pernicioase iau parte desigur şi anumiţi *factori constituţionali,* aşa cum o dovedesc numeroase observaţiuni clinice, printre care unele, la gemenii univitelini. Numai aşa se poate explica faptul că maladia lui Biermer nu apare decât foarte rar în cazurile de rezecţie gastrică totală. In general în aceste cazuri se produc anemii secundare, de un tip cu totul diferit (vezi mai sus).

Pe lângă modificările suferite de *seria roşie,* în maladia lui Biermer au loc şi anumite modificări ale *seriei albe,* în sensul unei leucopenii cu limfocitoză. Neutrofilele polimorfo-nucleare apar foarte segmentate.

In afara sistemului sanguin, sunt grav atinse şi tubul digestiv şi sistemul nervos. Dela limbă *(glossitis Hunteri)* şi până la intestin se găseşte o atrofie a mucoaselor şi a glandelor. In sistemul nervos apar degenerescenţe, în special în măduva spinării, care duc la grave turburări funcţionale şi care domină tabloul clinic. Se produc atonii grave, paraplegii sau pareze spastice. Din nenorocire, ele sunt mult mai puţin influenţate de terapeutică, decât manifestările sanguine.

Anemia datorită *botriocefalului* seamănă din toate punctele de vedere cu maladia lui *Biermer* propriu zisă. Ca şi anemia pernicioasă criptogenetică, ea este vindecabilă prin tratamentul cu ficat, chiar atunci când tenia nu a fost eliminată. Achilia gastrică lipseşte adesea în aceste cazuri. Deasemenea insuficienţa măduvei osoase e de obiceiu mai puţin importantă decât în maladia lui Biermer.

Anemia pernicioasă cu botriocefal este datorită faptului că tenia micşorează mult secreţia şi resorbţia fermentului lui Castle prin lezarea canalului gastro-intestinal. Cu toate acestea nu se îmbolnăvesc decât foarte puţini purtători de botricefali (cam 1 la 10.000).

Se mai întâlnesc forme simptomatice de anemie pernicioasă în unele cazuri de graviditate şi în unele afecţiuni gastro-intestinale (ulcer gastric, stricturi gastrice şi intestinale, etc.).

Dintre anemiile toxice, *anemia produsă de saponină* prezintă un tablou de neoformare-distrugere care este foarte asemănător anemiei pernicioase propriu zise. Şi în aceste cazuri există o hemoliză intensă şi în acelaş timp turburări de maturaţie şi insuficienţa măduvei osoase (Ucko).

b) Anemii prin insuficienţă funcţională primitivă a măduvei osoase

a) *Cloroza.* Cloroza propriu zisă a tinerelor fete a devenit astăzi un tablou patologic farte rar, din cauza schimbării totale a feluluı de viaţă. Cloroza tipică este legată de vârsta pubertăţii, totuşi pot apare şi mai târziu recidive (cloroza tardivă). In contrast cu anemia pernicioasă, formarea stromei

este mult mai puțin atinsă decât formarea hemoglobinei. Celulele produse de măduva osoasă sunt foarte sărace în hemoglobină. Așa dar, caracteristică clorozei este un indice de culoare scoborît, adesea sub 0,5. Corespunzător acestei producții reduse de hemoglobină și desintegrarea de hemoglobină este foarte redusă. Deaceea serul sanguin al acestor bolnave este extrem de sărac în bilirubină. El apare decolorat, ca apa. Deasemenea și urina este deobiceiu foarte deschisă la culoare. Această lipsă de substanțe colorante explică și aspectul palid al pielii, de culoare albăstrue adesea bătând în verzui și care a dat numele bolii. Pielea apare turgescentă din cauza hidremiei care există în această boală și care poate produce deasemenea o creștere a lichidului cefalorachidian și stază papilară. Activitatea ovariană este adesea turburată. Administrările masive de fer restabilesc producția de hemoglobină, ceeace ne îndrituește să credem că la origină ar fi vorba de o carență de fer. Lucrul acesta a fost pus de curând în evidență și în serul sanguin. In acelaș timp este vorba și de o turburare reversibilă a resorbției fierului *(Heilmeyer)*.

b. *Cloranemia achilică* (anemia hipocromă esențială). In contrast cu raritatea clorozei propriu zise, această formă de anemie a fost semnalată în ultimul timp din ce în ce mai mult, astfel că s'a vorbit chiar de o nouă boală de sânge. Ea atinge deasemenea aproape exclusiv femeile; apare mai ales la vârsta adultă. In toate cazurile există și o an-sau hipo-aciditate a sucului gastric, adesea și o glosită cu atrofia mucoasei linguale și turburări digestive. Părul și unghiile sunt subțiri și fragile. Există și turburări nervoase, sub formă de parestezii. Lipsesc însă manifestările neurologice din partea măduvei spinării. In contrast cu aceste simptome, care o apropie de anemia pernicioasă, tabloul sanguin este cu totul diferit de cel al maladiei lui Biermer. Eritrocitele sunt adesea mai mici decât cele normale și sărace în hemoglobină. Indicele de culoare este mult scăzut (până la 0,5), serul sanguin și urina au o culoare deschisă ca în cloroză. Ca și în anemia pernicioasă, în aceste cazuri există o insuficiență a măduvei osoase și o turburare a maturației *(Reimann)*. Măduva roșie a oaselor lungi este hipertrofiată și conține numeroase eritroblaste. Cu toate acestea, numărul absolut de reticulocite din sângele periferic este scăzut. Un tablou clinic asemănător se întâlnește în rezecția gastrică totală (anemie agastrică). Tratamentul cu extract de ficat se dovedește a fi complect inactiv; dimpotrivă, după administrarea de fer, turburarea de maturație este înlăturată, cu apariția unei crize reticulocitare tipice. Aceasta ne face să presupunem că în aceste cazuri, din cauza atrofiei mucoasei tubului digestiv și mai ales din cauza lipsei de acid clorhidric, are loc o insuficientă fixare de fer alimentar; așa dar lipsește materialul pentru sinteza hemoglobinei și deci și pentru maturația eritroblastelor, sărace în hemoglobină. Ultimele cercetări au stabilit că în aceste anemii există realmente o carență de fer, ca de altfel și în anemiile prin hemoragii cronice și în multe anemii tumorale și infecțioase *(Heilmeyer și Plötner)*.

c) *Anemiile aplastice*. E vorba de anumite forme de anemii, caracterizate printr'o completă lipsă de regenerare a măduvei osoase. Anatomopatologic se găsește o considerabilă reducere a zonelor de hematopoeză. In cazurile cele mai grave, măduva roșie poate dispărea chiar din oasele scurte. In sângele periferic lipsesc semnele de regenerare, în special reticulocitele. In multe cazuri sunt inhibate în acelaș timp și aparatele leucopoetic și trombocitopoetic. Ia naștere atunci starea de *panmieloftizie*. Din cauza lipsei trombocitelor, aceste cazuri sunt însoțite adesea de diateze hemoragice (vezi pag. 91). Nu întotdeauna găsim o atrofie veri-

tabilă a țesutului hematopoetic; adesea pot fi puse în evidență numeroase elemente nematurate, așa că și aici este vorba de un fel de inhibare a procesului de maturație și de insuficiența organului medular. Totuși nu se ajunge niciodată la o metaplazie megaloblastică, ceeace constitue o deosebire fundamentală față de anemia pernicioasă. Deasemenea, anemiile aplastice nu reacționează la terapia hepatică.

Tabloul anemiei aplastice a fost observat în numeroase intoxicațiuni cu substanțe în special din seria benzolilor, în infecțiuni grave, în alterațiuni ale măduvei osoase prin Roentgen și Radium. Uneori se prezintă ca o maladie în aparență de sine stătătoare, în care însă intervin în mod evident fenomene alergice sau coincidențe cu intoxicații și infecțiuni cronice.

O formă specială de anemie aplastică se întâlnește în osteoscleroză (maladia oaselor marmorate. Marmorknochenkrankheit). In această maladie se produce o sclerozare a măduvei osoase, astfel încât cavitatea medulară dispare complect. E dela sine înțeles că toate aceste stări de anemie aplastică sunt extrem de grave și au totdeauna un sfârșit letal.

ε) Anemii cu disfuncțiune și relativă insuficiență a măduvei osoase, asociată cu o distrucție sanguină moderat crescută.

In acest grup intră așa zisele anemii secundare. Substanțele nocive care produc aceste anemii se fixează în parte pe măduva osoasă, pe care o lezează. Aceasta dă naștere la celule roșii de calitate inferioară, cu viața mult mai scurtă decât a celulelor normale. Din punct de vedere morfologic, această disfuncțiune a măduvei se manifestă printr'o anisocitoză intensă, microcitoză, poikilocitoză și o încărcare cu hemoglobină mai redusă (indicele de culoare sub 1). Regenerarea poate fi chiar ușor crescută, corespunzând distrucției globulare crescute. In parte, substanțele nocive se fixează pe globulele roșii și provoacă astfel o hemoliză mai intensă. Procesul de neoformare-distrucție este deci ușor crescut, totuși niciodată într'o asemenea măsură ca în anemiile hemolitice. Cantitatea de hemoglobină din sânge nu depășește niciodată nivelul normal: ea este normală sau chiar micșorată. La fel se comportă și culoarea urinii. Eliminarea de urobilină din fecale, considerată în raport cu conținutul redus de hemoglobină al sângelui, apare crescută; considerată în mod absolut, poate fi normală sau chiar micșorată. După cum au arătat *Heilmeyer* și *Plötner*, în unele cazuri de anemii secundare există o stare de carență de fer în plasma sanguină, în urma fixării ferului în sistemul reticulo-endotelial. După origina lor, deosebim următoarele grupe:

a. *Anemii în cursul maladiilor infecțioase.* Se poate spune, în general, că orice infecțiune de lungă durată, indiferent de natura sa, duce la anemie. Cel mai adesea e vorba de tuberculoză cronică, procese septice, infecțiuni focale orale, lues, afecțiuni reumatice cronice, etc. Deasemenea, după unele maladii infecțioase acute grave, ca febră tifoidă, scarlatina, pneumonia, etc., persistă adesea încă mult timp o anemie. In cazuri mai rare, procesul de distrucție sanguină este așa de accentuat, încât ia aspectul clinic al anemiei hemolitice (vezi mai sus), sau chiar al unei hemoglobinurii acute (malaria, septicemia, scarlatina, maladia lui Bang, etc).

b. *Anemii în cursul tumorilor maligne.* Carcinomele tubului digestiv pot produce foarte adesea anemii importante. Fără îndoială, rolul principal în producerea acestor anemii îl au pierderile de sânge. Se pot vedea totuşi anemii în cursul tumorilor maligne ale organelor interne, care nu sunt însoţite de pierderi de sânge. In aceste cazuri este vorba de acţiunea toxică a produselor de metabolism al tumorilor. Uneori procesele de distrucţie globulară sunt aşa de accentuate, încât anemia apare ca o anemie hemolitică. Aceasta se întâmplă în special în neoplasmele cu metastaze întinse în măduva osoasă. In aceste cazuri, nu rareori se pot face confuzii cu maladia lui Biermer, mai ales că şi indicele de culoare poate creşte peste 1.

c. *Anemii în cursul avitaminozelor.* Pentru o activitate normală a măduvei osoase sunt indispensabile aproape toate vitaminele. De aceea cele mai multe din maladiile carenţiale sunt însoţite de anemie. O maladie carenţială se poate desvolta chiar cu o alimentaţie bogată în vitamine, dacă resorbţia lor este împiedicată prin turburări digestive. Astfel în cazurile de turburări grave în resorbţia grăsimilor, în urma afecţiunilor hepatice sau intestinale, pot apare adesea anemii în legătură cu lipsa vitaminei D şi care pot fi combătute prin injecţii intra-musculare de vitamina D (Vigantol) (Seyderhelm). Tot aci trebuesc citate anemiile care se desvoltă în cursul diareei tropicale (sprue) şi care pot lua uneori aspectul anemiei pernicioase.

d. *Anemii endocrine.* Cea mai cunoscută este anemia din mixoedem, care poate fi combătută prompt prin administrare de tiroidă. Inhibiţia totală a procesului de regenerare, care apare experimental prin extirparea tiroidei, lipseşte în mixoedemul cronic. In această afecţiune există de obiceiu o disfuncţiune a măduvei osoase, cu producere de celule de calitate inferioară şi cu o uşoară creştere a procesului de regenerare. Deasemenea au mai fost observate anemii şi în alte maladii endocrine şi anume în hipogenitalism (în special la femee), în maladia lui *Addison*, în afecţiunile hipofizare. Am arătat deja mai sus că în anumite împrejurări, se pot produce în cursul afecţiunilor endocrine chiar anemii hemolitice grave.

e. *Anemii în cursul nefritelor.* Nefritele cronice grave şi nefrozele sunt însoţite adesea de o anemie destul de importantă. In producerea anemiei joacă un rol important pe de o parte marea hidremie, pe de altă parte substanţele toxice reţinute. Procesul de neoformare-distrucţie e adesea mult crescut. Becher a atras atenţia, pe bună dreptate, asupra retenţiei fenolilor, a căror acţiune toxică medulară şi hemolitică e cunoscută.

Repercusiunile anemiilor asupra transportului de oxigen. E dela sine înţeles că orice scădere a numărului eritrocitelor înseamnă şi o diminuare a transportului de oxigen. Cu toate acestea este uimitor cât de departe poate merge această scădere, fără ca viaţa să fie ameninţată. Astfel putem vedea anemii cu 2 gr.% hemoglobină. In acest caz, acoperirea nevoii de oxigen nu se poate realiza decât în repaos. Eforturi mai mari nu mai sunt posibile. Până la un anumit grad, scăderea hemoglobinei poate fi compensată prin diverse mecanisme de reglare. Se produce în primul rând o accelerare a circulaţiei şi a respiraţiei : sângele este primenit mai repede decât în mod normal. Un alt mecanism de

compensare constă într'o mai bună utilizare a oxigenului la periferie, lucru care a putut fi pus în evidenţă în mai multe anemii. Cu toate acestea, se observă destul de des manifestări de lipsă de oxigen, ca dispnee, palpitaţii, vâjâituri în urechi, ameţeli şi în cazuri mai grave, chiar lipotimii.

b) Poliglobuliile (Policitemiile).

Inmulţirea patologică a eritrocitelor pe milimetrul cub de sânge nu înseamnă numai decât o înmulţire a numărului total de eritrocite. Ea poate fi pur şi simplu urmarea unei concentrări generale sau locale a sângelui *(pseudo-policitemii). Concentrarea (îngroşarea) generală* a sângelui o întâlnim atunci când organismul pierde apă: în enterite, în holeră, în stenoze esofagiene sau gastrice, în special când sunt însoţite de vărsături abundente, în diabetul insipid, în intoxicaţiile cu gaze de luptă şi în stări asemănătoare. *Concentrări locale* ale sângelui apar la periferie, în urma turburărilor vasomotorii, mai ales în colapsul vasomotorilor cu stază capilară. Ele apar adesea şi în hipertensiune. O mare parte din formele *Gaisböck* de policitemie, care sunt însoţite întotdeauna de hipertensiune, recunosc cu siguranţă acest mecanism patogenic. *O înmulţire reală* a numărului total de eritrocite se poate realiza foarte repede prin mobilizarea eritrocitelor din depozitele sanguine. Astfel splina, după adrenalină sau alţi stimuli, poate pune în circulaţie un sânge foarte bogate în eritrocite. Natural, în acest caz este vorba numai de creşteri mici ale numărului de eritrocite.

O înmulţire importantă şi durabilă a eritrocitelor se poate produce printr'o neoformaţiune intensă sau printr'o scădere a hemolizei. Nu se ştie încă precis, care dintre aceste fenomene are rolul predominant în producerea diverselor forme de policitemii. Deobiceiu este vorba de o stabilire a numărului de eritrocite la un nivel mai ridicat. Odată acesta atins, procesele de neoformaţie şi distrucţie eritrocitară rămân în echilibru. Probabil, aceste cazuri ţin de o turburare a mecanismului de reglare hormonală şi nervoasă centrală. Poliglobulile propriu zise se împart în simptomatice, cu origină cunoscută, şi idiopatice. Un semn important al tuturor poliglobuliilor este *micşorarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor*, prin *creşterea fricţiunii interglobulare.*

Poliglobulii simptomatice *(eritrocitoze).* Stimulul adecuat pentru creşterea numărului de eritrocite este *lipsa de oxigen (anoxemia).* De aceea poliglobuliile apar în toate cazurile în cari, din motive interne sau externe, există o lipsă de oxigen a ţesuturilor.

a) *Anoxemie exogenă.* E cunoscută de mult timp poliglobulia locuitorilor din ţinuturile cu altitudine înaltă. Astăzi e stabilit că în acest caz este vorba de o înmulţire a numărului de eritrocite. Lipsa de oxigen stimulează eritropoeza medulară şi înhibă în acelaş timp hemoliza. Creşterea eritropoezei, care poate fi recunoscută prin înmulţirea reticulocitelor în sângele circulant, se instalează de obiceiu cam a treia zi. Creşteri mai rapide ale numărului de eritrocite pot fi realizate prin mobilizarea depozitelor de sânge. Intensificarea eritropoezei se datoreşte şi extinderii ţesutului eritroblastic din măduva osoasă, lucru care a fost stabilit experimental la animale.

b) *Anoxemia endogenă.* Acelaş fenomen al înmulţirii eritrocitelor intervine şi atunci când — din cauza unei afecţiuni circulatorii sau pulmonare — aportul de oxigen la ţesuturi este deficitar. Astfel cele mai intense policitemii au fost observate în *cardiopatiile valvulare congenitale*, în care, printr'o circulaţie defectuoasă, sângele venos trece direct în curentul arterial (perzistenţa canalului lui Botal, maladia lui Roger, etc). Deasemenea şi *cardiopatiile dobândite* pot da naştere la policitemie şi anume atunci când hematoza este mult mai redusă din cauza stazei pulmonare accentuate. Dacă asemenea stări se instalează în mod brusc, se poate produce o bruscă reacţiune medulară cu aruncarea în circulaţie a numeroase reticulocite şi chiar celule nucleate *(Frank)*. Poliglobuliile apar deasemenea în *afecţiunile pulmonare* care aduc grave prejudicii respiraţiei. Cele mai importante poliglobulii se întâlnesc în *bronşiolita obliterantă* şi în multe forme de *scleroză pulmonară*. S'au mai observat poliglobulii în tuberculoza cronică, în tumori pulmonare, în pneumonii cronice, în bronsectazii şi în pneumotorax.

c) *Poliglobulia splenogenă.* O altă formă de poliglobulie a fost observată în afecţiumile organice ale splinei şi anume în tuberculoza splenică, în afecţiuni ale arterei splenice, etc. In aceste cazuri rare e vorba în primul rând de o inhibiţie a procesului de distrucţie globulară prin suprimarea funcţiunii hemolitice a splinei, însă şi de o acţiune de stimulare a măduvei osoase prin lipsa hormonului medulo-frenator al splinei. Totuşi probabil că mai intervin şi alţi factori în apariţia acestor poliglobulii de durată, deoarece extirparea splinei normale nu produce decât cel mult o poliglobulie uşoară, trecătoare.

d) *Poliglobulia gastrogenă.* S'a admis încă de multă vreme că în stările de hiperaciditate (ulcer gastric) pot apare policitemii, prin supraproducţie de ferment Castle; ar fi deci o stare contrarie celei din anemia pernicioasă. Lipsesc însă dovezi sigure pentru această ipoteză.

e) *Poliglobulia cerebrală.* Origina acesteia ar fi într'o turburare a mecanismului de reglare nervos central. Asemenea forme se întâlnesc în afecţiunile sistemului nervos hipofizo-diencefalic, în tumorile acestei regiuni, în adenomul bazofil al hipofizei (morbus Cushing), după intoxicaţia cu gaz aerian şi în alte leziuni cerebrale.

Policitemia idiopatică *(Vaquez-Osler).* Această afecţiune este caracterizată printr'o înmulţire accentuată şi de lungă durată a numărului eritrocitelor şi a hemoglobinei, cu o creştere concomitentă a cantităţii totale de sânge. Clinic se impune în primul rând culoarea roşie a pielii, în special a feţii şi culoarea roşie închisă a mucoaselor. Splina este întotdeauna mult mărită. Hemograma arată aproape întotdeauna şi o leucocitoză, adesea cu o accentuată deviaţie spre stânga. Existenţa eritrocitelor tinere ne indică dacă boala se găseşte în curs de desvoltare, sau dacă a ajuns deja la o stabilizare a numărului de eritrocite la un nivel constant. In primele cazuri apar în sângele periferic numeroase reticulocite şi în parte şi normoblaşti ; în ultimul caz, numărul reticulocitelor este relativ normal. Eliminarea de urobilină în scaun şi urină este totdeauna mărită în mod absolut, însă este normală în raport cu numărul total de globule roşii, astfel că în momentul culminant al bolii, bilanţul sanguin este compect normal. Nu rareori întâlnim un număr de 7-8 milioane de globule roşii, cu un conţinut în hemoglobină de 120—140%. Exagerarea activităţii medulare are drept substrat anatomopatologic, o extindere a focarelor eritroblastice (măduvă roşie în oasele lungi), uneori chiar extra-medulară, în splină şi ficat. Viscozitatea

sanguină este — natural — mult mărită, din cauza enormei înmulțiri a globulelor. Totuși, datorită dilatațiunii vasculare compensatorii, nu se ajunge de obiceiu la o creștere importantă a tensiunii. Tratamentul cu extracte splenice, care a fost preconizat pe baza datelor fizio-patologice, nu a dus la nici un rezultat. Mijloacele terapeutice se limitează deaceea la inhibarea funcțiunii medulare prin raze X sau la mărirea procesului de hemoliză prin fenil-hidrazină; se mai poate realiza o frenare a formării de eritrocite prin sângerări repetate și un regim lipsit de fier și albumină.

7. Cantitatea totală de sânge.

Cunoașterea cantității reale de sânge prezintă importanță pentru multe chestiuni de fiziologie și patologie a sângelui. Studiul său a căpătat noui precizări prin descoperirea noțiunilor de sânge „circulant" și de „depozit" și a mecanismelor de reglare ale acestora.

Incercările făcute pentru determinarea cantității de sânge total pe viu, au ajuns astăzi la rezultate sigure. Din marele număr de metode preconizate s'au păstrat două: *metoda cu substanțe colorante și metoda cu oxid de carbon.* In prima metodă se injectează într'o cantitate și concentrație determinată, o substanță colorantă inofensivă, nemodificabilă, care se poate fixa pe coloizii plasmatici și care poate rămâne astfel în curentul circulator un timp suficient de lung. Cele mai întrebuințate sunt roșul de tripan și roșul de Congo. Prin compararea colorimetrică sau fotometrică a unui eșantion de plasmă sau ser aparținând individului de cercetat, cu o soluție standard de substanță colorantă, se determină diluția suferită de substanța injectată în sângele individului respectiv și prin aceasta, cantitatea totală de plasmă. In metoda cu oxid de carbon, se pune individul să respire dintr'un sac de cauciuc, o cantitate anumită de oxid de carbon și se determină apoi concentrația acestuia în sânge. De oarece oxidul de carbon se fixează numai pe eritrocite, se măsoară astfel *volumul total al eritrocitelor circulante.* Metoda cu substanțe colorante ne dă așadar numai cantitatea de plasmă, iar metoda cu oxid de carbon, numai volumul total al eritrocitelor circulante. Pentru a determina cantitatea totală de sânge circulant cu ajutorul uneia din aceste metode, trebue să cunoaștem și raportul dintre volumul eritrocitelor și volumul plasmei: acesta poate fi stabilit cu exactitate prin centrifugarea sângelui într'un tub capilar special (Hematocrit). Valorile astfel obținute nu sunt absolut corecte, deoarece raportul dintre globulele roșii și plasmă prezintă oarecari variațiuni după diversele regiuni vasculare. Orșicum, eroarea nu este prea mare. Valori mai exacte obținem prin aplicarea combinată a celor două metode.

Valori normale. Prin aceste metode s'a găsit la indivizii sănătoși 70—80 cc. de sânge pe kilogram de greutate corporală. La persoanele grase, cantitatea de sânge pe kgr. este mai mică, la cele slabe mai mare decât normal. Sugarul posedă o cantitate ceva mai mare de sânge pe kgr. greutate decât adultul. Creșterea cantității se realizează în general prin creșterea cantității de plasmă. Numai în primele zile ale vieții există o înmulțire mare a globulelor, care în câteva zile ajunge la valori normale printr'o criză hemolitică, a cărei manifestare este *icterus neonatorum.*

Sângele circulant și sângele de depozit. Metodele descrise pentru determinarea cantității sângelui dau, natural, numai cantitatea totală a *sângelui circulant.* In urma cercetărilor fundamentale ale lui *Barkroft* s'a dovedit însă că o parte a sângelui se găsește în afara circulației,

cel puţin a circulaţiei rapide, ca de exemplu sângele din sinusurile splinei. In anumite împrejurări, aceste depozite sunt golite şi aruncate în circulaţie. Astfel, se ştie că în eforturile fizice, precum şi atunci când temperatura exterioară se ridică, cantitatea totală a sângelui circulant creşte. Aceste noţiuni au o mare importanţă în problema şocului şi a colapsului. In aceste cazuri se produce, odată cu scăderea tensiunii şi o mare scădere a cantităţii de sânge circulant; toate medicamentele cari combat colapsul, ca adrenalina, coffeina, hexetonul, acidul carbonic, pituitrina, măresc cantitatea de sânge circulant. In narcoză apare o uşoară scădere a cantităţii de sânge circulant. La cardiacii cu manifestări de stază, cantitatea de sânge circulant e de obiceiu mărită. In cazurile de insuficienţă cardiacă în cari cantitatea de sânge apare micşorată (minus — decompensaţia lui *Wollheim)* e vorba de o stare de colaps.

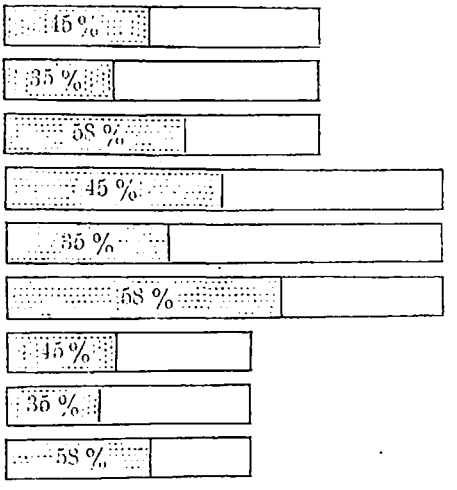
In anemii, pierderea în globule roşii este de obiceiu compensată prin creşterea cantităţii de plasmă, astfel încât cantitatea totală de sânge circulant este normală. Uneori există chiar o creştere exagerată a cantităţii de plasmă. In stadiile grave ale anemiei pernicioase compensaţia este adesea incomplectă, astfel că are loc o scădere a cantităţii totale de sânge circulant. Aceleaşi raporturi se găsesc şi în nefrita cronică, când aceasta e însoţită de anemie. Scăderea albuminei din serul nefreticilor nu este aşadar rezultatul unei diluţii, nu este o hidremie, ci o hipoproteinemie propriu zisă.

In policitemia vera *(Vaquez), creşterea cantităţii totale de sânge* este foarte mare. S'au observat uneori cantităţi de sânge de două ori şi jumătate mai mari decât normalul, aşadar 10—15 litri, în loc de 5—6 litri cât e normal. Creşterea ţine exclusiv de înmulţirea eritrocitelor, în timp ce cantitatea de plasmă a fost găsită de obiceiu normală. Raporturi asemănătoare se găsesc şi în poliglobuliile secundare.

Aplicarea combinată a metodelor cu substanţe colorante şi cu oxid de carbon a arătat deasemenea aspecte interesante în reglarea raporturilor dintre cantitatea de eritrocite şi de plasmă circulantă. Astfel au fost observate variaţiuni contrarii ale acestora, de exemplu după administrarea de mici cantităţi de histamină, astfel că trebue să se admită existenţa unor *„depozite de eritrocite"* şi *„depozite de plasmă" (Brednow).*

Determinarea cantităţii totale de sânge circulant a permis să se analizeze toate acele cazuri clinice care se impuneau ca manifestări ale unei *„sărăcii de sânge" („oligohemie")*, deşi arătau valori normale de eritrocite şi hemoglobină. In unele din aceste cazuri e vorba de o „oligohemie" propriu zisă, în alte cazuri avem de a face cu o micşorare a volumului eritrocitelor (microcitoză) Acest ultim fapt poate fi constatat numai cu ajutorul hematocritului. Invers, există cazuri care prin numărătoarea eritrocitelor se impun drept anemii şi cu toate acestea nu sunt anemii, deoarece e vorba aici de o mărire patologică a volumului plasmei. Aceste date au o foarte mare importanţă din punct de vedere clinic. Principalele modificări ale cantităţii totale de sânge, ca

și ale volumului eritrocitelor și plasmei, sunt reprezentate în schem următoare (după *Brown* și *Rowntree*).



Normovolemie simplă

Normovolemie oligocitemică (tipul majorității anemiilor)

Normovolemie policitemică

Hipervolemie simplă (Poliemie)

Hipervolemie oligocitemică

Hipervolemie policitemică (tipul policitemiilor adevărate)

Hipovolemie simplă (Olighemie)

Hipovolemie oligocitemică (tipul anemiilor grave, în spec. an. pernicioasă)

Hipovolemie policitemică (cazurile de creștere a concentrației sângelui prin pierdere de apă).

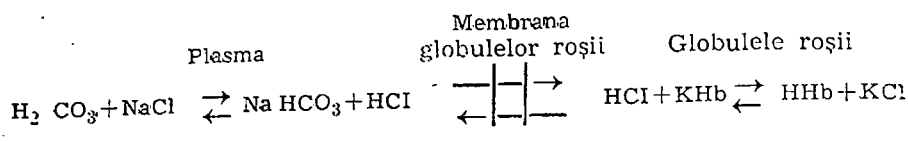
Stânga: globule roșii; dreapta: plasmă.

B. TRANSPORTUL BIOXIDULUI DE CARBON ȘI ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC AL SANGELUI.

1. Date fiziologice.

Transportul CO_2-ului nu este legat direct de elementele celulare ale sângelui; totuși acestea joacă un rol important. Clasic se crede că acidul carbonic este transportat în serul sanguin sub formă de bicarbonat. Acest lucru este sigur, însă un raționament simplu ne spune că acest fenomen nu este suficient pentru funcțiunea respiratorie a sângelui. Căci o simplă soluție de bicarbonat nu are capacitatea de a fixa o cantitate mai mare de bioxid de carbon în locurile unde acesta se găsește sub o tensiune mai ridicată și să-l pună apoi în libertate în locurile cu tensiune mai mică, adică în plămâni. Pentru această funcțiune, simpla soluție de bicarbonat este chiar mai puțin utilă decât apa care absoarbe bioxidul de carbon în proporție directă cu tensiunea acestuia. Intr'adevăr, în sânge, pe lângă acidul carbonic sub formă de bicarbonat, se mai găsesc și mici cantități de bioxid de carbon liber, fizic disolvat, care se supune legilor fizice de absorbție ale lui Henri. Dar această formă a transportului de bioxid de carbon este tot atât de insuficientă pentru organism ca și oxigenul fizic disolvat. Pentru ca o soluție de bicarbonat să fie proprie funcțiunii respiratorii, *trebue ca și pentru acidul carbonic CHIMIC LEGAT fixarea și eliberarea să devină dependentă de tensiunea bioxidului de carbon.* La tensiuni mari de bioxid de carbon trebue să existe așadar în sânge o cantitate mare de bioxid de carbon sub formă de bicarbonat; la tensiuni mai joase de bioxid de carbon, o cantitate mai mică. Această *variabilitate tensională a conținutului sângelui în bicarbonat* este realizată prin prezența hemoglobinei în eritrocite. *Hemoglobina este un acid slab care concurează cu acidul carbonic pentru alcalii sângelui.* Dacă tensiunea bioxidului de carbon scade, așa cum se întâmplă în capilarele pulmonare, „hemoglobina acidă" deplasează acidul carbonic, legat sub formă de bicarbonat, din combinația sa cu alcalii; dacă tensiunea bioxidului de carbon crește, așa cum se întâmplă în capilarele țesuturilor, acidul carbonic este acela care va deplasa hemoglobina din combinația sa cu alcalii. Deoarece hemoglobina se găsește închisă în globulele roșii, acest *fenomen de deplasare reciprocă* nu se îndeplinește direct,

ci prin intermediul *ionilor Clor*, care au capacitatea de a pătrunde în eritrocite sau de a le părăsi. Acest fenomen poate fi reprezentat prin următoarea relaţie (după *Van Slyke*):



Creşterea tensiunii bioxidului de carbon produce o schimbare a reacţiei în sensul săgeţilor dela stânga spre dreapta, scăderea tensiunii bioxidului de carbon, o schimbare în sensul săgeţilor dela dreapta la stânga.

De aici urmează că, la tensiuni mari de bioxid de carbon, în plasma sanguină există mai puţini ioni clor decât la tensiuni joase, ceeace corespunde şi faptelor reale. Trecerea ionilor Cl în globulele roşii se face cu o fixare concomitentă de apă, din care cauză creşterea în volum a globulelor roşii merge paralel cu tensiunea bioxidului de carbon, lucru care se poate constata şi prin măsurarea directă a mărimii eritrocitelor.

Captarea bioxidului de carbon la nivelul capilarelor tisulare şi punerea sa în libertate la nivelul pulmonilor este favorizată şi prin faptul că *oxihemoglobina care ia naştere în capilarele pulmonare este un acid de 70 ori mai puternic decât hemoglobina redusă;* astfel, deplasarea bioxidului de carbon din combinaţia sa cu alcalii este mult mai activă în sângele pulmonar. Retransformarea oxihemoglobinei în hemoglobină redusă, în capilarele tisulare, favorizează reacţia invers. *Transportul bioxidului de carbon este aşadar dominat în general de hemoglobină, care are o mare importanţă nu numai pentru aducerea oxigenului, dar şi pentru îndepărtarea bioxidului de carbon care ia naştere în ţesuturi.*

Acidul carbonic în sânge, nu este numai un „deşeu" (metabolit) care trebue eliminat, ci el are o importanţă vitală în reglarea reacţiunii sângelui. Concentraţia în hidrogeni ioni a sângelui depinde de raportul dintre bioxidul de carbon liber, fizic disolvat şi conţinutul în bicarbonat al sângelui, după relaţia (după *Henderson* şi *Hasselbach*): $H=K\frac{CO_2}{NaHCO_3}$

Aşa dar, dacă partea fizic-disolvată creşte, ceeace corespunde unei tensiuni mai mari de bioxid de carbon, concentraţia în H ioni devine mai mare, reacţia sângelui este deviată deci de partea aciditătii şi invers. Concentraţia hidrogen ionilor ar fi şi mai mult influenţată de tensiunea bioxidului de carbon dacă nu ar interveni *acţiunea de substanţă tampon a hemoglobinei.* Când tensiunea bioxidului de carbon creşte, se formează şi o cantitate mai mare de bicarbonat, eliberându-se ionii clor, cari pătrund în eritrocite şi deplasează hemoglobina din combinaţia sa cu alcalii. Prin aceasta se împiedică o deviere mare a reacţiei sângelui spre aciditate. Aceasta reprezintă o funcţiune importantă a hemoglobinei, *funcţiunea tampon*, care apără sângele de variaţiuni prea mari ale reacţiei sale actuale. Pe lângă hemoglobină, tot ca substanţe tampon mai acţionează şi *albuminele* şi *fosfaţii* sângelui, însă într'o măsură mult mai redusă.

Concentraţia în hidrogeni-ioni a sângelui are o importanţă extraordinar de mare în desfăşurarea tuturor fenomenelor de viaţă şi de aceea este menţinută riguros constantă de către organism. La individul sănătos ea este de $10^{-7,33}$ mol. H-ioni la litru, ceeace este echivalent cu un pH. de 7,33. In concordanţă cu relaţia de mai sus, înseamnă că la una şi aceeaş valoare a pH.-ului, tensiunea bioxidului de carbon poate atinge orice nivel dacă cantitatea de bicarbonat corespunzătoare se comportă astfel încât raportul $\frac{CO_2}{NaHCO_3}$ să rămână nemodificat. Dacă într'un sistem de coordonate — în care pe linia absciselor sunt notate tensiunile de CO_2, iar pe linia ordonatelor CO_2 chimic legat — se unesc toate punctele cu acelaş pH., acestea vor fi situate pe o linie care pleacă dela punctu O (fig. 11). Cu cât curba de fixare a CO_2 se apropie mai mult de traseul unei asemenea „isohidre", cu atât mai bine va fi „tamponat" sângele, cu atât mai puţin va fi modificat pH.-ul său prin creşterea tensiunii CO_2. Figura 11 arată raporturile curbei de fixare a CO_2 cu izohi-

drele. Pe această figură se poate citi imediat concentrația în H-ioni a sângelui la o tensiune dată de CO_2 și la un conținut anumit de acid carbonic chimic legat. Această metodă de determinare a pH-ului sanguin este cea mai sigură și este superioară în exactitate tuturor cercetărilor directe.

Capacitatea sângelui de a lega CO_2 sub formă de bicarbonat depinde de conținutul său în alcali ușor de deplasat din combinațiile lor, alcali care stau la dispoziția acidului carbonic pentru formarea de bicarbonat. Acest conținut în alcali se numește *rezerva alcalină*. El poate fi exprimat în mod optim prin punctul cel mai înalt al curbei de fixare a CO_2. Se mai poate proceda și în modul următor: se recoltează sânge la tensiunea fiziologică a CO_2 (40 mm.) și se stabilește apoi cât CO_2 poate fixa. Rezerva alcalină astfel determinată, este la individul sănătos între 45—55 volume la % de CO_2. In condițiuni patologice această cifră poate suferi variațiuni considerabile.

Acelaș lucru poate fi exprimat și prin *tensiunea* CO_2. Aceasta este în funcție de ventilația pulmonară, adică de respirația externă. Ea este în mod normal de 40 mm. Hg. (35—45 mm.). Printr'o respirație accelerată, tensiunea CO_2 din aerul alveolar *scade* și odată cu aceasta și cea a sângelui arterial; printr'o respirație rărită, crește. Până la un anumit grad omul își poate modifica în mod voluntar reacția sanguină, prin modificarea respirației sale. Pintr'o ventilație crescută sângele devine mai alcalin, printr'o ventilație micșorată, în urma creșterii tensiunii CO_2, sângele devine mai acid. Aceste variațiuni sunt limitate în mod normal prin influența covârșitoare a sistemului nervos de reglare a respirației, și anume de „centrul respirator".

Acest *centru respirator* reacționează cu o extaordinară finețe la variațiunile pH-ului sanguin, prin modificări ale funcțiunii sale. La un pH. sanguin de 7,33 centrul trimite stimuli ritmici normali. Dacă reacția sângelui este cât de puțin deviată de partea acidă, centrul respirator este excitat, ventilația este în mod forțat crescută, astfel că se ajunge la o scădere a tensiunii CO_2 în sânge, și deci la o „compensare" a acidifierii. PH-ul sanguin în asemenea cazuri poate fi aproape normal, deși în sânge circulă cantități importante de acizi. Numai determinarea tensiunii CO_2 în aerul alveolar, sau determinarea rezervei alcaline la o tensiune a CO_2 de 40 mm. poate descoperi o *„acidoză compensată"*. Invers, în urma unei creșteri anormale a conținutului sângelui în bicarbonat, mecanismele de reglare produc o scădere a ven-

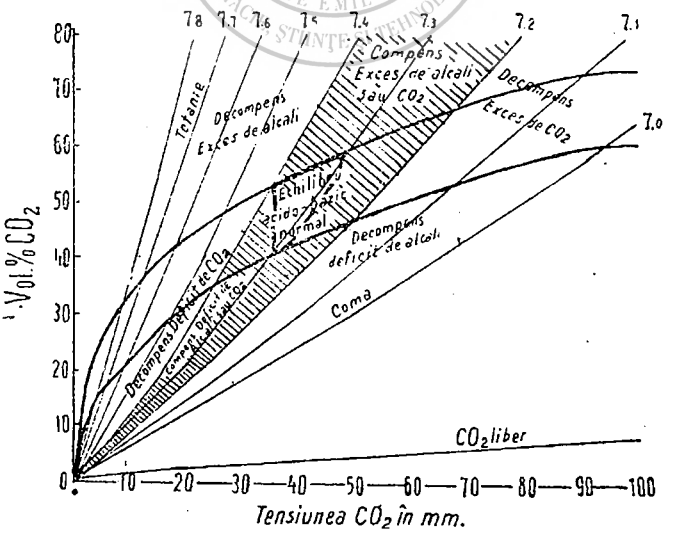


Fig. 11. Zona normală a curbelor de fixare a bioxidului de carbon și raporturile sale cu concentrația în H-ioni a sângelui (isohydre) și cu deviațiunile patologice ale echilibrului acido-bazic (modificat după *van Slyke*).

tilației și prin aceasta se împiedică devierea reacției sângelui spre partea alcalină. Astfel la naștere *„alcaloza compensată"*, care nu poate fi descoperită decât prin determinarea tensiunii CO_2 în aerul alveolar, sau prin determinarea acidului carbonic chimic legat din plasmă, la tensiunea normală a CO_2.

2. Turburările cele mai importante în echilibrul acido-bazic al sângelui.

a) Alcalozele.

Se vorbeşte de alcaloză în stările în care există în sânge un exces de baze sau un deficit de acizi. Dacă mecanismul de reglare al centrului respirator este suficient, pH-ul sanguin poate rămâne în limite normale (alcaloză compensată). Dacă mecanismul de reglare este insuficient, apare o deviere a pH-ului, mai mult sau mai puţin importantă şi care în cazurile extreme poate ajunge până la 7,8. Alcalozele care apar în stările patologice şi modul lor de reproducere se pot rezuma astfel (vezi şi figura 11):

1. prin deficit de acizi:
   a. scăderea tensiunii CO_2 în sângele arterial prin mărirea ventilaţiei pulmonare (alcaloză de hiperventilaţie)
   b. scăderea ionilor Cl, în urma pierderilor mari de acid clorhidric prin stomac
2. prin exces de baze:
   a. prin aport exagerat de alcali
   b. prin eliminare redusă de alcali, în urma insuficienţii organelor de reglare (rinichi).

Consecinţele alcalozei. Scăderea concentraţiei H-ionilor în sânge. duce în mod obligator la alte modificări în chimismul sanguin. Astfel, ionizarea calciului este legată de concentraţia în ioni H a sângelui, după următoarea relaţie: $Ca^{++} + HCO_3 = k.H^+$ *Rona şi Takahashi). Odată cu scăderea concentraţiei H ionilor, scade aşa dar şi ionizaţia calciului sanguin.* Curba de disociaţie a oxigenului e şi ea modificată (vezi fig. 2), în sensul că la un acelaş conţinut de oxigen al sângelui, tensiunea oxigenului scade (pleionexie), din care cauză alimentarea ţesuturilor cu oxigen suferă. O altă modificare: datorită acţiunii tampon a hemoglobinei, are loc o emigrare a ionilor Clor din eritrocite şi din cauza aceasta o scădere a volumului globulelor roşii. Aceste numeroase şi variate modificări în chimismul sanguin interesează în primul rând buna funcţionare a ţesutului nervos, care este ţesutul cel mai sensibil la turburările echilibrului acido-bazic. Astfel se poate vedea, ca urmare a alcalozei sanguine, o *creştere a excitabilităţii neuro-musculare,* care se exteriorizează prin tabloul clinic al *stărilor tetanice,* putând merge până la marele acces tetanic. Pe lângă modificările excitabilităţii neuro-musculare, pot apărea şi turburări grave ale funcţiunilor centrilor vitali. Astfel se ajunge la o scădere a excitabilităţii centrului respirator, care merge până la apnee şi odată cu acesta şi la o *scădere a tonusului vaso-motorilor cu micşorarea minut-volumului şi scăderea tensiunii.* In cazurile grave se pot desvolta stări asemănătoare colapsului. Ca o consecinţă a alcalozei asupra metabolismului, s'a observat o *eliminare crescută de acid lactic* şi *apariţia de corpi cetonici în urină,* fapt care a fost considerat drept o încercare de compensare, desigur insuficientă din punct de vedere cantitativ.

Tetania respiratorie. Un exemplu clasic pentru manifestările citate este *tetania de hiperventilaţie.* Printr'o ventilaţie enorm crescută, în special sub influenţa stărilor de excitaţie psihică, se ajunge la o epurare

a bioxidului de carbon din sânge. De oarece nu se produce şi o scădere corespunzătoare a rezervei alcaline, pH-ul sanguin este deviat brusc şi mult de partea alcalină. Ca urmare, apar mai întâiu parestezii în degete sub formă de furnicături şi înţepături. Prin accentuarea stării de alcaloză apar apoi contracturi tonice, cu „mâna de mamoş" tipică, la fel ca în tetania propriu zisă. Deasemenea se produce o scădere a tensiunii cu un puls mic, ca în colaps. Declanşarea unor asemenea accese de tetanie respiratorie este foarte variabilă şi nu este totdeauna legată de un anumit pH. sanguin, deoarece aici intervin şi predispoziţiuni individuale ale sistemului nervos. Prin administrarea prealabilă de bicarbonat se poate favoriza declanşarea accesului.

Tetania gastrogenă. Acelaş tablou simptomatic poate apare şi în cursul turburărilor gastrice şi anume, atunci *când se pierd prin vărsături mari cantităţii de acid clorhidric şi clorur de sodiu* (în stenoza pilorică, ocluzia intestinală înaltă şi dilataţia acută a stomacului). Prin pierderea de acid clorhidric se produce o creştere a rezervei alcaline în sânge, care este incomplect compensată prin scăderea ventilaţiei pulmonare şi prin creşterea consecutivă a tensiunii bioxidului de carbon, astfel că se ajunge la alcaloză decompensată. Nu se ştie încă sigur dacă aceasta duce singură la tetanie sau împreună cu scăderea clorurului de sodiu şi deshidratarea consecutivă. Probabil colaborează mai mulţi factori.

Se mai pot produce stări de alcaloză *prin supra-dozarea substanţelor vagotonice ca digitala şi insulina.* Şi în aceste cazuri s'au observat unori stări de tetanie. Cetonuria, care apare în acest caz, poate da naştere la greşeli de interpretare cu urmări grave şi în special atunci când există în acelaş timp şi turburări respiratorii, care sunt asemănătoare celor din coma diabetică.

Alcaloze grave au mai fost observate în cursul *tratamentului* afecţiunilor gastro-intestinale *cu alcali* (Cura Sippy). Stări alcalozice s'au mai observat uneori la bolnavii cu *scleroze renale* cronice care au fost supuşi mult timp unui regim alcalinizant. Insuficienţa funcţiunii renale duce foarte uşor la o creştere patologică a bazelor din organism. Deasemenea la *cardiaci* se produc adesea alcaloze: din cauza încetinirii curentului sanguin sau a altor turburări circulatorii periferice, centrul respirator este insuficient alimentat cu oxigen, ceeace, pin acidifiere locală, duce la excitaţia centrului respirator, cu eliminare exagerată de CO_2 şi scădere consecutivă a tensiunii CO_2-ului (dispnee centrogenă). In mod asemănător lucrează şi unele substanţe farmacologice cu acţiune asupra centrului respirator, cum ar fi *coffeina, salicilatul,* etc. Deşi rezerva alcalină este normală, acestea pot produce o alcaloză tot pe calea unei hiperventilaţii centrogene.

b) Acidoze.

Sub numele de acidoză se înţelege o stare provocată de înmulţirea anormală a produselor acide în sânge. Orice acidoză, indiferent de geneza sa, produce o excitare a centrului respirator şi prin aceasta o ventilaţie pulmonară crscută. Aceasta are drept consecinţă o scădere a tensiunii CO_2 în aerul alveolar şi în acelaş timp, — dacă nu există nici o turburare în schimburile intra-alveolare, — şi în sânge ; acidoza este astfel compensată. Centrul respirator constitue unul dintre cele mai importante mecanisme de reglare pentru menţinerea constantă a pH.-ului sanguin. Scăderea tensiunii CO_2-ului în aerul alveolar, determinată de către centrul respirator, poate fi evaluată la patul bolnavului cu aparatul lui *Haldane.* Ea constitue un foarte bun criteriu pentru depistarea şi apre-

cierea gradului unei acidoze existente. Deaceea ea a devenit o metodă clinică foarte valoroasă. In acidozele uşoare tensiunea CO_2-ului în aerul alveolar este între 30—35 mm. Hg; în acidozele mai puţin grave, între 30—25 şi în cazurile grave, între 25—15 mm. Hg. In aceste cazuri foarte grave, creşterea respiraţiei devine evidentă chiar clinic. Cunoscuta „marea respiraţie" al lui *Küssmaul* din coma diabetică şi din alte stări comatoase acidozice îşi găseşte astfel explicaţia fiziopatologică.

In acidoze, pe lângă reglarea respiratorie, mai intervin şi alte mecanisme de compensaţie pentru menţinerea reacţiei sângelui. Rinichiul elimină o urină mai acidă decât normal. In acelaş timp. în rinichi se secretă mai mult amoniac decât normal, *pentru cruţarea valenţelor bazice* şi acizii sunt eliminaţi ca săruri de amoniu. Pe lângă rinichi, mai iau parte la fenomenele de compensare şi glandele stomacului, ale intestinului, ale pielii şi însăşi ţesuturile, căutând să restabilească, prin îndepărtarea acizilor nocivi, reacţia normală a sângelui (pH. 7,3), indispensabilă vieţii. Datorită acestor numeroase mijloace de compensare, se pot acumula în organism mari cantităţi de acizi, fără ca să se producă o modificare importantă a reacţiunii reale a sângelui (acidoză compensată). In acest caz, numai scăderea tensiunii CO_2-ului din aerul alveolar sau scăderea conţinutului în bicarbonat al sângelui (socotit la o tensiune a CO_2-ului de 40 mm. Hg) trădează existenţa unei acidoze. Devaţiuni mai mari ale pH.-ului sanguin de partea acidă au fost observate numai în acidozele foarte grave, prin deficienţa mecanismelor de compensare. Totuşi, chiar în aceste cazuri, valori de pH sub 7 sunt extrem de rare.

Clasificarea acidozelor (vezi şi fig. 11). După mecanismul de producere, se pot deosebi următoarele acidoze :

1. Acidoză prin creşterea patologică a tensiunii CO_2-ului în sânge.
2. Acidoze prin prezenţa acizilor organici fixşi, care blochează rezerva alcalină.
3. Acidoze prin înmulţirea ionilor Clor, fără creşterea concomitentă a conţinutului în alcali.

Aceste forme de acidoze pot evolua fie cu un pH. sanguin normal (acidoze compensate), fie cu un pH. sanguin deviat de partea acidă (acidoze decompensate).

Acidoza prin acid carbonic apare — într'o oarecare măsură — ca o manifestare fiziologică în timpul somnului. Din cauza micşorării excitabilităţii centrului respirator în timpul somnului, amplitudinea respiraţiei scade şi se produce astfel o creştere a tensiunii CO_2-ului în sânge. O asemenea stază de CO_2 apare într'o măsură mult mai mare la începutul eforturilor musculare intense şi bruşte, în afecţiunile căilor respiratorii şi ale pulmonilor, în care există o dificultate în eliminarea CO_2-ului (bronşiolite, astm bronşial, pneumonie, etc.). In stazele pulmonare mari provocate de o insuficienţă circulatorie se produce o turburare a schimburilor gazoase intra-alveolare, cu o creştere adesea foarte marcată a tensiunii CO_2-ului în sânge.

Acidozele prin înmulţirea anormală a acizilor fixşi în sânge. Şi în acest caz există un exemplu fiziologic, şi anume în travaliul muscular intens. In acest caz în sângele circulant pătrunde o mare cantitate de acid lactic; prin acţiunea sa excitantă asupra centrului respirator, duce la o scădere a tensiunii CO_2-ului. Acelaş fenomen are loc şi la cardiaci, însă într'o măsură cu mult mai mare. In aceste cazuri se ajunge chiar

în repaos şi cu atât mai mult în eforturile musculare reduse, la o producţie exagerată de acid lactic şi astfel la o scădere a rezervei alcaline. Acesta reprezintă unul dintre mecanismele care produc acidoza în insuficienţele cardiace grave.

Exemplul clasic din patologie este *acidoza diabetică*. Acizii care rezultă din metabolismul viciat al diabeticilor (acidul acetil-acetic, acidul β -oxibutiric, etc.) scad conţinutul în bicarbonat al sângelui. Din această

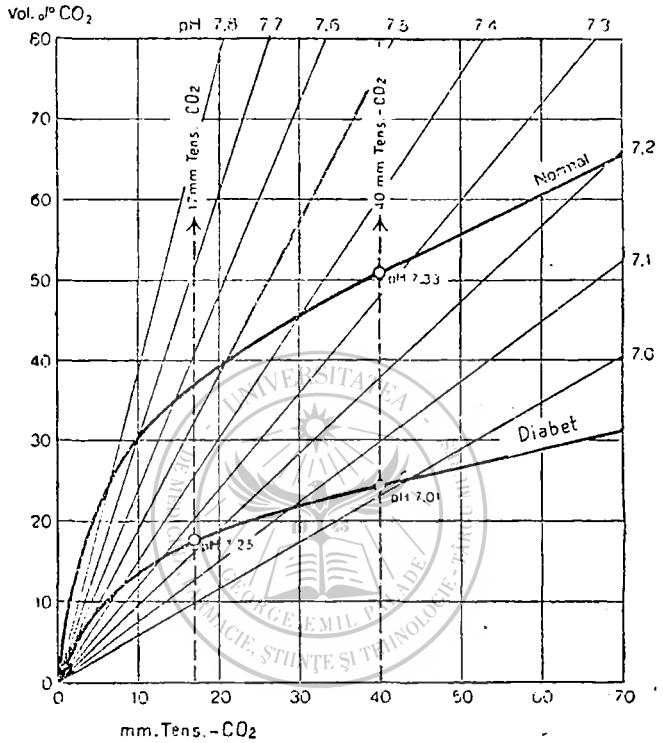


Fig. 12 Curba de fixare a bioxidului de carbon la individul sănătos şi în acidoza diabetică. In acidoza diabetică, în urma blocării alcalilor din sânge de către acizii produşi, nu mai rămâne pentru fixarea bioxidului de carbon decât o foarte mică „rezervă de alcali". Din această cauză, curba de fixare a bioxidului de carbon este mult coborâtă faţă de normal. Astfel, pentru respiraţia obişnuită ar rezulta un pH de 7,01. Prin excitarea centrului respirator se produce însă o scădere a tensiunei bioxidului de carbon din aerul alveolar şi deci şi din sângele arterial, până la 17 mm şi astfel se realizează o importantă compensare: până la pH 7,25.

cauză curba de fixare a CO_2-ului se găseşte situată mai jos decât normal (traect hipocapnic, vezi fig. 12). Considerabila deviaţie a pH.-ului este compensată prin scăderea tensiunii CO_2-ului din aerul alveolar şi deci şi din sângele arterial. *Determinarea tensiunii CO_2-ului din aerul alveolar la diabetici este aşadar o metodă foarte importantă din punct de vedere clinic, deoarece ea ne poate atrage atenţia din timp asupra stărilor comatoase.*

Ca şi în coma diabetică, în coma uremică există o acidoză importantă, care duce la o respiraţie de tip *Küssmaul*. Natura acizilor organici din această stare nu este complect clarificată. După *Becher*, ar fi vorba de derivaţi ai fenolului. La *bolnavii de rinichi* acidoza se desvoltă pe deoparte din cauza

scăderii capacităţii de eliminare a valenţelor acide, iar pe de altă parte, din cauza producţiei insuficiente de amoniac a rinichiului bolnav, care are drept consecinţă utilizarea de baze fixe pentru eliminarea acizilor: rezultă de aici pierderi de alcali. Şi în coma colemică apar cantităţi mari de acizi organici în sânge. *În stare de inaniţie*, în *febră* şi în *graviditate* se produc stări de acidoză de un grad mai redus, prin scăderea rezervei alcaline. In graviditate, acidoza este adesea supracompensată printr'o creştere a ventilaţiei pulmonare, astfel că efectiv ia naştere o alcaloză.

Acidoza datorită *clorurului de amoniu* demonstrează că prin introducerea unei sări neutre în organism se poate produce, în urma fenomenelor de metabolism intermediar, o acidoză importantă. Clorurul de amoniu este descompus după resorbţie în amoniac, care se elimină ca uree şi în ioni clor, care rămân în sânge şi dau naştere la acidoză. Intr'un mod asemănător lucrează şi clorul de calciu ; calciul este foarte repede eliminat prin intestin, în timp ce clorul rămâne în sânge. Ingerarea acestor cloruri neutre acţionează deci ca şi introducerea de acid clorhidric.

c. Repartiţia cationilor şi anionilor în sânge.

Deşi în cele expuse până acum am considerat echilibrul acido-bazic ca rezultanta a 2 factori : acidul carbonic liber şi bicarbonaţii, totuşi exemplul acidozei produse prin clorur de amoniu arată că şi alte componente ale serului pot interveni în mecanismul echilibrului acido-bazic, prin modificarea rezervei alcaline. Bilanţul ionilor (fig. 13) ne dă o idee clară asupra importanţei diverselor componente acide şi bazice ale serului în echilibrul acido-bazic. Se vede că dintre cationi ionul Na are partea dominantă, cu 130 miliechivalenţi şi că dimpotrivă, Ca şi K au numai câte 5 miliechivalenţi, iar Mg numai 2. Aşadar, aceşti „ioni mici" (Ca, K Mg) nu pot produce modificări importante ale echilibrului acido-bazic, deoarece, chiar în condiţiuni patologice, nu are loc o înmulţire sau o scădere marcată a lor. De partea anionilor rolul important îl joacă ionul clor, cu 100 miliechivalenţi, pe când acidul fosforic, cu 2 miliechivalenţi; nu joacă nici un rol important în echilibrul acido-bazic, chiar în condiţiuni patologice. Deoarece suma anionilor determinabili apare întotdeauna mult mai mică decât suma cationilor determinabili şi deoarece se ştie — după legile neutralităţii — că într'un lichid suma anionilor trebue să fie totdeauna egală cu suma cationilor, trebue să conchidem că în plasma sanguină există anioni necunoscuţi, în valoare cam de 15 miliechivalenţi. Acest „rest de anioni" *(H. Straub)* este format în majoritate din albumine şi acizi organici de natură necunoscută.

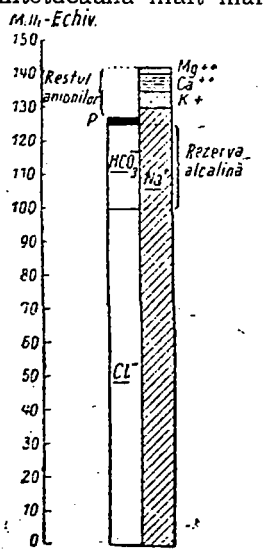


Fig. 13. Schema repartiţiei cationilor şi a nionilor în serul sanguin normal.

Din studiul bilanţului ionilor reese că *valoarea rezervei alcaline este determinată de 3 factori principali şi anume : cantitatea de acizi organici, ioni Na şi ioni Cl.* Ionii Cl iau parte la eforturile de compensare ale organismului în lupta împotriva stărilor acidozice grave şi anume, pe deoparte prin faptul că trec prin membrana globulelor roşii, în funcţie de tensiunea CO_2-ului (conform legilor fizico-chimice), iar pe de altă parte prin faptul că, trecând din sânge în ţesuturi, cantitatea clorului sangvin scade şi astfel sunt puşi la dispoziţie mai mulţi ioni sodiu pentru neutralizarea acizilor organici. Următoarea relaţie (după *Van Slyke* şi *Cullen)* ne dă o imagine clară asupra modului în care se petrece acest fenomen :

Sânge Ţesut

$$H_2CO_3+NaCl \rightleftarrows NaHCO_3+HCl \parallel HCl+Na_2HOP_4 \rightleftarrows NaH_2OP_4+NaCl$$

Numai în acest mod este posibilă apariţia în sânge a unor cantităţi, adesea considerabile, de acizi organici, care altfel ar bloca întreaga rezervă alcalină.

Gravele turburări ale echilibrului acido-bazic care se produc în urma modificărilor primitive ale conţinutului în ioni clor în cursul tetaniei gastrogene şi în acidoza prin clorurul de amoniu au fost deja descrise mai sus.

d. Sângele ca sistem fizico-chimic.

Faptele expuse mai sus arată că între diferitele valori ale sângelui există raporturi strânse. Astfel, există corelaţiuni constante nu numai între tensiunea O_2-ului liber şi O_2-ului legat, ca şi între tensiunea CO_2-ului liber şi CO_2-ului legat, dar, aşa cum s'a arătat mai sus, şi între tensiunea CO_2-ului şi fixarea oxigenului şi invers. Pe lângă aceasta, atât fixarea CO_2-ului cât şi fixarea oxigenului sunt în strânsă legătură cu concentraţia în hidrogen-ioni a sângelui, şi deasemenea, aşa cum s'a arătat mai sus, cu volumul relativ al globulului roşu şi cu raportul concentraţiei în ioni clor dintre eritrocite şi plasmă. Deoarece în afară de ionii clor, mai pot difuza liber între ser şi globule şi ionii H' precum şi ionii HCO'_3, în timp ce cationii sunt practic nedifuzibili, se poate stabili, după legile echilibrului de membrană al lui Donnan, nu numai raportul ionilor clor, dar şi al celorlalţi ioni difuzibili. Şi anume:

$$\frac{Hs}{Hc} = \frac{Clc}{Cls} = \frac{HCO_3'c}{HCO_3's} = r$$ (c. este concentraţia în globule, s în plasmă)

Pe baza acestor relaţiuni, sângele poate fi considerat, după *Henderson*, ca un sistem fizico-chimic unitar, în care cele 7 variabile se găsesc una faţă de alta într'un raport constant. Din aceasta reese că atunci când se cunosc 2 din cele 7 valori menţionate, se pot deduce şi celelalte 5. Henderson a reprezentat clar printr'o nomogramă raporturile dintre aceste valori. Dacă se trage o dreaptă prin 2 puncte date ale nomogramei, se pot ceti toate celelalte valori la punctele de intersecţie ale dreptei cu diversele curbe ale nomogramei. Putem astfel cunoaşte modificările acestor valori, de exemplu la trecerea din stare arterială în stare venoasă, sau din stare de repaos în stare de activitate musculară. Importantele modificări ale sistemului fizico-chimic sanguin, găsite de Henderson în condiţiuni patologice, ca de exemplu în nefritele cronice grave, prezintă un interes special. Pentru o documentare amănunţită asupra acestor relaţiuni extrem de interesante, a se vedea monografia lui Henderson despre sistemul fizico-chimic al sângelui.

C. IZOSTRUCTURA SANGELUI.

Studiul echilibrului acido-bazic al sângelui ne-a arătat că organismul are la dispoziţie o serie de mecanisme foarte fine pentru combaterea modificărilor pH.-ului sanguin. Într'adevăr aceste sisteme de reglare funcţionează aşa de perfect, încât chiar în turburări patologice grave, deviaţiunile pH.-ului sanguin sunt foarte puţin importante. Această proprietate de a menţine constant numărul de H ioni, s'a numit *izohidrie*. Ea reprezintă un aspect al *izoioniei* generale, adică al constanţei compoziţiei minerale a sângelui. Constanţa presiunei osmotice a sângelui e cunoscută mai de mult sub numele de *izotonie*. La omul sănătos, pe lângă aceste 3 valori constante, se supun deasemenea legii constantei şi toate celelalte componente ale plasmei, astfel că, în condiţiuni normale, se poate vorbi de o *izostructură* a lichidului sanguin. Această manifestare este cu atât mai impresionantă, cu cât se ştie că sângele primeşte incontinuu substanţe alimentare şi minerale din intestin, că pe de altă parte ajung în sânge numeroase metabolite provenite din catabolismul substanţelor alimentare şi că în fine, prin activitatea numeroaselor aparate glandulare, sunt sustrase sângelui mari cantităţi de diverse substanţe.

Izostructura sângelui garantează mersul normal al funcțiunii tuturor organelor și țesuturilor. Orice turburare a izostructurii duce la modificări funcționale ale sistemelor celulare mai sensibile, modificări care variază după natura turburării. Invers, turburări ale activității organelor duc la turburări ale izostructurii sângelui, care deobiceiu sunt atât de discrete că scapă metodelor noastre de investigație. Larga întrebuințare a metodelor de cercetare fizico-chimică a sângelui în clinică se bazează tocmai pe această interdependență constantă între funcțiunea organelor și izostructura sângelui. Studiul humoral al fenomenului patologic nu mai trebue considerat astăzi ca un fel de a vedea opus celui celular, ci numai ca o formă a modului de a privi fenomenul patologic, tot atât de corectă ca și cealaltă.

Este clar că menținerea constantă a izostructurii sângelui nu este posibilă decât printr'o interpătrundere complexă a tuturor sistemelor de organe. Sistemul nervos central și sistemul glandelor cu secreție internă exercită și aici o influență hotărîtoare. Știm astăzi că nu numai numărul H-ionilor poate fi influențat de centrii vegetativi din regiunea ventriculilor III și IV, dar și aproape toate celelalte componente ale sângelui, ca K, Cl, Ca, I, glucoza, acidul uric, etc. Substanțele toxice cu acțiune asupra sistemului vegetativ pot provoca importante modificări ale izostructurii sângelui și invers, modificări structurale primitive ale mediului sanguin pot influența într'o anumită direcție sistemul nervos vegetativ. La fel ca și toxinele vegetative lucrează și produsele glandelor cu secreție internă. Această strânsă corelație între structura sângelui și sistemele vegetativ și endocrine constitue garanția desfășurării normale a tuturor funcțiunilor celulare. Orice modificare artificială a structurii normale a plasmei, de exemplu prin injectarea unor substanțe străine, sau proprii, declanșează din partea organelor reacțiuni, care au drept scop de a restabili cât mai repede posibil izostructura sângelui. După natura substanței incorporate, rolul important îl au fie organele de excreție, ca rinichii, stomacul, intestinul, fie organele de depozit, ca sistemul reticulo-endotelial. Deoarece excreția necesită totdeauna un anumit timp, substanțele încorporate sunt mai întâiu depozitate în țesuturi. De aici trec în sânge puțin câte puțin, pentru a nu-i modifica compoziția și pentru a nu întrece capacitatea funcțională a organelor de excreție. Astfel, dacă se ingerează mari cantități de apă, se produce mai întâiu o depozitare a apei în țesuturi, de unde este transportată puțin câte puțin la rinichi, pentru eliminare. Dacă acest proces de modificare a izostructurii lichidului plasmatic se repetă des, mecanismele de reglare, adică depozitarea în țesuturi și excreția, intră în acțiune chiar dela începutul ingerării. Se știe că simpla reprezentare psihică a unui asemenea act, ca de exemplu ingerarea de apă, poate declanșa mecanismele de reglare. Acest fenomen, descoperit de *Pavlow* la secreția gastrică și numit de către el *„reflex condiționat"*, joacă un rol și în menținerea izostructurii sângelui.

Deoarece turburările izostructurii lichidului sanguin interesează întreaga patologie, este imposibil să le descriem aici în amănunțime. Vom menționa modificările cele mai importante într'un tablou, în care sunt indicate și capitolele unde aceste lucruri sunt descrise mai pe larg. (pag. 58—63).

1. Constantele fizice ale sângelui.

a) PUNCTUL CRIOSCOPIC. Una din constantele fizice cele mai de mult cunoscute ale sângelui este presiunea osmotică. Ea este determinată de gradul punctului crioscopic şi depinde exclusiv de numărul particulelor, adică de suma moleculelor şi ionilor din soluţie. Gradul de scoborire a punctului crioscopic al unei soluţiuni *molare* este de 1,85° şi presiunea osmotică a acesteia de 22,24 atmosfere. Punctul crioscopic al plasmei sanguine normale este situat între 0,56° şi 0,58°. Aceasta corespunde unei soluţiuni 1/3 molare. Partea importantă în presiunea osmotică a sângelui revine clorurului de sodiu (peste 50%), pe când albuminele, din cauza micului lor număr de particule (unicii dispersiuni moleculare), au un rol minim. Modificarea adusă punctului crioscopic prin precipitarea albuminelor este numai de 0,01, astfel că practic, presiunea osmotică a serului depinde numai de cristaloide. Tot aşa, nici globulele roşii nu au nici o influenţă asupra presiunii osmotice. Punctul crioscopic este aşadar acelaş pentru sângele total şi pentru plasmă. Dimpotrivă, tensiunea CO_2-ului are o influenţă — ce e drept redusă — prin schimburile de ioni pe care le produce. Deaceea, punctul crioscopic al sângelui venos, încărcat cu CO_2, este mai scoborît cu 0,02° decât al sângelui arterial.

Punctul crioscopic este păstrat absolut constant, cu toate procesele de rezorbţie, excreţie, secreţie şi metabolism (izotonia sângelui).

Mecanismul de reglare poate fi evidenţiat prin următoarea experienţă: oacă la cal se încearcă să se ridice artificial presiunea osmotică a sângelui prin injectarea unei soluţiuni concentrate de sulfat de sodiu, apare imediat o secreţie abundentă de urină concentrată; fecalele devin apoase şi bogate în sare, glandele salivare şi chiar glandele lacrimale produc o secreţie deasemenea bogată în sare şi la câteva minute după injecţiune totul reintră în ordine. Punctul crioscopic este iarăş normal.

Chiar în condiţiuni patologice, punctul crioscopic prezintă rareori variaţiuni mari. Acestea pot lipsi chiar în cazul când sângele conţine mai multe substanţe şi în cantitate anormală, ca în diabetul grav şi în uremie. Cu toată modificarea considerabilă a izostructurii, punctul crioscopic poate rămâne încă aproximativ normal. Acest lucru este posibil prin faptul că în acelaş timp se elimină din sânge o cantitate de substanţă egală cu cea a substanţelor patologice. O astfel de substanţă de compensare este în primul rând clorura de sodiu, care în cazurile când izotonia este periclitată, este trecută în ţesuturi. Aceasta este explicaţia cloropeniilor, adesea importante, care se observă în toate cazurile de uremie gravă.

In afară de exicoze (deshidratările mari), au mai fost observate mici creşteri ale presiunei osmotice până la $\delta = -0{,}65°$ numai în afecţiunile renale bilaterale, deoarece rinichiul reprezintă organul important pentru menţinerea izotoniei. Deaceea *criscopia* sângelui a fost întrebuinţată mai ales în chirurgia renală, ca metodă pentru stabilirea indicaţiei unei nefrectomii. Dacă punctul crioscopic este coborît, este vorba de o afecţiune renală bilaterală şi operaţiunea este contra-indicată. Cele mai importante modificări ale izotoniei sunt întâlnite în *anurie*. In primele zile, izotonia este încă menţinută, cu toată lipsa complectă a secreţiei urinare. Punctul crioscopic începe să scadă abia a 3-a, a 4-a zi, din cauza insuficienţii mecanismului de regulare. Modificările izotoniei se manifestă clinic prin turburări ale somnului, stări de excitaţie, vărsături şi diaree; ultimile pot fi privite ca manifestări ale unui proces de compensare.

b. GREUTATEA SPECIFICA. Spre deosebire de punctul crioscopic, care reprezintă concentraţia molară a cristaloizilor, greutatea specifică a plasmei sanguine reprezintă concentraţia coloizilor. Această relaţie este aşa de strânsă, încât conţinutul în albumine poate fi calculat direct din greutatea specifică, după următoarea formulă: conţinutul serului în albumine = (greutatea specifică — 1,007): 0,00276, în care 1,007 reprezintă greutatea specifică a plasmei desalbuminate şi 0,00276 greutatea specifică a unei soluţiuni 1% de albumine serice. Deoarece, în condiţiuni normale, cantitatea de albumine serice este aproape constantă, greutatea specifică a serului sanguin nu variază decât în limite strânse, între 1,028 şi 1,031. In condiţiuni patologice se întâlnesc variaţiuni mari, care merg paralel cu valorile refractometrice (vezi mai jos).

Greutatea specifică a sângelui total depinde mai ales de numărul de eritrocite, fiind între 1,050 și 1,066.

c. REFRACTOMETRIA. Determinarea refracției serului sanguin a fost introdusă de către Reiss la 1902, ca prima metodă microanalitică de cercetare a sângelui. Ca și greutatea specifică, ea depinde în special de conținutul în albumine al serului și astfel refractometria devine cea mai rapidă și mai comodă metodă pentru determinarea cantității albuminelor serice. De oarece albuminele serului reprezintă 90% din rezidiul uscat, iar restul de 10% este reprezentat de cristaloide, foarte constante în ceeace privește concentrația lor, determinarea concentrației albuminelor serului constitue în acelaș timp și cea mai simplă metodă pentru evaluarea conținutului în apă al serului. Valoarea normală a albuminelor serice este de 7—8%. Staza venoasă produce o creștere considerabilă a acestei valori. De asemenea fenomenele vaso-motorii modifică mult refracția serului. De aceea valorile normale vor fi determinate dimineața pe nemâncate și în repaos, din sângele capilar. O singură masă nu are mare influență. Dimpotrivă, o alimentație bogată în sare, prelungită mult timp, duce la o scădere a albuminelor serice, o privațiune de sare, la o creștere a albuminelor serului. Regimurile bogate în calorii și vitamine produc o mare scădere a cantității albuminelor, în timp ce un regim carnat e urmat de o creștere considerabilă. O activitate fizică intensă poate deasemenea să producă o creștere trecătoare a albuminelor serice.

O modificare patologică a conținutului în albumine al serului se poate interpreta, în principiu, în două feluri: e vorba fie de o turburare în *economia apei*, adică o hidremie sau o anhidremie, fie o turburare în *economia albuminelor corpului*, adică o hiper- sau o hipoproteinemie. Diferențierea între aceste 2 turburări se face numai prin asocierea altor metode, ca determinarea cantității de hemoglobină și a numărului de globule roșii și determinarea cantității totale de sânge.

Turburările în economia apei reprezintă fără îndoială cauzele cele mai frecvente ale modificării refractometriei sângelui. Astfel, găsim *creșteri* importante ale albuminelor serice în urma marilor pierderi de apă, fie de natură *extra-renală* (diaree, vărsături, stenoze esofagiene și pilorice, turburări de alimentație ale sugarilor), fie de natură *renală* (diabetul zaharat și insipid cu privațiune de apă). Deasemenea se pot produce creșteri ale refracțiunei prin turburări vaso-motorii, ca în unele forme de hipertensiune și care se explică printr'o extravazare mărită de apă în țesuturi. *Micșorarea* conținutului în albumine serice constitue un simptom clasic în multe afecțiuni însoțite de hidropizie. Această stare a fost numită în mod foarte sugestiv: *„edem al sângelui"*. Scăderea presiunei coloidosmotice a serului, astfel produsă, favorizează o trecere de apă în țesuturi. Ea poate constitui un factor parțial în geneza multor forme de edem, în special în edemele din nefroze și amiloidoze. In glomerulo-nefrita acută, ca și în forma cronică, nu apare o modificare importantă a refracției. Dimpotrivă, când se ajunge în stadiul de insuficiență renală, apare întotdeauna o scădere a albuminelor serului. Hidremii foarte importante se văd în edemele de inaniție, ca și în toate afecțiunile care duc la cașexie. In această categorie intră toate maladiile infecțioase cașectizante precum și tumorile maligne. Aceste mari scăderi de proteine la cașectici sunt în cea mai mare parte hipoproteinemii veritabile prin producție insuficientă de albumine. Deasemenea sunt importante din punct de vedere clinic scăderile cantității de albumine serice din hemoragiile acute și cronice și din alte anemii. In aceste cazuri refractometria este o metodă foarte prețioasă pentru urmărirea evoluției hemoragiilor interne.

Hiperproteinemiile veritabile, adică hiperproteinemiile care nu sunt produse prin pierderi de apă, se întâlnesc mult mai rar decât hipoproteinemiile. Ele au o importanță aproape patognomonică pentru diagnosticul mielomelor multiple. In această afecțiune, valoarea albuminelor serului ajunge până la 12% și mai mult. Aceste hiperproteinemii sunt probabil rezultatul unei hiperproducții de albumină la nivelul mielomului.

d. VÂSCOZITATEA. Fricțiunea interioară a serului sanguin depinde și ea în primul rând de concentrația albuminelor: totuși vâscozitatea nu este o funcțiune lineară a concentrației, căci pe măsură ce crește conținutul în albumină, curba vâscozității se ridică din ce în ce mai abrupt. Pe lângă concentrația albuminelor, vâscozitatea serului mai depinde în parte de starea de dispersiune fizică și în parte de raportul dintre serum — albumine și serum — globuline. Ca unitate de măsură a stării sau compoziției albuminelor serice se dă *vâscozitatea specifică* corespunzătoare la o soluție de 1% albumină serică. Determinarea vâscozității se întrebuințează așa dar mai puțin pentru măsurarea concentrației albuminelor, cât mai ales (asociată cu metoda refractometrică sau cu metoda lui *Kjeldahl)* pentru cunoașterea modificărilor structurale ale coloizilor serului. Valorile normale pentru serul uman sunt între 1,6 și 2,2. In ceeace privește modificărie patologice, vezi cele spuse mai sus asupra albuminelor serice.

Vâscozitatea sângelui total este în general în funcție de numărul de eritrocite, respectiv de volumul eritrocitelor. Intr'adevăr ea este crescută în policitemii și e micșorată în anemii. Valorile normale pentru bărbatul adult sunt între 4,0 și 4,5, pentru femei între 3,5 și 4,5.

e. REACȚIUNEA SÂNGELUI. Vezi echilibrul acido-bazic, pag. 46.

2. Compoziția chimică a sângelui

Deoarece diversele substanțe și importanța lor sunt studiate în amănunt în diferitele capitole ale acestei cărți, vom da aici numai un rezumat sub formă de tabelă (vezi pag. 58—63) a substanțelor importante ale plasmei sanguine, cu indicarea capitolelor unde sunt tratate în extenso.

D. TRANSPORTUL SUBSTANȚELOR NEGAZOASE ȘI FUNCȚIUNEA COLOIZILOR PLASMATICI.

In cele spuse mai sus am văzut că eritrocitele joacă rolul important de vehicul pentru transportul oxigenului și bioxidului de carbon. Ele se încarcă cu oxigen la nivelul plămânilor și îl transportă la celulele țesuturilor, unde este pus în libertate în cea mai mare parte. Intr'un mod asemănător este efectuat și transportul CO_2 și anume pe deoparte fixează ele însăși CO_2, iar pe de altă parte favorizează fixarea acestuia în plasmă prin faptul că se încarcă cu ioni Cl și astfel eliberează alcalii plasmei. Lucrul acesta este realizabil datorită faptului că atât CO_2 cât și O_2 sunt fixați în sânge prin legături slabe, astfel că în locurile cu tensiune gazoasă mare, gazul respectiv este fixat, în locurile cu tensiune mică este liberat. Acest principiu trebue să se aplice și la transportul substanțelor negazoase ale sângelui: pe lângă prezența și vehicularea acestora în sânge trebue să existe și un anumit mecanism pentru incărcarea substanțelor la locul de producție și pentru punerea lor în libertate la nivelul locurilor de eliminare. Numai așa ne putem explica cum din sânge anumite substanțe sunt descărcate la nivelul anumitor organe și nu se pierd difuz în țesuturi (*„transport dirijat"*, după H. Bennhold). Exemplul următor este edificator: bilirubina care ia naștere într'un hematom este luată de către plasma sanguină. Dacă ea ar fi liber disolvată în plasmă, în imensul teritoriu capilar (cu o suprafață de peste 1.000 m²) ar difuza

TABELA COMPOZIȚIEI CHIMICE A PLASMEI SANGUINE

Substanța	Importanță	Concentrația normală	Modificări patologice	Observații
I. Apa	vezi Metabolismul apei.	90% (globule roșii —65%)	*In plus = Hidremie*, în: anasarcă, pierderi mari de sânge, casexii, nefroze, oedemul de carență. *In minus = Anhidremie* în: exsicoze (diaree, vărsături, stenoze ale tubului digestiv), în poliurii, în special în diabetul insipid și zaharat.	vezi pag. 56 și cap. Metabolism.
II. Substanțe minerale: 1. Sodiul	Echilibrul osmotic, metabolismul apei, echilibrul acidobazic.	330 mgr.% (300–350 mgr.%)	Vezi clorul!	v. cap. Metab. subst. miner.
2. Calciul	Formarea (construcția) și distrucția oaselor, scăderea excitabilității sistemului vegetativ și neuro-muscular, acțiune de impermeabilizare a seroaselor, anti-transudativă; rol în coagularea sângelui; legături cu glanda suprarenală și simpaticul. Asupra importanței raporturilor $\frac{K}{Ca}$ și $\frac{PO^4}{Ca}$ v. cap. Metabolism.	11 mgr.% (10—12 mgr.%)	*Crescut: hipercalcemie* în: hiperfuncțiunea paratiroidelor = ostitis fibrosa generalisata; după injecțiunile de hormon paratiroidian, Vit. D, A. T. 10; în procesele de distrucție osoasă mare, după eforturi musculare mari, după excitarea simpaticului. *Scăzut:* hipocalcemie în hipofuncțiunea paratiroidelor = tetanie; în rachitism, osteomalacie, afecțiuni renale, în primele stadii ale proceselor de reconstrucție osoasă; după excitarea parasimpaticului.	v. Vitam. D, v. cap. Metab. subst. minerale.
3. Potasiul	Mărește excitabilitatea sist. nervos; antagonist al calciului față de sist. nervos vegetativ; radioactiv!	20 mgr % (13—23 mgr.%)	*Crescut* în: nefrite, șoc anafilactic, insuficiență cardiacă gravă, parasimpaticotonie, insuf. suprarenală. Subst. toxice pentru sistemul vegetativ produc fie o creștere, fie o scădere a potasiului.	v. cap. Metab. subst. minerale.
4. Magneziul	Pe de o parte favorizează acțiunea calciului (scade excitabilitatea nervilor), pe de altă parte apare ca antagonist al Ca (narcoza cu Mg e împiedicată prin calciu).	2 mgr.% (1,5—3,5 mgr.%)	Crește imediat după injecția de hormon paratiroidian, apoi scade.	v. cap. Metab. subst. minerale.
5. Ferul	Material pentru sinteza hemoglobinei; catalizator în metabolismul celular.	bărbați = 120 γ % femei = 80 γ %	*Crescut* în: hemocromatoză, hemoliză, distrucție tisulară. *Scăzut* în: stări de lipsă de fer (cloranemie achilică, anemii secundare prin hemoragii, anemii canceroase, anemii în cursul stărilor infecțioase).	v. cap. Metab. subst. minerale.

6. Cuprul	Catalizator în metabolismul celular, în special în fenomenele active de apărare (imunitate)	120 γ % (80—140 γ %)	*Crescut* în toate infecțiunile, în tumorile maligne, în fenomenele antitoxice — Scăderi ale concentrației nu se cunosc.	v. Metabol. subst. minerale.
7. Clorul	Împreună cu sodiul: echilibrul osmotic, metabolismul apei, echilibrul acido-bazic. Este necesar pentru secreția renală și secreția gastrică.	360—380 mgr.%: (= 580—610 mgr.% NaCl)	*Crescut* = *Hipercloremie* în nefrite, alimentație bogată în NaCl, turburări ale echilibrului osmotic (Diabetul insipid). *Scăzut* = *Hipocloremie* în: regimul sărac în sare, acidoze grave, uremie, pneumonie, vărsături (=Coma hypochloraemicum), insuficiență suprarenală.	v. cap. Rinichiu și Metabol. subst. minerale.
8. Acidul carbonic HCO'_3	Echilibrul acido-bazic (=rezerva alcalină).	150—170 mgr % (=50—67 vol.% CO_2 legat).	*Crescut* = *Hipercapnie* în alcaloze, vărsături, după administrarea de alcali. *Scăzut* = *Hipocapnie* în acidoze (diabet, uremie, acidoze de inaniție, cholemie, după administrarea de acizi, etc.)	v. pag. 48-50.
9. Acidul fosforic HPO'_4	Metabolismul muscular, metabolismul hidrocarbonatelor, metab. calciului; crește excitabilitatea nervoasă; ia parte la procesele de creștere și remaniere osoasă; relațiuni cu paratiroidele și vitamina D.	10 mgr. % (3—15 mgr. %)	*Crescut* = *Hiperfosfatemie* în activitatea musculară (descompunerea fosfagenului), hipofuncțiunea paratiroidelor = tetanie, nefrite, uremie, degradarea toxică a subst. albuminoide, după vitamina D, după iradiațiuni, criza de vindecare din rachitism, în unele acidoze. *Scăzut* = *Hipofosfatemie* în hiperfuncțiunea paratiroidelor = Ostitis fibrosa generalisata, în rachitism, osteomalacie, după hiperglicemia alimentară (prin aport mărit de zahăr).	v. Vitam D. și Metabol. mineralelor
10. Acidul sulfuric SO''_4	Acțiune diuretică, relațiuni cu suprarenala și splina (?).	3—5 mgr. %	*Crescut* în insuficiența renală, insuficiența cardiacă gravă, afecțiuni hepatice, după splenectomie.	v. Metabol. subst. minerale.
11. Bromul	Scade excitabilitatea sistemului nervos central; se substituie clorului.	0,8—1,0 mgr. %	Modificări ale bromemiei în psihoze (?)	„
12. Iodul	Funcțiunea glandei tiroide. Se acumulează în țesuturile inflamatorii.	13 γ % vara 8—10 γ % iarna	*Crescut* = *Hipericodemie* în: morbus Basedowi, tireotoxicoze excită simpaticul. *Scăzut* = *Hipoiodemie* în mixoedem, excită parasimpaticul.	„
13. Fluorul	Legături cu funcția tiroidei (?).	110 γ %	*Scăzut* în boala lui Basedow (50 γ %).	„

Se mai găsesc în ser cantități mici din următoarele substanțe minerale: acid silicic, arsenic, mangan, lithium, zinc, plumb, argint, ac. sulfocianic, etc.

Substanța	Importanță	Concentrația normală	Modificări patologice	Observații
III. Proteinele	Funcțiune de transport, presiunea onkotică, funcțiune tampon	7—8 gr.%	Depind de conținutul în apă al serului (vezi capitolul: Apa). In afară de aceasta, există hiperproteinemii adevărate în mielome, hipoproteinemii adevărate în caşexii şi nefroze.	v. pag. 56-57.
Sub-grupe: 1. Fibrinogenul	Coagulare	0,1—0,4 gr.%	*Crescut* în maladiile infecțioase, tumorile maligne şi în alte stări care se însoțesc de leucocitoză. *Scăzut* în afecțiunile hepatice grave, în intoxicația cu fosfor.	
2. Globulinele (Serum-globulinele).	Transportul lipoizilor (colesterină), fixarea (transportul) substanțelor imunizante (anticorpi), funcțiunea de complement.	2,7 gr.%=35% din totalul proteinelor (1,5—4%)	*Crescute* în maladiile infecțioase, tumorile maligne, nefrite, graviditate, iradiații. *Scăzute* în icter, afecțiunile hepatice grave.	v. pag. 57, 65.
3. Albuminele (Serum-albuminele).	Fixarea (legarea) substanțelor colorate.	4,9 gr.%=62% din totalul proteinelor (4,2—5,8%). Raportul albumine: globuline = 1,5—2,5.	Creşterea şi scăderea se face invers ca la globuline. Crescute de asemeni în diatezele hemoragice (trombopenii).	v. pag. 57, 65.
IV. Substanțe derivate din proteine: 1. Azotul neproteic.	Produse (reziduri) ale metabolismului proteinelor.	25 mgr.% (20—35 mgr.%)—(tot atât şi în sângele total).	*Crescut=Uremie* în insuficiența renală, procesele de dezintegrare tisulară (pneumonie, scarlatină, pojar, difterie etc.), în deperditiile de clor în urma stenozelor tubului digestiv (coma hipocloremică), în insuficiența cortico-suprarenală.	v. cap. Secreția renală.
Fracțiunile azotului neproteic: 2. Ureea.	Produs terminal al metabolismului proteinelor.	20-40 mgr.%=10-20 mgr.% azot ureic (tot atât şi în sângele total).	Vezi azotul ne-proteic. Creşte puțin după un travaliu muscular, în starea de inaniție, după excitarea simpaticului.	,,
3. Azotul aminoacizilor	Provine în cea mai mare parte din alimentație, în parte din metabolismul intermediar.	1,5—3 mgr.% N (în sângele total 5-8 mgr.% N).	*Crescut* în procesele de distrucție celulară mare, leucemie, afecțiunile hepatice grave, intoxicația cu fosfor.	,,

4. Acidul uric.	Produs terminal al metabolismului substanțelor nucleilor celulari (nucleo-proteide).	3—5 mgr.%	*Crescut = uricemie* în: gută, procesele de distrucție a nucleilor celulari (leucemie, pneumonie, septicemii); prin retenție, ca simptom *precoce* al unei turburări de eliminare renală.	v. cap. Secreția renală și Metabolism.
5. Creatina și Creatinina, determinate împreună ca Creatinină totală.	Provine din metabolismul muscular și din metabolismul nucleilor celulari.	Creatinină 1—2 mgr.%; Creatinina totală 3—8 mgr.%	*Crescută* în insuficiența renală; crește mai târziu decât ureea, deci de prognostic foarte defavorabil.	„
6. Indicanul.	Produs al putrefacțiilor intestinale.	0,025—0,08 mgr.%	*Crescut* în procesele de putrefacție intestinală mărită și în insuficiența renală.	v. cap. Secreția renală.
7. Oxi-acizii aromatici, fenolul, cresolul (reacția xanto-proteică).	In cea mai mare parte sunt produși ai putrefacțiilor intestinale.	Valoarea colorimetrică xanto—proteică 15—25 (după *Becher*).	*Crescuți* în insuficiența renală; ușoară creștere în maladiile infecțioase, afecțiunile hepatice, insuficiența cardiacă.	„
V. Grăsimi și Lipoide. 1. Grăsimi totale (determinare prin extracție totală sau cu lipocritul).	Structura coloidală; intervin în fenomenele dela nivelul stratului periferic al protoplasmei celulare (membrana celulară), rezistența globulară, hemoliza, viteza de sedimentare a globulelor roșii, fenomenul coagulării.	500—600 mgr.%	*Crescute = Lipemie* în: lipemia digestivă, la 4—5 ore după o alimentație conținând grăsimi [lipsește în cirozele hepatice !); graviditate, starea de „post", sângerări, diabetul zaharat, nefroze, afecțiuni hepatice [lipemia colemică], afecțiuni pancreatice (lipemia pancreatogenă), narcoze. *Scăzute* în stările prelungite de inaniție, în special în edemul de inaniție.	v. cap. Metabolism.
2. Colesterina.	Intervine în starea de soluție coloidală și în permeabilitatea membranelor celulare; intervine în reacțiunile de imunitate; împiedică acțiunea hemolitică a lecitinei; relații cu cortico-suprarenala.	100—200 mgr.% (din aceasta 60-80% sub formă de ester)	*Crescută = Hipercolesterinemie* în nefroze, uremie, diabet, afecțiuni hepatice-icter, graviditate, unele cazuri de arterio-scleroză și hipertensiune, turburări prin depozitarea colesterinei = xantomatoze, maladia lui *Schüller-Christian*. *Hipocolesterinemie* în alimentația săracă în grăsimi, anemii, caşexie, după infecțiuni grave (la început e crescută), în șocul anafilatic Scăderea *esterilor* de colesterină în unele afecțiuni hepatice.	v. cap. Metabolism.

Substanță	Imjortanță	Concentrația normală	Modificări patologice	Observații
3. Fosfatidele (Lecitina și Cefalina)	Ca și colesterina, însă în parte antagoniste, de ex. favorizează hemoliza.	160—260 mgr.%	*Crescute* în graviditate, lues. In hipertensiunea palidă există o creștere a cefalinelor.	v. Metabolismul grăsimilor.
VI. Hidrocarbonatele. 1. Glucoza.	Metabolismul hidrocarbonatelor	70—110 mgr.%	*Crescută = Hiperglicemie* în diabetul zaharat, Basedow, acromegalie, turburări nervoase centrale (tumori cerebrale, meningită, traumatisme craniene, etc.), după toxice ale sistemului vegetativ, intoxicația cu oxid de carbon. *Scăzută = Hipoglicemie* după insulină, în hiperfuncțiunea pancreasului (adenome sau excitație de origină nervoasă centrală), maladia lui Addison.	
2. Glicogenul	Ca și la glucoză, metabolismul său este reglat de pancreas, ficat și suprarenală.	35 mgr.% (20—77)	*Crescut* în diabet și afecțiunile hepatice, ca și după injecția de adrenalină. *Scăzut după injecțiile cu insulină.*	v. cap. Metabolismul glucidelor.
3. Acidul lactic	Metabolismul muscular, metabolismul tumorilor (cancer), metabolismul hidrocarbonatelor.	12—20 mgr.%	*Crescut* în travaliul muscular intens, anoxemie, insuficiența cardiacă, afecțiuni hepatice	,,
4. Acidul citric	Produs de metabolism intermediar; reglat de către ficat.	1,7—2,7 mgr.%	*Crescut* în afecțiunile hepatice. *Scăzut* post-operatoriu și în unele turburări endocrine.	,,
5. Acidul oxalic	Produs de metabolism intermediar, relații cu funcțiunea hepatică.	aprox. 1—5 mgr.%	*Crescut* în diabet, turburări hepatice, uremie.	,,
6. Carbonul rezidual (ne-proteic)	Conținutul în carbon al plasmei dezalbuminate.	160—200 mgr.%	*Crescut* în diabet, insuficiența renală, procesele de distrucție tisulară.	
7. Alcool etilic.	Produs intermediar și exogen.	3—4 mgr.%	*Crescut* după ingestia de alcool 7—10 ore; o valoare de peste 1,5 ‰ (150 mgr.%) este un semn obiectiv de intoxicație cu alcool (ebrietate).	,,

VII. *Substanţele colorate ale serului.* 1. Bilirubina	Produs terminal al metabolismului hemoglobinei.	0,4—1 mgr.%	*Crescută* în icterul hepatic (diazo—reacţia directă), în icterul hematogen: an. pernicioasă, anemii hemolitice (diazo—recţia indirectă). *Scăzută* în: nefroze,, amiloidoze, cloroză, anemia achilică, anemii post—hemoragice.	v. pag. 13.
2. Lipocromele (carotenul, luteina etc.).	Carotenul=provitamina A.		*Mult crescut* în alimentaţia foarte bogată în legume, mai ales în diabet (xantoza diabetică).	v. Vitamina A.
VIII. *Fermenţii* 1. Diastazele (Amilaza).	Amiloliza (hidroliza amidonului); e secretată de pancreas şi alte celule.	32 Unităţi Wohlgemuth	*Crescută* în afecţiunile pancreatice, în special în primele stadii (dispare controlul fermenţilor-„Fermententgleisung").	v. cap. Digestia.
2. Lipazele a. lipaza serului. b. lipaza pancreatică.	Descompunerea (în acizi graşi şi glioerină) a grăsimilor. Provine din leucocitele distruse. Provine din pancreas.	Sensibilă la atoxyl şi chinină. Rezistentă la atoxyl	*Crescută* în afecţiunile pancreatice (dispare controlul fermenţilor).	v. cap. Digestie. (Secreţia pancreatică).
3. Proteinazele	Desintegrarea albuminelor. Provin din leucocitele distruse, din trombocite, eritrocite, celulele organelor.		*Crescute* în toate procesele de distrucţie celulară, precum şi după introducerea de proteine străine pe cale parenterală (fermenţi de apărare).	
Au mai fost puse în evidenţă în sânge nucleaze şi fosfataze. Asupra antifermenţilor şi fermenţilor de apărare vezi cap. E., pag. 65.				
IX. *Hormonii*	Toţi hormonii au fost puşi în evidenţă în sânge, o parte cu certitudine, alţii cu mare probabilitate. S'a arătat că unii hormoni (tiroxină, insulină) păstrează o anumită concentraţie (nivel) în sânge.			
X. *Corpi imunizanţi.*	v. Capitolul E, pag. 65			

din nou în afara căii sanguine şi ar ajunge deci în cantitate mult mai mică la locul său de eliminare, ficatul. In realitate, în timpul transportului nu se pierde decât o foarte mică parte şi bilirubina ajunge cantitativ în ficat, graţie unei legături, care o ţine în curentul circulator. Această legătură este desfăcută în ficat, printr'un mecanism special, astfel că bilirubina poate fi eliminată. H. Bennhold a arătat că această funcţiune de transport este îndeplinită, pentru majoritatea substanţelor solide, de către coloizii plasmatici.

Albuminele plasmei. Marea importanţă a albuminelor plasmei reese chiar din cantitatea lor. Cam 4% din sângele total şi 80% din rezidiul uscat al sângelui este reprezentat prin albumine. In organismul adultului circulă cam 200 gr. de albumină, adică o cantitate aproape egală cu conţinutul total de albumine al ficatului. Datorită structurii lor fizico-chimice, ele se pretează foarte bine funcţiunii de vehicul. Ele sunt constituite din molecule gigante a căror greutate moleculară este cuprinsă între 30.000 şi 150.000. Diametrul unei molecule de albumină este cam de 2.000 de ori mai mic decât al unui eritrocit, însă de peste 1000 de ori mai mare decât molecula substanţelor cristaloide. Suprafaţa totală, pe care se fixează legăturile ar fi pentru 20 cmc. ser, cam de 1000 m², pentru întreaga cantitate de plasmă circulantă, cam de 125.000 m². Deoarece din punct de vedere chimic, albuminele sunt nişte amfolite, ele sunt capabile să fixeze atât acizi, cât şi baze.

Clasificarea albuminelor plasmei. Albuminele nu sunt substanţe unitare; ele sunt constituite de obiceiu dintr'un mare număr de molecule, care diferă ca mărime şi ca structură. Toate încercările de clasificare întâmpină mari greutăţi. Deaceea ne vom mărgini la o clasificare în grupe mai mari, având câteva caractere comune şi care pot fi împărţite apoi mai departe. Clasificaţia clasică a albuminelor are nu numai un sens fizico-chimic, dar şi unul biologic, prin faptul că aceste grupe de albumine prezintă şi funcţiuni deosebite. Prin precipitarea cu sulfat de amoniu se deosebesc următoarele grupe:

1. *Fibrinogenul*, care precipită deja într'o soluţie de sulfat de amoniu 28%.

2. *Globulina* precipită prin semisaturare cu sulfat de amoniu; se descompune în 2 mari subgrupe:

a. *Euglobina* insolubilă în apă, care precipită la o saturare de sulfat de amoniu de 28—32%.

b. *Pseudo-globulina* solubilă în apă, care precipită la o saturare de sulfat de amoniu de 32—50%.

3. *Albumina*, care precipită la o saturare de sulfat de amoniu 50-100%.

In ceeace priveşte cantitatea diverselor substanţe albuminoide din plasma normală vezi tabela pag. 60.

Proprietăţi. După cum se vede din clasificaţia de mai sus, fibrinogenul este substanţa cea mai *labilă* dintre proteinele sângelui, astfel că precipită sub influenţa celor mai mici modificări ale mediului (vezi coagularea sângelui). *Labilitatea soluţiilor* scade succesiv dela fibrinogen spre albumine. Coreslinele sunt uşor solubile în apă, euglobina precipită după îndepărtarea electroliţilor din soluţia apoasă. Aceste proprietăţi sunt expresia gradului de disociere, adică a mărimii moleculare. Albuminele sunt cele mai fin disociate, prezintă prin urmare moleculele cele mai mici, euglobina şi fibrinogenul, cele mai mari. Pe lângă aceste deosebiri de ordin fizic, mai există şi deosebiri de ordin chimic. Astfel *globulinele* sunt mai bogate în *glicocol*, *triptofan* şi *colină*; *albuminele* conţin mai multă *serină*, *cistină* şi *lizină*. Până acum *numai albuminele* au putut fi obţinute sub *formă cristalizată*.

Funcţiunea de transport. Albuminele transportă apă, săruri (calciu), bilirubină, urobilină. Deaceea ele apar crescute atunci când sângele este invadat de pigmenţi biliari (icter). Globulinele transportă lipoizi (colesterină) şi lipocrom (caroten). Substanţele imunizante (anticorpi) se fixează de molecula de globulină, în special de fracţiunea pseudo-globulină. *Anti-*

toxinele, aglutininele, precipitinele şi lizinele sunt legate în cea mai mare parte de globulină. In concordanţă cu aceasta, de câteori există o creştere a substanţelor imunizante în sânge, se observă şi o creştere a globulinelor, care la rândul lor produc o accelerare a vitezei de sedimentare a globulelor roşii. Aceasta din urmă trebue considerată aşa dar, ca expresia creşterii cantităţii de anticorpi din sânge.

Albuminele serice transportă deasemenea apă. Forţa cu care apa este fixată de către coloizii plasmatici se poate măsura direct şi este 20—30 mm. Hg. (presiunea coloid-osmotică, presiune de imbibiţie sau presiune onkotică). Aceasta este cea mai mare la albumine (6,5 cm. apă pentru o soluţie de albumină 1%) mai mică de globuline (2,5 cm. apă pentru o soluţie de globuline de 1%). Fixarea apei la albuminele serice are o foarte mare importanţă, căci altfel nu s'ar putea păstra apa în curentul circulator. O scădere anormală a albuminelor produce o transvazare de apă în ţesuturi şi astfel tendinţa la edeme. Tensiunea onkotică a albuminelor joacă un rol foarte important în schimburile dintre capilare şi ţesuturi. Alături de *filtrare* şi *osmoză*, ea reprezintă a *treia forţă importantă* pentru schimburile de apă în organism.

La nivelul organelor de utilizare sau de eliminare, legătura substanţelor respective cu albuminele este desfăcută. Astfel bilirubina este „desprinsă" în ficat, probabil cu ajutorul acizilor biliari ,dotaţi cu o tensiune superficială mare. Deasemenea rinichiul posedă şi el un mecanism de desfacere pentru substanţele colorante şi pentru multe alte substanţe.

Alte funcţiuni ale proteinelor plasmei. Pe lângă funcţiunea de transport, coloidele plasmatice — graţie gradului lor diferit de disociere, sarcinilor electrice variate ale moleculelor lor, marii lor suprafeţe moleculare şi forţelor fizico-chimice legate de aceasta — mai au de îndeplinit şi alte funcţiuni importante în plasma sanguină (pe care astăzi abia începem să le întrevedem). Astfel activitatea fagocitară a leucocitelor, aglutinarea eritrocitelor şi trombocitelor şi fenomenele care intră în coagulare sunt strâns legate de structura coloidală a plasmei. Modificările gradului de dispersiune al albuminelor plasmatice au drept consecinţă şi modificări ale acestor funcţiuni. In reacţiunile de imunitate coloidele plasmei reprezintă cu siguranţă mai mult decât un simplu miloc de transport. In fenomenele de aglutinare şi precipitare, globulinele joacă un rol important. In acţiunea lizinelor intervin în mare măsură albuminele plasmei, împreună cu lipoizii. Astfel în toate reacţiunille humorale de apărare structura coloidală a plasmei apare modificată mai ales în sensul unei dispersiuni cu molecule mai mari, deci în sensul unei mai mari labilităţi. Asupra importanţei acestor schimbări ale structurei coloidale a plasmei în fenomenele de imunitate suntem abia la începutul cunoştinţelor.

Origină. Cu toată marea lor importanţă, nu ştim astăzi încă nimic sigur asupra originei proteinelor plasmatice. Observaţiile clinice aruncă o oarecare lumină acestei chestiuni: în mielomă s'a observat, în mod obişnuit, o creştere enormă a proteinelor serului până la dublu faţă de normal. Aceasta ne face să presupunem că substanţele albuminoide ale serului sunt produse de celulele măduvei osoase, care în aceste tumori suferă o proliferare anormală. In acelaş timp, în aceste cazuri apare adesea o *producţie atipică* de albumine, *albuminele Bence-Jones*, care sunt eliminate prin urină. In afară de măduva osoasă, se pare că şi ficatul şi splina sunt interesate în procesul de formare a albuminelor serice,

căci în afecţiunile hepatice grave se văd turburări în economia fibrinogenului, care pot merge până la completa dispariţie a fibrinogenului din plasmă. După suprimarea ficatului şi a splinei la animalele de experienţă, refacerea proteinelor serice devine imposibilă (Nogaoka).

E. FUNCŢIUNEA DE APARARE A SANGELUI ŞI ORGANUL LEUCOCITAR.

In ceeace priveşte funcţiunea de apărare, sângele nu reprezintă decât expresia şi factorul de legătură a unui fenomen complex care are loc în toate celulele şi organele corpului. Acesta duce în cele din urmă la apariţia în circulaţie a elementelor imunizante, humorale şi celulare. Deoarece sângele poate fi uşor cercetat, cunoaşterea acestor modificări sanguine are o foarte mare importanţă pentru diagnostic, căci ea permite o mai bună înţelegere a fenomenelor de apărare ale organismului.

1. Substanţele imunizante humorale.

Apariţia substanţelor humorale de apărare recunoaşte un principiu general: ele iau naştere, ca o reacţiune a organismului, în urma încorporării unui *antigen*, adică o substanţă împotriva căreia sunt îndreptate. Ca loc de producere a substanţelor imunizante *(anticorpi)* sunt considerate în primul rând celulele sistemului reticulo-endotelial, mai ales splina şi ficatul. Dacă se blochează sistemul reticulo-endotelial prin împregnarea cu particule de cărbune, substanţe colorante, sau săruri de metale, sau dacă se suprimă părţi mai mari din el (splina), se poate ajunge la o importantă scădere a producţiei de anticorpi. Formarea de anticorpi are rostul de a proteja organismul împotriva bacteriilor sau toxinelor şi de a-l ajuta să-şi menţină structura proprie, distrugând albuminele străine, fermenţii ori alte substanţe care tind să-i turbure structura. Antigenul poate fi inactivat fie prin fixare şi neutralizare, fie prin dizolvare şi dezintegrare chimică. Intregul fenomen, denumit reacţie antigen-anticorp, se însoţeşte adesea de manifestări clinice, care se descriu sub numele de anafilaxie, idiosincrazie sau alergie. Multe tablouri patologice sunt produse în esenţă prin astfel de reacţiuni antigen-anticorp (maladii alergice: astmul bronşial, urticaria, febra de fân, afecţiuni reumatismale, etc). Deasemenea evoluţia clinică a maladiilor infecţioase este dominată de astfel de fenomene.

Este foarte posibil ca şi producţia de anticorpi să fie regizată de sistemul nervos. O contribuţie interesantă în favoarea acestui fapt o dă următoarea experienţă: dacă în cursul imunizării intra-peritoneale a cobailor cu vibrioni holerici injecţiunile sunt însoţite de excitaţii exterioare (de ex.: sgârieturi sau încălziri a unor regiuni cutanate, sau sgomote, acestea singure, fără introducerea antigenului, pot produce apoi reacţiunile de imunitate aşteptate, cel puţin la o parte din animale (Metalnikow). Această experienţă aruncă lumină asupra multor observaţiuni clinice, care semnalează dependenţa evidentă a fenomenelor de imunitate sau a stărilor alergice de stările sufleteşti. Faptul că un astmatic se poate vindeca fie prin îndepărtarea antigenului, fie prin psiho-terapie, pune în lumină cele două aspecte ale acestei probleme complexe. Din păcate, nu

putem da aici o descriere mai amănunţită acestor chestiuni de patologie generală. In cele ce urmează vom face numai o scurtă trecere în revistă a anticorpilor care apar în sânge.

a) ANTIFERMENŢI. Dacă se injectează unui animal un ferment în doze crescânde, de exemplu diastază; va apare în serul acestui animal o substanţă care are proprietatea de a împiedica acţiunea diastazei (antiferment). Antifermenţii sunt, ca şi corpii imunizanţi, legaţi de globulinele serului. Până acum au fost observaţi în sânge, după imunizare, următorii antifermenţi: antidiastaza, antizaharaza, antiemulsina, antilipaza, antitripsina, antipepsina, antilabfermentul, antiureaza şi antifenolaza. Un *ferment antitriptic* se găseşte şi în mod normal în sânge. El este legat de albumină, de unde reese că are probabil o altă geneză decât antitripsina produsă prin imunizare şi care este fixată de globulină. In caz de distrucţie celulară mărită, acţiunea antitriptică a serului creşte.

b) FERMENŢI DE APARARE (FERMENŢI DE PROTECŢIE). Dacă se injectează unui animal o albumină străină în doze crescânde, în serul sanguin apare un ferment care distruge albumina injectată şi numai pe aceasta. aşadar o *protează specifică*. Tot aşa, prin injectare de zaharoză se obţine o *zaharază*. In multe cazuri apar fermenţi specifici în sânge, chiar fără un tratament imunizant prealabil. Astfel *Abderhalden* a observat că serul gravidelor, spre deosebire de serul normal, are proprietatea de a desintegra albumina placentară. Pe aceasta se bazează metoda lui Abderhalden pentru diagnosticul graviditătii, astăzi părăsită. Apariţia acestui ferment se datoreşte faptului că celulele placentare ajung în circulaţia maternă şi constituesc stimulul pentru formarea proteazei. Deasemenea prin procesele de distrugere din diferite organe, aşa cum se poate realiza experimental prin ligatură vasculară, au fost produse proteaze specifice, care au proprietatea de a desintegra albumina organelor lezate. S'a imaginat o probă de diagnostic pentru depistarea afecţiunilor organice, în special a afecţiunilor endocrine, bazată pe prezenţa fermenţilor de apărare specifici (puşi în evidenţă mai ales cu ajutorul metodei interferometrice) *(Hirsch)*. Rezultatele sunt încă foarte nesigure. In procesele de distrucţie tisulară întinsă, ca de exemplu în arsuri, apar mari cantităţi de proteaze. Manifestările anafilaxiei se pot explica în parte prin apariţia unor astfel de fermenţi de desintegrare şi intoxicarea organismului cu produse de desintegrare.

c) SUBSTANŢE IMUNIZANTE PROPRIU-ZISE.

α) *Antitoxine*. Ele neutralizează acţiunea toxinelor bacteriene şi vegetale. Ele sunt strict specifice şi iau naştere numai în organismul viu, în prezenţa toxinelor incorporate. Cele mai importante toxine bacteriene sunt: toxina diferică, toxina tetanică, toxina scarlatinoasă, toxina botulismului şi toxina bac. Shiga. Deasemenea bacilii tific, holeric, ai gangrenei gazoase şi câţiva streptococi produc toxine. Printre toxinele vegetale şi animale care dau naştere la antitoxine sunt cunoscute următoarele: ricina (din seminţele de ricin), fasina (toxina fasolei), etc., precum şi toxinele şerpilor şi ale păianjenilor. Prin şedere îndelungată sau printr'o altă influenţă, toxinele îşi pot pierde acţiunea toxică, însă îşi păstrează totuşi capacitatea de a fixa şi neutraliza antitoxinele *(toxoide)*. Deaceea *Ehrlich* a deosebit la o toxină 2 părţi, partea *toxoforă* şi partea *haptoforă*, care se leagă cu antitoxina. Prin pregătirea animalelor mari (cai, boi) cu bacterii toxogene sau chiar cu toxine, se pot obţine cantităţi mari de seruri conţinând antitoxine. Deoarece antitoxina este legată numai de globuline se poate creşte titrul antitoxic al serului prin îndepărtarea celorlalte albumine. Cu ajutorul acestor seruri terapeutice se poate realiza o atenuare importantă sau o neutralizare completă a toxinei (imunizare pasivă). Se utilizează asemenea seruri foarte active împotriva difteriei, tetanosului, scarlatinei, botulismului, dizenteriei (Shiga şi Kruse). Legarea toxinei de antitoxină reprezintă, după ultimile cercetări, un fenomen iniţial de adsorbţie, la care se adaugă secundar procese chimice de neutralizare, care constituesc specificitatea reacţiunei.

β) *Aglutininele*. Ele au proprietatea de a strânge în grămezi bacteriile, globulele roşii sau celulele împotriva cărora a fost imunizat organismul. Substanţele care pot provoca formarea de aglutinine se numesc aglutino-

gene. Acestea nu sunt numai bacterii vii sau omorîte, ci şi *substanţe albuminoide* izolate din bacterii sau celule. Şi serul animalelor neimunizate are capacitatea de a aglutina, însă numai în diluţii mici, de exemplu poate aglutina bacili tifici până la diluţia 1/10. Imuno-aglutinarea specifică se face în diluţii de 1/100.000 şi mai mult. Adesea sunt coaglutinate şi bacterii înrudite, deşi mult mai slab, de ex. colibacili prin seruri antitifice (aglutinare de grup).

In fenomenul de aglutinare, globulinele purtătoare de anticorpi sunt adsorbite de către bacterii, fapt care produce o îngreunare a bacteriilor şi adunarea lor în grămezi.

Aglutininele apar aproape în toate maladiile infecţioase. Ele reprezintă un semn important, dar nu o măsură cantitativă a imunităţii. Aglutininele apar mai ales în serul bolnavilor de febră tifoidă, paratifos, maladia lui Bang, pneumonie (există aglutinine specifice pentru diversele grupe de pneumococ), meningită, dizenterie şi pestă. Foarte interesant este faptul că serul bolnavilor de tifos exantematic aglutinează un germen din grupul proteus (X 19) (Reacţia Weil-Felix), deşi acest germen nu este agentul tifosului exantematic (para-aglutinare).

Proba de diagnostic prin sero-aglutinare cea mai de mult cunoscută este reacţia Gruber-Widal din febra tifoidă. Ea apare între a 7-a şi a 10-a zi de boală. Rezultatele pozitive cresc cu timpul şi ajung în a 7-a săptămână aproape 100%. Reacţiunea este socotită pozitivă încă dela diluţia de 1/100. Bolnavii care au suferit de febră tifoidă şi care sunt prin urmare imunizaţi, au încă mult timp un Widal pozitiv.

γ) *Precipitinele.* Ele precipită antigenul faţă de care organismul a fost imunizat. Antigenele care produc precipitine se numesc precipitinogene. Ele pot fi de origină bacteriană, animală sau vegetală. Bacterioprecipitinogenele sunt obţinute de obiceiu prin filtrarea culturilor de bacterii. Precipitinele sunt legate de globuline şi sunt distruse prin încălzire la 60°. Ca şi aglutinarea, precipitarea depinde de conţinutul în electroliţi şi de concentraţia în H-ioni. Pătrunderea simultană în corp a mai multor precipitinogene duce la formarea concomitentă a mai multor precipitine. Precipitinele au fost duse în evidenţă în aproape toate maladiile infecţioase. Reacţia de precipitare are o importanţă specială mai ales în medicina legală, pentru depistarea unui sânge străin.

δ) *Lizinele* (bacteriolizine, hemolizine, citolizine). Ele au proprietatea de a liza bacteriile sau celulele întrebuinţate pentru imunizare. Descoperirea lor se bazează pe *experienţa fundamentală a lui Pfeiffer.* Dacă unui cobai, care a primit în prealabil doze crescânde de vibrioni holerici, i se injectează intra-peritoneal o dóză mortală de vibrioni, animalul rămâne în viaţă şi agenţii patogeni ai holerii sunt lizaţi în lichidul peritoneal, astfel că acesta redevine steril după una sau două ore. Lizinele sunt strict specifice. Proprietatea litică a serului sanguin este transmisibilă şi lucrează şi în vitro. *Hemolizinele* au proprietatea de a liza globulele roşii. Se deosebesc *heterolizine,* care acţionează asupra globulelor roşii de altă specie, *izolizine,* care hemolizează globulele roşii dela diverşi indivizi aparţinând aceluiaş grup sanguin (lizine de grup sanguin) şi *auto-lizine* care lizează globulele roşii ale propriului organism (hemoglobinuria paroxistică). Ca antigen al hemolizei acţionează complexul albumină-lipoid din stroma globulelor roşii.

In acţiunea lizinelor e vorba totdeauna de colaborarea a două substanţe: *amboceptorul specific, termostabil* şi *complementul nespecific, termolabil (alexina).* Numai amboceptorul este produsul imunizării, pe când complementul este o componentă fiziologică a oricărui ser sanguin proaspăt. In cursul fenomenului de liză amboceptorul este legat de antigen, chiar în absenţa complementului. Pentru a se produce liza trebue însă să se adaoge complementul. Amboceptorul este legat, ca toate substanţele imunizante, de globuline (fracţiunea pseudo-globulină), pe când complementul este legat de structura coloidală a tuturor albuminelor serice. El este distrus prin încălzire la 56°.

Lizinele au căpătat o mare importanţă de diagnostic prin aşa zisa *reacţie de fixare a complementului,* care se bazează pe faptul că pentru a se produce liza este nevoie de prezenţa complementului. Dacă se pun bacili tifici în prezenţa serului litic inactivat (al cărui complement a fost distrus prin încălzire la 56°) şi dacă se adaugă apoi ser proaspăt normal, complemen-

tul acestui ser va intra în reacţie. Acest lucru poate fi pus în evidenţă prin adăogarea unui sistem hemolitic constituit din eritrocite şi amboceptorul respectiv şi lipsit de complement: hemoliza nu se produce, deoarece complementul a fost deja fixat de lizina tifică. Pe acest fenomen se bazează *reacţia Wassermann*. Pentru aceasta e nevoie de: 1. serul pacientului inactivat (încălzit la 56°), în diluţie de 1/5 ; 2. ca antigen, un extract de ficat sifilitic ; 3. ca alexină (complement) ser proaspăt de cobaiu 1/10 ; 4. ca sistem hemolitic, o suspensie 5% de globule roşii de berbec şi ser de cobaiu care e hemolitic pentru berbec. Dacă în serul pacientului există lizine specifice pentru antigenul sifilitic, complementul este fixat şi nu se mai produce hemoliza globulelor roşii de berbec. A fost observat faptul curios că în locul extractelor de organe siiflitice pot fi utilizate de asemenea extracte lipoidice de organe sănătoase, de ex.: inima de bou. Aşadar, lizinele din serul bolnavilor de sifilis nu sunt specifice. Aceasta se explică prin faptul că organismul bolnavilor de sifilis capătă proprietatea de a dezintegra substanţa spirochetică, până la corpi nespecifici, care pot acţiona apoi ca antigeni *(Klopstock)*. Reacţia *Wassermann* a căpătat o importanţă imensă pentru diagnosticul sifilisului. In afară de lues, pot apare reacţiuni pozitive uneori în scarlatină, tuberculoză înaintată şi foarte rar în tumorile maligne. Mai frecvent întâlnim un Wassermann pozitiv în framboezia, în febra recurentă şi în infecţiuni cu tripanosome şi de asemenea în lepră şi malarie.

Lizine care fixează complementul apar aproape în toate maladiile infecţioase. In afară de lues reacţia de fixare a complementului prezintă o importanţă diagnostică specială în gonoree, în echinococoze,, în tusea convulsivă şi în tuberculoză (deşi nu în toate cazurile).

ε) *Opsoninele* şi *Bacteriotropinele*. Aceste 2 substanţe imunizante acţionează asupra bacteriilor pe care le fac mai uşor fagocitabile de către leucocite. Şi ele sunt strict specifice. Opsoninele *(Wright)* sunt termolabile, (sunt distruse prin încălzire la 56°). Prin „indice opsonic" se înţelege raportul dintre acţiunea opsonică a sângelui bolnav şi cea a sângelui normal, măsurat prin numărul mijlociu de bacterii fagocitate de către leucocite. Pe lângă opsoninele termolabile se mai găsesc în serurile imunizate substanţe termostabile specifice care măresc fagocitoza (bacteriotropine). Amândouă substanţele se găsesc în cantitate mai mică şi în serurile normale. Cantitatea lor este mult cresoută prin imunizare. Anticorpii care excită fagocitoza joacă un rol extraordinar de important în fenomenele de imunitate a celor mai multe din maladiile infecţioase.

ζ) *Anticorpi anafilactici şi alergici*. Atât în starea de anafilaxie, cât şi în starea de alergie au fost puşi în evidenţă în sânge anticorpi, care pot fi transmişi în mod pasiv la alţi indivizi normali, putând provoca şi la aceştia starea de anafilaxie, respectiv alergie.

Dacă considerăm în general diversele substanţe imunizante din sânge, vom găsi pe lângă diferenţele evidente şi multe asemănări, care ne fac să credem că acest substanţe nu sunt întotdeauna individualităţi chimic diferite, ci reprezintă diverse forme de acţiune ale unuia şi aceluiaş agent. Astfel este foarte probabil că precipitinele şi lizinele sunt identice. Deasemenea s'a observat că în reacţia toxină-antitoxină, după combinarea toxinei cu un coloid, se produce o reacţie de floculare, ceeace arată că nici aceşti anticorpi nu constituesc un grup aparte.

Titrul complementului (T. C.). După cum s'a arătat mai sus, complementul se găseşte în orice ser normal sau patologic, independent de imunitate. Se poate evalua cantitativ concentraţia, sau mai bine zis puterea de acţiune a complementului din sânge, prin punerea serului — în diluţii crescânde — în prezenţa unui sistem hemolitic, inactivat (globule roşii de berbec + amboceptor de cobaiu). Diluţia cea mai mare la care se produce încă hemoliza indică titrul complementului. La indivizi sănătoşi, precum şi la majoritatea bolnavilor, acesta este — aproape constant — între 0,04 şi 0.06. In afecţiunile care fac parte din grupul infecţiune reumatismale, ca şi în şocul anafilactic, se ajunge dimpotrivă la o mare scădere, până la completa dispariţie a complementului *(Veil şi Bucholtz)*. Acest fapt aruncă o lumină nouă asupra naturii maladiei reumatismale care apare ca o stare însoţită de o foarte intensă reacţie antigen-anticorp, în care complementul este, evident, întrebuinţat într'o mare măsură.

2) Apărarea celulară (organul leucocitar)

a) *Origina și clasificarea leucocitelor.* Majoritatea clinicienilor împart leucocitele din sângele normal și patologic pe baza originii lor, funcțiunii lor, structurii lor morfologice și chimice și înfine pe baza comportării lor diferite în diverse afecțiuni, în 3 grupe: grupul mieloic, grupul limfatic și grupul reticuloendotelial (vezi tabela). Individualitatea grupului 3 este foarte discutată; *Naegeli* și alții îl consideră ca o subdiviziune a primului grup.

	1. Grupul mieloic	2. Grupul limfatic	3. Grupul reticulo-endotelial
Origina	Țesutul mieloic: măduva osoasă	Țesutul limfatic: ganglioni limfatici, splină, timus, amigdale, foliculii limfatici din diversele organe.	Sistemul reticulo-endotelial: țesutul reticular din măduva osoasă, ganglionii limfatici, splină, etc.
Denumirea generală a grupei	Leuc. polimorfonucleare Leuc. polinucleare Granulocite	Limfocite	Monocite
Celulele de origină din centrele de producție	Mieloblast (fără granulații) ↓ Promielocit (granulații nediferențiate) ↓ Mielocit Neutrofil Eosinofil Bazofil	Limfoblast	Monoblast
Forme evoluate, cari circulă în sângele normal	↓ L. neutrofil Forme tinere ↓ Forme nesegmentate (Stabform) ↓ Forme segmentate (Segmentform)	Leucocit basofil (Mastzelle) L. eosinofil	↓ Limfocit mare ↓ Limfocit mic (Varietate patologică: Plasmazelle)	↓ Monocit (Mononuclear mare)

Concepția dualistă (Naegeli), respectiv *trialistă (V. Schilling),* reprezentată în tabelă, nu este admisă de toți autorii. Teoriile din ultimul timp (Maximow, Marchand, von Möllendorf, Ferrata, Schittenhelm, Stockinger) tind să arate că toate leucocitele își au origina, chiar în viața postembionară, direct din celulele originare, nediferențiate, mezenchimale, care sub influența diverșilor stimuli pot produce elemente celulare fie mieloide, fie limfatice, fie monocitare. E un fel de a vedea susținut deja printre vechii hematologi de către Pappenheim. După această concepție *unicistă,* nu este posibilă o caracterizare morfologică rigidă a diverselor feluri de celule. Acestea sunt mai de grabă expresia unor stări funcționale momentane. „Un tip (constant) de monocit sau limfocit există tot atât de puțin ca și o formă ideală de granulocit, repetându-se în toate proprietățile sale caracteristice" (Stockinger). După această concepție, toate felurile de leucocite ar putea lua naștere, în urma anumitor stimuli, chiar în afara țesutului lor matern specific, și anume în reticulul mezenchimal. Concepția dualistă și trialistă consideră formarea

extramedulară a celulelor mieloide — așa cum se vede în leucemii și în maladii asemănătoare, — ca o reîntoarcere la funcțiunea hemopoetică embrionară a reticulului mezenchimal și care nu are loc decât în condițiuni patologice, sau — după o părere mai nouă — ca o colonizare de celule emigrate, în sensul unor veritabile metastaze. Această chestiune nu a fost rezolvată până astăzi. In definitiv, discuția asupra procesului de leucopoeză este mai puțin importantă decât faptul însuși că în urma anumitor stimuli, chiar reticulul mezenchimal extramedular și anume chiar centrii germinativi ai ganglionilor limfatici pot produce celule din seria mieloidă, așa după cum, invers, măduva osoasă, în anumite condițiuni, își poate întrerupe producția de celule mieloide și poate da naștere aproape numai la celule limfatice. Cât despre faptul susținut de uniciștii extremi că celulele odată diferențiate spre seria mieloidă sau limfatică mai posedă proprietatea de a se transforma în alt tip celular, lipsesc dovezi sigure.

b) *Funcțiunea leucocitelor.* Noțiunea că globulele albe reprezintă o armată de apărare în lupta organismului împotriva microbilor agresivi, o datorăm geniului lui Metchnikow. Ele sunt dotate, ca nici un alt fel de celule, pentru această funcțiune, atât prin construcția lor morfologică cât și prin structura lor biologică. In statul celular, leucocitele prezintă cea mai mare autonomie. Spre deosebire de toate celelalte celule ale corpului, leucocitele — ca și amoebele — au proprietatea de *a se mișca singure* și de *a-și modifica forma*. In condițiuni favorabile, un leucocit neutrofil poate parcurge într'o oră o distanță de 3 mm. Leucocitele pot părăsi calea sanguină prin spațiile endoteliale, pentru a se aduna la locul primejdiei (experiența lui *Cohnheim*). Aici joacă un rol stimulii tactili *(thigmotaxis)* și stimulii chimici *(chemotaxis)*. După cercetările mai noui, *leucocitele converg mai ales către locurile cu o mai mare concentrație în H-ioni*. Astfel se explică afluxul leucocitelor către focarele inflamatorii, care au totdeauna o reacție acidă. Ca arme de luptă împotriva microbilor, toxinelor și substanțelor străine, leucocitele întrebuințează *fagocitoza (proprietatea de a digera celule), substanțe bactericide* și *fermenți*. Prin fagocitoză cele mai multe bacterii sunt alterate și apoi lizate în corpul celular. O parte din microbi (t. b. c., lepră și câteva specii de coci) rămân viabili chiar în interiorul celulei; înmulțirea lor este însă oprită. Activitatea fagocitară a leucocitelor depinde de concentrația în H-ioni (pH. optim = 7) de gradul de dispersiune al substanțelor albuminoide (creșterea globulinelor favorizează fagocitoza), de secrețiunile interne (acțiunea favorizantă a tiroidei și ovarului), de temperatură și de conținutul în electroliți (ionii Calciu favorizează fagocitoza). Fagocitarea bacteriilor este mult crescută prin acțiunea *opsoninelor* și *bacteriotropinelor*. Leucocitele produc deasemenea *substanțe bactericide*, care au fost numite *leucine*. O altă funcțiune importantă a lor este *producerea de fermenți*, care aparține mai ales leucocitelor polinucleare. Datorită conținutului lor în proteaze, o picătură de puroiu sau o picătură de sânge dintr'o leucemie mieloidă poate produce o mică eroziune într'o placă de agar (Jochmann). Pe lângă fermenții protoelitici, leucocitele mai conțin *diastaze, lipaze, catalaze, ferment glicolitic, oxidaze* și *peroxidaze* (transferul oxigenului în prezența apei oxigenate). Punerea în evidență a ultimilor 2 fermenți este importantă și din punct de vedere al diagnosticului, deoarece ei nu apar decât la celule din seria mieloidă. Mieloblaștii și monociții se comportă variabil. *Celulele din seria limfoidă sunt totdeauna oxidazo-negative*. După toate aparențele producerea fermentului este legată de granulații. Punerea în evidență a oxidazelor se face, după Winkler, prin sinteza albastrului de indofenol (din α — naftol + dimetyl — p. — fenylendiamină). Reacțiunea peroxidazelor se face cu apă oxigenată și benzidină (preferabil după Sato).

Datorită acestei bogății de fermenți, leucocitele sunt capabile să producă o dezintegrare chimică a celulelor și resturilor de țesuturi. Formarea abceselor, perforația, lichefierea infiltratelor sunt opera fermenților leucocitari. Deaceia leucocitele nu trebuesc considerate numai ca o *armată de apărare*, ci și ca o *trupă de curățire, poliție și transport*.

c) *Misiunile speciale ale diferitelor feluri de leucocite.*

Leucocitele neutrofile reprezintă principala *trupă de luptă* a organismului, cea mai importantă din punct de vedere numeric și dotată cu *activitatea și vitalitatea cea mai intensă*. Ele posedă cea mai mare moti-

litate, cea mai intensă fagocitoză şi cea mai mare cantitate de fermenţi. Ca şi celulele ţesutului embrionar şi cele ale tumorilor maligne, ele prezintă un metabolism special, astfel că îşi pot continua activitatea chiar în lipsa oxigenului. Ele sunt trupele de şoc ale frontului, care dau prima luptă cu microbii şi toxinele. Ele fagocitează în general numai bacteriile şi nu pot fagocita celule mai mari şi resturi tisulare (*microfage*). Numărul lor creşte în sânge în timpul infecţiunilor acute; deaceea au fost numite şi *celule ale fazei de atac (Schilling)*. In afara căii sanguine, ele constituesc celulele inflamaţiilor acute şi ale supuraţiei.

Leucocitele eosinofile îndeplinesc o funcţie specială. Ele sunt celulele stărilor anafilactice şi alergice şi au, probabil, misiunea de a modifica antigenii anafilactici şi alergici. Ele depind într'o anumită măsură de sistemul nervos parasimpatic. Le găsim de aceea crescute în sânge în nevrozele vagotonice şi în stările alergice şi anafilactice. Le găsim deasemenea acumulate în focarele de reacţiune alergică: în mucozităţile catarului alergic din astmul bronşic şi din colita mucoasă, în papulele urticariene, etc. Celulele eosinofile secretă o substanţă (fosfatul de spermină ?) care cristalizează sub formă de *cristale fuziforme*, descrise de *Charcot-Leyden* şi pe care le găsim în toate locurile unde sunt acumulate celule eosinofile.

Leococitele bazofile (*Mastzellen*) se comportă adesea asemănător celulelor eosinofile. Asupra funcţiunii lor proprii nu se ştie nimic precis.

Monocitele sau *Macrofagele* digeră în special celule mai mari şi resturi tisulare, pigmenţi, picături de grăsime, particule de cărbune, etc; în general, nu fagocitează bacterii. *Ele sunt mai mult lucrători de curăţire decât soldaţi.* In afara căii sanguine, ele colaborează în focarele inflamatorii la procesele de curăţire şi reparaţie, luând parte la formarea ţesutului de granulaţie şi cicatricial. Prin funcţiunea lor, ele se situează aşadar între celulele neutrofile de luptă şi celulele limfocitare de reparaţie. Această poziţie intermediară reese şi din faptul că ele pot fi uneori oxidazo-pozitive şi alteori oxidazo-negative.

Limfocitele se găsesc în opoziţie funcţională cu neutrofilele. Ele au o mobilitate mult mai redusă decât neutrofilele, fagocitează puţin şi conţin o cantitate mică de fermenţi, deobicei lipaze. Dimpotrivă prezintă într'o mare măsură *capacitatea de a se transforma la nivelul ţesutului inflamator în celule conjunctive fixe (fibrocite)*, lucru, care poate fi pus în evidenţă şi în vitro, în culturi de ţesuturi. Ele sunt aşadar *celulele speciale ale fazei de reparaţie.* In concordanţă cu acest fapt, în infecţiuni le găsim crescute în sânge numai după terminarea fazei acute de luptă (limfocitoză post-infecţioasă). Le găsim în ţesuturi sau exudate în cursul inflamaţiunilor cu evoluţiune cronică şi deasemenea în sânge în inflamaţiunile trenante, cronice (t. b. c., lues, etc.). Ele se deosebesc de leucocitele polinucleare şi prin structura loc chimică. Nucleul lor conţine o cantitate mare de *histone*, care lipsesc în leucocitele polinucleare.

d) *Numărul normal al leucocitelor şi al diverselor forme de leucocite (formula leucocitară).*

La indivizii sănătoşi în repaos şi pe nemâncate, numărul leucocitelor este de 6.000—8.000, putând varia în cursul zilei între 5.000 şi 10.000 pe mmc. Astfel totalitatea sângelui circulant ar conţine cam 30 miliarde leucocite, care adunate la un loc ar forma un organ cam de mărimea tiroidei. Imaginea asupra mărimii şi importanţei acestui *organ leucocitar* devine şi mai impre-

sionantă dacă se ține seama de faptul că *acest sistem își poate mări de 10 ori volumul* când este angajat în lupta de apărare a organismului. Repartiția normală a diverselor forme (formula leucocitară) este următoarea:

	Numărul procentual	*Numărul absolut*
Neutrofile	60 — 70%	3.500 — 7.000
Forme tinere (Jugendformen)	0 — 1%	0 — 100
Forme cu nucleu nesegmentat (Stabkernige)	2 — 5%	100 — 500
Forme cu nucleu segmentat (Segmentkernige)	50 — 67%	2.500 — 6.700
Eosinofile	1 — 4%	50 — 400
Bazofile	0 — 1%	0 — 100
Limfocite	25 — 35%	1.500 — 3.000
Monocite	4 — 8%	200 — 800

In ultimii ani s'a observat în diverse localități o creștere a limfocitelor. Astfel Gänsslen a observat, prin trecerea dela Tübingen la Frankfurt, o importantă creștere a numărului normal de limfocite cu o scădere concomitentă a neutrofilelor. Valori limfocitare asemănătoare cu cele dela Frankfurt am găsit și eu la Jena (aproximativ 35%).

Aceste valori sunt menținute în cursul întregei vieți în cadrul limitelor arătate, deși leucocitele ca și eritcoritele sunt supuse unui proces de regenerare continuă. Ele se elimină încontinuu prin secreții și excreții. Leucocitele alterate sunt distruse în splină și în ficat prin fagocitoză. Ca produs de descompunere apare *acidul uric endogen*, care se formează și din distrugerea altor celule și de aceea nu poate fi utilizat pentru evaluarea cantitativă a intensității regenerării leucocitare. Deasemenea ne lipsesc elemente pentru aprecierea duratei vieții leucocitelor. In afara corpului, ele se distrug în câteva zile. In culturi de măduvă osoasă, Osgood a găsit pentru neutrofile o durată mijlocie de viață de 2 zile, pentru eozinofile 12 zile. Pentru a menține nivelul leucocitar sanguin, focarele de leucopoeză trebue să furnizeze continuu noi celule maturate într'o proporție corespunzătoare uzurii, ceeace presupune un mecanism de reglare special.

e) *Mecanismul de reglare al leucocitelor* (vezi și capitolul „Sistem nervos vegetativ"). *Mecanismul de reglare al repartiției leucocitelor* (E. F. Müller).

Leucocitele nu sunt repartizate în mod egal în sistemul vascular. In organele interne, în special în vasele splinei și ale ficatului, numărul leucocitelor este probabil mai mare decât în vasele pielii. Cauza acestei variabilități în distribuția leucocitelor constă în faptul că acestea, spre deosebire de eritrocite, nu se găsesc uniform răspândite în curentul circulator, ci datorită suprafeței lor aderente sunt dispuse marginal, dealungul pereților vasculari. Orice modificare funcțională a vasului aduce de obiceiu și o modificare în distribuția leucocitelor. Dilatația vasculară are drept urmare o acumulare de leucocite; strâmtarea vasului, o scădere a numărului leucocitelor. *Funcțiunea vasculară și distribuția leucocitelor într'o zonă circulatorie sunt două fenomene cuplate, care se găsesc sub comanda sistemului nervos vascular.* Deoarece funcțiunea vasculară depinde la rândul său de activitatea tisulară, în locurile cu activitate tisulară crescută va avea loc sub influența produselor metabolice acide *o vasodilatație, o creștere a cantității de sânge* și o *creștere a numărului leucocitelor.* Inflamația nu este decât o exagerare a acestui proces fiziologic. Rostul acumulării leucocitelor în locurile cu activitate tisulară crescută nu este complet clarificat; ar consta probabil în prelucrarea metabolitelor și transformarea lor în substanțe inofensive.

Aceste deplasări leucocitare de origină vasculară interesează în special *leucocitele neutrofile cu nucleu segmentat*; celelalte forme sunt interesate într'o măsură mult mai mică. In condițiunile patologice, aceste modificări de distribuție nu joacă mare rol, ele devenind mai accentuate numai în stările mari de șoc; din contră modificările de lungă durată ale numărului leucocitelor și ale distribuției lor trebuesc considerate ca reacțiuni veritabile ale organelor hematopoetice și hemolitice.

Variațiunile fiziologice din cursul zilei ale numărului de leucocite sunt expresia acestor modificări de distribuție dependente de sistemul nervos vascular și care ar fi datorite și variațiunilor continui în activitatea organelor. In special echilibrul dintre marele număr de leucocite din sfera viscerală și numărul leucocitelor dela periferie este cel mai adesea expus la ușoare modificări. Astfel se explică modificările numărului de leucocite din cursul *digestiei*, *activității musculare* și în urma diverselor excitațiuni *cutanate*. E vorba totdeauna de reflexe vasculare complexe, aparținând sistemului nervos vegetativ și care provoacă deplasările de leucocite (leucocitoză după o activitate musculară, leucocitoză digestivă, care e precedată de obiceiu de leucopenie) Simpla înțepare a pielii, poate duce la o scădere netă a numărului de leucocite. In somnul hipnotic, sugerarea unei mese copioase declanșează variațiunile leucocitare caracteristice digestiei. In această categorie de fenomene intră și *criza hemoclazică* a

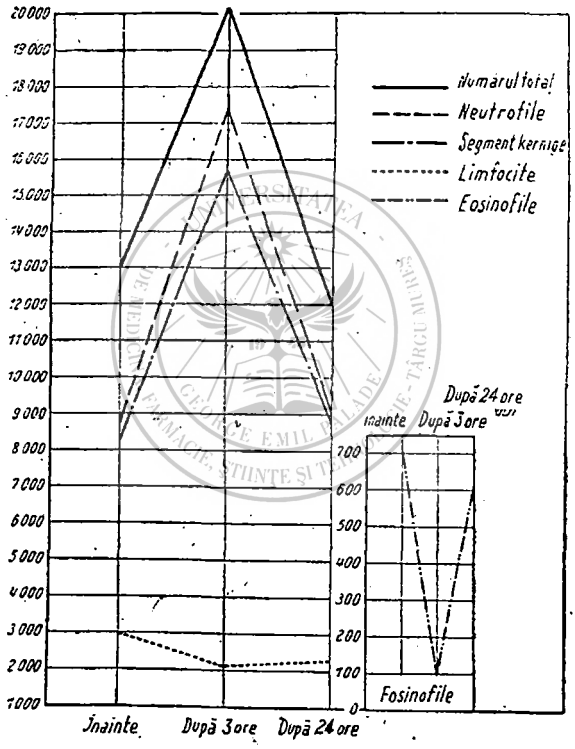


Fig. 14. Variațiile leucocitelor provocate de o encefalografie, făcută în cazul unei leziuni traumatice a creerului (după *Ginzberg* și *Heilmeyer*)

lui Widal: ingerarea pe nemâncate a unei cantități de 200 cc. lapte provoacă la unii indivizi o cădere a numărului de leucocite. Widal a interpretat-o ca fiind datorită unei alterațiuni hepatice, care crează o permeabilitate crescută pentru produsele de desintegrare ale albuminelor din lapte, de unde ar rezulta — prin șoc peptonic — o scădere a numărului leucocitelor. De fapt e vorba și aici numai de reacțiuni vasculare neurovegetative, care apar mai evidente la indivizii prezentând o labilitate a sistemului neurovegetativ. Pentru a exclude pe cât posibil aceste variațiuni în distribuția leucocitelor trebuie ca examenele de sânge să se facă dimineața pe nemâncate și în repaos.

Mecanismul de reglare a leucopoezei. Astăzi se ştie în mod sigur că *sistemul nervos vegetativ* dirijează nu numai repartiţia leucocitelor în curentul circulator, dar şi producţia de leucocite în organele leucopoetice. Dacă se înţeapă *regiunea corpului striat, talamusul* sau *regiunea subtalamică* la animale, se observă că apar — independent de temperatură — leucocitoze mari şi de lungă durată, cu deviaţia formulei leucocitare spre stânga, iar în unele împrejurări chiar leucopenii *(Rosenow, Hoff, Heilmeyer)*; acelaş lucru la om, după insuflaţia ventriculară (Hoff, Heilmeyer şi Ginzberg, fig. 14). Dacă se secţionează măduva spinării, injecţia cu pirifer nu mai produce leucocitoză. Strânsa legătură dintre mecanismul de reglare a leucocitelor şi sistemul nervos vegetativ reese şi din faptul că numărul leucocitelor depinde de conţinutul în electroliţi al sângelui. Astfel Wollheim a găsit că numărul leucocitelor este în legătură cu raportul potasiu — calciu din sânge. Vollmer şi Schmitz ca şi Hoff au arătat acelaş lucru în ceeace priveşte echilibrul acido-bazic. *Hoff* a demonstrat că *procesele metabolice cu tendinţă la acidoză determină o reacţie mieloică, cele cu tendinţă la alcaloză — o reacţie limfatică.* Cu aceasta concordă şi faptul că leucocitele neutrofile se adună în special în regiunile cu predominenţă parasimpatică (E. F. Müller). Este dela sine înţeles că şi *glandele endocrine,* cari sunt în strânsă legătură funcţională cu sistemul nervos vegetativ, joacă un rol important în mecanismul de reglare a leucocitelor. Astfel, adrenalina produce nu numai o mobilizare masivă a leucocitelor din depozite în torentul circulator, dar printr'o acţiune mai prelungită chiar o veritabilă hipertrfie a măduvei osoase (Wallterhöfer). Tiroida, paratiroidele (fig. 15) şi ovarele stimulează leucopoeza, splina dimpotrivă o inhibă. După extirparea splinei, apare de obicei o leucocitoză; invers, unele splenomegalii (Morbus Banti) produc prin hierfuncţiune o leucopenie. Avem aşa dar numeroase dovezi în ceeace priveşte existenţa unei reglări neurovegetative a leucopoezei, dar nu avem însă nici o cunoştinţă asupra mecanismului acesteia. In schimb, stimulii cari provoacă o creştere a producţiei de leococite sunt destul de bine cunoscuţi. E vorba în primul rând de toţi acei factori cari stimulează şi producerea de substanţe imunizante: bacterii şi toxine bacteriene, celule străine şi albumine străine şi deasemenea alte substanţe exogene precum şi produse de desintegrare tisulară. Un

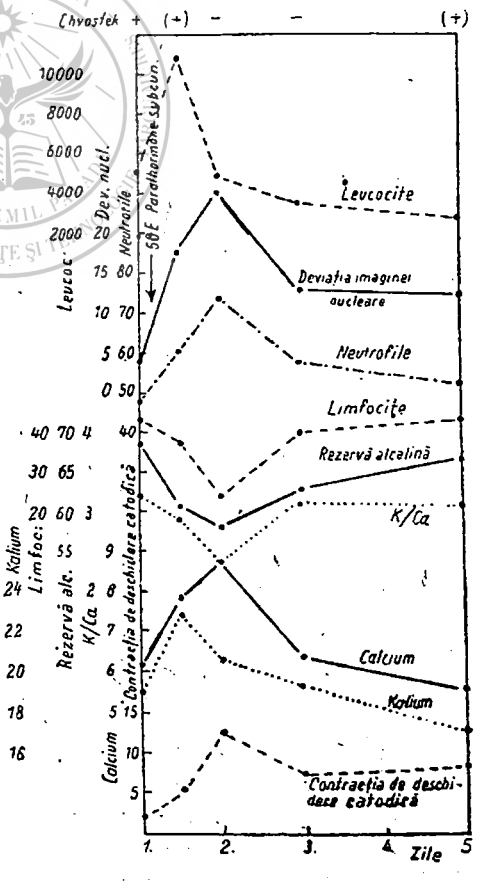


Fig. 15. Modificările sangvine produse prin injectarea de hormon paratiroidian (din Hoff, Fol. Haematol, 1930/42)

stimul special pentru eozinofile sunt antigenele alergice şi anafilactice. Observaţii clinice arată că şi pentru limfocite şi monocite există substanţe stimulante specifice. In patologia veterinară se cunoaşte un microb, bacterium monocitogenes, care provoacă numai înmulţirea monocitelor.

f) Leucocitoza şi leucopenia. Numim leucocitoză o înmulţire a leucocitelor peste 10.000. Ea e produsă, aproape fără excepţie, prin înmulţirea polinuclearelor. Ea poate lua naştere, fie printr'o modificare a repartiţiei leucocitelor în circulaţie *(leucocitoză de repartiţie)* (trecătoare şi nu prea marcată), fie printr'o veritabilă hiperproducţie în focarele de leucopoeză. Un semn sigur de *leucocitoză de hiperproducţie* este aşa numita *„deviaţie spre stânga" a formulei (Arneth şi V. Schilling),* adică apariţia unui număr mai mare de forme tinere (Jugendformen) şi forme nesegmentate (Stabkernige) în sângele periferic. Chiar atunci când numărul total este normal, acest simptom ne poate revela o hiperfuncţiune a măduvii osoase.

O pură leucocitoză de repartiţie o întâlnim în şocul insulinic şi în stările preletale. In amândouă cazurile este vorba de o emigrare a leucocitelor din teritoriul circulaţiei abdominale şi de o acumulare a lor la periferie (L. F. Müller). Invers, în stadiul iniţial al frisonului şi în şocul proteinic se produce o acumulare a leucocitelor în regiunea splanchnică şi astfel o *leucopenie* periferică *de repartiţie.*

O veritabilă leucocitoză prin hiperproducţie o întâlnim — ca expresie a hiperfecţiunii medulare cu transformarea măduvei grăsoase a oaselor lungi în măduvă mielocitară — în marile hemoragii leucocitoză posthemoragică), în graviditate (?) în majoritatea maladiilor pie şi după injecţiunile cu acizi nucleinici (lucru care este folosit în scop terapeutic în agranulovitoză).

O leucopenie adevărată cu hipofuncţiunea măduvei osoase — caracterizată din punct de vedere histologic adesea prin transformarea în văduvă mieloblastică — cu o pronunţată turburare de maturaţie şi apariţia unui număr anormal de leucocite nesegmentate (tablou sanguin degenerativ) o găsim în multe afecţiuni grave, în special în septicemii, gripă, difterie, febră tifoidă, malarie, maladia lui Bang, febra de Malta, Kalaazar. In asemenea cazuri se găsesc în măduvă numeroase focare de necroză cu colonii de microbi virulenţi. Un alt tip de leucopenie, cu hipersegmentarea neutrofilelor, o întâlnim în anemia pernicioasă. Deasemenea în malarie şi în multe alte splenomegalii întâlnim, ca semn caracteristic, o leucopenie, care se interpretează ca fiind expresia unei inhibiţii exagerate exercitată de splină asupra leucopoezei.

Cele mai grave forme de leucopenie, până la dispariţia completă a neutrofilelor, le găsim în intoxicaţiile de benzol, dinitrofenol, sulfonamide, arsenic, antimoniu, mercur, aur, bismut, amidopirina şi preparate barbiturice, deasemenea mai pot apare în urma leziunilor prin raze Röntgen. Când leucocitele neutrofile dispar complet ia naştere tabloul patologic al *agranulocitozei,* descris pentru prima oară de *W. Schultz.* In această afecţiune apar ulceraţii necrotice pe mucoasa gurii, în special în regiunea inelului limfatic al faringelui (amigdale !), apoi pe mucoasa gastro-intestinală, a rectului şi a vaginului. Au fost descrise deasemenea

focare de necroză în organele interne şi la nivelul pielii. Se vede deci că *aparatul granulocitar normal exercită o acţiune de protecţie asupra ţesuturilor;* dispariţia sa duce la o slăbire a rezistenţei ţesuturilor, în special a mucoaselor şi în sfârşit la o invazie bacteriană locală şi generală, aşa cum o dovedesc numeroasele hemoculturi.

Se admite că o parte din cazurile de agranulocitoză sunt datorite unor leziuni toxice grave ale măduvei produse prin acţiunea toxică masivă a infecţiunilor sau toxinelor citate mai sus. După concepţia nouă al lui W. Schultz, în majoritatea cazurilor de „agranulocitoză propriu zisă", ar fi vorba de o *reacţie de hipersensibilitate* în sensul unei *crize anafilactice a măduvei osoase,* provocată prn infecţiuni banale sau prin substanţe în general netoxice în doze obişnuite, ca piramidonul şi preparatele barbiturice. In acelaş sens pledează şi reacţiunile alergice care apar uneori concomitent în teritoriul cutanat şi în ficat după administrarea acestor medicamente. „Agranulocitoza este o boală nouă, a cărei specificitate şi unitate nu poate fi demonstrată din punct de vedere etiologic, ci numai patogenic, în sensul unei crize anafilactice a măduvei osoase" *(Bock).*

In urma infecţiunilor grave sau a acţiunii substanţelor toxice sau razelor X, se poate ajunge chiar la o „pareză" totală a întregii măduve osoase, deci atât a organului eritrocitar, cât şi al celui leucocitar şi trombocitar. In acest caz, tabloul agranulocitozei se asociază cu acela al unei anemii grave şi al unei diateze hemoragice *(panmieloftizia).* Agranulocitoza şi panmieloftizia au putut fi de curând provocate prin carenţă vitaminică de grup B (carenţă de B_6). Prin administrare de doze mici, netoxice, de amido-pirină la animale în carenţă de vitamină B, s'au putut provoca leziuni grave ale măduvei osoase (Miller şi Rhoads).

Alteraţiuni toxice ale leucocitelor. In leucocitozele din cursul infecţiunilor grave s'au observat adesea modificări morfologice ale structurii leucocitare: aspectul grunjos al nucleului, deformarea sa şi mai ales mărirea, îngroşarea şi coloraţia bazofilă a granulaţiunilor şi însfârşit apariţia de vacuole în protoplasmă. Este sigur că aceste modificări patologice nu iau naştere la locul de formare al leucocitelor, ci în zonele lor de activitate, şi sunt expresia anumitor funcţiuni ca, fixarea toxinelor, fagocitoza şi digestia, precum şi a altor fenomene imuno-biologice. O transformare morfologică analoagă — ca expresie a hiperfuncţiunii patologice, — duce la formarea aşa ziselor *plasmazellen,* pe care noi le cnsiderăm astăzi ca *o formă specială de celule endoteliale.* Aceste plasmazellen prezintă o protoplasmă intens bazofilă, adesea un nucleu cu cromatina dispusă în „spiţe de roată", un halo clar perinuclear şi uneori chiar vacuole.

Anomalia nucleară a lui Pelger. Sub acest nume este cunoscută o modificare patologică a formei nucleului neutrofilelor, care se întâlneşte ca o anomalie constituţională, dominant congenitală, la unele familii din Germania, Elveţia şi Olanda. Nucleii au în general o formă de bastonaş. Deoarece aspectul măduvei osoase a fost găsit normal, este vorba probabil de o oprire a desvoltării nucleului într'un stadiu tânăr, nematurat. O altă anomalie leucocitară congenitală a fost găsită de Alder sub forma unei *granulări* foarte intense a tuturor categoriilor de leucocite.

Limfocitoza şi limfopenia. Reacţia aparatului limfatic la infecţiunile acute este mult mai slabă. Deaceea leucocitozele sunt însoţite de o limfopenie relativă, leucopeniile de o limfocitoză relativă. In cursul infecţiunilor, reacţiunea aparatului limfatic apare în mod manifest abia atunci când leucocitoza neutrofilă şi-a terminat rolul. *V. Schilling* a numit deaceea limfocitele: *„celule ale fazei de vindecare",* spre deosebire de faza de atac, neutrofilă. Această schimbare în tabloul sanguin merge paralel cu schimbarea de tonus a *sistemului neuro-vegetativ,* a

cărui activitate în cursul fazei febrile, de luptă, este simpaticotonică şi acidozică, iar în faza de vindecare devine vagotonică şi alcalozică (vezi capitolul: „Sistemul nervos vegetativ").

In nevrozele vegetative şi turburările endocrine (neurastenie, vagotonie, mixoedem, maladia lui Basedow, maladia lui Addison) se observă deobiceiu limfocitoze. In timpul blocadei alimentare din Germania a apărut o limfocitoză la toţi indivizii sănătoşi, care a dispărut foarte repede după încheerea păcii. (Asupra creşterii actuale a numărului limfocitelor vezi pagina 72).

O creştere a limfocitelor se mai observă *în afecţiunile cronice:* în tuberculoză fibro-cazeoasă, în lues şi în infecţiunea de focar. O reacţiune specifică a aparatului limfatic se observă în rubeolă, tuse convulsivă, în unele angine, adesea de tip Plaut-Vincent, cari sunt însoţite de o hipertrofie ganglionară, hipertrofia splinei şi depozite pseudo-difterice (angine cu limfocite sau cu plasmazellen, numite şi *febra ganglionară a lui Pfeiffer*). Faptul că aceleaşi persoane au prezentat cu puţin înainte sau după, angine obişnuite cu o reacţiune neutrofilă normală, ne face să presupunem că în această afecţiune este vorba de un agent specific. In acelaş sens vorbeşte şi modificarea serologică observată în aceste cazuri: serul bolnavilor aglutinează globulele roşii de berbec până la o diluţie de 1:80 sau 1:160 (în timp ce serul normal nu aglutinează, sau cel mult până la o diluţie de 1:10), *(reacţia Hăngănuţiu-Deicher)*.

Limfopeniile. Ele se observă în urma distrugerii ţesutului limfatic din cursul limfogranulomatozei şi limfosarcomatozei, mai rar în tuberculoza ganglionară.

Eosinofilia = înmulţirea eosinofilelor peste 4%, sau în valoare absolută peste 400 pe mmc. Ea apare în maladiile alergice, ca: astm bronşial, colită mucoasă, febra de fân, eczema, psoriazis, urticarie, dermatite, edemul Quincke şi în sfârşit după reacţiuni pozitive la tuberculină. In toate afecţiunile citate există de regulă o *eozinofilie locală*, dar nu întotdeauna şi o eosinofilie sanguină. O eosinofilie sanguină marcată se observă în scarlatină, trichinoză şi în alte helmintiaze, în hepatoterapia orală a anemiei pernicioase. In perioada de stare a maladiilor infecţioase eosinofilele sunt de obicei scăzute, în faza de vindecare încep să crească, ca „o auroră a vindecării care se apropie" (eosinofilie postinfecţioasă). Eosinofilia se mai întâlneşte ca o reacţie la injecţiunile de albumină streină şi de alte substanţe streine. Aşa zisa „eosinofilie constituţională" are o etiologie neclară.

Monocitoza. Monocitoza se observă adesea în cursul infecţiunilor, paralelă cu neutrofilia sau puţin în urma acesteia. *V. Schilling* vorbeşte de o *„fază de biruinţă"*, monocitară, care ar fi situată între reacţiunea neutrofilă şi reacţiunea limfatică. O monocitoză specifică se observă în malarie, tripanosomiaze, tifos exantematic, febra de cinci zile, în limfogranulomatoză şi în endocardita lentă. In ultimele se găsesc veritabile endotelii capilare. S'a descris şi o angină monocitară, analoagă anginei limfocitare şi care este probabil o reacţiune datorită unui agent specific. In parte acestea intră în cadrul agranulocitozei.

g) *Leucemiile.* Sub influenţa unor anumiţi stimuli, de natură încă necunoscută, aparatul de producţie celulară mieloică sau limfatică suferă o proliferare excesivă, aproape tumorală. Procesele de neoformaţie celulară depăşesc cu mult zonele de producţie normale. Astfel în leuce-

mia mieloidă, nu numai că întreaga măduvă osoasă este plină cu țesut mieloic, dar acesta poate apare și în splină, care suferă o hipertrofie enormă, în ficat, în ganglionii limfatici și chiar în rinichi și în piele *(metaplazie mieloidă)*. In leucemia limfoidă, întregul aparat limfatic, — începând dela foliculii limfatici ai faringelui până la ganglionii limfatici ai intestinului și ai bronchiilor și deasemenea splina, participă la producția enorm crescută de celule limfatice. Intreaga măduvă osoasă este transformată în țesut limfatic. In sânge se găsește deobicei un număr enorm de leucocite, până la mai multe sute de mii. Datorită acestui fapt, cât și anemiei concomitente, sângele ia o culoare foarte deschisă. In leucemia mieloidă găsim în sângele circulant toate formele de desvoltare din seria mieloidă, până la mieloblaști, și pe lângă acestea, deasemenea celule gigante ale măduvei osoase și normoblaști ca semn al unei alterațiuni concomitente a eritropoezei. In leucemia limfoidă apar numai limfocite mari și mici. Multe din ele sunt atât de fragile că sunt strivite prin simpla întindere a picăturii de sânge *(corpii lui Gumprecht)*. Nu totdeauna se ajunge la o descărcare a celulelor din focarele de proliferare în curentul circulator. In acest caz ia naștere tabloul anatomic al leucemiei fără modificări sanguine leucemice *(mieloza aleucemică,* respectiv *limfadenoză)*. Această afecțiune poate fi recunoscută mai ales prin faptul că, la un număr normal de leucocite, găsim în formula leucocitară o predominență a categoriei de celule interesate (de exemplu 90% polinucleare, respectiv limfocite). O indicație mai precisă o dă punctia sternală sau punctia splinei.

Pe lângă leucemiile clasice cu o evoluție cronică de mai mulți ani, există deasemenea cazuri cu tablouri sanguine leucemice și cu o evoluție rapidă și dramatică *(leucemia mieloidă acută)*. Adesea în aceste cazuri apare un număr enorm de forme celulare complet nematurate: mieloblaști. *Probabil că aceste așa zise leucemii acúte reprezintă numai niște reacțiuni leucocitare neobișnuite, în cursul unor infecțiuni septicemice.* Astfel, eu am văzut în clinica medicală din Jena un caz cu o leucocitoză de peste 100.000, la care necropsia a descoperit o tuberculoză miliară.

Pe lângă cele două forme de leucemii, mieloidă și limfoidă, unii autori au descris — după concepția trialistă — o a treia formă de leucemie, *leucemia monocitară*. In această formă, e vorba de o proliferare a sistemului reticuloendotelial. După cum modificarea sanguină leucemică se manifestă printr'o enormă înmulțire a monocitelor sau nu, se vorbește de o *reticulo-endotelioză* leucemică sau aleucemică. Totuși aceste lucruri nu sunt în general recunoscute.

Concepții noi asupra naturii leucemiei.

Cercetările experimentale moderne, — în special posibilitatea de a transmite leucemia și la mamifere (șoarece, cobai), prin transplantare, — au aruncat o lumină nouă asupra naturii proliferării leucemice. Cercetările experimentale pe animale au arătat că la origina acestei proliferări celulare nelimitate nu este un factor excitant venit dinafară, ci o potență de creștere aparținând însăși celulei, la fel ca în neoplasme. După această concepție, nu ar fi vorba de o proliferare leucemică a sistemului mieloic sau limfatic ca răspuns la un stimul din afară, ci celula limfatică sau mieloică devine neoplazică și începe să prolifereze fără limită și să se „colonizeze" în alte organe prin diseminare pe cale

sanguină. Una dintre dovezile cele mai sigure pentru acest fel de a vedea este faptul că celula leucemică transplantată sub piele la animale produce tumori circumscrise de tipul limfosarcomelor sau mielosarcomelor, iar introducerea ei pe cale intravenoasă duce la tabloul leucemiei limfoide sau mieloide. Deasemenea faptul că substanțele cancerigene pot provoca experimental și leucemii, pledează pentru *natura neoplazică a leucemiei*. Deosebirile aparente, ca de exemplu lipsa unei creșteri infiltrative, se explică prin caracteristica țesutului originar (mezenchimatos), care este un țesut migrator, ale cărui celule se pot înmulți chiar fiziologic în sânge și cari au capacitatea de a se infiltra simbiotic în organe. De aceea chiar în cazul unei desvoltări tumorale va avea loc mai curând o infiltrare *difuză* tisulară decât o creștere distructivă veritabilă (Apitz).

F. COAGULAREA, HEMOSTAZA ȘI ORGANUL TROMBOCITAR.

Pe lângă aparatul de apărare împotriva microbilor, toxinelor, substanțelor de desintegrare exogene și endogene, sângele mai posedă un sistem special de protecție, care împiedică pierderea sa în afară. Importanța lui o constatăm în special atunci când acest aparat de protecție lipsește: cauze de mică importanță pot duce atunci la hemoragii masive; o plagă neînsemnată poate provoca o hemoragie mortală. Deasemenea se pot produce extravazări de sânge și în mod spontan. Și în acest aparat există factori humorali și celulari inseparabil asociați. Și aici există ca la leucocite, o strânsă legătură cu funcțiunea vasului.

Să considerăm mai întâi fenomenul *humoral*, coagularea:

1. Coagularea.

Sângele scos din vase este la început lichid. După un timp mai mult sau mai puțin îndelungat *(I-a fază — timpul de reacțiune)* sângele începe să se transforme într'un coagul omogen, care constă din punct de vedere microscopic dintr'o rețea de fibrină, în ochiurile căreia se găsesc celulele sanguine. Timpul dela apariția primului fir de fibrină și până la prinderea întregului coagul este timpul de coagulare *(faza II-a — timpul de coagulare)*. Cu constituirea coagulului, fenomenul nu s'a terminat. După câtva timp, coagulul omogen, roșu, se retractă: devine mai strâns și lasă să iasă serul sanguin *(faza III-a — retracția chiagului sanguin)*. Analiza mai detaliată a acestui fenomen arată că în faza a II-a elementele celulare nu sunt deloc interesate. Astfel celulele sanguine pot fi separate prin centrifugare înainte de începutul coagulării și coagularea se produce numai în plasma lipsită de celule, de deasupra. In acest caz se produce un coagul alb, care poate apare chiar spontan când, din cauza unei viteze de sedimentale foarte accelerată, globulele roșii se sedimentează înainte de începutul coagulării (crusta flogistica). A doua fază poate avea loc chiar în lipsa plăcuțelor sanguine, cu condiția ca la plasma sanguină să se adauge o anumită substanță din plăcute, din leucocite sau din celule tisulare (trombokinaza). In caz de mare friabilitate trombocitară, punerea în libertate a tromvokinazei nu poate fi evitată decât prin măsuri de precauțiune cu totul speciale. Pentru a treia fază a coagulării, prezența trombocitelor este o condiție absolut necesară. In trombocitopenie retracția chiagului sanguin nu se produce.

Teoria coagulării. Deși fenomenul coagulării nu este încă complet cunoscut, vechea teorie bazată pe *procese fermentative* a lui *A. Schmidt* s'a impus în mod precumpănitor și a căpătat în ultimul timp noui dovezi *(Wöhlisch)*.

Ea a fost desvoltată prin descoperirea antitrombinei și a vitaminei K, pe care organismul o utilizează pentru formarea protrombinei. După această

teorie, *coagularea este un fenomen fermentativ*, care se desfăşoară după schema următoare :

Faza I-a

Vitamina K (necesară formării de protrombină)

↓

Ioni Ca → Protrombină ← Trombochinază (din plăcuţe sau ţesuturile distruse)

↓

Trombiină ⇄ Antitrombină

↓

Fibrinogen

↓

Profibrină

Faza II-a.

Precipitarea liberă a profibrinei în interiorul vasului = Tromboză de coagulare (Gerinnungstrombose)

Depunerea profibrinei şi aglutinarea plăcuţelor la suprafaţa internă a vasului (agglutinierende Oberflächengerrinung) = Tromboză de depunere (Abscheidungsthrombose)

Faza III-a. Retracţia chiagului şi exprimarea serului sub acţiunea plăcuţelor.

Trombina are după *Wöhlisch* acţiunea unui ferment specific proteolitic, fiind vorba deci de un fenomen asemănător hidrolizei albuminelor.

Trombina poate fi extrasă din albumina serică precipitată, într'o soluţie apoasă, aproape complet lipsită de albumină. Prin păstrarea îndelungată a serului, ea se transformă într'o formă inactivă, metatrombină, care poate fi reactivată prin adăogare de alcali. Prin încălzire la o temperatură mai ridicată, trombina este distrusă.

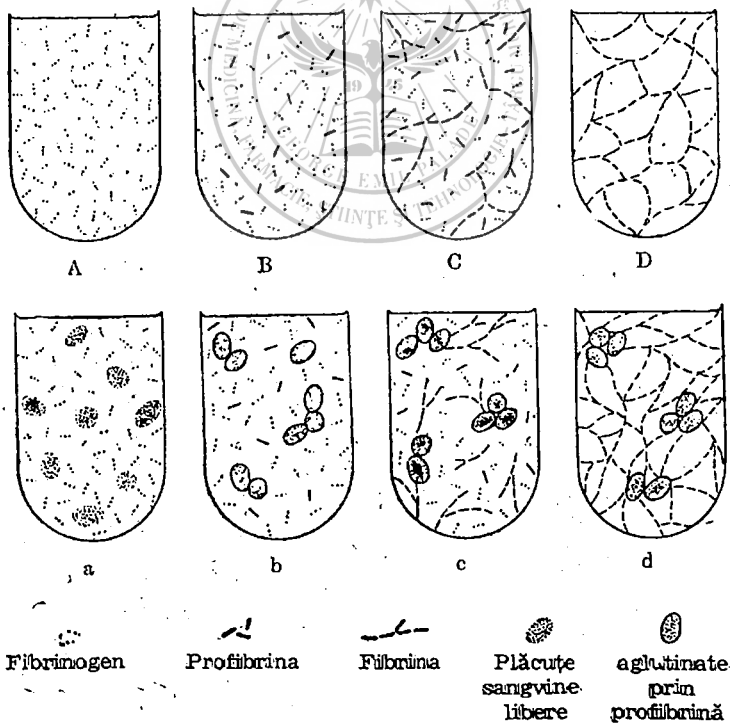


Fig. 18. Reprezentarea schematică a stadiilor coagulării ; în rândul superior soluţie de fibrinogen fără plăcuţe, în rândul inferior, cu plăcuţe. Eprubetele A şi a, conţin soluţiile native iniţiale, eprubetele D şi d stadiul terminal al coagulării. În eprubeta B n'a apărut nici un semn evident de coagulare, totuşi prin probe apropiate se poate pune în evidenţă pro-fibrina. În b pro-fibrina a produs aglutinarea plăcuţelor. În C şi c formarea de pro-fibrină continuă şi începe precipitarea filamentoasă (după *Apitz*).

Trombokinaza, care înafară de trombocite *poate fi secretată şi de leucocite* şi care se găseşte în cantitate mare *şi în umorile tisulare,* este probabil un lipoid. Prin extragerea lipoizilor din plasmă, coagularea este împiedecată. Prin adăogare de fosfatide ea reapare.

Pentru a pune în libertate trombokinaza, trombocitele trebue să fie aglutinate şi distruse. De aceia în vasele ai căror pereţi nu se umectează (parafinare), coagularea nu se produce, deoarece trombocitele nu se pot fixa pe perete. In interiorul vaselor sanguine intacte coagularea nu are loc, deoarece pereţii endoteliali sunt extrem de netezi. In afară de aceasta, mişcarea sângelui asigură un amestec continuu al elementelor celulare, ceeace împiedecă aglutinarea plăcuţelor. Din contră în stazele sanguine şi mai ales în afecţiunile pereţilor vasculari în care suprafaţa vasului devine neregulată (arterioscleroza, flebită, lues), există condiţii favorabile pentru coagulare (tromboză). Condiţiile optime pentru coagulare le întâlnim în răniri. Sângele se revarsă în ţesutul lezat, unde plăcuţele şi leucocitele găsesc cele mai bune condiţii pentru aglutinare şi distrugere. Humorile tisulare, bogate în trombokinază, contribuesc deasemenea la o coagulare rapidă.

Multe transudate, care conţin fibrinogen, în special lichidul de hidrocel, nu coagulează, deoarece nu conţin trombină (aceasta nu se găseşte decât în serul sanguin). Deaceea e suficient ca să pătrundă puţin sânge în transudat şi coagularea se produce imediat.

Pe lângă protrombină mai găsim în plasma sanguină şi substanţe care împiedecă procesul de coagulare *(antitrombina).* Din ficat se poate extrage o substanţă, *heparina,* care se opune procesului de coagulare. Ea transformă presubstanţa antitrombinei, proantitrombina, în antitrombină, care împiedecă apoi coagularea prin neutralizarea trombinei [1]).

Apitz a cercetat de curând mai îndeaproape fenomenul de transformare a fibrinogenului în fibrină şi a arătat că *înainte de precipitarea fibrinei apare o presubstanţă în stare de sol coloidal, „profibrina",* care a suferit din punct de vedere chimic coloidal toate acele schimbări (floculare mai uşoară, în special în prezenţa substanţelor streine) pe care trombina le imprimă fibrinogenului. Acest fenomen (fig. 18) joacă un rol capital în constituirea trombusului de plăcuţe, care stă la baza *trombozei de depunere* [2]) *In felul acesta tromboza apare ca o formă specială a coagulării („coagulare aglutinantă").*

---

1) N. Trad. Howell crede că fluiditatea sângelui „în vivo" este menţinută de prezenţa *heparinei.* Tromboplastina (trombokinaza) liberată din plăcuţe şi alte celule ale ţesuturilor lezate, ar neutraliza heparina şi astfel s'ar produce coagularea.

(Starling — Evans., ed. IX. 1945 pag. 508).

2) N. Trad. — Prin *tromboză* (resp. *trombus)* se înţelege o „solidificare" a sângelui la nivelul unui segment al sistemului vascular, în timpul vieţii.

După modul lor de producere se disting două feluri de tromboze: 1) tromboza de depunere şi 2) tromboza de coagulare.

1. *Tromboza de depunere (de suprafaţă).* In urma lezării peretelui vascular este pusă în libertate la acel nivel, trombokinază. Sub influenţa acestui ferment, fibrinogenul se transformă mai întâi în presubstanţa nefilamentoasă a fibrinei, *profibrina. Aceasta are proprietatea de a aglutina plăcuţele sangvine care circulă prin dreptul acestui loc.* Se constitue astfel o grămăjoară compactă de trombocite deasupra zonei lezate a peretelui vascular. La suprafaţa acesteia se lipesc apoi noi plăcuţe şi odată cu ele şi leucocite.

Trombusul de depunere este deci o grămadă de plăcuţe şi leucocite aderentă la peretele vascular lezat. Profibrina are aici un rol esenţial, căci ea aglutinează plăcuţele.

Corespunzător modului său de formare, trombusul de depunere prezintă următoarele caractere macroscopice: 1. El este întotdeauna *parietal* şi obturează numai parţial vasul; 2. Culoarea este albă, albă cenuşie, deoarece în constituţia sa predomină elementele necolorate ale sângelui. *(„trombusuri albe").*

2. *Tromboza de coagulare* este deobiceiu consecinţa unei staze venoase. Din trombocitele distruse şi din celulele endoteliale lezate din cauza stagnării sângelui, este pusă în libertate trombokinaza. Fibrinogenul este transformat în fibrină, care precipită sub forma unui reticul filamentos care ocupă tot lumenul vasului şi în ochiurile căruia sunt prinse elementele figurate ale sân-

Timpul de coagulare și modificarea lui prin mijloace artificiale. Prin „timp de coagulare" se înțelege perioada de timp care se scurge dela extragerea sângelui și până la producerea completă a coagulării, așa dar faza I-a și a II-a reunite. Acesta poate fi ușor determinat în modul următor: se ia o picătură de sânge pe o lamă de sticlă și se observă momentul în care picătura devine consistentă și nu-și mai modifică forma atunci când se înclină lama (Milian). Pentru a împiedeca uscarea picăturii, se ține lama într'o atmosferă umedă. Timpul de coagulare astfel determinat, este la indivizii sănătoși, de 6—8 minute. Intrebuințând cantități mai mari de sânge, timpul de coagulare a fost găsit mai lung; astfel, după *Fonio*, 25—30 minute. Deaceia rezultatele timpului de coagulare nu au valoare dacă nu se specifică și metoda întrebuințată.

Agenți anti-coagulanți. Coagularea poate fi impiedecată sau considerabil întârziată prin temperaturi joase sau prin întrebuințarea de vase parafinate, vase de chihlimbar sau vase de rășină (atrombit). In ultimul caz coagularea nu se produce decât atunci când sângele intră în contact cu substanțe care se pot umecta, ca sticla, sau metalul. Coagularea mai poate fi impiedecată prin săruri neutre, ca $MgSO_4$, Na_2SO_4 și NaCl, în concentrație mare. O acțiune anticoagulată sigură o au substanțele care precipită *calciul*, ca *oxalații, citrații, clorurile*. Adăugarea de calciu anihilează acțiunea acestora. — O substanță specifică, acționând probabil prin neutralizarea trombinei, este *hirudina*, extrasă din lipitori. Ea lucrează și atunci când este injectată în vivo. In afară de hirudină, coagularea mai poate fi împiedicată în vivo și prin injectarea de mari doze de preparate de arseno-benzoli (Salvarsan) și mai ales de *Germanin*. Aceste preparate acționează și în vitro. E cunoscută deasemenea acțiunea anticoagulantă a acizilor biliari.

Un agent indirect, care lucrează numai în vivo, este *peptona* în doze mari; ea stimulează probabil producerea de antitrombină în ficat. Prin scoaterea ficatului din circulație, peptona își pierde acțiunea sa anticoagulantă; deasemenea, în urma întrebuințării sale repetate (imunitate față de peptonă). Dozele mici produc chiar o accelerare a coagulării. Despre *heparină* am vorbit mai sus [1]).

---

gelui, atât roșii cât și albe, în aceiași repartiție (proporție) ca în sângele circulant.

Trombusul de coagulare reprezintă deci însăși „coloana de sânge solidificată în interiorul unui vas". Deaceia, din punct de vedere macroscopic, el prezintă — spre deosebire de trombusul de depunere — următoarele caracteristici: 1. Din primul moment al producerii sale el astupă *complect* lumenul vasului, — este *obturant*. 2. *Nu este fixat la peretele vascular*, și 3. Culoarea sa este cea a coloanei de sânge, adică *roșie („trombusuri roșii")*.

(După *Ribbert-Hamperl: Lehrb. der allgem. Path. und der path. Anatomie*, ediția XV, 1941).

1) N. Trad. *Heparina* este o substanță anticoagulantă, extrasă din ficat de către *Howell* în 1928. Ea se găsește în multe țesuturi (mușchi, pulmon, etc.) și este considerată ca *agentul fiziologic care împiedică coagurea intravasculară*. Ea ar împiedica transformarea protrombinei în trombină. Lucrează la fel de bine „în vivo" și „in vitro".

Din punct de vedere chimic, heparina este un ester polisulfuric de mucoitină, substanță apropiată de condroitină.

In ultimul timp a putut fi preparată în cantități comerciale (Heparin „Abbott") și are o întrebuințare clinică curentă.

Este indicată în:

1) *prevenirea trombozelor și emboliilor* (în special după intervenții chirurgicale pe pelvis), în cursul trombo-flebitelor, trombozelor mezenterice, trombozei sinusului cavernos, emboliilor pulmonare, etc.

2) *în endocardita lentă*, asociată cu medicația chimioterapică sau cu

Agenţi cari accelerează coagularea: 1. *direct în vitro.* Din această categorie fac parte toate substanţele conţinând trombină şi trombokinază: sânge străin, trombocite şi extractele lor, humori tisulare şi extracte de ţesuturi (Clauden — extract de pulmon). Accelerarea coagulării mai poate fi obţinută prin adăugare de apă distilată, alcool şi cloroform; probabil în urma distrucţiei celulelor sanguine. Accelerarea coagulării la nivelul suprafeţelor rugoase şi umectabile a fost deja menţionată. 2. *în vivo.* O bună parte din substanţele mai sus citate nu pot fi injectate, de oarece se produc imediat tromboze întinse. O acţiune mai moderată, şi deci utilizabilă, este cea a serului sanguin, a transfuziunilor de sânge, a gelatinei şi a sărurilor de calciu. Un foarte bun hemostiptic s'a dovedit a fi *pectina* (ca preparat, Sangostop). Se utilizează frecvent acţiunea coagulantă a soluţiunilor saline hipertonice, în special Cl Na 10—20%. Ele atrag în curentul circulator o cantitate de lichid tisular conţinând trombokinază.

Patologia timpului de coagulare. Pe câtă vreme în condiţiuni fiziologice timpul de coagulare diferă individual, însă rămâne neschimbat la acelaş individ, în cursul diverselor afecţiuni el suferă modificări importante. Astfel, după hemoragiile mari, precum şi în marile distrucţii celulare timpul de coagulare apare net scurtat, prin pătrunderea în curentul circulator a substanţelor care grăbesc coagularea. In mixoedem şi în cretinism sângele coagulează mai repede, pe când în maladia lui Basedow, care se comportă diferit şi din acest puct de vedere, timpul de coagulare este net întârziat. Deoarece secreţia tiroidiană însăşi nu are nici o influenţă asupra coagulării în vitro, probabil că aceste modificări sunt în legătură cu schimbările produse în metabolismul general *(Fonio).* Se ştie că în icter, în cursul alterărilor hepatice grave, precum şi în hemofilie şi în afecţiunile asemănătoare hemofiliei (vezi capitolul „Diateze hemoragice"), coagularea este mult întârziată.

2. Organul trombocitar

Funcţiune. Elementele figurate ale celui de al treilea organ sanguin prezintă, corespunzător funcţiunii lor speciale, o structură morfologică complet diferită de a celorlalte celule sanguine. Forma lor este aşa de particulară, încât ne putem întreba dacă aceste formaţiuni ovale măsurând 1—3 μ, trebuesc considerate celule sau resturi celulare. Intr'adevăr s'a văzut că şi ele consumă oxigen, dar acesta este singurul fapt care ne poate face să presupunem existenţa unei vieţi celulare. Fragilitatea lor este aşa de mare, încât până de curând, cu toate metodele întrebuinţate, nu se putea pune în evidenţă decât jumătate din numărul plăcuţelor circulând realmente în sânge, deoarece cealaltă jumătate se distrugea chiar în momentul recoltării sângelui. Dar tocmai această fragilitate constitue esenţialul funcţiunii lor:

---

penicillina (Kelson şi White cred că prin administrarea de heparină se împiedică noi depuneri de fibrină la nivelul vegetaţiilor endocardice şi astfel agentul patologic devine mai uşor abordabil de substanţele bacteriostatice).

3) *în transfuziile sangvine* (metodele indirecte). Dat fiind că heparina reprezintă un constituent normal al sângelui, ea trebue preferată faţă de citratul de sodiu.

4) *pentru prevenirea aderenţelor peritoneale* (administrare intra-peritoneală).

— Se administrează *numai pe cale intra-venoasă, în perfuzii continue,* de ore şi zile. Debitul perfuziei va fi reglat după timpul de coagulare, care nu trebue să scadă nici un moment sub 15 minute.

(Starling — Evans, ed. IX-1945; J. A. M. A. Oct. 1941).

prin aglutinare și distrugere ele iau parte la fenomenul de coagulare ca niște nuclei de condensare. Primele filamente de fibrină iau naștere repede în jurul corpurilor lor. Plăcuțele aglutinate astupă vasul deschis (trombus de plăcuțe), iar prin distrugerea lor se liberează substanțe cari accelerează coagularea (trombokinază), care însă pe dealtă parte sunt vaso-active, producând vaso-constricție capilară. Deaceea, o distrucție bruscă și masivă de plăcuțe poate avea urmări foarte grave. O parte din substanțele toxice ale lui Freund, care se găsesc în sângele proaspăt, congelat sau defibrinat și care provoacă mari reacțiuni vaso-motorii — în unele cazuri chiar stări grave de colaps — provin din plăcuțele sanguine. Așa se explică unele accidente din cursul transfuziilor sanguine, care nu țin de incompatibilitățile de grup. Tot acest fenomen explică acțiunea terapeutică particulară a reinjectării de sânge proaspăt, defibrinat (autohemoterapie).

La aceste funcțiuni se mai adaugă și proprietatea specială a plăcuțelor de a retracta (consolida) chiagul sanguin și de a realiza prin aceasta, închiderea perfectă a vaselor (ligatură fiziologică). Gradul de retracție a chiagului este în funcție directă de numărul plăcuțelor. Infine, plăcuțele sanguine iau parte la lupta împotriva microbilor: datorită suprafeței lor aderente, ele fixează microbii cari pătrund în curentul sangvin și — sub acțiunea opsoninelor — aglutinează odată cu ei, fiind interceptate apoi de ficat. Deasemenea și unii anticorpi sunt adsorbiți de către plăcuțe. Se vede deci că aceste mici elemente, în aparență lipsite de importanță, îndeplinesc o mulțime de funcțiuni și înțelegem acum dece clinica le acordă o atenție din ce în ce mai mare.

Origina plăcuțelor și distrugerea lor. După părerea celor mai mulți hematologi, trombocitele iau naștere din protoplasma megakariocitelor, celule gigante ale măduvei osoase *(Wright)*. In timpul maturației megakariocitelor apare în interiorul lor delimitarea viitoarelor plăcuțe. Apoi emit prelungiri protoplasmatice în calea sanguină, care se desprind dând naștere trombocitelor (fig. 4, planșa II). După W. *Schilling*, plăcuțele provin din nucleii normoblaștilor. Trombocitele odată expulsate, rămân doar puțin timp în curentul circulator, fiind fagocitate după câteva zile în splină și în restul sistemului reticulo-endotelial. In condițiuni patologice (șocul anafilactic) poate avea loc o aglutinare și o distrugere a lor și în sângele periferic.

Mecanismul de reglare a numărului trombocitelor. Și aici intervin aceleași mecanisme ca și la leucocite. Și aici sistemul nervos vegetativ și în special sistemul neuro-vascular controlează numărul trombocitelor și distribuția lor în sânge. Un rol extrem de important îl joacă splina, care nu numai că interceptează și fagocitează plăcuțele, dar — prin acțiunea sa hormonală asupra măduvei osoase — inhibă formarea și expulsia trombocitelor în sânge. Deaceea, după extirparea splinei se produce o enormă creștere a trombocitelor în sânge (criză trombocitară). Suprarenalele și ovarele au și ele o mare influență asupra numărului trombocitelor. Hiperfuncțiunea ovariană duce — prin intermediul splinei — la trombocitopenie. Administrarea de extract de corp galben provoacă o cădere accentuată a numărului trombocitelor.

Numărul normal și variațiunile fiziologice. Din cauza fragilității lor extraordinare, cifrele normale variază foarte mult, după metodele întrebuințate. Cu metodele mai vechi, numărul plăcuțelor pe mmc. era deobicei între 200.000

și 300.000. Datorită unui procedeu, prin care trombocitele sunt mult cruțate, *Hofmann* și *Flössner*, au putut pune în evidență la indivizii sănătoși 600.000—900.000 de plăcuțe pe mmc. Dintre acestea, 49% sunt forme mici, până la 1/4 din mărimea unui eritrocit și care fiind deosebit de fragile n'au putut fi prinse de celelalte metode. (Boshammer).

Ca și la leucocite există variațiuni zilnice, în legătură cu schimbările de tonus ale sistemului neuro-vascular și care evoluează la fel cu oscilațiunile leucoditare: variațiuni digestive, criza hemoclazică și trombocitoza de efort. Deosebit de interesante sunt variațiunile lunare la femee, în legătură cu ciclul menstrual. La începutul menstrelor numărul trombocitelor este cel mai scoborât, reprezentând 1/2—1/5 din valoarea dela sfârșit; apoi urmează o creștere, care atinge punctul maxim în perioada intermenstruală.

Patologia trombocitelor. a) *Modificări cantitative.* Și la trombocite, ca și la leucocite, există *turburări de repartiție.* Astfel se explică trombocitopenia din stările lipotimice, din traumatisme și din accesele de epilepsie. Dimpotrivă se pot produce uneori acumulări mari de trombocite în unele teritorii vasculare, cu aglutinarea și distrugerea lor consecutivă, așa cum se întâmplă în cursul invaziilor microbiene, în special în organismele imunizate; plăcuțele împreună cu bacteriile aglutinate sunt interceptate apoi în rețeaua capilară a ficatului. Deasemenea, în șocul anafilactic plăcuțele se acumulează în cantități considerabile în capilarele hepatice și pulmonare. *O distrucție mărită a trombocitelor* se întâlnește în toate infecțiunile. Trombocitele scad încă din perioada de incubație și ating punctul cel mai scoborât în timpul perioadei febrile, pentru a crește din nou treptat după dispariția febrei. Orice mărire a activității sistemului reticuloendotelial, în special a splinei, precum și a aparatului limfatic duce la trombopenie, deoarece aceste aparate se ocupă chiar în mod fiziologic cu distrugerea trombocitelor, iar pe de-altă parte inhibă, pe cale hormonală, și neoformația. Astfel se explică importantele trombopenii din leucemia limfoidă și din cazurile de purpură însoțite de splenomegalie (trombopenia esențială, maladia lui Gaucher). Pe lângă distrucția crescută, scăderile patologice ale numărului de plăcuțe mai pot fi explicate, natural, și prin *alterațiuni ale organelor trombocitopoetice,* adică ale megakariocitelor măduvei osoase. Strânsa legătură dintre aparatul megakariocitar și celelalte două sisteme ale măduvei osoase, este evidențiată mai ales de patologie: astfel, atrofia totală a măduvei osoase, panmieloftizia, are drept consecință și o dispariție a plăcuțelor din sângele periferic. Tot astfel, anemia aplastică, precum și anemia pernicioasă sunt totdeauna însoțite de o trombocitopenie. Substanțele toxice cari duc la agranulocitoză ca: plumbul, bismutul, aurul, sedormidul, preparatele barbiturice în combinație cu derivatele de pyrazolon, benzolul și derivații benzolici, neosalvarsanul, atofanul și razele Roentgen pot produce și o dispariție a plăcuțelor. La fel acționează și toxinele metabolice din uremie. Leucemia mieloidă este însoțită adesea de o înmulțire anormală a megakariocitelor, cari sunt antrenate de sânge în circulație. In cazurile grave însă, ea duce prin „sufocarea" aparatelor eritropoetic și trombocitopoetic, la anemie și trombocitopenie. In anemiile secundare numărul plăcuțelor merge paralel cu capacitatea de regenerare a organului medular. După pierderi mari de sânge sau după hemolize acute masive, *întregul* aparat medular reacționează prin o supraproducție: numărul eritrocitelor, leucocitelor și plăcuțelor din sângele periferic crește (trombocitoză posthemoragică). In *policitemia de tip Vaquez,* pe lângă leucocitoză, se observă

și un mare număr de trombocite. Numărul acestora crește deasemenea și după operațiuni. Dacă se produce o tromboză postoperatorie, numărul plăcuțelor scade; el crește din nou abia după rezoluția trombusului. Un factor esențial în producerea trombozelor îl constitue probabil creșterea capacității de aglutinare a plăcuțelor, în urma scăderii sarcinei lor electrice prin înmulțirea globulinelor. Scăderea numărului plăcuțelor se explică prin întrebuințarea acestora la construirea trombusului.

b) *Modificări calitative.* In stările de excitare a măduvei osoase apar adesea forme tinere nematurate, cu o protoplasmă care se colorează în albastru, adesea vaculoară, apoi plăcuțe gigante, plăcuțe alungite și placarde de plăcuțe care sunt considerate ca lambouri din protoplasma megacariocitelor, separate prematur. In trombopenii și trombopatii se găsește o anizocitoză și o poichilocitoză plachetară, numeroase microtrombocite și plăcuțe gigante vasuolare (forme de degenerare după *Jürgens).* Mai importante decât aceste modificări morfologice sunt turburările funcțiunei plăcuțelor. Astfel, există cazuri în care, cu tot numărul normal de trombocite, retracția și consolidarea chiagului lipsesc. Aici trebue să admitem o insuficiență funcțională a trombocitelor *(trombastenie).* In alte cazuri, de exemplu în trombopatia constituțională *(Willebrand* și *Jürgens),* acțiunea plăcuțelor asupra chiagului sanguin este normală, însă aglutinarea lor este considerabil întârziată.

3. Hemostaza și timpul de sângerare

Coagularea și funcțiunea plăcuțelor au o mare importanță în mecanismul fiziologic al hemostazei. Acesta este un fenomen complicat, la care iau parte următorii factori:

1. *A II-a fază a coagulării.* Ea era considerată mai înainte ca factorul important al hemostazei. Observația clinică a arătat însă că în unele cazuri, deși coagularea este întârziată, se produce totuși o hemostază promptă. Invers, adesea se întâmplă ca hemostaza să lipsească, deși timpul de coagulare este normal (purpura hemoragică).

2. *Formarea trombusului de plăcuțe și retracția chiagului.* La nivelul capilarelor lezate se formează prin aglutinare trombusuri de plăcuțe, care la început fiind puțin consistente, nu pot realiza o închidere suficientă a vasului. La formarea trombusului de plăcuțe se adaogă apoi retracția (întărirea) chiagului. Și acesta este mai întâiu foarte lax. Prin retracția chiagului, care apare acum și prin consolidarea trombusului în urma retracției, închiderea vasului devine mult mai solidă. *Fonio* a numit acest fenomen „ligatură fiziologică". Așa dar, la astuparea vasului iau parte două funcțiuni ale trombocitelor, care în condițiuni patologice pot fi deasemenea separat interesate: 1) aglutinarea și formarea trombusului; 2) retracția chiagului.

3. *Mecanismul vascular.* La locul leziunei apar constricțiuni reflexe ale vaselor mari și mici, care pot merge până la obstrucția totală. Curentul sanguin este derivat dela focarul hemoragic prin anastomozele capilare și pre-capilare. La locul hemoragiei suprafața endoteliilor capilare devine mai aderentă, fixând astfel mai ușor plăcutele (Rosham). Așa dar, funcțiunea plăcuțelor și funcțiunea vasculară colaborează strâns în procesul de hemosteză. Capilarele acționează asupra plăcuțelor și invers: prin distrucția plăcuțelor sunt liberate substanțe, care la rândul lor lucrează asupra capilarelor, producând constricția acestora.

Rezultatul colaborării tuturor factorilor este o hemostază rapidă. Acest proces poate fi urmărit prin măsurarea *timpului de sângerare* (Duke). Acesta se determină astfel: se înţeapă lobulul urechei adânc (4 mm.) şi se suge cu o hârtie de filtru fiecare picătură de sânge care apare, până ce nu se mai formează nici o picătură. La individul sănătos acest timp este de 2'—3'. In turburările mecanismului de hemostază, timpul de sângerare poate fi prelungit până la mai multe ore. Marea importanţă a trombocitelor in patogenia diatezelor hemoragice a fost demonstrată prin cercetările experimentale ale lui *Tocantius*, care, injectând un ser antiplachetar, a putut produce, odată ou scăderea mare a numărului de trombocite, o mare prelungire a timpului de sângerare şi purpură.

4. Fiziopatologia diatezelor hemoragice

Analiza mai amănunţită a fenomenului de coagulare, a funcţiunii plăcuţelor şi a mecanismului fiziologic al fenomenului de hemostază a clarificat în mare măsură patogenia diatezelor hemoragice. Acestea sunt stări patologice caracterizate prin *tendinţă la hemoragii, hemostază dificilă,* şi prin *apariţia de hemoragii spontane.* Hemoragiile se pot produce sub piele (purpura), în articulaţii, sub periost, în cavităţile corpului şi în mucoase. In toate cazurile poate fi pusă în evidenţă o turburare a unuia dintre factorii mecanismului de hemostază. Dată fiind strânsa legătură funcţională dintre diverşii factori, se înţelege că deobiceiu nu este interesat numai unul, ci mai mulţi factori în acelaşi timp. Unul dintre aceştia ocupă însă primul plan şi trebue considerat ca principala origină a diatezei.

a) Diateze hemoragice prin turburări ale fazei a II-a a coagulării

Prototipul acestui grup este *hemofilia propriu zisă,* o afecţiune recesiv hereditară şi legată de sex. Ea apare numai la bărbaţi; este însă transmisă prin femei, fără ca acestea să fie afectate (conductori). Afecţiunea este observată uneori la puţin timp după naştere, deobiceiu însă abia mai târziu, când copii sunt expuşi traumatismelor. Cele mai neînsemnate răni pot produce hemoragii grave, de neoprit; astfel s'au văzut hemoragii mortale după o extracţie dentară. Adesea se produc hemoragii intra-articulare (hemartroză). Odată cu înaintarea în vârstă tendinţa la sângerare scade. Timpul de coagulare şi timpul de sângerare sunt foarte prelungite; în cazurile grave sângele este aproape incoagulabil. Pentru un acelaşi timp de coagulare, timpul de sângerare poate varia foarte mult, un semn că şi aici intervine factorul vascular. Administrarea de vitamine ameliorează factorul vascular şi odată cu el şi afecţiunea, fără ca timpul de coagulare să fie modificat. Sângele are un conţinut normal de fibrinogen şi de calciu, precum şi un număr normal de plăcuţe. Turburarea constă într'o *încetinire a procesului de formare a trombinei.* Administrând trombină, coagularea se produce imediat. Probabil că această subproducţie de trombină este în legătură cu o eliberare redusă sau întârziată de trombokinază din plăcuţe, astfel că, în ultimă analiză, această afecţiune ar fi datorită unei turburări în constituţia trombocitelor *(Fonio).* Din punct de vedere terapeutic sunt

foarte utile injecţiunile cu ser şi transfuziile, precum şi radioterapia splenică.

Pseudohemofilia. Sub acest nume au fost descrise o serie de sindrome rare, care sunt caracterizate de asemenea prin lipsa fenomenului de coagulare. In unele din aceste cazuri este vorba de o lipsă *congenitală* de fibrinogen. In altele, dispariţia fibrinogenului este consecinţa unei afecţiuni hepatice grave (intoxicaţia cu fosfor etc.). Diateza hemoragică din cursul colemiei este datorită turburării funcţiunii hepatice (formare insuficientă de trombină, dispariţia fibrinogenului). *Cercetările noi au arătat că producţia insuficientă de trombină este datorită unei lipse de vitamină K.* (în urma turburărilor de resorbţie a acestei vitamine liposolubile). Prin administrare de vitamină K se poate obţine o importantă ameliorare a diatezei hemoragice din cursul colemiei.

b) Diateze hemoragice prin turburări în numărul şi funcţiunea plăcuţelor

1. *Forme de purpură trombopenică.* Ele sunt grupate sub denumirea comună de „morbus maculosus Werlhoffi". Caracteristica acestei afecţiuni, care evoluiază într'un mod foarte diferit, constă în apariţia unor hemoragii cutanate şi mucoase, care se produc spontan şi sunt de obicei multiple. In acelaş timp se constată o mare scădere a plăcuţelor (sub 30.000) s'au chiar o dispariţie a acestora. Nu se întâlnesc manifestări articulare, nefrite, erupţii urticariene. Coagularea sângelui este de obiceiu normală, timpul de sângerare, dimpotrivă, este mult prelungit. Retracţia chiagului nu se produce. Pe lângă scăderea numărului plăcuţelor, există întotdeauna şi reacţiuni vasculare anormale; astfel, se pot provoca hemoragii cutanate punctiforme prin legarea unui garou la braţ *(fenomenul lui Rumpel-Leede),* sau prin aplicarea unei ventuze, deasemenea pot apare arii hemoragice după sgârieturi cu acul. După origină, purpurele trombopenice pot fi împărţite în următoarele forme:

a) *Trombopenia esenţială cronică (Frank)* e o afecţiune endogenă congenitală. Ea evoluiază în puseuri şi, înafară de riscul hemoragiilor mortale, poate fi considerată benignă. Un semn caracteristic este hipertrofia splinei, a cărei extirpare reprezintă tratamentul cel mai important. Cauza acestei afecţiuni este probabil o meiopragie congenitală a sistemului megacariocitar, la care se adaugă o inhibiţie hormonală de origină splenică şi poate şi o distrucţie crescută a plăcuţelor. Cercetările asupra măduvei osoase par să pledeze (după cum susţin şi *Marckoff şi Rohr)* în sensul primului fel de a vedea. Megacariocitele se găsesc totdeauna în mare număr, însă nematurate şi cu o redusă capacitate trombocitopoetică. Pe lângă formele cronice, care constituesc un tablou clinic bine caracterizat, există şi *forme acute,* în special la femei în perioada premenstruală, care pot fi interpretate ca o exagerare patologică a scăderii fiziologice premenstruale a numărului plăcuţelor şi care ţine poate de o turburare funcţională a ovarelor. Există cazuri în care diateza hemoragică acută nu apare decât o singură dată, pentru ca apoi să nu se mai manifeste.

b) *Purpura trombopenică secundară (simptomatică). — Forme infecţioase.* Am arătat deja mai sus că majoritatea maladiilor infecţioase se însoţesc de o scădere a numărului plăcuţelor din sânge, de obiceiu însă nu sub limita critică de 40.000. Din cauza aceasta nu se pro-

duce deobiceiu o veritabilă diateză hemoragică. Atunci când apare, trebuie socotită ca o manifestare a unei foarte grave alterări — de natură infecţioasă — a măduvei osoase şi a capilarelor. Ea poate fi observată în mai toate infecţiunile, în special în scarlatină, febră tifoidă, septicemie, regeolă, meningită, difterie, malarie, etc. Lezarea măduvei osoase duce uneori şi la o leucopenie şi anemie concomitentă, astfel că poate lua naştere tabloul agranulocitozei sau anemiei aplastice. Trebue să adăogăm că în aceleaşi maladii infecţioase pot apărea şi diateze hemoragice fără trombopenie pronunţată, aşa dar numai pe baza leziunilor vasculare şi — poate — şi printr'o turburare în funcţiunea plăcuţelor.

Spre deosebire de forma cronică benignă, *trombopenia acută malignă* este o afecţiune gravă a măduvei osoase şi care este însoţită deobiceiu şi de o alterare a leucopoezei (aleucie hemoragică), sau a tuturor sistemelor (panmielopatie, vezi pag. 91). Diateze hemoragice prin trombopenie se mai observă în leucemii, mai rar în anemia pernicioasă. In aceasta din urmă găsim adesa în măduva osoasă megacariociţi mari, cu nucleu foarte segmentat (forme supramaturate).

Trombopenii toxice. Ele se întâlnesc în intoxicaţiile cronice cu: benzol, plumb, chinină, bismut, mercur, aur, atofan, salvarsan, preparate barbiturice, raze X şi toxine endogene (uremie).

2. *Trombopatii cu număr normal de plăcuţe, însă cu insuficienţa funcţională a acestora.* a) *Trombopatia hereditară, constituţională.* Această stare hemoragipară, observată pentru prima oară de *Willebrand şi Jürgens* la mai multe familii din insulele Aaland, arată o transmisiune hereditară dominantă, legată de sex; dar, spre deosebire de hemofilie, apare mai ales la femei. Hemoragiile nasale şi gingivale domină tabloul clinic. Pot apare şi hemoragii genitale şi intestinale mortale. Tendinţa la hemoragii apare încă dela o vârstă tânără şi evoluează deobicei în pusee. Timpul de sângerare este mult prelungit. *Rumpel-Leede* este pozitiv. Faza II-a şi a III-a a coagulării sunt normale; dimpotrivă aglutinarea şi formarea trombusului plachetar sunt grav turburate, aşa cum se poate vedea şi în mod experimental *(Jürgens).* Cazuri asemănătoare au fost observate de curând de *Naegeli* în Elveţia şi de *Jürgens* în Saxonia.

b) *Trombastenia hemoragică hereditară (Glanzmann).* Sub această denumire *Glazmann* descrie cazuri de purpură idiopatică cu hemoragii nazale, intestinale şi genitale, în care numărul de plăcuţe este normal, dar retracţia chiagului nu se produce, astfel că trebue să admitem că este alterată în mod izolat această funcţiune a plăcuţelor. O asemenea turburare poate apare şi în mod secundar, ca urmare a unor afecţiuni grave.

c) Forme de purpură vasculară

S'a arătat deja că atât în hemofilie cât şi în formele de purpură trombopenică, iau parte la constituirea diatezei hemoragice şi turburări funcţionale vasculare. Cum aceste turburări depind de sistemul neurovascular, ne explicăm acum acţiunea terapeutică a sugestiei în bolile de sânge. Influenţa lui Rasputin asupra ţareviciului bolnav de hemofilie, constitue un cunoscut exemplu istoric.

In acest grup vom considera acele afecţiuni în care faza a II-a şi

a III-a a coagulării, numărul plăcuțelor și funcțiunea lor sunt normale. așa dar numai diatezele hemoragice cari iau naștere prin turburări ale funcțiunii vasculare. Timpul de coagulare și timpul de sângerare sunt normale în aceste cazuri; probele vasculare sunt —dimpotrivă— pozitive. In cazurile grave, timpul de sângerare poate fi prelungit. Turburarea funcțiunii vasculare constă într'o creștere a permeabilității endoteliilor (slăbirea cimentului intercelular?), astfel că se pot produce hemoragii prin diapedeză. Adesea acestea pot fi puse în evidență numai după creearea unei staze venoase (fenomenul Rumpel-Leede). Pe baza etiologiei și a datelor clinice se pot deosebi următoarele grupe:

1. *Purpura senilă*, o formă inofensivă, pe care o întâlnim mai ales la persoanele în vârstă, localizată deobicei la extremitățile inferioare și care apare adesea după o ședere prelungită în picioare (purpura ortostatică).

2. *Forme infecțioase și toxice*. In acest grup intră manifestările hemoragice ne-trombopenice din cursul tuturor maladiilor infecțioase grave, mai ales septicemii, meningită, difterie, scarlatină, gripă, etc.

3. *Slăbirea constituțională a peretelui vascular*, care poate apare în cadrul unei hipoplazii generale a țesutului conjonctiv și care se poate însoți de varice și tendință la echimoze, mergând până la mari revărsate sanguine (*„status dysvascularis"*, *Bohnenkamp*). Tot în acest grup intră și *maladia lui Osler*, în care apar angiome.[1]).

4. *Avitaminoze: scorbutul și maladia lui Möller-Barlow* sau scorbutul sugarilor. Ele sunt provocate de carența în acid ascrobic, vitamina C, a cărei administrare aduce vindecarea. Lipsa acesteia are drept urmare o slăbire a cimentului endoteliului capilar, la care se pot adăoga în mod secundar reacțiuni inflamatorii.

Vitamina C are o acțiune favorabilă aproape în toate formele de diateze hemoragice, deoarece — pe lângă acțiunea de refacere a peretelui vascular (întărirea cimentului intercelular) ea produce și o stimulare a funcției trombocitopoetice a măduvei osoase. Aceeași acțiune asupra peretelui vascular o are și vitamina P. (vezi cap. „Vitamine").

5. *Pelioza reumatică (Purpura Schönlein-Henoch)* este o maladie unitară din punct de vedere clinic, cu evoluție benignă și care se însoțește adesea de tumefacții articulare, nefrită și erupții urticariene. La acestea se pot asocia colici abdominale și vărsături. Febra poate exista sau nu. Tabloul clinic, care amintește în multe privințe maladia serului, este fără îndoială expresia unor reacțiuni alergice sau anafilactice, provocate probabil de o infecțiune latentă și este deaceea clasat în grupa afecțiunilor reumatismale. Deobicei într'un prim timp apare o erupție întinsă, simetrică, de *papule urticariene, cărora le urmează abia în mod secundar, hemoragiile*. Acest lucru este foarte important pentru diagnosticul diferențial.

---

1) N. Trad. — In literatura germană termenul de „maladia lui Osler" e întrebuințat pentru *„telangiectazia hemoragică ereditară"* sau *„angiomatoza ereditară"*, afecțiune datorită unei predispoziții patologice ereditare a vaselor și caracterizată prin apariția de mici dilatații venoase și angiome la nivelul tegumentelor feții și vârfului degetelor și pe mucoasele nasului, buzelor, limbii etc., cu *tendință la hemoragii*.

(Școala franceză înțelege prin „maladia lui Osler", endocardita malignă cu evoluție lentă).

Această privire generală asupra marelui grup al diatezelor hemoragice ne arată că sub aspecte clinice asemănătoare se pot totuşi deosebi grupe de maladii cu totul diferite, în parte net delimitate. Şi aici, analiza fiziopatologică a dus la o înţelegere mai adâncă a lucrurilor şi a prezentat boala şi simptomele ei ca o urmare directă a anumitor turburări funcţionale.

5. Predispoziţia la tromboză

Ca un fenomen opus diatezelor hemoragice, poate exista o *tendinţă crescută la coagulare intravasculară,* care a fost numită *„predispoziţie la tromboză".* Analiza fiziopatologică a clarificat şi acest fenomen complex. Pe lângă modificările de ordin circulator (încetinirea curentului sanguin) şi modificările peretului venos, (leziuni endoteliale de natură infecţioasă sau toxică), mai joacă un rol important şi modificările sângelui. Apitz a arătat prin noţiunea „coagulării aglutinante", expusă mai sus (vezi pag. 81), că factorii coagulării joacă un rol esenţial chiar şi în tromboza de depunere (separaţie). Tendinţa la tromboză va apare aşa dar întotdeauna când, printr'o *distrucţie celulară crescută,* este liberată în sânge o cantitate mai mare de trombokinază sau când acţiunea antitrombinică a plasmei este deficientă. Pe lângă aceasta mai joacă un rol important numărul şi funcţiunea trombocitelor. Pe când în trombopenii şi trombopatii nu se ajunge niciodată la tromboze, cazurile cu trombocitoză şi aglutinabilitate crescută a plăcuţelor sunt însoţite adesea de tromboză. Tendinţa la tromboză a policitemicilor şi a indivizilor splenectomizaţi trebue pusă aşa dar în legătură cu enorma înmulţire a trombocitelor din aceste cazuri *(Jürgens).* — *Fahraeus* a atras atenţia pentru prima oară asupra rolului albuminelor plasmei. După acesta, creşterea fibrinogenului şi a globulinei măreşte capacitatea de aglutinare a plăcuţelor şi contribue poate prin aceasta la creiarea tendinţei la tromboză.

Se înţelege uşor tendinţa la tromboză care există după operaţiunile chirurgicale mai mari, mai ales la indivizii mai în vârstă, cu o circulaţie mai lentă. In cazul acesta iau parte toţi factorii care creiază predispoziţia la tromboză: încetinirea curentului circulator, leziuni endoteliale în regiunea traumatizată, distrucţia celulară masivă, modificări postoperatorii în raportul albuminelor plasmatice, în sensul unei creşteri a globulinelor cu mărirea capacităţii de aglutinare a plăcuţelor şi în fine o înmulţire a trombocitelor ca o reacţie faţă de pierderea de sânge.

INSUFICIENŢA TOTALA A MADUVEI OSOASE (PANMIELOPATIA) *)

In cursul studiului organelor eritrocitar, leucocitar şi trombocitar, am văzut turburările *parţiale* ale fiecărula dintre aceste sisteme ale măduvei osoase: în anemia aplastică este grav interesată eritropoeza; în agranulocitoză este vorba de o deficienţă izolată a sistemului granulocitar, iar în trombopenie de o lezare a aparatului megacariocitar. Deobiceiu aceste diverse maladii de sistem nu sunt strict delimitate, ci adesea întâlnim, pe lângă lezarea unui sistem, şi o diminuare a activităţii celorlalte.

*) Noi întrebuinţăm această expresie în locul celei de *panmieloftizie,* deoarece nu este vorba totdeauna de o atrofie anatomică a măduvei, ci de o turburare funcţională de maturaţie.

Astfel granulocitopenia poate fi asociată cu trombopenie, luând naștere atunci tabloul patologic descris de Frank sub numele de *aleucie hemoragică*. In această afecțiune pe lângă dispariția leucocitelor, apare și o diateză hemoragică, consecință a trombocitopeniei. In urma infecțiunilor grave sau a intoxicațiunilor grave, în special prin benzol, arsenic, mercur, etc., precum și prin iradiațiuni cu radium și raze X și în fine pe baza reacțiunilor de hipersensibilizare (alergice) — uneori însă, chiar fără o origină cunoscută — se desvoltă, nu rareori, o insuficiență totală a organului medular, cunoscută sub numele de *panmielopatie* sau *panmieloftizie*. Aceste cazuri prezintă din punct de vedere clinic tabloul unei anemii grave aplastice cu o considerabilă scădere a numărului reticulocitelor, asociată cu o agranulocitoză (necroze ale mucoaselor!) și cu o diateză hemoragică gravă. Prin *puncția măduvei osoase* (stern!) putem obține o imagine a leziunilor medulare. Măduva apare extrem de săracă în celule și prezintă adesea numeroase focare de necroză. In zonele unde măduva este încă păstrată se găsesc aproape numai celule reticulare mari cu protoplasma bazofilă. In alte cazuri, care nu diferă din punct de vedere clinic și care ca și primele evoluează adesea mortal, organul medular este plin de mieloblaști și normoblaști și există numai o inhibiție a procesului de mobilizare a elementelor, o turburare de maturație sau o *blocare a măduvei osoase*. Dacă în aceste cazuri survine vindecarea, aceasta se anunță adesea printr'o *reacțiune leucemică*, cu punerea în circulație a unor forme nematurate. Diferențierea de leucemia mieloblastică acută propriu zisă este dificilă în acest stadiu; un important element de diagnostic în favoarea acesteia din urmă este așa numitul *„hiatus leucimicus" (Naegeli)*, adică lipsa formelor de trecere între mieloblaștii complet nematurați pe care îi întâlnim în sângele periferic și leucocitele neutrofile, în majoritate nesegmentate.

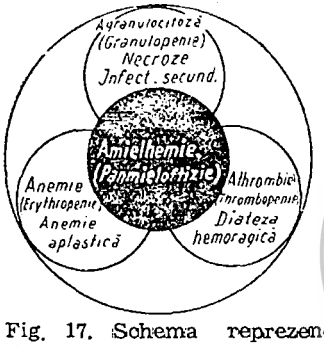


Fig. 17. Schema reprezentând diferitele maladii de sistem ale măduvei osoase și raporturile lor cu panmieloftizia (panmielopatia) — (după *Bock*).

H. TURBURARILE FUNCȚIUNII SPLENICE ÎN BOLILE SÂNGELUI

In cursul studiului manifestărilor patologice ale sângelui am văzut în repetate rânduri că splina joacă un rol foarte important. Deaceea, pentru a încheia acest capitol, vom face o scurtă trecere în revistă asupra relațiunilor fiziopatologice dintre splină și sânge.

1. Splina constitue una dintre zonele de producție a celulelor sanguine, în mod normal pentru limfocite, iar în condițiuni patologice și pentru celulele seriei mieloice. Deaceea splenomegaliile gigante ocupă un loc central în tabloul clinic al leucemiilor limfoide și mieloide.

2. Ca organ principal al sistemului reticulo-endotelial, ea exercită o funcțiune de interceptare (fixare) și depozitare, având deasemenea și un rol important în producerea de substanțe de apărare. Astfel se explică hipertrofia splinei în maladiile de „tezaurizare" (vezi capit. „Metabolismul lipoidelor") și în maladiile infecțioase (splenomegalii infecțioase).

3. Splina exercită şi acţiuni hormonale la distanţă, în special asupra măduvei osoase. După splenectomie, se constată o creştere a numărului leucocitelor, trombocitelor şi eritrocitelor din sânge; ultimile prezintă resturi nucleare (corpi Jolly). Acest fenomen nu poate fi explicat

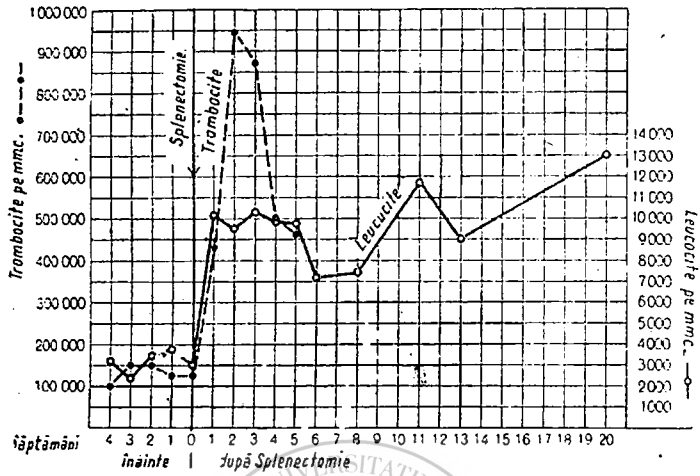


Fig. 16. — Variaţiunile numărului trombocitelor şi leucocitelor după splenectomie într'un caz de maladia lui Banti (Observaţie din Clin. Med. Jena).

decât prin suprimarea unei acţiuni inhibitorii a splinei asupra măduvei osoase. In condiţiuni patologice această funcţiune inhibitorie poate fi adesea exagerată şi aceasta într'o măsură diferită pentru fiecare varietate celulară. Astfel, în multe splenomegalii găsim *leucopenii splenogene*, în special în *maladia lui Banti*, care este însoţită adesea şi de o scădere a eritropoezei. Această stare poate fi numită *hipersplenie leucopenică*. După cum accentuează şi Veil, *caracteristica maladiei lui Banti este tocmai această exagerare a acţiunei inhibitorii a splinei asupra măduvei osoase*, şi trebue să se rezerve această denumire numai pentru acele cazuri de splenomegalii cari sunt însoţite de o inhibiţie a măduvei osoase, în locul vechei „anemia splenica" a lui Griesinger. Mai poate exista şi o acţiune inhibitorie izolată asupra aparatului megacariocitar *(hipersplenie trombopenică)*. Prin extirparea splinei, adesea considerabil hipertrofiată, această turburare este complet înlăturată şi se provoacă o mobilizare masivă de leucocite şi trombocite. Este o intervenţie care adesea poate salva viaţa. Pe de altă parte, însă, trombocitoza care apare la scurt timp după splenectomie creiază pericolul unei tromboze, care poate fi evitat prin administrare de extracte splenice (Prosplen).

4. Splina are o funcţiune hemolitică, care în unele anomalii funcţionale congenitale sau dobândite poate fi extraordinar de mult mărită *(hipersplenia hemolitică* din icterul hemolitic). Această funcţiune hemolitică exagerată este însoţită de o modificare morfologică a eritrocitelor, a căror formă se apropie de cea sferoidală (microsferocitoză) şi de o micşorare a rezistenţei osmotice. Splenectomia înlătură în mare parte această turburare în cazurile congenitale şi o suprimă complet în formele câştigate; modificările celulare morfologice revin deasemenea la normal (vezi fig. 9).

LITERATURA

APITZ, Patologische Physiologie der Blutgerinnung. Kolloid-z..., Bd. 85, 1938.
ARNETH, Die qualitative Blutlehre. Leipzig 1930.
BARKROFT, Din Atmungsfunktion des Blutes. Deutsch von W. Feldberg, 1 Teil. Berlin, 1927. 2 Teil, 1929.
BENNHOLD, H., Uber die Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper. Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilkunde, Bd. 42, pg. 273.
CARRIÉ, C., Die Porphyrine. Leipzig 1936.
BETHE, BERGMANN, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1 und 2. Berlin 1928.
HANDBUCH DER ALLGEMEINEN HAMATOLOGIE 1932-34. Bd. 1.
HANDBUCH DER SPEZIELLEN PATHOLOGIE Bd. 1, 1927.
HANDBUCH DER SPEZIELLEN PATHOLOGIE Bd. 1, 1927.
HEILMEYER, Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1933.
— Erkennung und Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. u. Kinderheilkde Bd. 55, 1938.
HENDERSON, L. J., Blut. Seine Pathologie und Physiologie. Mit einem Nachtrag: Die Eigenschaften des menschlichen Blutes im allegeminen. Für die deutsche Ausgabe neu verfasst. Deutsch hrsg. v. Michel Tennenbaum. Dresden u. Leipzig 1932.
JÜRGENS, Hämorrhagische Diathesen. Erg. inn. Med., Bd. 53, 1937, pg. 795.
MORAWITZ und DENEKE, Blut und Blutkrankheiten im Handbuch der inneren Medizin, hrsg. v. Bergmann und Stähelin. Berlin 1926.
NAEGELI, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1932.
PASCHKIS, R., Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel. Erg. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 45, 1933, pg. 682.
REICHEL, H., Blutkörperechensenkung. Wien, Jul. Springer 1936.
SCHILLING, V., Das Blutbild. Jena 1934.
SCHITTENHELM, Handbuch der Krankheiten des Blutes. Berlin 1925.
SCHULTEN, Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig. 1939.
SCHULTZ, BOCK, NAEGELI u. a., Agranulozytosefrage. Verh. der Deutsch. Ges. f. innere Med., 1936.
SCHUMM, Die spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe. Jena, G. Fischer, 1927.
SEYDERHELM, Die Biologie der Erythrozyten. Kongressverhandlungen 1938.
SINGER, K., Physiologie und Pathologie des Antiperziosaprinzips. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 47, 1936, pg. 421.
STRAUB, H. Störungen der physikalisch — chemischen Atmungsregulation. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 25 Berlin 1924.
VANNOTTI, Klinik der Porphyrine. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 49, 1935, pg. 337. — Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin 1937.


UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
1945
GEORGE EMIL PALADE

II

Respiraţia

de Rudolf Schoen – Göttingen

Cu 6 figuri în text

Respiraţia externă (pulmonară) realizează introducerea oxigenului în organism şi eliminarea produselor finale gazoase ale metabolismului, în primul rând a bioxidului de carbon. Prin eliminarea de vapori de apă, pulmonul intervine în economia apei şi în procesul de reglare fizică a temperaturii. Funcţiunea pulmonului este favorizată de structura sa anatomică şi anume: de marea suprafaţă a alveolelor (cam 100 m²) şi de structura peretului alveolar, care realizează un contact întins şi intim între aer şi lichidul sangvin; de construcţia căilor respiratorii, cu structura lor cartilaginoasă şi sistemul lor muscular; de gruparea într'un tot funcţional a aparatului respiraţiei externe, a cavităţilor pleurale, a musculaturii şi a cutiei toracelui; de dispoziţia sistemului său vascular, cu dublă alimentare sanguină: din mica şi marea circulaţie. Coordonarea diferitelor părţi ale acestui ansamblu, pentru îndeplinirea unei funcţiuni respiratorii normale, este asigurată de o conducere nervoasă reflexă şi centrală şi de un mecanism de reglare chimică. Astfel se realizează o „unitate respiratorie" pusă în serviciul schimburilor gazoase ale întregului organism şi care este asigurată prin mijloace multiple împotriva diverselor turburări. Fiziopatologia respiraţiei trebue tratată, pe cât posibil, studiind în parte fiecare din factorii elementari menţionaţi.

1. TURBURĂRILE MECANICEI RESPIRATORII

Mişcările respiratorii sunt executate de aparatul respirator extern: oase, sistem muscular şi inervaţia respectivă. Ventilaţia pulmonară este realizată printr'un joc ritmic de mărire (inspiraţie) şi micşorare (expiraţie) a cavităţii toracice.

Construcţia toracelui prezintă variaţiuni mari: dela toracele lung şi plat al astenicilor şi leptosomilor, cu unghiul epigastric ascuţit şi orientarea oblică a coastelor şi până la toracele scurt, lat şi bombat al picnicilor, cu un diametru antero-posterior mare şi cu un unghiu epi-

gastric obtuz; aceste două tipuri reprezintă variante constituționale ale individului normal; în condițiuni patologice le găsim exagerate în „habitus phtisicus" (Stiller) și în toracele în „butoiu" al emfizematoșilor.

Forma toracelui trebue considerată ca o manifestare parțială a constituției generale și este în legătură cu tipul endocrinian (toracele astenic, ca simptom de creștere disproporționată, de natură hipofizară). Mai înainte se acorda o importanță exagerată legăturii dintre forma toracelui și turburările patologice. Forma toracelui din „habitus phtisicus" nu dă o predispoziție la tuberculoză, cum se credea. Deasemenea nici osificarea precoce a primei coaste (Freund).

Dimpotrivă, forma toracelui poate apare ca origină a turburărilor atunci când intervine o limitare a mișcărilor, în special în urma pierderii elasticității (torace emfizematos). Tendința astenicilor la o activitate mai redusă și la turburări patologice nu este consecința formei toracelui, ci a consituției generale.

Deformarea toracelui prin turburări de desvoltare sau rachitism, produce turburări respiratorii numai atunci când atinge un grad accentuat; acelaș lucru și pentru deformările datorite unor leziuni ale organelor intratoracice, de ex.: pachipleurită, tuberculoză pulmonară fibro-scleroasă. *Cifoscolioza* produce turburări grave când este însoțită de o mare reducere a spațiului toracic, cu deplasarea inimii și a vaselor, cu limitarea mișcărilor regiunilor posterioare ale pulmonilor și cu o mobilitate redusă a toracelui. Forma toracelui este considerată ca un factor important pentru aprecierea aptitudinilor corporale; totuși, factorul hotărîtor pentru funcția respiratorie — cu excepția marilor deformațiuni — este *gradul de mobilitate al toracelui.*

In mișcările executate de torace în timpul respirației, rolul principal îl au *coastele,* ale căror puncte de pivotare sunt articulațiile costo-vertebrale și extremitățile sternale cartilaginoase. Anchiloza articulațiilor din *„spondilartrita ankilopoetică" (maladia lui Bechterew),* duce la o suprimare completă a mișcărilor coastelor. Această formă de rigiditate a toracelui constitue un simpton caracteristic și precoce al maladiei. In acest caz respirația este pur abdominală. Osificarea cartilagiilor costale provoacă rigiditatea toracică senilă. In patologie, ea apare ca o manifestare parțială a toracelui emfizematos, în „butoiu". Dispariția elasticității cartilagiilor costale și a ligamentelor aduce după sine o diminuare a forței expiratorii. Toracele rămâne în poziție de inspirație.

Mișcarea coastelor este executată de trei grupe musculare, diferite din punct de vedre funcțional: 1. *Mușchii cari merg dela gât, umăr și braț la torace:* scalenii, care sunt principalii ridicători ai primelor două coaste, sternocleido-mastoidinal, mușchii toracici, marele și micul dințat. Deasemenea, numeroase fascicole din mușchii oblici ai abdomenului și marele dorsal își au origina pe coaste și produc mișcări ale toracelui atunci când își au un punct fix de inserție. Ei sunt considerați ca mușchi accesorii ai inspirației și intră în acțiune în timpul hiper-ventilației. E caracteristică atitudinea dispneicului, care ia o poziție șezândă și se sprijină în mâini, stabilind astfel un punct fix pentru mușchii respiratori care pleacă dela extremități. 2. *Diafragmul* care prin fasciculele sale costale se inseră pe ultimele șase coaste. In timpul contracției diafragmului, toracele prezintă o mișcare asociată, paradoxală: în inspirația profundă, deschiderea inferioară a toracelui se strâmtează, prin tracțiunea exercitată de diafragm; în expirație ea se lărgește. Aici este vorba de o mișcare pasivă, datorită mișcării diafragmului, și care este expresia predominenței forței de contracție a acestuia asupra musculaturii toracelui. La om ea este compensată în mare parte prin „contrafortul" constituit de organele abdominale. 3. Musculatura toracică proprie și cea mai veche din punct de vedere genetic e reprezentată de *mușchii intercostali.* Ei au fost considerați până acum numai ca organe motorii. Mușchii intercostali și intercartilaginoși externi ridică ultimile coaste și cartilagii costale și acționează astfel ca mușchi inspiratori; intercostalii interni sunt antagoniștii lor.

Fick a arătat la câine că, după suprimarea tuturor celorlalți mușchi respiratori, mușchii intercostali sunt suficienți pentru continuarea respirației. Pe lângă funcțunea motorie, acești mușchi mai au și rolul de a determina prin *modificările tonusului lor*, poziția de repaos a toracelui (vezi pag. 100).

Diafragmul este cel mai important mușchiu respirator. In timpul inspirației, prin turtirea cupolelor sale, se deschid în primul rând sinusurile pleurale costo-diafragmatice (spațiile pleurale complementare, care sunt adiacente părților sale laterale). Paralizia diafragmatică bilaterală prin frenicotomie este greu suportată de cobai și mai ușor de pisică. La om ea se produce rar de ex. ca urmare a unei nevrite post-difterice, a unei poliomielite sau a unei paralizii ascendente de tip Landry. Consecința este o asfixie rapidă, cu atât mai mult, cu cât — după natura afecțiunii — sunt atinse și alte părți ale aparatului respirator. Diafragmul se arată mult timp refractar la toxinele paralizante, de ex. față de curara. Suprimarea unilaterală a mișcărilor diafragmului prin frenicectomie, face parte din colapso-terapia tuberculozei pulmonare și este în general bine suportată; este însă o intervenție mutilantă, care nu trebue aplicată decât atunci când trebue obținută o imobilizare de lungă durată a unui hemitorace. Prin contuzia sau congelarea nervului se obține o paralizie temporară (pentru câteva luni) a diafragmului respectiv. Starea de excitație maximă a diafragmului, starea de crampă, constitue deasemenea o turburare respiratorie care pune viața în pericol; ea poate apare în cursul tetanosului. Din fericire, diafragmul este *ultimul* dintre mușchii corpului care intră în contractură sau care, din contra, este paralizat.

Respirația artificială are scopul de a împiedica producerea morții într'o paralizie centrală sau periferică a musculaturii respiratorii. Metoda mișcărilor pasive, ritmice, ale toracelui și brațelor, are o acțiune redusă. Mai eficace sunt *aparatele de ventilație bazate pe diferențe de presiune*, necesitând fie introducerea întregului corp în aparat (barospirator, „plămân de oțel"), fie numai aplicarea unei calote pe abdomen (biomotor). Aceste aparate pot fi aplicate pe o perioadă lungă de timp, dacă sistemul circulator e în stare de bună funcțiune.

In timp ce inspirația are la dispoziție mari forțe musculare, *expirația*, — în timp de repaos cel puțin — se face în cea mai mare parte prin forța elastică a cartilagiilor costale (cari în inspirație sufăr o mișcare de torsiune) și a plămânilor. Mușchii expiratori sunt intercostalii interni și micul dințat posterior și inferior. Forța musculară importantă a expirației este furnizată de mușchii peretelui anterior al abdomenului („presa abdominală"), care înlesnește relaxarea diafragmului. Apariția turburărilor pulmonare post-operatorii (după laparotomie) se datorește tocmai lipsei acestui „ajutor abdominal" al respirației.

Deficiența expirației este mult mai frecventă decât cea a inspirației. Aceasta se explică prin forța musculară mai mare de care dispune inspirația. O diminuare a forțelor elastice (emfizem), un obstacol situat la nivelul micilor ramificații ale arborelui bronșial (astm, bronșiolită) provoacă de obiceiu o *dispnee expiratorie;* o stenoză înaltă, traheală sau laringeană determină o *dispnee, inspiratorie.*

Modificările formei toracelui și ale tonusului mușchilor respiratori

Forma toracelui — cu excepția toracelui rigid al bătrânilor — nu este fixă. Ea se modifică în cursul vieții, după anumite norme. Examenul clinic arată deformări ale toracelui, de partea bolnavă: lărgirea

hemitoracelui respectiv în exudatele pleurale sau în pneumotorax, cu imobilitate concomitentă, micşorarea spaţiilor intercostale în atelectazie (colaps pulmonar masiv). Aceste modificări nu sunt mecanice, ci *sunt produse reflex* şi dispar odată cu cauza provocatoare. Deasemenea, întregul torace poate prezenta o *modificare reflexă a aşa numitei „poziţii respiratorii"*: în frenicectomia unilaterală sau în pneumotorax, la om şi în mod experimental la animale, se observă o poziţie inspiratorie de amplitudine mărită, care apare ca un fenomen de compensare; modificări asemănătoare se întâlnesc în apneea produsă prin agenţi excitanţi sau paralizanţi.

Diafragmul, prin situaţia sa de perete despărţitor între cavitatea toracică şi cavitatea abdominală, este supus într'o anumită măsură la deplasări pasive. In obesitate, meteorism, ascită, graviditate şi în atelectazia pulmonară acută, diafragmul are o poziţie înaltă, din care cauză respiraţia poate fi foarte mult turburată ; invers, în emfizemul pulmonar, pneumotorax, pleurezie, la îndivizii astenici cu enteroptoză, diafragmul este scoborât. Examenele radioscopice arată cât de variabilă poate fi poziţia diafragmului la aceiaşi persoană. Aceste modificări de poziţie sunt întovărăşite şi de modificări dimensionale şi trebuesc concepute ca un fenomen *activ*, însoţit de o modificare a tonusului.

In poziţia ortostatică şi în poziţia şezândă diafragmul este mai jos situat decât în clinostatism. Deaceea, bolnavii dispneici se simt mai uşuraţi în poziţia şezândă. Prin sprijinirea în mâini, muşchii auxiliari ai respiraţiei îşi iau punct fix pe humerus şi scapulă, mărindu-şi astfel puterea de acţiune. O pierdere completă a tonusului diafragmului o găsim în *„relaxatio diafragmatica"*. După frenicectomie rămâne totuşi un oarecare tonus, inervaţia simpatică fiind conservată. Când diafragmul este împins în sus, el nu atinge poziţia maximă decât atunci când tonusul său este complet dispărut.

Modificările de tonus ale musculaturii respiratorii joacă un rol important în adaptarea la condiţiuni diferite *(reglarea fizică a respiraţiei). R. W. Hess* a arătat în mod experimental, pe toracele deschis, că *tonusul diafragmului este determinant pentru amplitudinea şi frecvenţa mişcărilor respiratorii.* Când tonusul diafragmului este mărit, excursiile respiratorii sunt de amplitudine mică şi frecvenţă mare. Când tonusul este scăzut, mişcările respiratorii sunt ample şi puţin frecvente. Mai mult, *jocul ritmic inspiraţie-expiraţie a fost pus de către Hess pe seama unui reflex care modifica alternativ tonusul diafragmului,* în locul reflexului bulbar al lui Hering şi Breuer. *Acest reflex de tonus diafragmatic este periferic şi dependent de starea de distensie a pulmonilor.* El împrumută calea fibrelor sensitive ale vagului pulmonar. Importanţa sa constă în *acordarea mişcărilor respiratorii la starea de distensie a pulmonilor :* cu cât umplerea pulmonilor este mai mare cu atât tonusul diafragmului este mai slab, cu atât respiraţia este mai adâncă şi mai rară. Un alt factor este poziţia toracelui. Dacă se suprimă mişcările respiratorii prin provocarea unei stări de apnee (în mod reflex sau farmacologic) se pot recunoaşte poziţii diferite de tonus ale diafragmului şi distinge o apnee în „relaxare", expiratorie şi o apnee „sub tensiune", inspiratorie (Schoen şi Hempel). Acelaş efect, al stării de apnee, este însoţit într'un caz de o completă relaxare a diafragmului, în celălalt de o tensiune maximă a acestuia. In primul caz se observă în acelaş timp o poziţie expiratorie extremă a toracelui, în al doilea caz, o poziţie inspiratorie cu creşterea mişcărilor respiratorii, pentru a se compensa contracţiunile de amplitudine redusă ale diafragmului scurtat tonic. Aşa dar raportul dintre mişcările diafragmului şi mişcările toracelui se modifică după poziţia de tonus a diafragmului, ale cărui zone reflexogene îşi au sediul în articulaţii, muşchi şi tendoane.

Importanța tonusului musculaturii respiratorii pentru respirație constă în faptul că atât *capacitatea* (volumul) pulmonului cât și *tipul* respirației pot fi modificate prin poziția inițială a diafragmului și a toracelui. *Modificarea de volum a pulmonului* reprezintă — alături de *amplitudinea și frecvența respirației* — o a treia formă de adaptare la diferite condițiuni; amplitudinea și frecvența sunt și ele influențate prin tonusul muscular. Starea de distensie a pulmonilor este determinată și de musculatura *netedă* a bronșiilor și a pulmonilor. (Verzár); aceasta influențează deasemenea și ventilația diverselor teritorii pulmonare. O mare importantă în desfășurarea mișcărilor respiratorii o au *„reflexele proprii"* (Eigenreflexe) ale respirației, cari prin reglarea forței întrebuințate pentru mișcările respiratorii fac posibilă o respirație uniformă (egală) în condiții variate *(Fleisch).* (pag. 119).

Stări patologice de hipertonie a musculaturii respiratorii cu creșterea respirației toracale și toracele în poziție inspiratorie, se întâlnesc în: *stenoza căilor respiratorii, în astm și în emfizem.* Expresia cea mai demonstrativă a acestei stări este așa zisul *„torax piriformis"*, care se întâlnește la tinerii emfizematoși; din cauza scurtării maxime a diafragmului și poziției joase a ficatului, se observă o îngustare a deschiderii inferioare și o lărgire compensatorie a părții superioare a cuștei toracice, cu o respirație de tip toracic superior. *Atonia diafragmului*, cu ridicarea consecutivă, duce la *atelectazie* și congestie hipostatică a bazelor pulmonilor, o complicație de temut în special după laparotomii. In *pleurita* uscată, excitațiile dureroase provoacă o creștere unilaterală a tonusului, în special al mușchilor intercostali, cu imobilizarea părții bolnave a toracelui.

2. TURBURĂRI INTERESÂND CĂILE RESPIRATORII

Aerul care se găsește în căile respiratorii nu ia parte la schimburile de gaze. Deaceea se vorbește de un „spațiu mort" (inutil) („schädlichen Raum"), care este evaluat cam la 140 cc. Mărimea acestui spațiu neutilizabil poate varia, de ex. când se modifică calibrul bronșiilor mici cu pereți musculari sau când, în poziția joasă a diafragmului, căile respiratorii sunt trase în jos. Mărirea spațiului mort face respirația dificilă. Deaceea este important ca la *măștile de gaze* acest spațiu să fie redus cât mai mult posibil, mai ales când avem în vedere și o muncă fizică. La măștile moderne acest spațiu este cam de 250 cc.

Aerul pulmonar se compune din patru părți : *aerul complementar, aerul de rezervă* (fiecare 1500 cc.-2000 cc.) și *aerul respirator* (500 cc.) *formează capacitatea vitală* (C. V.=4 l—4,5 l) ; *aerul rezidual* (1200 cc.) rămâne în pulmon chiar după o expirație maximă. Măsurarea spirometrică a capacității vitale constitue o probă importantă pentru aprecierea funcțiunilor pulmonare și circulatorii. Ea scade în procesele care reduc spațiul toracic (de ex. : staza pulmonară, pneumotorax, pneumonie). Aerul rezidual (și aerul de rezervă) împiedică să se producă modificări busce ale conținutului în O_2 și CO_2 al aerului alveolar în timpul inspirației și expirației. Cantitatea sa reprezintă o proporție importantă în amestecul aerului alveolar. Creșterea aerului rezidual și scăderea aerului respirator înseamnă o alterare a compoziției aerului alveolar (v. emfizemul pulmonar). Media între poziția expiratorie și poziția inspiratorie constitue *poziția respiratorie mijlocie (intermediară).* Ea se ridică atunci când aerul rezidual și aerul de rezervă cresc, de ex. : în emfizem (vezi fig. 2).

In spațiul naso-faringian, aerul inspirat este încălzit, amestecat cu vapori de apă și curățit de particulele de praf. Atunci când respirația se face pe gură, aceste efecte sunt mai reduse. Respirația prin canula

tracheală este nocivă pentru mucoasa căilor respiratorii mai profunde, tocmai din cauza lipsei acestor funcţiuni. Mişcarea cililor vibratili ai epiteliilor căilor respiratorii, care e îndreptată către gură, are un rol important în eliminarea particulelor de praf. Ea este redusă prin narcoză sau alte acţiuni de ordin farmacologic. Rolul modificărilor mişcărilor cililor în procesele patologice nu este cunoscut încă.

Invelişul de mucus al epiteliilor căilor respiratorii serveşte ca mijloc de protecţie împotriva uscării şi lezării acestora. Influenţele inflamatorii şi nervoase măresc secreţia de mucus şi îi modifică consistenţa In astm şi în bronşită uscată, mucusul este foarte vâscos. Acţiunea expectorantelor se bazează pe modificarea secreţiei şi a rezorbţiei mucusului. Un mucus vâscos (aderent) nu poate fi evacuat prin mişcările cililor; reflexul de tuse este deasemenea adesea insuficient.

Caracteristicile *sputei* au o foarte mare importanţă diagnostică. Conţinutul său în mucus şi în lichid, prezenţa de puroiu şi sânge, de fibre elastice, de exudat fibrinos, bacterii şi paraziţi, celule eozinofile şi celule cardiace, cantitatea, mirosul, permit să se tragă concluzii preţioase asupra fenomenelor patologice ale aparatului respirator.

Fluidificarea secreţiei bronşice uşurează *expectoraţia*. *Sărurile*, cari sunt eliminate prin glandele bronşice, măresc — prin acţiunea lor osmotică — cantitatea de apă a mucusului; pe dealtă parte, creşterea alcalinităţii diminuă şi ea vâscozitatea mucusului. In felul acesta lucrează ca expectorante următoarele substanţe: clorurul de sodiu, iodurul de potasiu, sărurile de amoniu (NH_4Cl) diverşii carbonaţi alcalini din apele minerale, de ex.: apa de Ems.— O a doua grupă o formează *substanţele emetizante* ca apomorfina, ipecacuanha. Chiar în doze mici, cari dau numai greţuri, ele produc pe cale nervoasă o excitare a secreţiei bronşice şi în plus — poate — şi o acţiune stimulantă asupra muşculaturii bronşice. — A treia grupă de substanţe expectorante conţine drept componentă importantă *saponine*, cari lucrează la fel, mărind secreţia şi stimulând resorbţia, deşi nu se ştie exact prin ce mecanism.

Mişcările expiratorii reprezintă un important factor favorizant al expectoraţiei; în acest fel, substanţele cari stimulează respiraţia sunt în acelaş timp şi expectorante. — In catarele inflamatorii cu secreţie abundentă sunt întrebuinţate medicamente cu acţiune vaso-constrictivă şi de inhibare a secreţiei, ca terpina, oleul de pin (pinus montana), timolul, etc... Ele sunt deasemenea dezodorizante şi antiseptice. Sunt administrate prin *inhalaţie*.

Acţiunea inhalaţiei se exercită cu atât mai profund, cu cât se realizează o vaporizare mai fină. Astfel, picăturile cele mai mici, de 1—3 u sunt proectate în ramificaţiile bronşiale cele mai fine. Resorbţia prin mucoasa căilor respiratorii se face uşor şi rapid, ca şi la administrarea pe cale subcutantă (de ex.: insulina inhalată are acţiune hipoglicemiantă, dar numai în doze mari şi într'o măsură neprecisă). Inhalaţia — aplicată corect — rămâne o metodă pentru tratamentul local al afecţiunilor căilor respiratorii superioare; utilizarea sa drept cale de resorbţie pentru substanţele medicamentoase are marele dezavantaj al unei dozări neprecise.

Musculatura netedă a tracheii şi a bronşiilor este inervată în sens excitant de vag, — în sens inhibant de simpatic. Ea asigură reglarea calibrului şi motricitatea conductelor aeriene. In respiraţia adâncă au loc variaţiuni ale calibrului bronşiolelor, concomitente cu fazele respiraţiei. Nu există un peristaltism bronşial, în sensul unor mişcări ondulante succesive ca la întestin, dar există totuşi posibilitatea de a expulsa conţinutul bronşial prin acţiunea muşchilor bronşici. Mişcările proprii ale arborelui bronşial pot fi puse în evidenţă prin examenul radiologic după injecţia intratracheală de lipiodol. Cercetările lui Luisada, care a reuşit să înscrie o electro-bronhogramă prin înregistrarea curenţilor de acţiune ai musculaturii bronşiale (N. Trad. Luişada A., Le correnti di azione della muscolatura liscia bronco-polmonare, 1929) nu au fost încă pe deplin confirmate. In afara muşchilor peretelui bronşial, pulmonul mai conţine *fascicole musculare netede dispuse perialveolar*, cărora Verzár le atribue un rol important în reglarea volumului pulmonar (vezi pag. 101).

Funcțiunea tonică a mușchilor bronșici apare cel mai evident la nivelul ramificațiilor fine ale bronșiilor; acolo unde nu mai există inele cartilaginoase. Aci peretele are — în raport cu lumenul — grosimea cea mai mare, și contracția (reducerea calibrului) e proporțional cea mai importantă. *De aceia constricția bronșiolelor celor mai fine, prealveolare, provoacă turburările cele mai importante în schimburile de gaze (la fel ca la hipertensiune, care e produsă prin contracția arteriorelor celor mai fine).* Expresia clinică a bronșiolo-constricției acute este *accesul de astm.*

Viteza curentului de aer care trece prin căile respiratorii crește considerabil dela bronșiole până în trachee. Măsurarea vitezei curentului de aer respirator se face cu *Pneumotachograful* (Fleisch, Hochrein). Curbele astfel obținute pot da în clinică informațiuni importante asupra deplasării aerului în cursul fazelor respiratorii (vezi fig. 1).

Stenoza căilor respiratorii

Stenoza căilor respiratorii se manifestă diferit după sediul și gradul său. Dacă se găsește situată *deasupra bifurcației tracheei,* apar grave turburări respiratorii, prezentând aspectul clinic al *dispneei inspiratorii.* Stenozele de grad mai mic sunt învinse printr'o adâncire a respirației și fără să se producă modificări ale tensiunii. CO_2-ului alveolar. Inspirația și expirația sunt prelungite, pauzele scurtate. In ceeace privește evoluția viitoare, pe lângă gradul stenozei, are importanță și rapiditatea cu care aceasta se constitue. In stenozele mari, adâncirea respirației provoacă o ridicare a „poziții mijlocii (intermediare)" (Mittellage) a toracelui Musculatura auxiliară a respirației intră în acțiune. Cu toată inspirația forțată, aerul pătrunde încet în căile respiratorii; deaceea apar depresiuni pronunțate ale părților moi ale fosei subclaviculare, fosei jugulare și spațiilor intercostale. Un „stridor" bine perceptibil însoțește inspirația. Tabloul clinic al unei stenoze accentuate este impresionant și caracteristic. In timp ce în stenozele mai „largi" schimburile de gaze rămân nealterate, datorită modificării compensatorii a mișcărilor respiratorii, — în aceste stenoze mai strâmte, cu toată mărirea amplitudinei mișcărilor, se produce și o turburare a schimburilor: tensiunea CO_2-ului alveolar crește, respirația devine și mai profundă, se instalează senzația subiectivă de „sufocare"; mai târziu suferă și oxigenarea sângelui, ceiace se exteriorizează printr'o cianoză marcată. Travaliul respirator mărit constitue o sarcină în plus, care agravează turburarea schimburilor respiratorii: se naște astfel un cerc vicios, putând merge până la paralizia asfixică a centrului respirator. La aceasta participă într'o măsură importantă și influențele defavorabile asupra circulației.

Cauzele stenozelor situate deasupra bifurcației tracheei sunt diferite: formarea de false membrane și fenomenele inflamatorii la nivelul laringelui și tracheei în difterie, edemul glotei, spasmul glotic (la copii cu spasmofilie), tumorile laringelui și ale faringelui, paraliziile musculaturii laringelui, în special pareza bilaterală a mușchilor posteriori ai laringelui (stenoza numai inspiratorie). Stenozele tracheale cronice se întâlnesc în gușile substernale („plonjante") și în alte procese patologice cari ocupă mediastinul superior, de ex.: în limfogranulomatoză.

Stenozele situate dedesuptul bifurcației produc un tablou clinic mult mai puțin impresionant. Activitatea compensatorie a celuilalt pul-

mon evită apariția turburărilor respiratorii consecutive obstrucției unei bronșii principale. Și aici factorul „timp" joacă un rol important. Co-

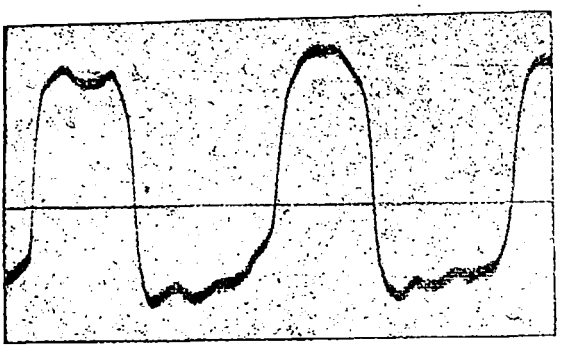


Fig. 1 a

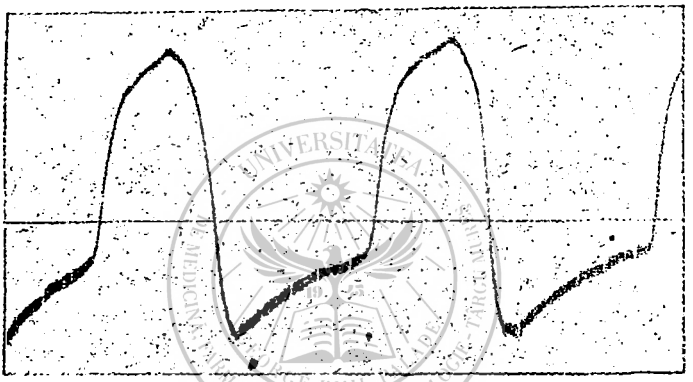


Fig. 1 b

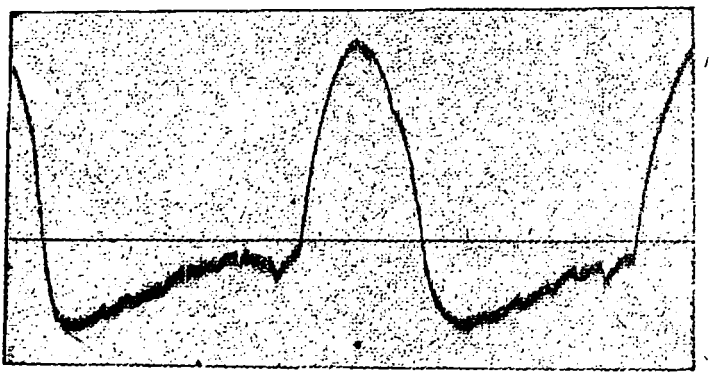


Fig. 1 c

Fig. 1. — Pneumotachograma (Linia orizontală : poziția (starea) respiratorie mijlocie (linia O); în sus: inspirația, în jos : expirația). a) Curba normală în cursul unui travaliu muscular, b) Astm bronșial (expirație prelungită și mai dificilă, c) Emfizem (expirație foarte prelungită, viteza mijlocie și maximă a curentului de aer sunt reduse) (după Hartwich).

lapsul pulmonar masiv acut (Jacobaeus) apare în urma obstrucției *rapide* a unei bronșii mari. Simptomele clinice sunt: atelectazia și colap-

sul lobului pulmonar respectiv, micșorarea spațiilor intercostale, poziția înaltă a diafragmului și devierea mediastinului către partea stenozei. Cauza colapsului acut poate fi un corp străin, de ex. un chiag de sânge după o hemoragie pulmonară.

Stenozele ramurilor bronșice mai mici nu produc deobiceiu modificări în schimburile de gaze. Atelectazia unor teritorii mai întinse este evitată în aceste cazuri prin *„respirația colaterală" (Allan)*. Aceasta se face prin porii cari fac să comunice alveolele între ele. Când e obstruată o bronșiolă terminală, teritoriul alveolar respectiv e aerat mai departe prin respirația colaterală; nu se produce o atelectazie. Intre lobii pulmonari nu există asemenea comunicații, deaceea ocluzia unei bronșii mari este urmată întotdeauna de colapsul lobului pulmonar respectiv: când sunt obstruate cu sânge sau secreții mai multe bronșiole învecinate, se produce deasemenea atelectazie, mai ales dacă și mișcările respiratorii sunt de amplitudine redusă (de ex. la bazele pulmonare după operațiunile abdominale).

Stenoza bronșială cea mai importantă din p. d .v. clinic este dată de *cancerul bronșial*. Strâmtarea bronșiilor se constitue lent; ea e observată abia mai târziu, când se desvoltă atelectazia sau infiltrația lobului pulmonar corespunzător. Mai întâiu se percepe o diminuare a murmurului vezicular, mai târziu, odată cu infiltrația, apare matitate și o înăsprire a sgomotului respirator. Stadiile incipiente nu pot fi recunoscute adesea decât radiologic. Frequența cancerului bronșial a crescut mult, astfel că, după stomac, e cea mai obișnuită localizare a carcinomului la bărbat. Pentru depistarea precoce a unei stenoze bronșiale este foarte util examenul radiologic după injectarea de substanță de contrast (Iodipin, Lipiodol) în arborele bronșic; totuși această metodă traumatizantă nu e permisă decât în anumite cazuri și astăzi e mai bine să fie înlocuită prin tomografie.

Constricția generalizată și bruscă a ramificațiunilor bronșice terminale produce tabloul unei grave turburări respiratorii: *accesul de astm*. Ea determină o distensiune acută a pulmonilor cu dispnee marcată (respirațiuni foarte frequente) și o poziție inspiratorie a toracelui cu cifoza și imobilizarea coloanei vertebrale dorsale; „poziția respiratorie mijlocie" e ridicată. Mișcările respiratorii se fac cu mare efort și sunt utilizați toți mușchii auxiliari (vezi fig. 1). Bolnavul expectorează cu greu o spută foarte vâscoasă, cu un luciu sticlos, în care se găsesc numeroase leucocite eosinofile. Deasemenea mai poate conține spirale Curschmann și cristale Charcot-Leyden.

Patogenia astmului bronșic este probabil complexă. In primul rând, bronșiolo-constricția este datorită unei contracturi a musculaturii bronșiilor mici, care poate fi repede înlăturată prin acțiunea medicamentelor simpatico-mimetice (adrenalina). Un al doilea proces este tumefierea mucoasei, care poate prinde și căile respiratorii superioare, chiar și nasul; un al treilea este secreția mucusului vâscos. Prin combinarea acestor factori ia naștere stenoza, cu toate urmările ei pentru respirație. E probabil că toți acești factori nu funcționează (întotdeauna) deopotrivă. Suprimarea influenței bronchoconstrictorii a vagului prin atropină nu aduce decât o foarte redusă ușurare în accesul de astm; adrenalina lucrează mult mai bine, prin relaxarea bronșiilor și decongestionarea mucoaselor. Modificările tipului de respirație și ale poziției toracelui sunt expresia *stării de hipertonie a musculaturii respiratorii*, care a fost considerată de către Weltz ca însăși esența accesului de astm. Tabloul clinic se aseamănă cu cel al stenozei respiratorii; astmul apare ca un caz

special. Modificarea respirației se face printr'un reflex declanșat de stenoza căilor aeriene. In accesele grave, diafragmul în stare de tensiune mărită are mișcări foarte reduse, respirația e exclusiv toracică și devine complet insuficientă prin apariția *„panicei respiratorii"* (Atempanik) produsă de teama de sufocare.

Se admite că la origina astmului bronșial este o *stare de hipersensibilitate* față de anumite substanțe; astmul aparține așa dar *maladiilor alergice*. Acest fapt poate fi net demonstrat pentru o parte din cazuri: alergenul poate fi descoperit cu ajutorul testelor cutanate sau probelor „de expunere" și se poate face o desensibilizare (de ex.: „astmul de fân"). Pentru majoritatea cazurilor lucrurile nu sunt așa de clare, deoarece se găsește o sensibilitate *polivalentă*, față de diverse grupe de alergene; în alte cazuri nu se pot obține reacțiuni cutanate pozitive. — Nu rareori astmul apare după o pneumopatie inflamatorie, cu bronșită și recidivează după catare ale căilor respiratorii. Acest astm „secundar", survine ca o stare postinfecțioasă, în care mecanismul alergic apare mai puțin clar. Starea psihică pare să aibă o influență importantă asupra accesului însuși, fără ca să se poată vorbi totuși de un veritabil astm psihogen. Predispoziția congenitală este și aci, ca în toate afecțiunile alergice, o condițiune importantă. Engelhard a descris la indivizii astenici cu distonie neuro-vegetativă o *„distensie pulmonară bronșială"* („bronchiale Lungenblähung"), datorită unui bronho-spasm și care poate provoca o senzație subiectivă de sufocare, analoagă unui astm ușor.

Accesul acut de astm poate ceda fără a lăsa urme evidente. Când accesele se repetă des, se creiază un *„status asthmaticus"*, o stare gravă. Foarte adesea se desvoltă din astm, ca manifestare de durată, o bronșită cronică cu enfizem. Invers, bronșita cronică poate fi însoțită de o eosinofilie a sputei și a sângelui (așa zisul „catar eosinofil"), fără apariția altor manifestări de astm. Patogenia accesului de astm impune principiile tratamentului simptomatic: suprimarea contracturii mușchilor bronșiolici prin medicamente cu acțiune simpatico-mimetică sau parasimpaticolitică sau prin medicamente spasmolitice, paralizante ale musculaturei netede; apoi înlăturarea stării de tumefiere și hiperemie a mucoasei și a nevrozei secretorii. Tratamentul etiologic al astmului alergic este desensibilizarea, care în majoritatea cazurilor, din cauza necunoașterii alergenului, trebue să se limiteze la măsuri nespecifice.

Ocluzia bronșiolelor prin inflamație și exudat dă naștere unei grave stări patologice, întâlnită la copii: *bronșita capilară*, care prezintă grade de trecere spre bronchopneumonie și care e caracterizată prin disproporția (contrastul) dintre grava turburare respiratorie și discretele manifestări fizice.

3. MODIFICĂRI ALE CAPACITĂȚII AERIENE A PULMONULUI

Modificările capacității aeriene, a pulmonului stau la baza metodelor fizice de cercetare, percuția și auscultația. Se întâlnesc în majoritatea afecțiunilor pulmonare. Ele interesează bineînțeles capacitatea vitală, aerul rezidual, poziția respiratorie mijlocie și dau naștere la turburări în schimburile de gaze. Acestea din urmă nu pot fi înțelese decât considerând și circulația pulmonară.

Creșterea conținutului de aer al pulmonului se întâlnește în *emfizemul pulmonar*. Un caz particular a fost citat mai sus: emfizemul consecutiv unui astm. Când apare ca simplă stare funcțională se vorbește de „volumen pulmonum auctum"; ea este la început încă reversibilă. Emfizemul ia naștere în urma respirațiilor frecvente și ample provocate

de o rezistență crescută în bronșiile mici, — deobiceiu în bronșita cronică, în urma obstrucției parțiale a bronșiilor cu secreție și a tumefierii mucoasei, — și prin creșterile de presiune intrapulmonară produse de o tuse de lungă durată. Deasemenea, din starea funcțională de „distensiune pulmonară bronșială" a nevrozelor vegetative poate lua naștere un veritabil emfizem. Acesta se însoțește de pierderea elasticității pulmonare, ca o manifestare a unei atrofii pulmonare. Prin distrugerea țesutului elastic dispar și septurile alveolare, și se formează spații alveolare mai mari, în special la periferia lobilor. Distrugerea țesutului pulmonar înseamnă reducerea suprafeței alveolare și a rețelei capilare. Astfel se produc turburări atât în respirație cât și în circulație.

Pierderea elasticității pulmonilor reprezintă o manifestare parțială a unei *distrofii generale a țesutului elastic*. Peretele toracic devine rigid, cartilagiile sale se osifică. El se fixează într'o poziție inspiratorie maximă, cu lărgirea spațiilor intercostale și mărirea diametrului sterno-vertebral prin cifoza coloanei vertebrale toracice și proeminența sternului: ia naștere astfel toracele tipic al emfizematoșilor: toracele globulos, „în butoiu". Mai înainte se credea că această modificare a toracelui ar fi însăși cauza primară a emfizemului pulmonar. Este probabil că pierderea elasticității se face în același pas atât la plămân cât și la torace. Ea este o manifestare a îmbătrânirii. Emfizemul bătrânilor este într'o anumită măsură *o etapă fiziologică de vârstă* și nu o maladie propriu zisă. Dacă nu e complicat, el nu se însoțește de turburări subiective importante, mai ales că la bătrân capacitatea funcțională respiratorie este puțin solicitată. Când apare în mod *patologic*, emfizemul reprezintă o stare anormală de „distensiune" a pulmonilor datorită unei *rezistențe primitive în bronșii* în calea aerului expirator, așa dar este urmarea unei bronșite cronice sau a unui astm. Dacă pe fondul unei stări de supra-distensie alveolară prin pierderea elasticității (emfizemul „fiziologic" al bătrânilor), intervine un obstacol mecanic la expirație, se desvoltă o distensie *patologică* generală a pulmonilor. Emfizemul ia naștere deci prin colaborarea *mai multor factori* diferiți.

Cum modifică emfizemul schimburile de gaze? In primul rând se produce o micșorare pur anatomică a suprafeței totale a alveolelor prin scăderea numărului lor. Pe dealtă parte se modifică tipul respirator: toracele ia o poziție inspiratorie; expirația necesită un efort muscular mult mai mare, deasemenea și inspirația, care pornește dintr'o poziție inițială mai ridicată. Musculatura respiratorie se hipertrofiază. Compararea pneumotachogramelor din emfizem și astm cu grafica normală lasă să se vadă net o *dificultate expiratorie* (fig. 1). Repartiția aerului în aparatul respirator este fundamental modificată: spațiul inutil („mort") este mărit. Plămânii conțin o cantitate anormal de mare de aer, care însă nu poate fi expulsat. *Mărirea cantității se face pe seama aerului rezidual, care poate ajunge până la 6 litri; dimpotrivă aerul de rezervă și aerul complimentar, ca și aerul respirator sunt reduse*, „poziția mijlocie" e ridicată, capacitatea vitală scăzută (fig. 2). Această modificare a repartiției aerului are drept urmare o mai proastă ventilație alveolară. Din cauza alterării proporțiilor amestecului prin creșterea aerului rezidual, „împrospătarea" aerului alveolar este mult mai redusă decât în mod normal (60 în loc de 80%). Însăși „spălarea cu aer a pereților alveolari" este modificată în sens defavorabil, din cauza trecerii treptate dela bronșiolă la alveola (Beitzke). (In mod normal, din cauza lărgirii brusce a bronșiolei la intrarea în alveolă, aerul proaspăt intră imediat în contact cu peretele alveolar). Mărirea volumului respirator prin creșterea amplitudinei și frecvenței respirațiilor nu poate compensa aceste turburări funcționale (decât în repaos).

Pe lângă aceste turburări directe ale funcţiunei respiratorii, emfizemul are şi consecinţe secundare, *circulatorii,* cari se pot manifesta cu timpul într'un mod foarte defavorabil. Odată cu atrofia septurilor alveolare şi cu procesele de obliterare, scade şi numărul capilarelor: plămânul devine anemic, pallid. *Rezistenţa în circulaţia pulmonară creşte* proporţional cu scăderea diametrului de secţiune a patului vascular şi ou distensia alveolară; inima dreaptă se hipertrofiază. Adesea apare cu timpul o dilataţie şi o insuficienţă a inimii drepte. La bătrâni mai contribue la realizarea acestei insuficienţe, pe lângă sarcina creiată în circulaţia pulmonară şi o scleroză coronariană senilă cu slăbirea forţei miocardului. Ajutorul dat circulaţiei de către respiraţie este mai mic în emfizem, deoarece acţiunea favorabilă de aspirare a sângelui venos — din timpul inspiraţiei — scade, iar presiunea defavorabilă din timpul expiraţiei creşte. Presiunea intra-pleurală este mărită. Acţiunea stimulantă pe care o exercită schimbarea fazelor respiratorii asupra teritoriului capilarelor, scade.

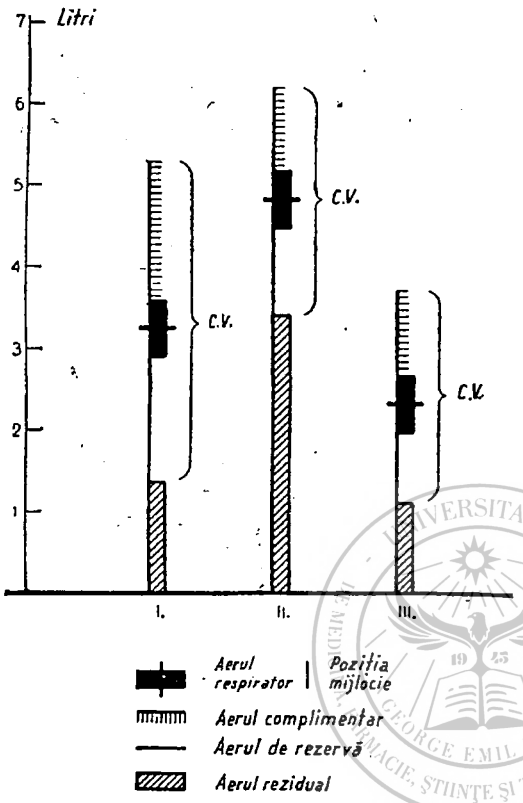


Fig. 2. — I. Normal. II. Emfizem. III. Revărsatele pleurale, pneumotorax. C. V. = Capacitate vitală.

Astfel în emfizem apar o serie de factori, cari explică turburările importante ale schimburilor de gaze din această afecţiune. Aceasta nu se petrece decât într'o măsură redusă în emfizemul simplu al bătrânilor, fără bronşită cronică. *Emfizemul parţial* sau *vicariant,* care apare în urma hiperfuncţiunii unei părţi a pulmonului prin suprimarea activităţii celorlalte părţi, se supune cu totul altor legi şi nu reprezintă o atrofie a pulmonului cu pierderea elasticităţii, ci din contră mai curând o hipertrofie.

Scăderea conţinutului de aer al pulmonului poate avea diferite cauze: atelectazia, infiltraţia, staza sanguină (supra-umplerea cu sânge), edemul sau compresiunea din afară. Urmările sunt absolut diferite după cauza, natura şi întinderea modificării, rapiditatea constituirii lor şi solicitările la care e supusă respiraţia. Totuşi se pot desprinde câteva principii.

In toate cazurile suprafaţa respiratorie este micşorată şi prin aceasta schimburile de gaze reduse. Turburările apar în special atunci când sunt sustrase funcţiunii respiratorii părţi mai mari din pulmon. Totuşi, dacă se cercetează sângele arterial într'o pneumonie lobară în stadiul de hepatizare, nu se găseşte deobiceiu o scădere a saturaţiei sale

în O_2 corespunzătoare mărimii lobului pulmonar neventilat. Aceasta înseamnă că porțiunea infiltrată din pulmon e mai puțin irigată. Preparatele anatomopatologice în care vasele au fost injectate, demonstrează acest fapt. Așa dar, în pneumonii turburările în schimburile de gaze sunt destul de reduse, din cauză că sângele micii circulații trece în cea mai mare parte prin teritoriile sănătoase (ventilate) ale pulmonului. Dacă totuși există turburări respiratorii mari (dipnee, cianoză) și nu e vorba de o pneumonie foarte întinsă, vina o poartă respirația „superficială" produsă de atingerea toxi-infecțioasă a mecanismului *central* respirator: din cauza volumului respirator redus, spațiul inutil („mort") crește, ventilația alveolară suferă și tensiunea CO_2 alveolar se mărește.

Dependența irigației sanguine a pulmonilor de ventilație, nu se vede numai în pneumonie, ci — evident — în infiltrațiune sau atelectazie (v. Pneumotoraxul, pag. 112). Acest mecanism regulator are o mare importanță pentru evitarea turburărilor în schimburile de gaze. Suprimarea unui lob pulmonar sau chiar a unui întreg pulmon (pneumotorax) este suportată fără vreo turburare evidentă a respirației; saturarea în O_2 a sângelui arterial nu suferă o scădere însemnată. In pneumopatiile cu focare *diseminate*, acest mecanism de compensare intervine mult mai puțin. Astfel se explică cianoza adesea considerabilă din bronchopneumonie și broșiolită și din însămânțarea miliară tuberculoasă.

Punerea în evidență prin percuție și auscultație a micilor focare pulmonare difuz împrăștiate este cu atât mai dificilă, cu cât acestea reduc mai puțin conținutul în aer al pulmonului. Deaceea se întâmplă așa de des să se treacă cu vederea o tuberculoză diseminată, în special la bătrâni, ale căror alveole sunt supra-destinse de aer. Deasemenea procesele cari se petrec în țesutul interstițial al pulmonilor: mici abcese, tuberculoză miliară nu pot fi puse în evidență deobicelu decât prin examenul radiologic. Acelas lucru se întâmplă și cu focarele tuberculoase circumscrise subclaviculare (infiltrat precoce, cavernă precoce, Assmann) care constituesc adesea începutul tuberculozei adultului. Deaceea examenul radiologic este indispensabil pentru diagnosticul precoce al tuberculozei pulmonare.

Turburările cele mai grave în schimburile de gaze se întâlnesc în *edemul pulmonar*. Acesta este datorit unei permeabilități anormale a capilarelor pulmonare, (stază) sau a pereților alveolari (inflamație, degenerare) pentru lichidul sanguin. După *Jarisch*, edemul pulmonar poate avea și o origină centrală. Edemul de stază constitue cea mai gravă turburare a schimburilor de gaze și are adesea un sfârșit rapid letal. Edemul inflamator este produs mai ales de acțiunea iritantă a gazelor (toxice) asupra peretelui alveolar. Tabloul clinic este caracterizat prin raluri pulmonare, expectorarea unei spute tipice seroase, cu aspect de „zeamă de prune" („pflaumenbrüheartig") și o gravă turburare a respirației, cu cianoză intensă și senzație de sufocare.

Mecanismul producerii edemului pulmonar a fost cercetat experimental în mod amănunțit, în cadrul *intoxicațiunilor cu gaze de luptă;* e vorba de substanțe iritante ale pulmonilor din grupa însemnată cu „cruce verde" al căror prototip este *fosgenul* ($COCl_2$). Acțiunea toxicului depinde de concentrație și timpul de expunere și se limitează la o iritare locală a mucoasei bronșiolelor și a epiteliilor alveolare. Acestea devin permeabile pentru lichide. Se produce astfel o exudare inflamatorie din capilarele pulmonare (deasemenea lezate) în alveole. Până la apariția acestui efect, și deci a turburărilor subiective, se scurge un timp de latență de 4—6 ore; acest fapt îngreuiază depistarea precoce a

intoxicaţiunei. *Prin edemul pulmonar se sustrage din circulaţie în scurt timp până la 1/3 din lichidul sangvin! Consecinţele circulatorii* sunt foarte importante. Se produce o mare „concentrare" a sângelui, cu mărirea numărului eritrocitelor până la 9 milioane pe mmc. şi o creştere corespunzătoare a viscozităţii sângelui. Ia naştere astfel o gravă *'stare de colaps* din cauza aportului insuficient de sânge venos la inimă şi deci a scăderii importante a „minut-volumului". — *Funcţiunea respiratorie* este turburată în modul cel mai grav prin edemul pulmonar. Atâta timp cât alveolele mai conţin încă aer, schimburile de gaze sufăr din cauza stratului de lichid care acoperă pereţii şi a edemului interstiţial. Calea de difuzare a gazelor este mai lungă, difuziunea este deci îngreuiată. Din cauza acestui obstacol — un caz particular al pneumoneozei (v. pag. 117), — suferă în primul rând oxigenarea sângelui, deoarece în mod obişnuit difuzarea O_2-ului este cam de 30 ori mai lentă decât cea a CO_2-ului. Deficitul în oxigen a sângelui arterial creşte repede, bolnavul devine intens cianotic. Respiraţia este accelerată şi superficială, stimulul dat de creşterea CO_2-ului lipseşte. După cum e de aşteptat, toate aceste turburări conexe ale respiraţiei şi circulaţiei se încadrează într'un cerc vicios, cu sfârşit rapid. Tabloul clinic se caracterizează printr'o stare de cianoză intensă, cu o luptă chinuitoare după aer, o *„înecare pe uscat" în lichidul de edem din plămâni.*

Fosgenul produce alteraţiuni ale căilor respiratorii *profunde.* Majoritatea gazelor şi vaporilor nocivi produc catare ale căilor respiratorii superioare. Simptomele depind de concentraţia şi de durata contactului. Cu cât substanţele iritante sunt mai solubile în apă, cu atât atacă părţi mai sus situate ale căilor respiratorii ; nocivitatea lor este invers proporţională cu solubilitatea în apă, deoarece gazele greu solubile pătrund în profunzime (fosgenul).

Tratamentul intoxicaţiei cu fosgen este în fond tratamentul edemului pulmonar, tratament verificat experimental şi clinic.

Bolnavul trebue să fie pus dela început în stare de linişte completă. In primul rând se va face o sângerare (venesecţie) abundentă, care necesită adesea o denudare a venei, din cauza viscozităţii sângelui. Prin aceasta se realizează o deplasare de lichid din plămân în circulaţia generală şi deci o degajare a circulaţiei pulmonare. Această acţiune este completată prin injectarea unei soluţiuni hipertonice de glucoză, care, — mai ales asociată cu strofantină — lucrează prin susţinerea circulaţiei şi, graţie acţiunii sale osmotice, prin scăderea viscozităţii. Tendinţa la edem a pulmonului este combătută prin injecţiuni cu calciu. Circulaţia şi respiraţia trebuesc stimulate prin medicamente analeptice vaso-motori, cu acţiune centrală şi periferică (Camfor, Coramin, Cardiazol, Veritol, Sympatol) ,după gradul stării de colaps. Pentru a lupta împotriva insuficienţii de oxigenare a sângelui se dă bolnavului să respire oxigen pur. Prin aceasta se măreşte tensiunea O_2-ului în aerul alveolar şi se favorizează astfel difuziunea. Efectul poate fi crescut prin adăogarea unei proporţii de bioxid de carbon, care produce o „adâncire" a respiraţiilor.

Intoxicaţia cu gaze din grupa însemnată cu „cruce galbenă" (N. T. *gaze vezicante :* sulfură dicloro-dietilică=yperita=senfgas) interesează deasemenea şi aparatul respirator : se produc leziuni ulceroase grave şi inflamatorii cronice ale traheei şi bronşiilor, cu participarea secundară a parenchimului pulmonar. Evoluiază sub aspectul clinic al unei caşexii profunde.

Praful aspirat în pulmoni este fagocitat în alveole şi — printr'un proces local de purificare — transportat treptat, prin căile limfatice, în ganglionii limfatici, splină şi în alte organe. Mijloacele de protecţie împotriva pătrunderii prafului în plămâni sunt multiple : filtrarea şi fixarea particulelor de praf în nas, reflexele de apărare : tusea şi strănutul, mişcările cililor vibratili şi invelişul de mucus din căile respiratorii ; o parte din praf e înghiţit. In orice plămân se găsesc particule de cărbune (Antrakosis), care sunt considerate ca inofensive. Sunt considerate ca prafuri nocive acelea, cari în cantităţi mai mari produc stări de iritaţie şi turburări funcţionale ale pulmonilor ;

în primul rând *praful de cuarț (Silikosis).* Prin îngrămădirea particulelor se formează numeroase granuloame constituite din fagocite, cari obstruiază căile limfatice și tind să se acumuleze în concrețiuni (indurațiuni) mai mari.

După aspectul istologic se deosebește „pulmonul de pietrar" (de gresie), „pulmonul de minier" (cu amestec de praf și cărbune) și „pulmonul de asbest". Modificările patologice pulmonare progresează chiar după suprimarea inhalației de praf. Stadiul terminal este o fibroză pulmonară întinsă, care se însoțește de o gravă turburare în schimburile de gaze, reducerea calibrului vaselor pulmonului și astfel mărirea sarcinei (supra-încărcarea) inimii drepte. Un interes special îl prezintă *asocierea frecventă a silicozelor grave cu tuberculoza. Cancerul pulmonar al minierilor din Schneeberg* e provocat de praful minereurilor radio-active de uraniu (pechblenda). Afecțiunile pulmonare datorite prafului (pneumokoniosele) pot evolua sub formă acută, ca pneumonii ; în special după inhalația de fulgi de cereale și mangan. La indivizii alergici inspirarea de praf poate provoca un astm (astmul prin praf de făină, astmul prin „ursol") *).

4. TURBURĂRI IN TERITORIUL CAVITĂȚII TORACICE.

Fanta pleurală (spațiul virtual) nu devine o cavitate reală decât în condițiuni patologice. Noțiunea *„presiunii negative"* (Donders) în spațiul pleural virtual a dat naștere la început la multe confuzii. Ea este constituită prin *forța de retracție a pulmonului.* Intre foițele pleurale, unite printr'un strat capilar de lichid există o puternică aderență, care permite pulmonului să alunece pe peretele toracic, dar nu-l lasă să se detașeze dela acesta, așa cum tinde forța sa de retracție către hil. Presiunea negativă pleurală (presiunea intrapleurală, poate fi măsurată de îndată ce există un spațiu pleural.

Forța totală de retracție a pulmonului se poate împărți în două componente (v. Neergaard): *elasticitatea țesutului* și acțiunea, mai importantă, a *tensiunii superficiale la suprafața de separare dintre epiteliul alveolar și aerul alveolar.* Ea este dependentă de razele de curbură ale alveolelor și e maximă în inspirație, când alveoleie au o formă hemisferică; prin aceasta ea devine un factor important pentru expirație. Presiunea intra-pleurală este, — corespunzător forței de retracție a pulmonilor, — peste tot aceiași, dar extensibilitatea pulmonului și creșterea în volum diferă dela o zonă la alta. In stările patologice condițiunile se schimbă: prin atelectazie sau exudate în alveole, forța de retracție dată de tensiunea superficială dispare, extensibilitatea se modifică complet. Pulmonul se poate desfășura și relaxa mai ușor. Punerea în evidență a acestor importante forțe fizico-chimice ale tensiunei superficiale a ușurat mult înțelegerea fiziologiei și patologiei mecanicei respiratorii.

Revărsatul pleural (apariția de lichid în cavitatea pleurală), indiferent dacă e produs prin inflamație sau stază, se găsește situat pe partea latero-inferioară a toracelui, dând matitatea caracteristică cu vârful spre axilă (linia lui Damoiseau-Ellis). Lichidul se acumulează în locul unde distensia (extensia) pulmonului e maximă, dat fiind că și diametrul său e maxim **).

Exudatele închistate se găsesc situate adesea în alte locuri; în interiorul lor e presiune pozitivă. Revărsatele foarte mari pot ocupa aproape toată cavitatea pleurală și pot deplasa mediastinul către partea să-

*) N. Trad. „Ursol"-ul este un colorant de anilină : parafenilendiamina, întrebuințat pentru vopsitul blănurilor.

**) N. T.. și unde deci se poate obține mai mult spațiu prin relaxarea pulmonului.

nătoasă. *Când în cavitatea pleurală se găsesc şi gaze (aer), nivelul de lichid devine orizontal şi mobil cu mişcările corpului. (Sero-pneumotorax)*

In timp ce epanşamentele mici nu produc decât modificări fizice discrete, cele mai mari comprimă prin presiunea lor hidrostatică porţiunile învecinate ale pulmonului. Reducerea spaţiului toracic este în parte compensată prin dilatarea *reflexă a toracelui (la tineri). Partea* bolnavă ia mai puţin parte la respiraţie decât cea sănătoasă (întârzie, rămâne în urmă). Suprafaţa de schimburi respiratorii a pulmonului e micşorată, totuşi schimburile de gaze nu sufăr o turburare importantă decât în epanşamentele foarte mari. Dacă este deplasat şi mediastinul, se împiedică într'o oarecare măsură şi ventilaţia părţii sănătoase şi se produc pe dealtă parte turburări circulatorii prin compresiunea inimii şi a vaselor, din care cauză poate lua naştere o dispnee accentuată.

In revărsatele mari, repartiţia aerului pulmonar suferă modificări, care sunt inverse celor din emfizem (fig. 2). Aerul rezidual, aerul de rezervă şi aerul complementar sunt diminuate, „poziţia mijlocie" scoborâtă şi capacitatea vitală micşorată. Proporţia aerului respirator e mai bună, din care cauză în poziţia de repaos nu apar deobiceiu turburări în schimburile de gaze.

Modul în care se produce *rezorbţia în cavitatea pleurală* a fost studiat cu ajutorul substanţelor colorante. Drenarea spaţiului pleural se face în cea mai mare parte prin vasele limfatice mediastinale. Ferocianurul de potasiu injectat intrapleural poate fi pus în evidenţă după 5—9 minute în urină.

Invelişul pleural prezintă o sensibilitate dureroasă. Pleurita uscată se manifestă prin dureri sub formă de „junghiuri", în legătură cu respiraţia. Deaceea, hemitoracele bolnav este pus în mod reflex în poziţie de repaos. In pleurita diafragmatică durerea iradiază în umăr (C4). In timpul punctiei unui revărsat sau în timpul instituirii unui pneumotorax se poate produce un aşa zis *şoc pleural*, care este de fapt o stare de colaps reflexă. Turburările cari apar uneori în afecţiunile cardiace şi pulmonare, în urma evacuării rapide a unei cantităţi mari de lichid pleural, se explică prin modificările produse în condiţiunile de presiune şi consecinţele acestora asupra circulaţiei: de aici regula, de a nu se scoate dintr'o dată mai mult de 1—1½ litru de lichid.

Pachipleurita (simfiza pleurală) se repercută asupra funcţiunii respiratorii în mai multe feluri: prin reducerea spaţiului toracic şi prin strâmtarea cuştii toracice însăşi, prin reducerea mobilităţii diafragmului sau prin distensia părţilor superioare ale pulmonului din cauza aderenţelor. Formarea de aderenţe mediastinale (simfiza mediastinală) poate interesa inima şi vasele mari. — In urma tracţiunilor exercitate de aderenţele pleurale se pot desvolta uneori bronşectazii.

Pleurita exudativă (pleurezia) — afară de cazul când este propagată dela pulmon — apare în marea majoritate a cazurilor în cursul infecţiunii tuberculoase şi într'o proporţie mai mică ca o manifestare a unei infecţiuni reumatice (poliserozita din reumatismul articular acut). In ambele cazuri e vorba de o reacţiune particulară a organismului, în sensul unei hipersensibilităţi.

Revărsatele hemoragice (hemo-toraxurile) apar în infarctele pulmonare corticale, în cancer şi în tuberculoza miliară (nodulară) a pleurei si în fine, natural, în plăgile interesând cavitatea pleurală.

Pneumotoraxul.

Pneumotoraxul reprezintă intervenţia cea mai importantă în lupta împotriva tuberculozei pulmonare şi are o mare valoare *practică*. Introducerea sa ca mijloc terapeutic înseamnă în fiecare caz o experienţă, din care se pot

obține date patologice importante asupra condițiilor sale generale și modului său de acțiune.

Se înțelege prin „pneumotorax" (pnt.) prezența de gaze în spațiul (fanta) pleural. Când întreaga fantă pleurală este destinsă de gaz, adică atunci când întreaga pleură viscerală este despărțită de pleura parietală printr'un spațiu de gaz, se vorbește de un pnt. *complet;* dacă acest proces este numai parțial, — fie că volumul de gaz este prea mic, fie că existența unor aderențe pleurale sau prezența unui exudat împiedacă destinderea fantei pleurale, — avem deaface cu un pneumotorax *incomplet* sau *parțial.* După modul de constituire se poate deosebi un pnt. *spontan* și un pnt. *artificial;* după întinderea sa, un pnt. *unilateral* și un pnt. *bilateral.*

a) *Pneumotoraxul spontan* poate avea cauze diferite. El poate apare uneori oa o complicație redutabilă a unei tuberculoze cavitare, în urma ruperii unei caverne situată aproape de pleură. Există totuși și cazuri de pnt. spontan benign, la indivizi aparent complet sănătoși, a căror explicație e greu de găsit. Uneori cauza declanșantă poate fi o creștere bruscă de presiune în căile respiratorii, de ex. în cursul unui exercițiu sportiv; s'au observat și cazuri familiare. S'a presupus că acestea apar pe fondul unei maladii chistice a pulmonului, sau unor bule de emfizem ale vârfului, sau unei hipoplazii (distrofii) a pleurei, etc. Aceste forme de pneumotorax, observate mai des de când avem la dispoziție examenul radiologic, sunt lipsite de pericol și se rezorb de obicei repede. A treia formă de pnt. spontan aparține chirurgiei de accidente și de război, ca o manifestare în cursul plăgilor peretului toraoic și ale pulmonului.

Pneumotoraxul spontan se poate prezenta sub trei forme, care se deosebesc fundamental în efectele lor și prin aceasta în pericolul la care expun organismul: pneumotoraxul *închis*, cel *deschis* și pneumotoraxul *„cu supapă" (cu clapă).* Cunoașterea acțiunilor diferite pe care acestea le exercită asupra respirației este absolut indispensabilă înțelegerii problemei pneumotoraxului.

Pneumotoraxul *deschis* apare în plăgile peretului toracic și, mai rar, în perforațiile pulmonului. Aerul exterior pătrunde prin locul perforației. Apoi, cu fiecare inspirație intră un surplus, care este expulzat în timpul expirației. Din această cauză, mărimea volumului de aer din cavitatea pleurală variază cu fiecare fază respiratorie („aer pendular") (Pendelluft) și — cu atât mai mult, cu cât deschiderea e mai largă și respirația mai adâncă. Această variație este foarte nefavorabilă pentru funcțiunea respiratorie. Desfășurarea pulmonului în timpul inspirației este împiedecată de creșterea pneumotoraxului, și anume nu numai de partea bolnavă, dar și de cealaltă parte. Respirația devine mai amplă și mai rapidă; totuși volumul respirator scade mult. *Foarte important pentru suportarea oricărui fel de pneumotorax este starea mediastinului.* Lucrul acesta apare foarte net în cazul pnt. deschis.

Cobaiul și pisica suportă foarte bine un pneumotorax unilateral deschis. Aceste animale posedă un mediastin bine fixat (rigid), puțin deformabil. Câinele moare, deoarece mediastinul său este flasc și în timpul inspirației bombează puternic către partea sănătoasă. Omul se găsește între aceste două tipuri în ceeace privește mediastinul: în pneumotoraxul deschis, cu comunicație mare, mediastinul prezintă mici deplasări pendulare cu fiecare fază respiratorie („Mediastinalflattern"), ceia ce constitue o stare extrem de periculoasă.

Această pendulare neîncetată a mediastinului jenează nu numai respirația, dar constitue un mare pericol și pentru circulație. Deaceea pneumotoraxul deschis este mult mai prost suportat decât o deplasare mare a mediastinului, fără mișcări pendulare, ca în pneumotoraxul închis cu suprapresiune. Obstruarea deschiderii peretelui toracic înlătură imediat pericolul mortal acut, creat de „tremulația" mediastinală.

Pneumotoraxul cu supapă se desvoltă în urma unei perforațiuni a pulmonului. Cu fiecare inspirație pătrunde o cantitate de aer în spațiul pleural; în timpul expirației, orificiul perforației se închide, ca ventilul unei pompe de aer, din care cauză presiunea și volumul pneumotoraxului cresc continuu până la egalizarea presiunilor. Pneumotoraxul cu supapă poate crea un pericol acut prin deplasarea mediastinului. Adesea mediastinul nu poate fi deplasat din cauza aderențelor, secundare unor procese bacilare.

In cazurile favorabile, pneumotoraxul deschis și pneumotoraxul cu supapă se transformă în scurt timp într'un *pneumotorax închis*, al cărui volum nu se modifică cu respirația. Această formă este cea mai favorabilă. Modul cum este suportată depinde de o serie de factori și în primul rând de deplasarea mediastinului. Pneumotoraxul spontan este deobiceiu un *pneumotorax de suprapresiune* sau *compresiv* și produce deplasări importante.

b) *Pneumotoraxul artificial* este aplicat în scop terapeutic. Pe cât este posibil, el trebue să jeneze cât mai puțin funcțiunile respiratorii și circulatorii. *In special trebue evitată deplasarea mediastinului către partea sănătoasă.* La indivizii tineri, cu tuberculoză unilaterală incipientă, — de ex. un infiltrat precoce, — această deplasare se produce foarte ușor, deoarece mediastinul este încă suplu și puțin rezistent. *Trebue să ne mărginim la un „pneumotorax de relaxare", adică se va introduce numai atâta aer cât să se înconjure plămânul ca un înveliș subțire.* Prin aceasta se suprimă importanta forță de adesiune dintre pulmon și peretele toracic, — forță datorită faptului că foițele pleurale sunt legate între ele printr'un strat capilar de lichid, inextensibil — *și pulmonul se colabează pe baza elasticității sale. Un pneumotorax de suprapresiune (cu presiune pozitivă) nu este permis* nici în cazul când există aderențe.

Experiența clinică arată că *acțiunea* pneumotoraxului asupra focarelor tuberculoase este excelentă, atunci când indicația și execuția sunt corecte. Pneumotoraxul reprezintă până acum, incontestabil, mijlocul de acțiune cel mai important împotriva tuberculozei și poate produce adesea vindecări reale. Cum se pot explica aceste efecte favorabile ale pneumotoraxului?

Principala acțiune a pneumotoraxului este *punerea în repaos a pulmonului colabat.* Aceasta se obține realmente când colapsul este bun, deși mai există încă mici mișcări respiratorii, deoarece un colaps complet nu este realizat decât rar. Este important faptul că *regiunile lezate ale pulmonului colabează mai ușor (colaps selectiv),* cu condiția să nu fie prinse prin aderențe la peretele toracic. Pe lângă punerea în repaos a pulmonului, pneumotoraxul mai aduce și alte avantagii: modificarea irigației sanguine și prin aceasta diminuarea rezorbției de toxine.

Alimentarea cu sânge a pulmonului colabat se modifică complet în pneumotoraxul unilateral. Dacă prin pulmonul colabat ar trece aceiași cantitate de sânge ca mai înainte, reducerea ventilației pulmonare ar da naștere

la turburări mari în oxigenarea sângelui. Analiza repetată a sângelui arterial nu arată însă o scădere a saturării în O_2, sau cel mult numai o scădere trecătoare. *Sângele micii circulații este așa dar derivat în cea mai mare parte spre pulmonul bine ventilat.* Acest aranjament făcut în interesul schimburilor de gaze, nu înseamnă câtuși de puțin o alimentare insuficientă cu sânge a pulmonului colabat. Trebue să se admită că sistemul vaselor bronșiale (din circulația mare) e suficient pentru a asigura nutriția pulmonului. Diviziunea funcțională a circulației pulmonare, într'un sistem respirator și un sistem nutritiv, apare aci, în modul cel mai clar. Faptul că acum predomină irigarea cu sânge arterial din marea circulație reprezintă deasemenea un factor important de vindecare. Intrebarea, dacă există o hiperemie a pulmonului colabat, nu are prea mare importanță. Conținutul în sânge al pulmonului colabat este fără îndoială scăzut în mod absolut, deși s'ar putea să existe o hiperemie relativă. Se admite o anumită încetinire a curentului sangvin în pulmonul colabat, deoarece ajutorul dat circulației de către inspirație este mult scăzut. Această încetinire a curentului sangvin se poate pune în evidență prin injectarea unei suspensii fine de tuș: aceasta se depozitează în pulmonul colabat. O soluție de iod injectată intrapulmonar este eliminată prin urină cu întârziere, comparativ cu pulmonul sănătos. *Resorbția se face așa dar mai lent.* Experiența clinică, — care arată că după instituirea unui pneumotorax febra scade și simptomele generale toxice (sudorile nocturne, tahicardia) dispar, — pledează deasemenea pentru o diminuare a rezorbției toxinelor. Înțelegem acum că tendința la extindere a procesului patologic va fi mai mică.

Ca o compensare pentru scoaterea din funcțiune a pulmonului colabat, apare, — pe lângă schimbările produse în mica circulație, — și o modificare a *toracelui* și a *mecanicei respiratorii*, care joacă un rol foarte important la indivizii tineri. Se poate constata în mod experimental la animale, și printr'o observație mai atentă și la om, că poziția de repaos a toracelui se modifică în sensul unei *poziții inspiratorii accentuate* și că musculatura respiratorie, în special diafragmul, prezintă o creștere a tonusului în timpul inspirației. Această reacțiune este bilaterală. Mărirea volumului toracelui rezultă și din faptul că aerul rezidual nu scade corespunzător cantității de aer introdus în pleură. Modificările compensatorii ale cuștii toratice și musculatorii respiratorii împiedică o reducere a spațiului respirator (prin dilatarea hemitoracelui sănătos); dilatarea concomitentă a hemitoracelui cu pneumotorax evită o deplasare a mediastinului.

Pneumotoraxul *bilateral* nu a fost încercat decât mai târziu. Aplicarea pneumotoraxului compresiv (de supra-presiune) originar, al lui *Forlanini*, trebuia, natural, să rămână limitată numai la cazurile de tuberculoză unilaterală. Pneumotoraxul bilateral are drept scop să producă numai o relaxare a plămânului și trebue să mențină un teritoriu respirator suficient (capacitatea vitală nu trebue să scadă sub doi litri). Pneumotoraxul bilateral este surprinzător de bine suportat; aceasta se datorește în parte faptului că mediastinul nu este deplasat. Totuși el nu poate fi aplicat decât la indivizii tineri (până la 40 ani); de unde se vede importanța modificărilor compensatorii ale cuștii toracice. Saturarea în O_2 a sângelui arterial scade numai într'o mică măsură.

Rezorbția gazelor din cavitatea pleurală se face printr'un fenomen pur fizic, după legile difuziunii. Gazele introduse intră în echilibru de tensiune cu gazele din sânge și din țesuturi; timpul până la stabilirea echilibrului este determinat de constanta de difuziune a gazului. Rezorbția azotului se face foarte încet, cea a CO_2-ului extrem de repede. După cum e diferența de tensiune, gazele vor difuza în spațiul pleural sau vor fi rezorbite din acesta. Amândouă procesele au loc în același timp.

Indiferent de natura gazului introdus, se găseşte după câteva minute în spaţiul de pneumotorax cam 5—6% CO_2, corespunzând tensiunii gazului în ţesut. După câteva ore se găseşte şi oxigen până la un echilibru de tensiune de 4‰. De aici rezultă, ca o concluzie practică, că, pentru realizarea unui pneumotorax durabil, trebue să se întrebuinţeze azot pur. Aerul este aproape tot aşa de bun şi — practic — este întrebuinţat mai mult. In cursul instituirii pneumotoraxului ameninţă întotdeauna pericolul unei embolii gazoase. Pentru a risca mai puţin, se întrebuinţează la începutul insuflării CO_2, pur, a cărui solubilitate în sânge este aşa de mare că mici cantităţi nu pot da naştere la o embolie gazoasă.

Pe lângă pericolul *emboliei gazoase* în urma lezării pulmonului sau a înţepării unui vas dintr'o aderenţă, mai există acela al *producerii unui pneumotorax spontan prin perforarea pulmonului*, în special în pneumotoraxul bilateral; suprapresiunea care ia naştere astfel şi deplasarea consecutivă a mediastinului pot pune în pericol viaţa. Decompresiunea obţinută prin aspirarea aerului produce o ameliorare imediată, cianoza intensă dispare, forţa respiratorie creşte şi pulsul devine din nou mai puternic şi mai plin. Producere unei perforaţii pulmonare este de temut în special la bolnavii cu caverne situate în vecinătatea pleurii; în pneumotoraxul bilateral intervin alte cauze, de ex. o insuflare inegală în cele două părţi. — O complicaţie foarte nedorită a pneumotoraxului este apariţia unui *revărsat pleural*, care, cu toate că ajută acţiunea de compresiune, poate duce la aderenţe, la purulenţă şi la manifestări subiective de presiune. Prin evitarea creerii unui pneumotorax cu suprapresiune, sero- şi pio-pneumotoraxul au devenit astăzi mai rare. Circulaţia este puţin influenţată de pneumotoraxul terapeutic.

Importanţa pneumotoraxului pentru tratamentul tuberculozei pulmonare a devenit din ce în ce mai mare, mai ales de când este instituit în acord cu principiile fiziologice. Indicaţia sa a fost lărgită prin posibilitatea creerii unui pneumotorax bilateral. Rezultatele sale au fost îmbunătăţite prin *operaţia lui Jacobaeus* (secţionarea bridelor, apicoliza). Metodele chirurgicale: plombajul, pneumoliza pneumotoraxului extra-pleural şi costotomia (rezecţia de coastă) precum şi frenicectomia permit să se facă o colapso-terapie, chiar atunci când pneumotoraxul nu poate fi instituit. Domeniul colapso-terapiei îl constituesc tuberculozele recente evolutive şi cavernele, care împiedică vindecarea şi reprezintă un pericol permanent de recidivă.

5. TURBURĂRI IN CIRCULAŢIA PULMONARĂ

Turburările irigaţiei pulmonare sunt studiate aici numai în măsura în care dau naştere la modificări ale respiraţiei (vezi cap. Circulaţia). Mica circulaţie nu este aşa cum se admitea mai înainte, un simplu teritoriu vascular pasiv, depinzând numai de activitatea funcţională a inimii drepte şi stângi, ci posedă o anumită *capacitate de reglare activă. Există vasomotori ai vaselor pulmonare.* Teritoriul capilar al pulmonului constitue un *mare rezervor sanguin:* poate înmagazina sânge şi la nevoie îl poate pune în libertate *(Hochrein). Insăşi repartiţia (distribuţia) sângelui în pulmon este subordonată conducerii nervoase şi strâns legată de grădul ventilaţiei.* In pneumonie şi atelectazie se poate vedea că diminuarea volumului de aer al pulmonului are drept urmare o restrângere (reducere) a suprafeţii capilare. Prin aceasta se împiedică diminuarea oxigenării (saturării cu oxigen) sângelui arterial. *Strânsa dependenţă dintre irigaţia alveolară şi ventilaţie este expresia unităţii funcţionale respiraţie — circulaţie.* Factorul principal îl constitue influenţa mecanică a distensiei alveolelor asupra formei şi calibrului capilarelor; un factor important este deasemenea *mecanismul reflex de reglare.* Circulaţia mică (respiratorie) poate suferi modificări importante fără primejdia apariţiei unor turburări de nutriţie a pulmonului, graţie anastomoselor cu sistemul vaselor bronşice (nutritive) care fac parte din circulaţia mare.

Pentru ca reglarea distribuției sângelui în pulmon să poată avea loc, trebue ca, atunci când suprafața de secțiune a circulației pulmonare este interesată de diverse turburări, aceste turburări să nu o afecteze în *totalitatea ei*. Cunoaștem două tipuri de turburări care interesează totalitatea suprafeții circulației pulmonare: emfizemul și staza pulmonară. In emfizem, turburarea este de origină pulmonară: prin distrucția capilarelor, patul sangvin este mult redus (micșorat). In staza pulmonară cronică, — care apare în forma sa cea mai pură la bolnavii cu leziuni mitrale (stenoză), — e vorba de o turburare de origină cardiacă, manifestată prin încetinirea circulației pulmonare, cu creșterea presiunii.

Staza pulmonară este cea mai importantă dintre turburările circulatorii pulmonare „pasive" de origină cardiacă, deoarece ea interesează suprafața de secțiune a patului vascular în *totalitatea* ei. Trebue să se admită că mecanismele de reglare a circulației pulmonare sunt cu atât mai ineficiente, cu cât staza pulmonară e mai pronunțată. Intensitatea acesteia poate fi măsurată prin gradul de scădere a capacității vitale. Supra-umplerea capilarelor pulmonare produce o micșorare a suprafeții de schimburi gazoase. Turgescența pulmonului și scăderea consecutivă a mobilității sale dă naștere la așa zisa *„rigiditate pulmonară"* (Lungenstarre, v. Basch), care are drept urmare o scădere accentuată a efctului util al respirației. La aceasta se adaogă și o repartiție inegală și un amestec neuniform al aerului în pulmon. Dispneea de repaos este semnul unei staze pronunțate; simptomul precoce, prezent chiar în timpul unei respirații normale de repaos, este *cianoza*, expresia unei oxigenări insuficiente a sângelui arterial. La producerea acestei turburări de oxigenare, care apare de timpuriu în stazele pulmonare cronice, ia parte așa numita *stare de pneumonoză (Brauer)*. Prin aceasta se înțelege o *stare de mai mică permeabilitate pentru gaze a pulmonului*, o turburare de difuziune, care interesează în primul rând oxigenul, mai greu difuzibil. In asemenea cazuri și în special în stenozele mitrale nedecompensate, sângele arterial arată un deficit de oxigenare, deși tensiunea oxigenului alveolar nu este scăzută (Schoen). Expresia anatomică a pneumonozei în pulmonul de stază este *hiperplazia țesutului conjunctiv interalveolar, distensia edematoasă a spațiului pericapilar și îndepărtarea capilarelor de lumenul alveolar; așadar drumul de difuziune al gazelor devine mai lung*. Edemul pulmonar reprezintă gradul cel mai accentuat al acestor modificări. Măsura în care pneumonoza intervine în alte turburări respiratorii, nu poate fi apreciată din cauza dificultăților tehnice. In anoxemiile mai pronunțate există întotdeauna și alte cauze care provoacă lipsa de oxigen. Acțiunile farmacologice, de ex. șocul histaminic și — poate — deasemenea anumite influențe nervoase pot modifica permeabilitatea pentru oxigen.

Tratamentul pneumonozei prin inspirarea unui amestec de gaz bogat în oxigen poate ameliora gradul de oxigenare a sângelui arterial: căci dacă într'adevăr există o dificultate în difuziunea oxigenului, ridicarea tensiunii acestuia în aerul alveolar va face să crească diferența tensională a oxigenului între alveolă și sânge.

Consecințele circulatorii ale stazei pulmonare sunt: mărirea sarcinii inimii drepte și scăderea posibilității de umplere a inimii stângi (a aportului sangvin la inima stângă), fapt care determină o limitare a

travaliului cardiac. Stadiul incipient ale stazei pulmonare poate trece neobservat. Primul semn este cianoza; mai târziu staza devine vizibilă la Roentgen şi în cele din urmă apare bronşita de stază. Tendinţa la hemoragii se poate manifesta numai prin apariţia în spută a celulelor cardiace conţinând hemosiderină; totuşi hemoptiziile de origină cardiacă nu sunt rare. Deasemenea, pe fondul unei staze, se pot constitui uneori *infarcte pulmonare hemoragice*, în urma leziunilor capilare şi a presiunii venoase crescute. Aceşti doi factori iau parte şi la producerea edemului de stază, care poate apărea ca o complicaţie mortală — în urma cedării brusce a inimii stângi — în infarctul miocardic sau în astmul cardiac. Mijlocul terapeutic cel mai eficace pentru degajarea rapidă a unei staze pulmonare grave este o sângerare abundentă.

Raporturile de strânsă interdependenţă dintre respiraţie şi circulaţie fac ca turburările acestor două sisteme să fie totdeauna *comune*. Atunci când turburările respiratorii sunt primitive, acestea exercită *influenţe mecanice*, pe deoparte asupra curentului venos de întoarcere la inimă şi pe dealtă parte, asupra irigaţiei pulmonare. Turburările mişcărilor respiratorii, modificările presiunii intrapleurale, precum şi procesele patologice pulmonare vor avea o influenţă mai mare asupra circulaţiei atunci când sunt interesaţi în mod egal amândoi pulmonii, de ex. în emfizem, în astm, în silicoză. *Proba creşterii presiunii intratoracice a lui Valsalva*, considerată de către Bürger ca o probă funcţională pentru circulaţie, poate determina modificări impresionante în ceeace priveşte dimensiunile inimei, presiunea arterială şi venoasă. In cifoscolioză, turburările respiratorii şi circulatorii sunt datorite aceluiaş factor: restrângerea spaţiului toracic. *Corelaţia chimică dintre respiraţie şi circulaţie*, realizată prin interdependenţa dintre ventilaţia alveolară şi irigaţia alveolară, constitue condiţia necesară unor schimburi de gaze normale. Dispneea cardiacă este consecinţa respiratorie a unei turburări primitiv circulatorii; pe când anoxemia, hipercapnia (acidoză) şi hipocapnia consecutivă unei hiperventilaţii reprezintă factori de origină pulmonară, care influenţează în mod secundar circulaţia. Aceste corelaţiuni multiple şi complexe nu pot fi menţionate aici decât în treacât. Turburarea circulatorie nu se limitează numai la inimă ; ea poate să se manifeste deasemenea sub forma unui colaps vascular, de ex. în acapnie. *Corelaţia nervoasă dintre circulaţie şi respiraţie* este asigurată printr'un dublu mecanism de reglare, periferic şi central. Ea constitue factorul principal care realizează precisa şi delicata armonizare a colaborării dintre respiraţie şi circulaţie.

6. TURBURĂRILE MECANISMULUI DE COORDONARE NERVOASĂ A RESPIRAŢIEI

a) Reflexe de apărare.

O serie întreagă de reflexe, cu punct de plecare în căile respiratorii, servesc pentru apărarea aparatului respirator împotriva pătrunderii substanţelor nocive. Ele produc fie o oprire a respiraţiei, fie o expiraţie maximă.

Strănutul e provocat de o excitare mecanică sau chimică a mucoasei nasale şi constă dintr'o inspiraţie adâncă şi o expiraţie explosivă, care

„sparge" închiderea glotei, a nasului și a gurii. *Reflexul de tuse* pleacă din diferite locuri ale căilor respiratorii superioare ,în special dela mucoasa laringelui și din regiunea bifurcației traheei și chiar dela nivelul ramificațiilor bronșiale; el *nu pleacă însă niciodată din parenchimul pulmonar*. In afară de aceasta, tusea poate fi declanșată pe cale reflexă și din locuri mai îndepărtate, de ex. ficat, splină, uterus. Secrețiile din partea superioară a căilor respiratorii pot fi îndepărtate printr'un fel de tuse voită („dregerea glasului") (Räuspern). Reflexul de tuse poate fi în oarecare măsură stăpânite voluntar. Brusca presiune expiratorie din tuse produce o enormă accelerare a curentului de aer, a cărui viteză poate atinge în bronșiile mari 13—32 m./sec., în glotă chiar 50—120 m./sec. (Vântul de tăria 9= furtună = 18 m/sec.; uraganul (12) = 50 m/sec.). Reflexul de tuse joacă un rol important în patologie. Tusea reprezintă un foarte prețios semn anamnestic în afecțiunile tractului respirator. Ea este *utilă*, în măsura în care constitue un mijloc de evacuare a secreților jenante; împiedică astfel o infecțiune descendentă și contribue la menținerea permeabilității căilor respiratorii. Când aceste acțiuni binefăcătoare ale tusei trec pe un plan secundar, ea poate deveni *o sarcină* și chiar *o primejdie* pentru bolnav. O tuse iritativă, continuă, așa cum este cea din tracheobronșita uscată, constitue un chin atât pentru bolnav cât și pentru anturajul său, mai ales în cursul nopții. Efortul muscular exagerat și brusca creștere expiratorie a presiunii intrapulmonare reprezintă un mare pericol în insuficiența cardiacă, în stările în care amenință o hemoragie sau o embolie, în emfizemul pulmonar și în toate stările de slăbiciune. Medicul va aprecia în fiecare caz utilitatea sau pericolul pe care îl constitue tusea, care — după cum am arătat — are o acțiune asemănătoare probei lui Valsalva. Dacă condițiile boalei nu permit o creștere a presiunii intrapulmonare, va trebui fie să se combată cauzele reflexogene (iritabilitate locală, inflamație), fie să se scadă excitabilitatea centrului tusei. Pentru aceasta, medicația cea mai potrivită este codeina, un alcaloid al opiului, deoarece ea are o acțiune aproape electivă asupra centrului și nu produce obicinuință.

Inhibiția respirației, ca mijloc de apărare împotriva substanțelor gazoase (vapori) iritante, este produsă prin *reflexul de apnee* (Kratschmer), a cărui zonă reflexogenă este teritoriul mucoasei nasale inervat de trigemen. Inspirația este complet înhibată: diafragmul se relaxează la maximum, toracele trece în poziție expiratorie extremă (apnee de relaxare, de rezoluție), gura este închisă, glota și nările și chiar bronșiile se strâmtează, bătăile inimii se răresc. In practică, acest reflex de apnee se întâlnește la începutul narcozelor prin inhalație. La unele animale se poate provoca prin vapori iritanți în concentrație mare, un reflex de apnee cu punct de plecare în căile respiratorii *profunde;* aici este vorba însă de un alt mecanism reflex.

Se cunosc modificări respiratorii datorite unor reflexe cu punct de plecare în alte regiuni ale corpului *(reflexe „străine", Fremdreflexe)*. Citâm aici *hiperventilația provocată de durere*, în urma căreia se poate produce o mare pierdere de bioxid de carbon (akapnie); apoi adâncirea respirației provocată de aplicații reci și bruște pe suprafața corpului, care sunt utilizate chiar în terapeutică, ca mijloc de stimulare respirației. — *Reflexele proprii (Eigenrefleze)* ale musculaturii respiratorii (Fleisch) servesc la coordonarea și adaptarea mecanismului respirator la variațiuni brusce de rezistență în respirație; ele se împart în inspiratorii și expiratorii, în hipertonice și hipotonice. Modificarea respirației din cursul stenozei este un astfel de fenomen reflex. Aceste reflexe se comportă ca și reflexele proprii ale musculaturii corpului, însă sunt păstrate și în narcoza profundă.

b) Reglarea periferică a respirației

S'a arătat în ultimul timp că la reglarea respirației ia parte și un *mecanism reflex periferic.* Importanța sa în patologie nu este încă bine stabilită. Pe de altă parte, cercetările lui *Hering* și *Breuer* asupra mecanismului de „auto-reglare" a respirației prin nervul vag, datează încă dela anul 1868. Reglarea (punerea la punct) *reflexă* a respirației joacă un rol esențial în toate modificările rapide ale respirației; ea a fost subevaluată până în ultimul timp, sub impresia cercetărilor asupra reglării centrale a respirației.

Mecanismul reflex proprioceptiv (Fleisch) reglează desfășurarea mecanică a fiecărei faze respiratorii, după condițiunile exterioare. Independent de gradul de inervație a musculaturii respiratorii, în cursul fazelor respiratorii se produc — prin reflexele proprii — inhibări și stimulări ale fazelor inspiratorii sau expiratorii. *Schița (începutul) de mișcare (Hess) care pornește din centrul respirator este transformată prin intermediul mecanismului de reglare periferică, prin incontinuă adaptare și corectare, în mișcarea respiratorie corespunzătoare condițiunilor momentului.* Zonele reflexogene sunt situate în mușchii respiratori (reflexe proprioceptive), în torace, în căile respiratorii și în pulmon.

Căile centripete ale reflexului trec prin vag și prin căile sensibilității proprioceptive a musculaturii respiratorii. După întreruperea tuturor impulselor centripete, prin secționarea nervilor, respirația devine lentă și adâncă. *Ritmul respirației este imprimat de centru, influențele reflexe pornite de la periferie pot însă să-l modifice.* Reglarea reflexă a respirației, prin *reflexul „intercalat" (Schaltreflexe) al lui Hering-Breuer,* determină contracția mușchilor expiratori atunci când pulmonul este mult destins, din contră într'un colaps forțat produce o mișcare inspiratorie. *După secțiunea vagului, reflexul se păstrează încă în parte, așa dar nu merge numai pe calea vagului. Adrian* a arătat, prin înregistrarea curenților de acțiune din diferite fascicole ale vagului, că curentul impulsului centripet își modifică frecvența după starea de distensie a pulmonului: prin creșterea distensiei crește și frecvența, tonusul vagului se mărește: prin aceasta expirația este facilitată. Receptorii acestui reflex sunt terminațiile vagale din pulmon, stimulul declanșant este, ca și la receptorii musculari, *distensia.* Reflexul invers, din colapsul puternic, are receptori speciali, care în respirația normală nu sunt stimulați. — După cercetările lui *Hess* (vezi pag. 100) aceste reflexe intercalate nu au decât o importanță secundară față de *mecanismul de reglare tonică a respirației:* starea de distensie a pulmonului reglează *tonusul* musculaturii respiratorii și prin aceasta amplitudinea și frecvența respirației. Influența vagului asupra acestor reflexe tonice a fost stabilită în mod sigur.

In mecanismul de reglare, vagul joacă, ca nerv centripet, un rol preponderant, dar nu exclusiv. După vagotomia bilaterală, respirația devine mai rară și mai adâncă. Raportul dintre inspirație și expirație se modifică în favoarea expirației. Așa numita „pneumonie vagală", în urma secțiunii bilaterale a vagului, trebue interpretată ca expresia unor turburări în reglarea periferică a irigației pulmonare și poate a permeabilității celulare: se constată în aceste cazuri o hiperemie, hemoragii în focare și edem intraalveolar. Secționarea unilaterală este suportată fără turburări.

Pe lângă căile centripete cu punct de plecare *în pulmon,* reprezentate prin vag, fibre simpatice și căile sensibilității musculaturii respiratorii, mai există (după cercetările lui *Heiman*) *încă două zone reflexogene foarte importante pentru respirație: regiunea cardio-aortică* și *sinusul carotidian.* In afară de funcțiunea reglării presiunii sangvine a sinusului propriu-zis, *glomusul carotidian* — situat la locul de origină a arterei occipitale din carotida externă — *constitue un centru respirator periferic* și totodată *un agent de legătură între funcțiunile respiratorie și circulatorie.* La locul de plecare al căii reflexe care duce la centrul respirator se găsesc *chemoreceptori,* cari sunt excitați printr'un exces de bioxid de carbon și prin creșterea concentrației în H-ioni a curentului

sangvin (experimental: perfuzarea sinusului izolat) și care sunt, dimpotrivă, temperați prin lipsa de bioxid de carbon și prin scăderea concentrației în H-ioni. După deenervarea sinusului, efectul dispare. Pe lângă această acțiune directă, *sinusul mai transmite și influențele variațiilor presiunei arteriale asupra respirației:* excitare prin scăderea presiunii sangvine, inhibare până la apnee prin creșterea presiunii.

Cunoașterea acestor aparate reflexe ale respirației are o mare însemnatate fiziologică și patologică. Multe efecte, care erau considerate mai înainte ca primitiv-centrale, pot fi explicate acum prin sinus. Același lucru se poate spune și despre acțiunea excito-respiratorie a unor substanțe farmacologice, de ex. lobelina. *Zonele reflexogene periferice, în special sinusul carotidian, sunt mult mai sensibile la lipsa de oxigen decât centrul respirator, în timp ce acesta din urmă răspunde mai bine la variațiile tensiunii bioxidului de carbon.* In ceea ce privește sensibilitatea la variațiile de presiune sanguină, s'a stabilit în mod sigur superioritatea sinusului carotidian față de centrul respirator: modificările de presiune sangvină din teritoriul circulației arteriale cerebrale nu acționează direct asupra centrului respirator ci numai prin intermediul sinusului carotidian.

In condițiunile anormale ale sborului la înălțime apar o serie de turburări datorite reflexelor cu punct de plecare la nivelul sinusului: hiperventilația prin lipsă de exigen și, consecutivă ei, acapnia, precum și scăderea tensiunii arteriale datorită accelerării circulației înspre cap: amândouă fenomenele favorizează apariția colapsului. — Nu se știe nimic sigur asupra patologiei sinusului carotidian.

c) Reglarea cerebrală a respirației

In punctul central al mecanismului de reglare a respirației, se găsește *centrul respirator;* el posedă o *activitate ritmică cu alternanțe periodice,* așa numitul *automatism,* care nu este întreținut de periferie ci numai *modificat.* Poziția anatomică a centrului respirator a fost deja fixată de către Legalois (1811) și Flourens (1842) la vârful formației numită „clamus scriptorius" noeud vital) spre sfârșitul secolului, diverși autori au descris existența mai multor centri respiratori în diferite locuri.

S'a demonstrat experimental că întreaga zonă cerebrală situată deasupra mijlocului protuberanței poate fi îndepărtată, fără să apară vre-o modificare a ritmului respirator. Prin îndepărtatea protuberanței și prin secțiuni transversale în părțile anterioare ale planșeului ventriculului IV se produc *diverse turburări, interesând mai ales ritmul respirator:* respirații grupate alternând cu pauze lungi (respirație periodică), inspirație spasmodică. *Respirația agonică* este totdeauna același, atât în experiențele pe animale cât și pe om. E o respirație rară, cu mișcări inspiratorii maxime și sacadate, având un caracter spasmodic, de „prindere avidă de aer", care a fost numită în limba germană: „*Schnappatmung*" sau „*Keuchatmung*" („*respirație gâfâitoare*").

Se poate considera că această respirație sacadată, care precede imediat moartea, este expresia activității acelei părți a centrului respirator care moare ultima. Odată cu inspirația spasmodică se produce o deschidere maximă a gurii (la pisică), limba se retractă, laringele este tras în sus, capul în extensie și partea anterioară a corpului este redresată: întregul corp ia parte la mișcarea inspiratorie. Natura și desfășurarea aces-

tor mişcări asociate forţate caracterizează respiraţia agonică ca o formă de respiraţie de sine stătătoare.

Desfăşurarea mişcărilor căscatului seamănă cu respiraţia spastică premortală, deasemenea sughiţul şi faza I-a (inspiraţia) a strănutului şi a tusei. In cursul turburărilor respiratorii provocate la animalele de experienţă se găsesc adesea intercalate câteva inspiraţiuni profunde cu caracter de oftat (inspiraţiuni suspinoase), care preced respiraţia agonică ce va apare mai târziu (respiraţie „interpolată"). Aceste inspiraţiuni profunde suspinoase se întâlnesc uneori chiar la animalele cu respiraţia normală; ele coincid cu o trecere (aranjare) a toracelui într'o poziţie inspiratorie mai accentuată. S'ar putea vorbi de un „reflex *tonic* asupra toracelui" *(Schoen).*

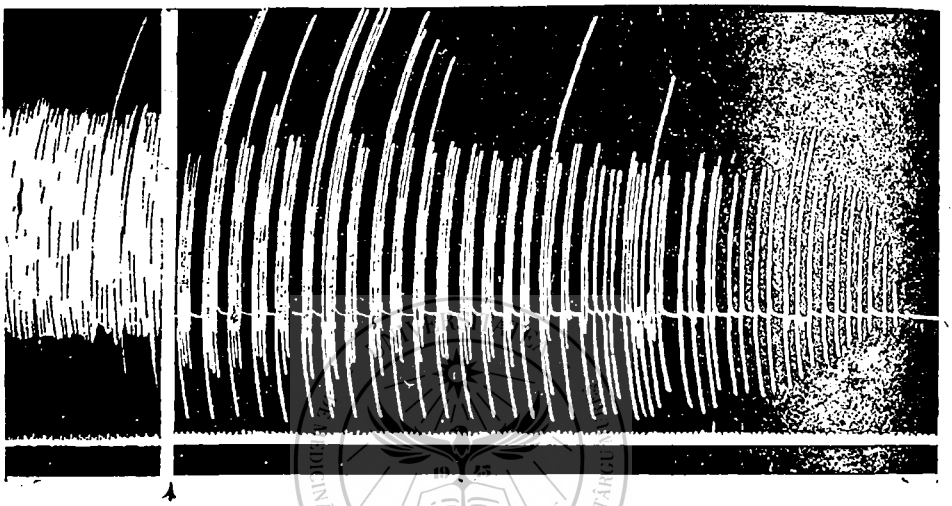
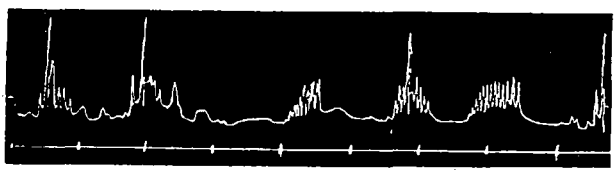


Fig. 3. — Iepure, decerebrat (↑) după intoxicaţia cu morfină. Respiraţie animalului agonic: respiraţie „grupată" periodică. Respiraţie agonică, „gâfăitoare" (Schoen).

In clinică respiraţia sacadata reprezintă un semn care prevesteşte o moarte apropiată. Când apare în intoxicaţiille cu morfină sau narcotice, ea poate fi uneori învinsă printr'un tratament apropiat cu medicamente cu acţiune stimulantă asupra respiraţiei; are însă un prognostic foarte grav.

„Marea respiraţie" a lui Küssmaul din coma diabetică şi respiraţia uremică seamănă cu respiraţia agonică. *La prematuri s'a observat adesea o respiraţie spasmodică (sughiţ) grefată pe respiraţia periodică,* o dovadă că ea



Fig, 4. — Prematur, 17 zile, 1900 gr. Sughiţ în cursul respiraţiei Cheyne-Stokes. S = sughiţ (singultus). Timp : 15 sec. (după Peiper).

reprezintă o formă de respiraţie primitivă (fig. 4). Respiraţia agonică, strănutul, sughiţul, tusea mai au drept caracter comun faptul că pot fi influenţate prin stimuli periferici.

Dintre *respirațiile anormale (neregulate)* cea mai importantă din punct de vedere clinic este *respirația periodică*. Se deosebește *tipul Cheyne-Stokes*, caracterizat prin o creștere progresivă a amplitudinii respirațiilor, dela apnee până la respirația forțată și o scădere treptată până la o nouă apnee. Dacă nu se ajunge la apnee, ne aflăm în fața unei „respirații ondulante". *Tipul Biot* este constituit din grupe de respirații de amplititudine egală, separate între ele prin pauze (fig. 3). Respirația periodică reprezintă și ea un semn de moarte apropiată, dar numai în anumite cazuri și într'o măsură mult mai restrânsă decât respirația spastică. O respirație periodică a fost observată chiar *în mod fiziologic* în somn, la sugari și la mari altitudini. In clinică ea apare în stările de intoxicație cerebrală, în apoplexii, în turburările circulatorii grave și atunci corespunde de obiceiu unei agravări a afecțiunei de bază. Totuși moartea nu se produce niciodată chiar în timpul respirației periodice, ci întotdeauna abia după transformarea sa în respirație spastică, agonică, (fig. 3). Fără îndoială, respirația periodică trebue considerată ca semn al unei lezări a centrului respirator. Totuși, aci nu este vorba — ca în cazul respirației convulsive — de o formă specială de respirație, apărând numai după încetarea funcțiunii centrilor superiori (suprasituați). Pare mai degrabă că e vorba de *o schimbare în starea de excitare a centrului respirator*, care poate fi explicată fie printr'o modificare periodică a intensității stimulului, fie a excitabilității organului central însuși.

Metoda cea mai simplă de a provoca o respirație periodică la invidizi sănătoși, este hiperventilația voluntară *(Douglas și Haldane)* sau respirarea printr'un tub (mărirea spațiului „mort", inutil) cu absorbția concomitentă a bioxidului de carbon. După apneea consecutivă hiperventilației, urmează un stadiu de respirație Cheyne -Stokes tipică. Apariția acesteia se explică, așa cum o arată analiza aerului alveolar, prin lipsa simultană de oxigen și bioxid de carbon. Când lipsește stimulul respirator — bioxidul de carbon, —, care este „volantul mașinii respiratorii", aceasta rămâne sub dependența variațiunilor alimentării cu oxigen (oxigenării). In apnee însă, din cauza lipsei de oxigen, iau naștere produse metabolice acide: acestea activează respirația prin intermediul sinusului carotidian, alimentarea cu oxigen se ameliorează, producția de metabolite acide diminuă, respirația se oprește. Acest joc se repetă până ce nivelul bioxidului de carbon din sânge crește deajuns pentru ca să ia din nou asupra sa conducerea respirației. Intr'un mod asemănător se explică respirația Cheyne-Stokes din turburările circulatorii. E vorba aici de o turburare *locală* a schimburilor de oxigen din centrul respirator, favorizată de o alcaloză tisulară consecutivă hiperventilației (acapnie) provocate de dificultatea eliberării (cedării) oxigenului din sânge *(Straub și Meier)*. In alte cazuri, această explicație nu este valabilă; în somn, în intoxicația cu morfină, tensiunea bioxidului de carbon este crescută; aici rolul principal îl joacă modificarea excitabilității centrului însăși. In respirația periodică prin hiperventilație mai intervine și un factor individual. Modificările gazelor sagvine pot fi tot atât de bine urmarea cât și cauza respirației periodice.

Experimental, se poate produce o respirație Cheyne-Stokes veritabilă prin anumite toxice care provoacă apnee. Caracterul fundamental de *apnee flască*, produsă de morfină, persistă și în *respirația periodică* ce urmează, sub formă de *respirație grupată (de tip Biot)*. Caracterul *tonic* al apneei produsă prin toxice excitante (adrenalină, hipofizină, lobelină) se imprimă și în *respirația periodică* ce îi succede și care ia tipul Cheyne-Stokes, cu creșteri și descreșteri în amplitudinea mișcărilor respiratorii.

O formă specială de respirație periodică este datorită influențelor plecate din teritoriile cerebrale situate în apropierea creerului intermediar. Lipsa de oxigen, morfina, produc la animalele intacte și la cele lipsite de creerul mare, o respirație periodică, — care, după îndepărtarea talamusului, se transformă din nou într'o respirație absolut regulată (Schoen). Această formă de respirație periodică reprezintă numai o manifestare parțială a tendinței ge-

nerale la periodicitate motorie (fenomene motorii periodice), pe care o întâlnim la animalele talamice (decorticate). Deasemenea la pui mamiferelor amfibii (foca, ursul polar) există în mod fiziologic o respirație periodică. *Respirația periodică din timpul somnului, din narcolepsie ar ține deasemenea de influențe pornite din regiunile subcorticale ale creerului.* Nu este încă stabilit dacă acest fenomen trebue considerat ca o „desinhibare".

Respirația periodică nu apare deci ca un fenomen unitar; diferitelor forme le corespund tot atâtea origini. Ca simptom clinic ea are deasemenea o valoare diferită; apariția sa poate fi complet lipsită de importanță, însă în alte cazuri poate anunța apropierea morții. In respirația periodică sunt interesate mai multe sisteme musculare și în primul rând toți mușchii accesorii ai respirației, inclusiv musculatura mandibulei, a limbei și a laringelui. Acești mușchi intervin în perioadele respiratorii mai târziu decât diafragmul și ies din acțiune mai devreme decât acesta *(respirație disociată).* La începutul perioadei de ventilație pupila se dilată, musculatura corpului se găsește în stare de hipertonie, în timp ce în perioada de apnee este relaxată. In general, odată cu începutul perioadei respiratorii, individul se reanimează: apar mișcări spontane, neliniște, reflexele revin, în timp ce în perioada de apnee există o stare de completă letargie. Deasemenea, la inimă au fost observate modificări de ritm corespunzătoare fazelor respirației periodice. Aceste manifestări, care însoțesc respirația periodică și care nu sunt decât în parte consecința turburării respiratorii, reprezintă în general *expresia unei activități periodice a sistemului nervos central.* Deaceia le întâlnim mai ales în intoxicațiunile cerebrale grave și după hemoragiile cerebrale masive.

Medicamentele care cresc excitabilitatea centrului respirator pot întrerupe în mod temporar respirația periodică; respirarea de bioxid de carbon, lobelina, medicamente din grupul camforului și *eufilina.* In cazurile grave cu turburări de cunoștință, efectul acestor medicamente este trecător și insuficient; administrate sistematic și în doze mari ele pot înlătura totuși pentru mult timp gravele turburări respiratorii din intoxicațiile cu narcotice (morfină, veronal).

Chestiunea dacă trebue să admitem existența unui centru respirator *unic* sau *a unui sistem de mai mulți centrii care se găsesc asociați sub conducerea unui centru supra-ordonat,* nu a primit încă un răspuns definitiv. Din punct de vedere filogenetic, a doua concepție ar fi mai plauzibilă. Existența unor centrii respiratori spinali a fost dovedită de observația că animalele tinere pot executa mișcări respiratorii chiar după decapitare. Pe de altă parte, respirația agonică, spasmodică se găsește probabil sub conducerea unei stații centrale speciale. In fine, nu mai există nici o îndoială că respirația se găsește deasemenea sub influența unor zone supramedulare. In afara influențelor psihicului și ale voinței, respirația este în legătură cu centrii vegetativi din creerul intermediar (ex. polipneea termică). După decerebrare respirația nu este modificată, deoarece rămâne sub protecția vagului; dar dacă se face și o vagotomie bilaterală, respirația se oprește în poziție inspiratorie spastică, ceea ce înseamnă că și musculatura respiratorie ia parte la rigiditatea generală de decerebrare. Efectul morfinei asupra funcțiunii respiratorii la iepure este diferit la animalul intact, la animalul căruia i s'a îndepărtat creerul mare și la animalul căruia i s'a îndepărtat și creerul intermediar: paralizia provocată de morfină se transformă la animalul mesencefalic într'o stare de

excitație violentă a respirației, care dispare după îndepărtarea creerului intermediar. Există și aspecte clinice cari dovedesc existența unor turburări respiratorii cu punct de plecare în regiunile cerebrale supramedulare; ele pot apărea sub formele cele mai diferite în encefalită, în care predomină turburările striatului.

De curând W. R. Hess, — prin cercetări laborioase, care constau în sondaje electrice ale creerului intermediar cu electrozi fini și excitații reglabile, — a putut stabili o topografie a centrilor cu acțiune respiratorie și care în general sunt identici cu centrii activi asupra circulației. *Concepțiile actuale asupra funcțiunii creerului intermediar — „asociație funcțională vegetativă" — situează reglarea respirației în cadrul mecanismelor de reglare vegetative generale.*

Legăturile centrului respirator cu alți centri sunt de o mare importanță: *relațiunea cea mai strânsă o are cu centrul vagal.* Oprirea respirației prin excitarea *dozată* a vagului, poate fi luată ca o măsură a excitabilității centrului respirator. Centrul respirator este în strânsă legătură și *cu centrul vaso-motor.* Modificările presiunii sangvine în cursul hiperventilației și aritmia respiratorie sunt exemple ale acestor interrelațiuni.

Acțiunile substanțelor farmacologice asupra aparatului central al respirației prezintă un foarte mare interes clinic. Medicamentele cu acțiune excitantă asupra funcțiunii respiratorii (m. analeptice) sunt *substanțele cu acțiune spastică generală.* Centrii vitali, mai ales centrul respirator sunt mai sensibili decât centrii celorlalți mușchi ai corpului; în schimb ei răspund mai târziu la influențele paralizante. Paralizia centrală a respirației poate surveni în toate stările de narcoză, în intoxicațiile cu somnifere și morfină și în stările de intoxicație endogenă din coma diabetică și uremică. Din fericire stările de paralizie respiratorie de cauze exogene pot fi influențate în bine prin administrare de medicamente excitante ale centrului respirator, în doze mari și repetate.

7. TURBURĂRILE MECANISMULUI DE REGLARE CHIMICĂ A RESPIRAȚIEI.

Prin reglarea chimică a respirației se înțelege acțiunea compoziției chimice a sângelui asupra respirației. Desigur, factorul determinant este mediul chimic din centrul respirator însuși, și care depinde în mare măsură de sânge; însă atunci când au loc modificări brusce în compoziția sângelui, schimbările din interiorul celulelor pot să nu evolueze în aceiaș direcție, ci chiar în sens contrar (așa cum s'a arătat și în mod experimental). Astfel se explică abaterile aparente dela *teoria* asupra *„rolului reacțiunii mediului în funcțiunea respiratorie" (Reaktionstheorie der Atmung), care consideră ca stimul al respirației concentrația în H-ioni din centrul respirator.* O astfel de abatere aparentă este de ex. activarea respirației după injecția intravenoasă de soluție de bicarbonat de sodiu când reacția sângelui devine alcalină. Nu poate fi pusă la îndoială realitatea unei reglări chimice a respirației prin reacția sângelui. Deasemenea este incontestabil faptul că bioxidul de carbon joacă rolul principal de regulator al respirației. — Datorită marei sale sensibilități față de variațiunile concentrației în H-ioni și ale tensiunei bioxidului de carbon din sânge și țesuturi, *respirația ocupă poziția centrală în*

mecanismul de reglare a echilibrului acido-bazic. După cercetările cele mai noi, pe lângă centrul respirator, mai joacă un rol important și *chemoreceptorii* aparatului reflex al sinusului carotidian.

a) Respirația și echilibrul acido-bazic.

Respirația îndeplinește funcțiunea de reglare fină a echilibrului acido-bazic prin reglarea eliminării de acid carbonic (pentru detalii vezi pag....). Orice creștere a valențelor acide în sânge (respectiv în centrul respirator) produce o creștere a ventilației: consecința este o scădere compensatorie a cantității de bioxid de carbon din sânge, care va putea să fixeze acum o cantitate mai mare de acizi mai puternici. Invers, prin scăderea intensității ventilației, bioxidul de carbon este reținut în sânge și astfel pot fi fixați alcalii în exces. Această reglare fiziologică, centrogenă, prin respirație, este continuu utilizată alături de celelalte organe de excreție (rinichi, tractul gastro-intestinal), deoarece metabolismul uman produce un exces de acizi; deasemenea activitatea musculară se însoțește de o creștere a acidului lactic sangvin. O tendință spre acidoză a metabolismului se întâlnește și în graviditate. Pe de altă parte, orice prânz bogat produce o alcaloză „de digestie" de scurtă durată, în urma secreției abundente de acid clorhidric din stomac.

Turburările de *origină respiratorie* ale reglării echilibrului acido-bazic iau naștere în două moduri: prin *scăderea excitabilității centrale (sau reflexe) a centrului respirator și prin turburări în capacitatea de eliminare a pulmonului* (turburările de transport datorite modificărilor sangvine nu le discutăm aici). Excitabilitatea centrală scade în mod fiziologic *în timpul somnului;* consecința este o creștere a bioxidului de carbon în sânge, cu acidoză. In condițiuni patologice, orice modificare a excitabilității centrului respirator își găsește expresia într'o deviere a echilibrului acido-bazic; scăderea excitabilității, într'o acidoză, creșterea excitabilității, într'o alcaloză. Aceste *modificări sangvine secundare,* provocate de schimbarea excitabilității centrului respirator, respectiv *acidoza centrogenă* sau *alcaloza centrogenă* se deosebesc de formele primitiv hematogene prin tensiunea bioxidului de carbon din sânge: în acidoza hematogenă tensiunea bioxidului de carbon din sânge și din aerul alveolar *scade,* ca urmare a hiperventilației compensatorii și a prezenței acizilor mai puternici; în acidoza centrogenă tensiunea bioxidului de carbon *crește,* deoarece centrul respirator a devenit mai greu excitabil și deaceia este nevoie de o tensiune mai mare de bioxid de carbon pentru atingerea pragului de excitație. In acest ultim caz, acidoza este provocată de creșterea bioxidului de carbon. O altă deosebire este că atunci când mecanismul respirator de reglare este intact, *izohidria* sângelui rămâne deobicei păstrată chiar în condițiuni patologice, cu toate modificările accentuate ale echilibrului acido-bazic; așadar e vorba totdeauna de *acidoze și alcaloze compensate,* care se mărginesc doar la modificări ale rezervei alcaline (R. A.)[1]). Dimpotrivă, orice modificare

1) *Rezerva alcalină* este exprimată în vol. la % CO_2. Valoarea sa este dată de punctul de intersecție a curbei de fixare a bioxidului de carbon din sânge (Vol. — % CO_2; ordonată) cu tensiunea bioxidului de carbon din aerul alveolar (mm. Hg.; abscisa). Curba de fixare a bioxidului de carbon este obținută prin determinarea mai multor puncte, la care sângele este pus în echi-

primitivă a excitabilităţii centrului respirator duce neapărat la o deviere a reacţiunii actuale a sângelui, prin urmare la o *acidoză*, respectiv *alcaloză decompensată* (vezi fig. 11, pag. 47). Astfel, administrarea unei cantităţi de 0,01—0,02 gr. morfină la om, provoacă în cursul primei ore o deviere a reacţiei sângelui cu 0,10-0,17 pH, de ex. dela pH 7,36 la pH 7,19. (Alcaloza care urmează mai târziu se explică prin faptul că, în momentul revenirii la normal a excitabilităţii centrului respirator, sângele conţine o cantitate anormal de mare de alcali, puşi la dispoziţie de ţesuturi în timpul primei perioade). *Acidoza diabetică* rămâne mult timp compensată, cu toată producerea de mari cantităţi de acizi (acid acetil-acetic, acid B. — oxi-butiric); decompensarea apare abia în comă, prin paralizia toxică a centrului respirator. *Narcoza produce o acidoză veritabilă*, cu atât mai netă, cu cât afectul paralizant asupra centrului respirator este mai puternic. Contează în primul rând natura narcozei apoi durata şi profunzimea sa. Astfel, cloroformul şi — într'o mică măsură — eterul provoacă acidoză; oxidul de azot nu produce această stare. Din contră, prin acţiunea sa excitantă asupra respiraţiei, oxidul de azot poate provoca iniţial chiar o alcaloză. Acidoza (şi faza de alcaloză care îi urmează) constituie un element important în aprecierea nocivităţii narcozei şi în special a consecinţelor sale tardive. Fenomenele metabolice celulare (fermentative) strâns legate de reacţia mediului sunt desigur turburate prin devierile acestei reacţiuni. In narcoză însă, aceste devieri sunt de scurtă durată; gravitatea turburărilor produse nu trebue deci supraestimată.

A doua formă, *turburarea de cauză pulmonară a reglării echilibrului acido-bazic*, este aproape întotdeauna compensată. Cauza este incapacitatea pulmonului de a elimina bioxidul de carbon; o întâlnim aşadar în pneumoniile masive, lobare sau în focare, în atelectazie şi în obstrucţiile căilor respiratorii (stenoza traheei şi a bronşiilor, bronşolita, etc.). Semnul caracteristic al acestor turburări este creşterea tensiunii bioxidului de carbon din sânge (hiperkapnie), căreia îi corespunde tabloul clinic de *dispnee pulmonară*. Foarte asemănătoare acesteia este *dispneea cardiacă*, datorită eliminării defectuoase (insuficiente) a bioxidului de carbon din cauza stazei sangvine. Ea este asociată adesea cu o dispnee pulmonară. Starea opusă acidozei pulmonare (prin eliminare insuficientă de bioxid de carbon) este *alcaloza prin hiperventilaţie*. Respiraţia forţată (hiperventilaţia), fie că s'a produs în mod voluntar, fie reflex (durere), fie prin lipsă de oxigen, — determină o eliminare excesivă de bioxid de carbon (hipokapnie) şi prin aceasta o creştere a rezervei alcaline a sângelui, care poate fi însoţită de simptome de tetanie. Această scurtă trecere în revistă arată că *respiraţia ocupă o poziţie-chee în reglarea echilibrului acido-bazic*, fapt care are o mare importanţă atât în fiziologie cât şi în patologie

b) Importanţa bioxidului de carbon în turburările de respiraţie.

Variaţiunile conţinutului în bioxid de carbon al sângelui arterial constituiesc măsura (expresia) cea mai precisă a activităţii centrului res-

---

libru cu diverse tensiuni de bioxid de carbon şi conţinutul său în $C0_2$ este analizat. La o tensiune a bioxidului de carbon de 40 mm. Hg, zona normală a rezervei alcaline se găseşte între 43—56 vol. % CO_2. Din R. A. se poate calcula, prin ecuaţia lui Henderson-Hasselbach, reacţia actuală a sângelui (p. H.). (Pentru detalii vezi pag. 46 şi fig. 11 şi 12 pag. 47 şi 50).

pirator în reglarea echilibrului acido-bazic. Această formulă este valabilă atâta timp cât este vorba de un centru respirator cu o excitabilitate normală. Practic, în locul cercetării sângelui arterial, se utilizează în general *analiza aerului alveolar*, deoarece tensiunea bioxidului de carbon alveolar corespunde celei din sângele arterial. La bolnavii cu turburări respiratorii, extragerea metodică a aerului alveolar poate fi însă dificilă, uneori chiar imposibilă. In mod normal aerul alveolar conține cam 14,5% oxigen și 5,5% bioxid de carbon (aerul expirator: 16% O_2 și 4,2% CO_2), ceeace corespunde unei tensiuni normale de bioxid de carbon de 40 mm. Hg. (zona de variație fiziologică: 35—45 mm. Hg).

Tensiunea bioxidului de carbon alveolar este constantă în condițiuni de repaos, cu excepția micilor variațiuni sezoniere. Scăderea sa este expresia unei creșteri a excitabilității centrului respirator; creșterea sa expresia unei scăderi a acestei excitabilități (de ex. sub acțiunea substanțelor farmacologice). Astfel ea poate servi ca *măsura a excitabilității centrului respirator* (de ex. crește în timpul somnului). Mărirea ventilației de origină hematogenă este însoțită întotdeauna de scăderea tensiunii bioxidului de carbon alveolar: în starea de acidoză compensată, creiată de prezența altor acizi, tensiunea bioxidului de carbon alveolar scade în raport cu surplusul de acizi și hiperventilația declanșată de aceștia. Măsurarea curentă a tensiunii bioxidului de carbon alveolar are o mare valoare clinică, de ex. pentru determinarea gradului acidozei diabetice. La o creștere a rezervei alcaline corespunde o creștere a tensiunii bioxidului de carbon alveolar. Măsurarea sa în afecțiunile pulmonare și circulatorii a prilejuit numeroase cercetări; este întrebuințată în special pentru determinarea conținutului în bioxid de carbon al sângelui arterial și a reacției sângelui, cu ajutorul curbelor de disociație a CO_2-ului după ecuația Henderson-Hasselbach (vezi pag. 46).

Tensiunea bioxidului de carbon din aerul alveolar nu variază (rămâne constantă) cu modificările presiunii atmosferice, atâta timp cât aceste modificări nu coboară sub 550 mm. Hg; apoi scade, deși — *procentual* — aerul alveolar conține mai mult CO_2 la altitudini mari. Scăderea tensiunei bioxidului de carbon alveolar este consecința lipsei de oxigen și expresia creșterii ventilației pulmonare. Tensiunile oxigenului și bioxidului de carbon alveolar, observate la indivizii aclimatizați la diferite altitudini sunt reprezentate grafic — în raport cu presiunea atmosferică — în fig. 5. (după *Fitzgerald*).

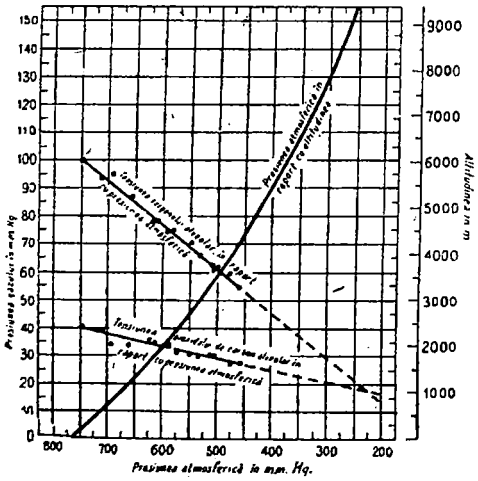


Fig. 5. — Tensiunile gazelor alveolare la locuitorii diferitelor altitudini, după M. Fitzgerald.

Chestiunile în legătură cu transportul bioxidului de carbon au fost expuse la capitolul „Sângele" (pag. 45). Aci vom mai discuta pe scurt efectele farmacodinamice ale bioxidului de carbon asupra respirației.

Acidul carbonic a fost denumit *„hormonul respirației"*. El este însă pur și simplu un produs terminal de metabolism și producerea sa este dependentă deci de natura și intensitatea *metabolismului*. Prin acțiunea sa de stimulare a respirației, *el stabilește o corelație între respirație și metabolism* și anume: supra-producția sa mărește volumul respirator și odată cu acesta și aportul de oxigen pentru întreținerea proceselor de ardere. Un metabolism bazal de 1,2 Cal. pe minut necesită volumul respirator de 5 l. Acidul carbonic constitue regulatorul adecvat al respira-

ției. Prin proprietatea sa de difuziune rapidă și marile sale variațiuni în sânge, el reprezintă principalul factor răspunzător de modificările reacției mediului la nivelul centrului respirator. O creștere a conținutului în bioxid de carbon al aerului alveolar cu 0,2—0,3% produce deja o mărire importantă a ventilației (o dublează). Această creștere a respirației apare și mai impresionantă în experiențele de respirație într'un sistem închis în care bioxidul de carbon nu este îndepărtat (neutralizat). La început respirația devine mai adâncă, mai târziu apare și o creștere a frecvenței. Volumul respirator poate crește până la de 15 ori față de normal. Apoi, prin creșterea mai departe a tensiunii bioxidului de carbon, apare paralizia respiratorie. Se produc crampe, pauze respiratorii, respirație periodică și grupată și însfârșit apare respirația agonică spastică și oprirea respirației. Tabloul *asfixiei* prezintă, pe lângă violentele eforturi musculare pentru asigurarea respirației, o ridicare a presiunii sangvine și o hiperglicemie printr'o descărcare de adrenalină consecutivă stării de excitație a splanchnicului. Pupilele devin midriatice, apar sudori, pierderea urinei și a scaunului, erecție. Inima se dilată, pulsul se rărește (excitație vagală). Tabloul diferă după rapiditatea cu care se constitue asfixia. Atunci când se instalează în mod lent, crampele și manifestările de excitare nu se mai produc. Senzația subiectivă de „sete de aer" apare abia când procentul de bioxid de carbon din aerul respirator depășește 7%. La 15% bioxid de carbon survine pierderea cunoștinței. Există și o narcoză cu bioxid de carbon, dar are numai un interes teoretic. Asfixia duce mai întâi la oprirea respirației și numai după aceasta la oprirea inimei. Atâta timp cât aceasta din urmă nu s'a produs, încercările de reanimare mai pot fi încă eficace. Respirația artificială este mijlocul cel mai util și trebue, bineînțeles, ajutată prin analeptice.

Lipsa bioxidului de carbon, akapnia (hipokapnia), apare imediat după o hiperventilație voluntară și poate duce la o tetanie de origină respiratorie. O problemă importantă o constitue *akapnia din cursul sborului la înălțimi mari*. Spre deosebire de asfixie, aici e vorba de lipsa oxigenului *fără creșterea bioxidului de carbon*. O scădere mai pronunțată a cantității de oxigen, așa cum există dela 3.000 m. altitudine în sus, produce, prin excitarea glomusului carotidian, o creștere a ventilației și prin aceasta o eliminare mărită de bioxid de carbon. *Alcaloza care ia naștere duce la o deviere spre stânga a curbei de fixare a oxigenului: fixarea oxigenului este astfel ușurată* (fig. 2. cap. Sânge). Acest fapt trebue să fie privit ca un fenomen de adaptare la altitudine, care aduce un „câștig" de altitudine cam de 1.000 m. Acelaș fenomen (deviare spre stânga, ridicarea curbei de fixare a oxigenului) micșorează însă din ce în ce mai mult *liberarea* (cedarea) oxigenului la nivelul țesuturilor *) și starea de excitație a centrului respirator. Rezultă o acidoză, care prejudiciază acum și fixarea oxigenului. In acest stadiu, akapnia are o în-

*) N. Trad. In figura 2 (Cap. Sânge, pag. 3) se vede clar că, prin ridicarea curbei de fixare a oxigenului în urma scăderii tensiunii CO_2-ului, — *fixarea* oxigenului în sânge la nivelul alveolelor (tensiunea O_2-ului alveolar la altitudini mari = 50—70 mm. Hg.) este mult favorizată. In schimb, la nivelul țesuturilor, unde tensiunea O_2-ului este 20—40 mm. Hg., *liberarea* oxigenului din sânge se face mult mai greu: procentul de saturare cu oxigen al hemoglobinei, care în mod normal scade la nivelul țesuturilor (tens. O_2=40 mm. Hg.) dela 95% la 40%, prin ridicarea curbei va scădea numai dela 93% la 70%.

fluență cu totul nefavorabilă asupra alimentării cu oxigen. Apare respirația Cheyne-Stokes precum și turburări circulatorii prin alimentarea insuficientă cu oxigen a inimii și prin pierderea tonusului vaselor, inclusiv al venelor, având drept urmare colapsul. Adăogarea de bioxid de carbon în aparatele de oxigen utilizate în sborul la înălțimi de peste 10.000 m. s'a dovedit a fi foarte utilă.

Acțiunea stimulantă a bioxdului de carbon asupra respirației este utilizată în scopuri *terapeutice.* El constitue în multe cazuri cel mai bun stimulent respirator. Inspirarea unui amestec de oxigen și 5% bioxid de carbon este recomandată în special în diferitele forme ale turburărilor schimburilor de gaze : prin creșterea volumului respirator în urma acțiunii bioxidului de carbon se obține o importantă amelioarare a oxigenării sângelui. Deasemenea, utilizarea amestecului de bioxid de carbon s'a dovedit foarte utilă pentru reglarea respirației în narcozele prin inhalație, și anume atât pentru accelerarea instalării, cât mai ales a terminării narcozei.

Bioxidul de carbon acționează ca stimul respirator nu numai central, dar și reflex. S'a vorbit deja despre chemoreceptorii sinusului carotidian. Deasemenea, se pare că și în pulmon și în căile respiratorii, superioare există zone reflexogene, care răspund la stimulul bioxidului de carbon. Modificările rapide se fac prin sistemul reflex; reglarea centrală merge mai lent.

c) Turburările oxigenării

Organismul are nevoie de un *aport continuu de oxigen,* deoarece el nu posedă rezerve de oxigen disponibile. După 45 secunde de respirație în atmosferă de azot se și produce pierderea cunoștinței. Respirarea de oxigen pur nu creiază nici un inconvenient, înafară de o uscare a căilor respiratorii. Lipsa de oxigen produce efecte diferite, după rapiditatea și intensitatea cu care se instalează.

Dacă se scade treptat tensiunea oxigenului în camera pneumatică, și sa îndepărtează concomitent și bioxidul de carbon, primele manifestări anormale apar în momentul când oxigenul din aerul inspirator ajunge la 12—14%: e vorba de o ușoară creștere a volumului respirator, prin mărirea amplitudinei și frecvenței. Senzația subiectivă de „lipsă de aer" (sufocare) se manifestă abia la o scădere mai accentuată. Când tensiunea oxigenului scade la 32—25 mm. Hg., se instalează turburări grave: dureri de cap, torpoare, crampe și însfârșit moartea. Reducerea progresivă a oxigenării sângelui se manifestă printr'o cianoză din ce în ce mai intensă. *Trecerea într'o stare de completă lipsă a cunoștinței se poate face în mod brusc, fără ca în prealabil să fi existat vreo turburare subiectivă.* Acest fapt constitue un pericol, cu atât mai mult cu cât primele manifestări ale anoxemiei cerebrale constau în turburări ale funcțiunilor psihice mai fine și anume: ale capacității de raționament, ale posibilităților de concentrare și ale timpului de reacțiune. Probele de scris luate în această stare arată în primul rând o perseverare, repetarea fără rost a anumitor litere și silabe și mai târziu chiar turburări nete coordonarea mișcărilor. Persoana supusă la experiență nu-și dă seama de aceste turburări, din contră prezintă o senzație de creștere a forțelor. Pentru aviatorii cari ating înălțimi mari, pericolul este evident.

Studiul *fiziologiei sborului* este în plină desvoltare. El cuprinde pe lângă problemele acțiunii accelerării și ale funcționării organelor de simț în timpul sborului, mai ales chestiunea *influenței altitudinilor mari asupra organismului*. Limita integrității funcțiunilor superioare ale creerului și ale organelor de simț se găsește puțin deasupra altitudinei de *4.000 metri (pragul turburărilor)*. Până la 5.000 m. anoxemia este compensată prin mijloacele fiziologice de protecție ale respirației, circulației și metabolismului. Zona critică a insuficienței funcționale, manifestată prin crampe și pierderea cunoștinței, se găsește între 5.000—8.000 m.; pentru vegetativi aceasta apare la limita inferioară (pragul critic). La 5.000 m. altitudine saturarea hemoglobinei cu oxigen este cam de 80%. Dacă tensiunea oxigenului continuă să scadă, curba de fixare a oxigenului de către hemoglobină (fig. 1 pag. 3) cade din ce în ce mai abrupt, din care cauză pericolul crește rapid. *Deosebirile individuale în ceiace privește „zona pericolului" sunt mari, lucru important pentru alegerea piloților („rezistența la altitudine")*. Prin adaos de oxigen (respirație în aparate de oxigen) pot fi atinse altitudini de 10.000 m. Dincolo de această înălțime e necesară și o ridicare a presiunii (care la aceste înălțimi mari este mult scăzută). Cu toate aceste mijloace de corectare a condițiilor de sbor, limita posibilităților de rezistență ale organismului este repede atinsă. Fig. 6 reprezintă o secțiune verticală a atmosferei și e completată cu datele de medicină aeronautică.

Buna comportare a organismului față de lipsa de oxigen se bazează pe forma curbei de fixare a oxigenului de către hemoglobină (vezi pag. 3). Când tensiunea oxigenului alveolar scade dela 105 mm. la 62 mm., saturarea cu oxigen a hemoglobinei scade numai dela 98 la 88%; pentru o tensiune a oxigenului de 32 mm., la 50%, pentru 25 mm., la 35%. In concordanță cu aceste date, în *clima de altitudine* primele manifestări legate de lipsa de oxigen devin apreciabile abia dincolo de 2.500 m. (tensiunea oxigenului = 60 mm. Hg.); turburările subiective nu apar în general decât dincolo de 4.000 m. Cea mai mare înălțime care poate fi suportată fără un adaos artificial de oxigen ar fi cu puțin deasupra altitudinei de 8.000 m. La asemenea înălțimi, lipsa de oxigen face ca orice activitate corporală să fie extrem de dificilă; experiențele expedițiilor în Himalaya au arătat că pentru fiecare pas erau necesare cinci mișcări respiratorii.

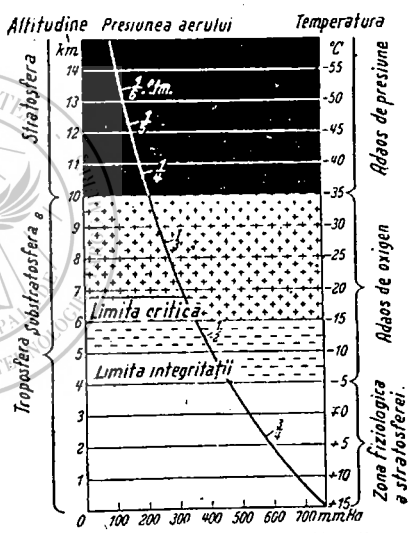


Fig. 6. — Secțiune verticală prin atmosferă, din punct de vedere medico-aeronautic (din H. Strughold „Medicul militar german", 1936, pg. 34). Reprezentarea schematică a acțiunei biologice a înălțimilor.

Aclimatizarea joacă un rol esențial pentru suportarea altitudinilor mari și a lipsei de oxigen. La neaclimatizați, în jurul altitudinei de 4.300 m. apare *răul de munte (Bergkrankheit)*. Simptomele constau în: oboseală accentuată, scăderea capacității de concentrare, amețeli, dureri de cap, palpitații, apraxie, somnolență și în cazurile grave: vărsături, lipotimii și chiar pierderi de cunoștință de mai lungă durată. Respirația și pulsul sunt mult accelerate, apare cianoza. Dacă se administrează oxigen, aceste manifestări dispar imediat.

Existența unei *aclimatizări la altitudine*, a fost observată pentru prima oară de către *Barcroft*, prin compararea membrilor expediției sale cu indigenii.

regiunilor înalte din Peru. Următoarele mecanisme măresc capacitatea de rezistență împotriva lipsei de oxigen: Numărul eritrocitelor și hemoglobina cresc; creșterea se face mai întâi foarte rapid, prin mobilizarea depozitelor de sânge (contracția splinei), apoi în cursul săptămânilor ce urmează apare o veritabilă înmulțire a globulelor. Pe lângă acesta se produce o creștere a concentrației sângelui prin pierdere de apă. Astfel, *capacitatea de fixare a oxigenului de către sânge se mărește.* In același sens acționează și scăderea tensiunii bioxidului de carbon arterial, urmare a hiperventilației și expresie a unei *sensibilități mărite a centrului respirator.* Oxigenarea sângelui se ameliorează, deoarece prin scăderea conținutului în bioxid de carbon, curba de fixare a oxigenului devine mai înaltă (pleionektică). Activitatea musculară favorizează deasemenea aclimatizarea prin producerea de acid lactic: prezența acestuia în țesuturi ușurează liberarea oxigenului din oxihemoglobină la nivelul acestora. Cel mai greu de suportat este de a fi transportat rapid la înălțimi mari (lipsa timpului de aclimatizare) și fără o activitate musculară concomitentă, ca de ex. cu funicularul sau avionul. Asupra celorlalte acțiuni ale climei de altitudine, pe lângă cele produse de rarefierea aerului, nu putem intra în detalii.

In aerul rarefiat sau într'o atmosferă săracă în oxigen, fixarea oxigenului de către sânge este turburată în urma *scăderii tensiunii oxigenului alveolar* (fig. 5). Afecțiunile pulmonare, în care sunt scoase din funcție teritorii pulmonare mai mari sau mici și numeroase, cum ar fi stenoza căilor aeriene, atelectazia, pneumotoraxul — pentru a nu cita decât cauzele cele mai importante, — provoacă și o micșorare a procesului de fixare a oxigenului, care poate fi însă compensată prin hiperreactivitatea altor porțiuni din pulmon și prin mărirea irigației regiunilor ventilate. O formă specială de oxigenare defectuoasă este *pneumonoza,* în care difuziunea oxigenului în pulmon se face mai greu din cauza modificării căii de difuziune (staza pulmonară cronică din stenozele mitrale). Rezultatul acestor diferite turburări este o *oxigenare insuficientă a sângelui arterial,* a cărei consecință evidentă este *cianoza.*

Gradul *cianozei* este determinat, după Van Slyke și Lundsgaard, de cantitatea *absolută* a hemoglobinei reduse din sângele capilar (epidermul și dispoziția capilarelor nu au decât o influență indirectă). Pragul pentru apariția cianozei corespunde la 6,5 Vol. % *deficit* de oxigen în sângele capilar, al cărui conținut în oxigen reprezintă media între sângele arterial și venos. Valorile normale ale conținutului în oxigen sunt aproximativ următoarele: sângele arterial = 20,5 vol. %, sângele venos = 14%, sângele capilar mijlociu : 17% = 3,5% deficit de oxigen. Cianoza poate apare în două moduri: 1) printr'o proastă arterializare a sângelui, în urma turburării procesului de fixare a oxigenului *(cianoza arterială)* sau 2) printr'o cedare mărită de oxigen la nivelul țesuturilor, în urma stagnării sângelui capilar în cursul turburărilor circulatorii *(cianoza capilară)* 3). Amândouă aceste mecanisme se pot combina în turburările circulatorii decompensate cu stază pulmonară *(cianoză mixtă).* Diferitele forme pot fi deosebite prin analiza gazelor sângelui arterial și venos. Cianoza arterială este consecința turburărilor de oxigenare a sângelui de cauză pulmonară sau de altitudine. — Un caz cu totul special îl constituesc viciile cardiace congenitale (morbus coeruleus), în care sângele venos trece printr'o comunicație directă („scurt circuit") în teritoriul arterial, ocolind astfel pulmonul. — Când sângele conține o cantitate mai mare de hemoglobină (poliglobulie) cianoza se produce mai ușor, deoarece apariția ei este determinată de cantitatea absolută de hemoglobină redusă. In anemiile accentuate, cianoza nu este posibilă (vezi și pag. 2) — Cele două forme de hipoxemie provoacă diferite reacțiuni. Hipoxemia arterial-pulmonară provoacă o mărire a posibilităților de transport ale sângelui pentru oxigen, prin mărirea cantității de hemoglobină, înmulțirea eritrocitelor și ameliorarea oxigenării datorită hipokapniei. In același timp însă, cedarea oxigenului la periferie se face mai greu, ceiace înseamnă o mărire a sarcinei circulației. Hipoxemia datorită încetinirii curentului periferic duce, în urma utilizării mărite a oxigenului, la o scădere a tensiunii oxigenului din țesuturi. Acidoza care ia naștere favorizează liberarea oxigenului din

sânge și combate prin creșterea ventilației, insuficiența de fixare a oxigenului. Astfel se împletesc diferitele acțiuni și efecte într'un fenomen complex.

In repaos, consumul de oxigen în timpul unei revoluții circulatorii nu depășește 1/3 din conținutul în oxigen al sângelui arterial. (Utilizarea = diferența arterio-venoasă = 6,5 Vol. %). In efortul fizic, nevoia de oxigen crește până la 10—20 ori. Aceasta poate fi acoperită prin mărirea minut-volumului inimei și respirației, prin ameliorarea liberării oxigenului din sânge și prin reglarea repartiției sângelui. Totuși rămâne un deficit de oxigen („Oxigen Debt" = „datorie" de oxigen, Hill), care este acoperit prin surplusul de fixare a oxigenului în perioada de repaos care urmează. Un asemenea deficit de oxigen se întâlnește și în turburările circulatorii. Prin respirarea de oxigen se facilitează compensarea acestui deficit. In aceste cazuri o fixare mărită de oxigen nu trebue interpretată greșit ca o creștere a metabolismului (atunci când se determină metabolismul bazal).

O întrebare fundamentală este următoarea: cum acționează lipsa de oxigen asupra respirației? Mecanismul respirator este mai puțin sensibil la variațiunile de oxigen decât la variațiunlie bioxidului de carbon. Numai o lipsă pronunțată de oxigen duce la o creștere a respirației, deși cantitățile de oxigen fizic-solvat în țesuturi sunt deja mici (tensiunea oxigenului în țesuturi = 20—40 mm.). Pentru explicarea acțiunii sale s'a admis că, în urma oxidației insuficiente, iau naștere în centrul respirator produse metabolice cu acțiune stimulantă asupra acestuia. S'a presupus că acestea ar fi produse acide (acid lactic) sau chiar substanțe excitante neacide. S'a presupus deasemenea că se creiază o mai mare sensibilitate a centrului respirator față de stimulul de bioxid de carbon. — Cercetările cele mai noi *(Wright)* demonstrează că *acțiunea excitantă a lipsei de oxigen se face pe calea unor fenomene reflexe*: după suprimarea nervilor vagi și a *sinusurilor carotidiene*, lipsa de oxigen nu mai produce o excitare a respirației, ci dimpotrivă o paralizie. Așa dar, *excitarea respirației prin lipsă de oxigen ar fi transmisă prin chemoreceptorii acestor zone reflexogene;* activitatea lor de reglare este independentă de tensiunea CO_2-ului (Benzinger, Optiz). Schema de mai jos reprezintă *interacțiunile influențelor directe și reflexe asupra centrului respirator;* în mod normal, rolul preponderent revine mecanismului reflex de reglare.

Reglarea centrului respirator prin:

1) *Influențe suprabulbare* (creerul mare, striatum, thalamus, creerul intermediar).

2) *Reglare directă hematogenă:*

Excitare prin cH >, CO_2 >
O_2 < (?)
Paralizie prin cH <, CO_2 >

3) *Reglare reflexă:*

a) vagul pulmonar vagul
b) zona cardio-aortică
c) căi centripete cu punct de plecare în musculatura respiratorie.
d) sinusul carotidian (glomusul carotidian).

Excitare prin cH >, CO_2 >, O_2 <
Paralizie prin cH <, CO_2 <

Expunerea la *presiuni aeriene mari* devine extrem de periculoasă atunci când se revine la brusc la presiunea atmosferică. Din cauza presiunii crescute, țesuturile și lichidele organismului fixează mai mult oxigen *în soluție*, care atunci când se face decompresiunea este pus în libertate și provoacă embolii gazoase și leziuni tisulare, datorite micilor vezicule care se formează. Simptomele „bolii de compresiune" (maladia lucrătorilor în clopotele cu compresie) („Caisson-Krankheit") sunt: dureri în articulații și mușchi, paralizii trecătoare ale membrelor, uneori lipotimii, turburări psihice, paloare și colaps, în fine otoragii și epistaxis. Ele sunt produse prin decompresiune și apar deobicei abia după câtva timp. Pentru evitarea turburărilor de decompresiune, scoaterea lucrătorilor din camerele de compresie trebue să dureze reglementar peste 50 de minute.

In *sborul stratosferic*, la înălțimi de aproximativ 16 km., unde presiunea aeriană scade până la 75 mm. Hg., ascensiunea bruscă produce deasemenea efecte de decompresiune. Apar în primul rând rupturi în țesutul pulmonar, cu hemoragii, care în urma unei expuneri mai îndelungate devin mortale. Aceste altitudini pot fi suportate numai prin dispozitive de suprapresiune (camera de suprapresiune, costiume cu supra-presiune).

8. FORMELE INSUFICIENȚII RESPIRATORII.

După descrierea factorilor parțiali care pot produce turburări respiratorii, pentru a încheea, vom expune pe scurt insuficiența funcțiunii respiratorii privită în ansamblul său și după modurile sale de producere. *Brauer* vorbește de *„insuficiență respiratorie"* atunci când *funcția respiratorie în întregime devine insuficientă (decompensată).*

Ca măsură a insuficienții respiratorii se utilizează schimbunile de gaze în repaos sau la un anumit efort: prin măsurarea saturării cu oxigen a sângelui arterial se poate aprecia calitatea funcțiunii de fixare a oxigenului. In loc de a supraîncărca funcțiunea respiratorie printr'un consum mai mare de oxigen (efort), se poate, din contră, limita aportul de oxigen, de ex. prin respirarea în condițiuni de subpresiune (Kroetz). Aprecierea eliminării de bioxid de carbon, utilizată ca probă funcțională respiratorie, e mai puțin potrivită din cauza numeroaselor influențe nedeterminate. Brauer apreciază funcțiunea respiratorie după raportul dintre volumul respirator și consumul de oxigen pe minut $\times 100$, așa numitul *echivalent respirator*. Prin această formulă, respirația efectivă este pusă în raport cu consumul de oxigen, particularitățile individuale putând fi neglijate. Valoarea normală a echivalentului respirator este 1,8—3,1 l. ; variațiunile sale patologice sunt considerabile. — Pentru o analiză exactă a turburărilor respiratorii sunt necesare o serie întreagă de cercetări parțiale: analiza gazelor sângelui (arterial), curbele de fixare a bioxidului de carbon, rezerva alcalină, spirometria, pneumoradiografia, analiza gazelor alveolare, măsurarea volumului respirator și a excursiunilor respiratorii, determinarea schimburilor gazoase. Aparatura lui Knipping întrunește în mod ideal cele mai diferite posibilități de cercetare. Turburările latente pot fi depistate prin probe de efort dozate cu ergometrul. Un mare progres îl constitue noile metode care permit un control *continuu* al schimburilor de gaze. Aparatul de înscriere a schimburilor de gaze al lui *Rein*, înregistrează volumul respirator, cantitățile de aer inspirate și expirate (Q. R.) și tensiunile gazelor alveolare. Metoda lui Matthes permite să se măsoare direct — fără recoltare de sânge — pe cale fotoelectrică (Kramer), saturarea în oxigen a sângelui arterial și a sângelui venos. Pe această cale, cunoscând tensiunea gazelor din sângele arterial și venos, se poate determina volumul pe bătaie al inimii, după principiul lui Fick. Astfel este posibil să se urmărească în mod *continuu* la om toți factorii importanți ai schimburilor de gaze din pulmon și să se aprecieze cu exactitate efectele unor eforturi fizice dozate. Datorită acestor metode precise de cercetare, se deschid perspective noi în fiziologia și patologia respirației.

Dacă asemenea metode sunt indispensabile pentru analiza științifică a turburărilor respiratorii, pentru cercetarea *clinică* este în general suficient un examen medical îngrijit și o observație atentă. Aspectul exterior: starea și atitudinea bolnavului, cianoza și mai ales desfășurarea mișcărilor respiratorii (amplitudine, frecvență ritm, simetrie, mișcarea toracelui, activitatea musculară) ne dau lămuriri de cea mai mare importanță. Senzația subiectivă de „sete de aer" poate fi complect independentă de gradul turburării respiratorii. Termenul de „dispnee" este deaceia destul de neprecis, deoarece este întrebuințat și pentru turburările subiective și pentru cele obiective. Se numește *ortopnee* forma de dificultate respiratorie în care bolnavul stă ridicat pentru a-și ușura respirația.

Din punct de vedere obiectiv, distingem trei feluri de dispnee: *dispnee pulmonară, dispnee cardiacă și dispnee cerebrală.* Factorul comun este *turburarea schimburilor de gaze,* care este produsă fie prin modificări ale aparatului respirator, fie ale circulației, fie ale centrului respirator. Aceasta este o clasificare foarte sumară; în special noțiunea de dispnee pulmonară este insuficient definită.

Insuficiența respiratorie cerebrală cuprinde toate turburările primitive ale mecanismului central de reglare a respirației; cauzele sunt adesea intoxicațiile cu narcotice. Această formă de insuficiență respiratorie este ușor de recunoscut atunci când există turburări ale ritmului respirator și alte semne de turburări cerebrale. Este caracteristică tensiunea mare a bioxidului de carbon în sânge și aerul alveolar, din cauza excitabilității reduse a centrului respirator. Astmul uremic sau cerebral (Romberg, H. Straub) este expresia unei stări de excitație cerebrală. Este aproape imposibil de făcut o diferențiere între fenomenele reflexe și turburarea centrală primitivă.

Insuficiența respiratorie cardiacă apare în cursul turburărilor circulatorii, leziunilor valvulare (în special leziuni mitrale) și a insuficienței cardiace (insuficiența inimii stângi în hipertensiunea decompensată, infarctul miocardic). Adesea se asociază turburări cardiace și pulmonare, de ex. în infarctul pulmonar, în turburările circulatorii secundare, în pneumonie; deasemenea se pot combina turburări cardiace și cerebrale. O formă de dispnee foarte gravă, survenind în accese, este *astmul cardiac. Pneumonoza* reprezintă o manifestare particulară a stazei pulmonare cronice. Dispneea de origină circulatorie este însoțită de un considerabil deficit de oxigenare a sângelui arterial.

Insuficența respiratorie pulmonară cuprinde toate turburările care nu sunt de origină cerebală sau cardiacă. In această categorie intră turburările produse prin reducerea mișcărilor respiratorii (torace, musculatură) și a ventilației pulmonare (stenoza căilor respiratorii superioare, astmul, emfizemul, exudatele pleurale, pneumotoraxul), sau prin micșorarea conținutului de aer al pulmonului prin procese infiltrative (pneumonie, tuberculoză), țesut cicatricial (ciroză pulmonară), atelectazie. Repercusiunile asupra schimburilor de gaze sunte diferite: diferă după întinderea și sediul leziunilor. Scoaterea din funcțiune a unei părți din pulmon poate fi mai bine compensată decât turburările care interesează amândoi plămânii (stenoza căilor respiratorii principale, emfizemul).

Tratamentul insuficienței respiratorii presupune întotdeauna cunoașterea cauzei sale. (Această condiție este și mai necesară aici decât de ex. la tratamentul insuficienții circulatorii sau renale). Astfel, de

exemplu, respirarea de oxigen poate aduce în unele cazuri o mare uşurare, în timp ce în altele este complet inutilă. Dată fiind importanţa vitală a funcţiunii respiratorii, înţelegerea fiziopatologiei turburărilor respiratorii trebue să constitue una dintre preocupările de bază ale pregătirii noastre medicale.

LITERATURA.

ANTHONY, A. J., Funktionsprüfung der Atmung. Leipzig 1937.

BARCROFT, J., Respiratory function of the blood. Traducere de Neukirch, Berlin 1925.

BETHE-BERGMANN, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 2. Atmung. Berlin 1925.

BRAUER L., Die respiratorische Insuffizienz. Verh. d. dtsch. Ges. f. inn, Med., 1932, pg. 120 şi 1940, pg. 37.

CORDIER D., et HEYMANS C., Le centre respiratoire. Paris 1935.

DAUTREBANDE, L., Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben. Physiol, u. Path. Erg. d. inn. Med. 40, 336 (1931).

DIE WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN ATMUNG UND KREISLAUF, Bad Nauheimer Fortbildungskurse. Dresden 1935.

FLEISCH, A., Neuere Ergebnisse über Mechanik und propriozeptive Steuerung der Atmungsbewegung. Erg. d. Physiol. 36,249 (1934).

HALDANE, J. S., and PRIESTLEY J. G., Respiration, Oxford 1935.

HESS, W. R., Die Regulation der Atmung. Leipzig 1931.

— Beiträge zur Physiologie des Hirnstamms. II. Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig 1938.

HEYMANS, C., BOURKAERT et REGNIERS Le sinus carotidien. Paris 1933.

KEYS, ACEL, Die Wirkung des Höhenklimas und die Akklimatisierungsprozesse in grosser Höhe. Erg. d. inn. Med 54,585 (1938).

KREHL, L. Pathologische Physiologie, Bd. 1, 14, Aufl. Berlin 1933.

LUNDSGAARD, C., u. VAN SLYKE, D. Cyanosis. Med. Monogr. Baltimore 1923.

PEIPER A., Die Atmungsstörungen der Frühgeburten. Erg. d. inn. Med. 41 1 (1931).

ROGER, G. H., et BINET, L., Traité de Physiologie. T. 5 Respiration. Paris 1934.

RUFF, S. u. STRUGHOLD, H., Grundriss der Luftfahrtmedizin, Leipzig 1939.

SCHUBERT, G. Die Phisiologie des Menschen im Flugzeug, Berlin 1935.

STRAUB H., Störungen der phvisiko-chemischen Atmungsregulation. Erg. d. inn. Med. 25,1 (1924).

TENDELOO N., Studien über Entstehung und Verlauf der Lungenkrankheiten, Berlin 1928.

WAGNER, R., Kreislauf und Atmung. Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med, 1940 pg. 7 (Supl.).

III

Circulaţia

de Helmuth Bohnenkamp
Freiburg i. Br.

Cu 10 figuri în text.

A. ROLUL CIRCULAŢIEI IN METABOLISM ŞI IN TERMOREGULARE.

Circulaţia asigură *încălzirea şi irigarea cu sânge a ţesuturilor şi „spălarea" lor cu limfă.* Importanţa circulaţiei reese din rolul său în schimburile materiale şi energetice ale celulelor. Ea favorizează utilizarea oxigenului şi a substanţelor alimentare necesare acestor schimburi (în special în muşchi), eliminarea produselor de metabolism şi în sfârşit intervine în procesul de reglare termică. In ceeace priveşte necesităţile schimburilor de substanţe şi energie, irigaţia sanguină are capacitatea de a se acomoda diverselor cerinţe. Cu cât transformările energetice din corp se fac mai intens, deci cu cât utilizarea de substanţe alimentare pe unitatea de spaţiu (celulă) şi formarea de produse metabolice au loc cu o viteză mai mare, cu atât sângele trebuie să fie mai repede reînoit, pentru a se evita o scădere a concentraţiei substanţelor alimentare şi o creştere a produselor metabolice. Pentru aprecierea funcţiunii circulatorii şi a turburărilor sale este aşa dar necesară cunoaşterea *bilanţului energetic,* care se poate obţine de ex. prin determinarea utilizării de oxigen. Deasemeni în ceeace priveşte *reglarea termică* a organismului homeoterm, — şi, într'un sens mai strâns, chiar independent de intensitatea arderilor, — circulaţia trebue să facă faţă unor condiţii foarte variabile, ea constituind sistemul de distribuţie a căldurii, spre şi dela organele expuse pericolului inflamaţiei, răcirii sau supra-încălzirii. Dat fiind că aparatul circulator ocupă o astfel de poziţie centrală şi se găseşte în legătură cu cele mai importante condiţii de viaţă şi cu funcţiunile speciale ale celulelor, nu este de mirare că el se găseşte supus unor influenţe foarte variate şi posedă o serie de mecanisme de adaptare foarte complexe. Reiese din aceasta că se poate interveni asupra circulaţiei în

scop terapeutic, în diferite moduri, fie dela suprafaţa corpului (prin comprese, băi, masaj, diatermie), fie din interiorul corpului, prin activarea funcţiunilor, prin efort, fie în sfârşit pe cale farmacologică.

Am văzut că *sarcina importantă a circulaţiei o constituesc schimburile de substanţe şi energie*. Deaceea fenomenele cele mai importante se petrec mai ales la nivelul *suprafeţelor de schimburi* din teritoriul capilar. Aici, la nivelul endoteliilor capilare, în lichidul tisular (limfă), care scaldă celulele parenchimatoase şi peretele capilar, are loc „predarea încărcăturei" — oxigen şi substanţe alimentare — şi primirea substanţelor de „deşeu" care sunt expediate apoi spre organele de eliminare ale corpului sau spre alte organe unde sunt prelucrate. Acest lichid tisular în care au loc în mod continu schimburi în ambele sensuri, — dela sistemul de distribuţie către celulă şi invers —, este, alături de sânge, sediul principal al metabolismului intermediar.

Aceasta fiind sarcina importantă a circulaţiei ar trebui să situăm dela început pe primul plan *schimburile cari se petrec la nivelul capilarelor*. Totuşi, deoarece în capitolul de faţă nu privim circulaţia de cât din punctul de vedere al unui sistem supus turburărilor de distribuţie sanguină, vom expune aci numai datele referitoare la structura şi funcţiunea aparatului circulator considerat ca un *sistem închis*. Vom studia deci numai turburările deplasării sângelui în sensul *longitudinal* al vasului şi nu în sensul transversal al schimburilor de lichid şi alte substanţe.

O întrerupere completă a circulaţiei pentru mai mult timp nu este compatibilă cu viaţa. Pentru ameliorarea turburărilor funcţionale ale unui organ dezat, îngrijirea irigaţiei organului este uneori mai importantă decât o intervenţie directă asupra parenchimului. Conducerea superioară a armatei consideră în caz de pericol, că e mai importantă menţinerea în bună stare a drumurilor decât satisfacerea necesităţilor trupei.

Organele de irigaţie sunt: inima ca pompă-motoare, arterele, capilarele şi venele. Motorul central este inima, care e constituită din jumătatea stângă cu o musculatură mai puternică, şi jumătatea dreaptă cu musculatură mai slabă. Ambele jumătăţi, atât atriile cât şi ventriculele, lucrează sincron şi pompează — având drept dispozitiv de siguranţă un sistem de ventile — sângele în artere, şi anume: ventriculul stâng prin aortă în circulaţia mare sau circulaţia corporală, ventriculul drept prin artera pulmonară în circulaţia mică sau pulmonară. Forţa care pune în mişcare sângele este dată în cea mai mare parte de contracţiile şi relaxările musculaturei inimei. Faptul că între căile de acces la inimă ale sângelui şi căile de expulsie există o strictă separaţie, constitue, alături de dispozitivul valvular, un ajutor important în funcţiunea inimii.

Forţele accesorii pentru punerea în mişcare a sângelui sunt date de adaptarea presiunii sanguine la nevoile speciale ale diferitelor regiuni sau organe, de tonusul vaselor arteriale prevăzute cu o musculatură circulară. Scurgerea sângelui din capilare spre vene, şi mai departe în vene, este ajutată de presiunea tisulară, de transmiterea expansiunilor pulsatorii ale arterelor adiacente şi de „forţa absorbantă" pe care o exercită cavitatea toracică în cursul inspiraţiei. Deoarece venele mijlocii sunt prevăzute cu valvule, sângele nu poate înainta sub impulsul

influențelor din vecinătate decât în direcția inimii. Nu se poate vorbi de o „inimă periferică", în sensul unor contracțiuni pulsatorii active ale arterelor. Deasemenea, este discutabilă importanța unei așa zise „diastole active a ariilor și a ventriculelor", în sensul unui mecanism aspirator al sângelui din vene. — Au fost puse în evidență în diverse părți ale corpului, un mare număr de *anastomoze arterio-venoase,* care prezintă o importanță locală pentru distribuția sângelui ca și pentru reglarea tensiunii sanguine. Asemenea „shunt-uri" *) vasculare se găsesc pe fața palmară a vârfului degetelor, în patul unghieal, în eminențele tenară și hipotenară, în vilozitățile intestinale și în corpii cavernoși ai penisului. Pe 1 cm² de vilozități intenstinale se găsesc cam 600 de asemenea anastomoze. Aceste anastomoze arterio-venoase, prin deschiderea și închiderea lor, pot influența într'o mare măsură irigația sanguină din regiunea respectivă. Aceste vase de legătură au o construcție anatomică specială. Din punct de vedere funcțional, ele reglează într'o măsură importantă oscilațiile presiunei sanguine în artera și vena ei satelită, și prin aceasta și viteza curentului saguin.

Cu fiecare bătaie a inimii, — normal cam 60—80 pe minut — este expulzată o cantitate de sânge, astfel că toată masa sanguină este aruncată în circulație cam într'un minut și jumătate. Cantitatea de sânge propulsată de inimă pe unitatea de timp, *volumul pe minut,* reprezintă cea mai bună măsură a capacității funcționale a ventriculelor.

Astăzi este posibil ca prin probe indirecte să se stabilească și la om acest „volum pe minut" al curentului sanguin. *Probele cele mai întrebuințate se bazează pe faptul că aceeași cantitate de sânge care e trimisă în circulația mare, circulă în aceeași perioadă de timp și prin pulmon. Se execută probe respiratorii de scurtă durată, și aerul alveolar este analizat în mai multe reprize. Din schimburile de gaze poate fi dedusă cantitatea de sânge care a trecut prin pulmon în timpul experienței.* Proba reușește mai bine dacă se întrebuințează un gaz străin (acetilen) cu un coeficient de absorbție în sânge cunoscut.

Teoria „camerei de compresie a pompelor" (Windkesseltheorie) aplicată la circulație, împreună cu teoria mișcărilor ondulatorii, a dus — prin aplicarea legilor fizice respective — la calcularea unei ecuații prin care se determină mărimea *„debitului pe bătae"* („Schlagvolum"). In această egalitate se stabilește o relație între amplitudinea tensiunei arteriale, extensibilitatea vasculară (secțiunea transversală a aortei), viteza undei pulsului, durata pulsului și durata sistolei. Pentru a corecta abaterile cantitative posibile s'a mai introdus în ecuație un factor numeric, stabilit prin calcule, a cărui valabilitate aproximativă a fost demonstrată, ca și exactitatea întregei formule, prin experiențe amănunțite pe modele și animale. Prin determinarea unora dintre valorile care intră în această relație, se poate determina într'un mod aproape *direct* debitul circulator la om.

In repaos, la individul sănătos, nu circulă întreaga cantitate de sânge — care în mod normal este cam de 1/12—1/13 din greutatea corpului — ci o parte variabilă rămâne înmagazinată ca *sânge de depozit* în anumite organe, care se găsesc „în derivație" față de circuitul principal. Considerăm ca astfel de *organe de depozit* în special pe cele din teritoriul splanchnic (ficatul, splina), plexul sub-papilar al pielei. Capacitatea de înmagazinare a pulmonului este discutată și în orice caz nesigură.

*) N. Trad. — „Shunt = termen englez de electrotehnică, indicând *legătura scurtă* care se pune în paralel (derivație) cu un aparat electric oarecare.

Energia mecanică a inimii, — care, în condiţiuni de presiune date, rezultă din massa sanguină şi acceleraţie, — este transformată în mare parte, în porţiunea iniţială a arterelor mari, în *travaliu de deformare (destensie)* a arterelor principale cu structură elastică, în special a aortei Acestea la rândul lor, — cu o întârziere corespunzătoare revenirii deformaţiei elastice, — transmit energia sub formă kinetică sângelui circulant, care este împiedicat să se întoarcă în inimă prin închiderea valvulelor aortice şi pulmonare. Sângele trece prin artere din ce în ce mai fine, la început încă pulsând, apoi sub formă de curent continuu, şi ajunge în cele din urmă în capilare. Prin divizarea în canale din ce în ce mai numeroase şi mai fine, calea curentului sanguin devine din ce în ce mai lată, iar viteza curentului se micşorează în aceeaşi măsură.

Deoarece viteza curentului sanguin în aortă (în repaos) este cam de 200—400 ori mai mare decât în capilare, înseamnă deci că suprafaţa totală de secţiune a capilarelor în repaos trebuie să fie cam de 200—400 ori mai mare decât a aortei. Intr'un vas capilar, coloana san-

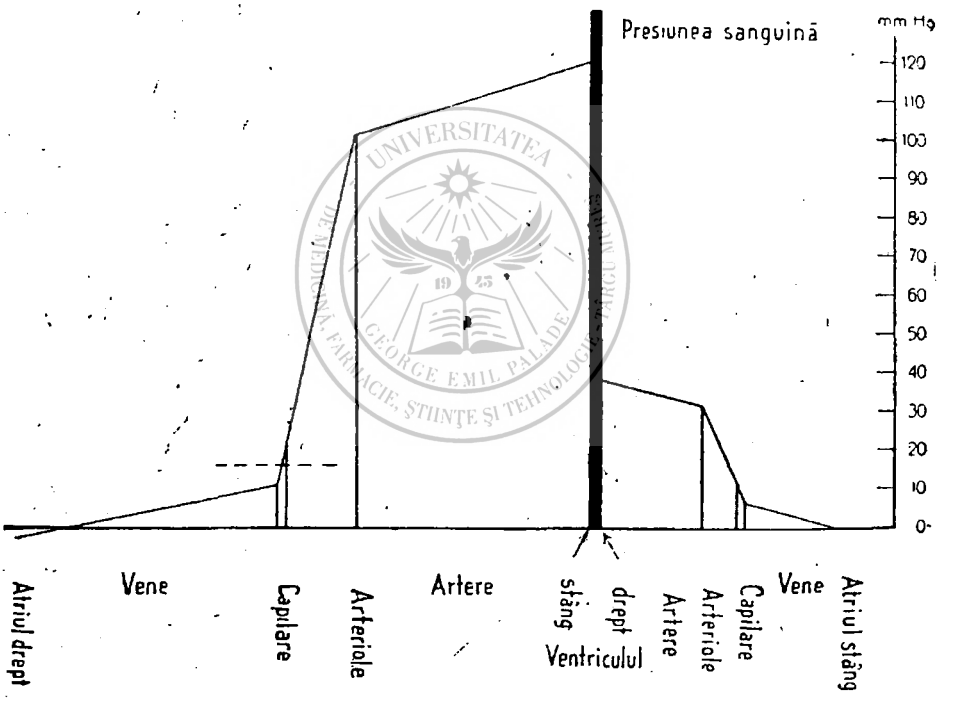


FIG. 1. — Linia punctată indică regiunea unde se echilibrează presiunea sangvină cu presiunea onkotică a plasmei şi a ţesuturilor învecinate. Trebue notat că forţele de presiune necesare punerii în mişcare a sângelui în circulaţia mare sunt date de inimă în (cea mai mare) parte în mod *direct* şi în parte (mai mică) în mod *indirect* prin transmiterea energiei cinetice dela artere la vene (intervine şi ajutorul valvulelor venoase).

guină înaintează cam cu ½ mm. pe secundă, volumul capilar pe secundă ar fi numai de 0,00004 mm³, ceeace favorizează mult schimburile de substanţe la nivelul capilarelor.

Să luăm un exemplu: ţinând seamă de funcţiunea glico-regulatoare a ficatului şi ştiind că zahărul se găseşte în venele intestinale (care con-

fluează apoi în vena portă) într'o cantitate de trei ori mai mare decât în restul sângelui, — reiese dintr'o socoteală aproximativă că suprafața de secțiune a capilarelor ficatului ar fi cam de 400 m². Sângele circulant acoperă această suprafață patrată cu latura de 20 m., cu un strat gros numai de câteva miimi de mm. Se înțelege astfel dece ficatul poate intercepta așa de bine zahărul care îi vine din venele intestinale.

Scurgerea într'o direcție nu este posibilă decât atunci când există o *cădere (diferență) de presiune.* Presiunea sanguină scade în mod continuu dela arterele mari către capilare. *Cea mai importantă scădere de presiune* are loc în arteriole. In capilare presiunea sanguină este de 8—15 mm. Hg., ceeace înseamnă că pentru circulația sângelui dela capilare până la atriul drept, rămâne la dispoziție o presiune sanguină și mai mică. Dacă se ține seama de marea presiune hidrostatică care trebuie învinsă, de ex. în venele gambelor, reese clar că, pentru întoarcerea sângelui venos la inimă, sunt necesare forțe ajutătoare. Existența valvulelor din venele mici și mijlocii reprezintă o dovadă a acestui fapt. Variațiunile pulsatorii de volum, transmise în sens transversal dela arteră la venă, reprezintă deasemenea o forță ajutătoare pentru circulația venoasă. Staza venoasă poate apare foarte ușor din cauza diferenței mici de tensiune din vene; faptul că pereții acestor vase sunt mai puțin rezistenți și cedează deci mai ușor, contează mai puțin. In circulația mică se poate produce de asemeni foarte ușor o stază retrogradă, din cauza nivelului mic al tensiunei inițiale (40 mm. Hg.). Figura 1 ne dă o privire schematică asupra repartiției (dispoziției) tensiunii în sistemul circulator.

Tensiunea arterială sistolică a adulților (după vârsta de 25 ani) este în general de aproximativ 120—130 mm. Hg și este dependentă în special de vârstă, sex, talie și greutate. Tensiunea diastolică este cam de 70—80 mm.

B. TURBURĂRI GENERALE ALE INIMEI.

1. Zona de adaptare a inimii

Dată fiind construcția specială și complicată a inimii cu cele 4 cavități ale sale, cu cele 4 sisteme valvulare, cu circulația coronariană specială, cu inervația sa autonomă și posibilitatea de a fi influențată prin vag și simpatic, cu împărțirea sa anatomică — în endocard, miocard și pericard, — turburările acestui mușchiu cavitar, unic în felul său, vor fi și ele multiple. Turburările funcțiunii inimii sunt deobiceiu — cel puțin în ceeace privește consecințele lor — de ordin *general,* totuși survin destul de des și stări și evoluții patologice locale. *Turburările generale ale circulației* (care interesează deci nu numai regiuni circumscrise ale inimii sau ale sistemului vascular) constituesc un pericol pentru funcțiunea întregului sistem de alimentare și epurare a organismului. O astfel de turburare generală este așa numita „insuficiență cardiacă".

Pentru a înțelege manifestările *insuficienței cardiace,* este necesar să cunoaștem mai întâi *zona de adaptare a inimii* față de diversele solicitări. Pentru ca inima să-și poată îndeplini rolul său util de propulsare, și pentru ca volumul pe minut să nu scadă, este necesară o colaborare a tuturor funcțiunilor sale parțiale. Producerea stimulilor, conducerea lor, proprietatea de contracție, irigația coronariană, sistemul

valvular, simultaneitatea contracției inimii drepte și stângi, — toate acestea reprezintă factorii (condițiile) necesari pentru funcțiunea generală a acestui „motor". Este ușor de înțeles că o turburare a oricăreia din aceste funcțiuni parțiale se poate înfățișa sub forma unei deficiențe cardiace. Afecțiunile și deficiențele cardiace au întotdeauna drept consecință finală o modificare a cantității de sânge expulsat (debitului cardiac). De-aceea insuficiența funcțională rezultată — insuficiența cardiacă — trebue raportată aproape exclusiv *la mușchiul cardiac*, care, prin transformările sale energetice, furnizează forța de propulsie.

Materialul de energie chimică (combustibilul de care inima are nevoie pentru îndeplinirea sarcinilor sale, e asigurat prin circulația coronariană; el este reglat (modificat) în mod fin gradat ca intensitate și cantitate, direcție și formă, și după timp și ritm. Când excitațiile ating fibrilele musculare ale inimei se pune în libertate energia potențială. *Fenomenele energetice care se desfășoară au o intensitate totdeauna la fel de mare pentru un anumit grad de umplere a inimei, adică pentru o anumită lungire inițială a fibrelor musculare, indiferent de intensitatea stimulului care a declanșat producerea acestor fenomene.*

Din interpretarea acestei *legi (energetice) a totului sau nimic*, reiese că *o umplere mai mare a inimii, și prin aceasta o lungire inițială crescută a fibrelor musculare determină o mărire a capacității de contracție (travaliu) sistolică;* prin creșterea umplerii ventriculare, consecutivă unei lungiri a diastolei, volumul-bătae se mărește, propulsia sistolică devine mai bună. Rezistențele (hipertensiune, stenoze) vor fi deci mai ușor învinse atunci când cavitatea cardiacă situată „en amont" se găsește sub o presiune de umplere mai mare, așa dar prezintă un volum mai mare și deci o tensiune inițială a fibrelor musculare crescută, care va permite contracțiuni mai puternice. După cunoștințele noastre actuale de fiziologie musculară, atunci când solicitările sunt maxime, starea de tensiune maximă a fibrelor musculare dă cea mai bună eficiență a sistolei, deoarece atunci poate fi utilizată „forța absolută a contracției". Așa dar, în acest caz fiecare fibră musculară lucrează la o tensiune izometrică maximă, o comportare care și din punct de vedere al economiei energetice, reprezintă cea mai favorabilă condiție de utilizare mecanică a energiei totale pusă la dispoziție.

Din această expunere reese că *inima în repaos lucrează dedesubtul acestui maximum de tensiune*. Deci, din acest punct de vedere, ea are o mare zonă de acomodare față de cerințele crescute, fiziologice sau patologice (efect, boli). Capacitatea de acomodare a inimii la solicitări variabile este impresionantă. Ea are la dispoziție diferite *rezerve de forță* care sunt utilizate fiecare după natura, timpul și durata solicitării.

a) O primă rezervă de putere reiese din faptul că la o solicitare mecanică mai mică, deci *în repaos, la o tensiune sanguină joasă, fasciculele de fibrile musculare lucrează dedesubtul tensiunei lor optime, și astfel nu au nevoie pentru contracție decât de o parte din energia totală.* Pentru o lungime și un număr de fibre date, în timpul unei sistole care acționează împotriva unei tensiuni joase, nu se utilizează decât o parte din energia totală, iar restul se pierde: energia totală nu este utilizată deci economic; din contra, în timpul unei sistole care trebue să învingă o tensiune ridicată, se utilizează pentru travaliul de propulsie un procent mult mai mare din această energie totală. *O primă adaptare a inimii la eforturi variabile constă așa dar într'o creștere a coeficientului*

de economie (randament) al activității cardiace. Condițiile mecanice ale felului travaliului transformă „quantele" de energie chimică inițială, și determină ce proporție din energia chimică inițială va fi întrebuințată pentru travaliul mecanic util, și ce proporție de energie va fi pierdută sub formă de energie calorică. Aici este vorba de o reglare independentă de sistemul nervos. Ea poate fi demonstrată experimental pe mușchiul cardiac izolat și trebuie interpretată la fel ca și creșterea efectului util la un motor cu explozie. La fiecare aspirație a pistonului, aceeași cantitate de amestec explozibil este aspirat și ars. Dacă motorul nu face niciun travaliu util, — de exemplu în așa zisul „mers în gol" („ne-ambreat") al unui automobil —, efectul util este egal cu zero; toată energia se pierde sub formă de căldură. Dacă motorul lucrează cu același număr de explozii (turații) pe unitatea de timp, de ex. la ridicarea unei greutăți, atunci — la același consum de combustibil —, datorită coificientului de economie (utilizare), care crește treptat, proporția de energie mecanică obținută crește și ea progresiv.

b) O a doua rezervă de energie constă în *proprietatea* mai sus menționată, a *fibrelor musculare* (legea totului sau nimic) *de a libera la o contracție un procent de energie mecanică care variază după lungimea inițială a fibrelor.* Când inima primește o cantitate mai mare de sânge venos sau când este dilatată din cauza unor leziuni valvulare sau în urma unui supra-travaliu acut, atunci, *prin creșterea lungimii și tensiunii inițiale a fibrelor, se va pune în libertate un procent mai mare de energie mecanică.*

c) O altă importantă rezervă de forță, pentru adaptarea la diverse solicitări patologice, o întâlnim în cazurile în care fibrele musculare sunt întinse până la limita de rupere: *fibrele musculare ale peretului se transformă, inima se hipertrofiază.* In exemplul motorului, pentru a învinge presiunea ajunsă la limită, este necesară o reconstrucție a motorului și utilizarea altor cilindri — mai mari — pentru același număr de explozii pe unitatea de timp. Condițiunile speciale care duc la hipertrofia inimei vor fi expuse mai târziu.

d) O a patra posibilitate de adaptare se bazează pe *influența sistemului nervos. Așa zisele acțiuni inotrope ale nervilor inimii pot modifica amplitudinea fiecărei contracțiuni musculare.* Influența inotropă pozitivă a simpaticului mărește cantitatea „în quante" a energiei transformate (mărește proporția de energie mecanică); vagul o micșorează. Acești nervi reglează așa dar intensitatea arderilor sau cel puțin procentul de utilizare a energiei chimice. Mecanismul nervos de reglare a travaliului cardiac poate merge și mai departe intervenind asupra factorului „timp"; astfel, *el poate modifica ritmul (numărul bătăilor)* printr'o adaptare continuă și rapidă și proporțional cu necesitățile de irigație; descărcările de energie devin mai frecvente sau se rărește (în exemplul motorului, se adaptează turația).

Enigma acomodării inimii este așa dar explicată în mare măsură prin posibilitatea modificării coeficientului de utilizare a energiei chimice totale, prin variația lungimei fibrelor musculare și modificarea corespunzătoare a procentului de energie mecanică, prin remanierea peretilor (hipertrofie) și prin influențele inotrope și cronotrope ale nervilor cardiaci.

Modificarea ritmului inimii constituie cel mai important răspuns din partea inimii față de necesitățile create de irigație, deoarece această modificare se poate produce foarte repede, într'un raport de 1:3.

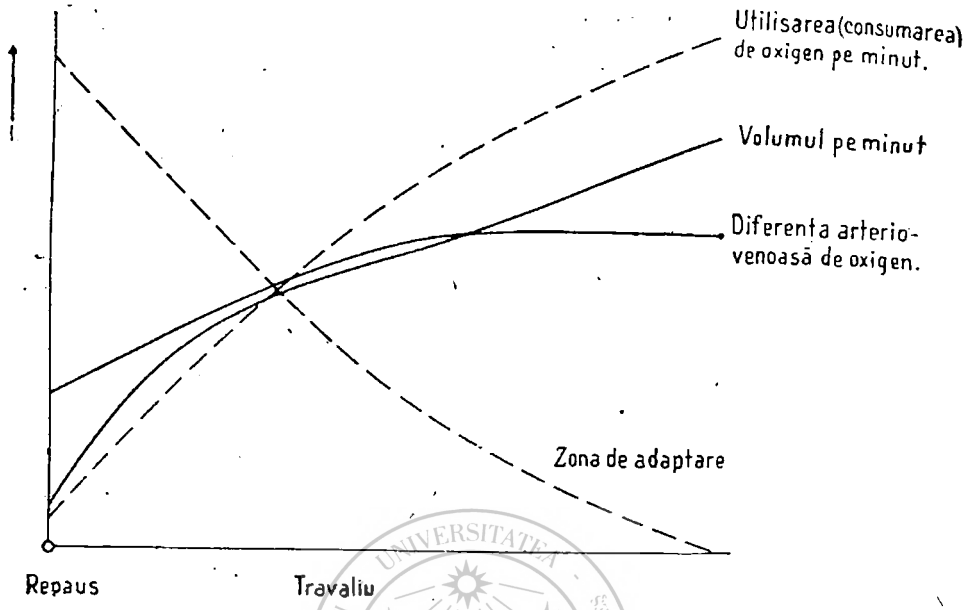


FIG. 2. — *Reprezentarea schematică a condițiilor circulatorii în cursul travaliului.*

Dacă se stabilesc curbele variațiilor a două valori în funcție de creșterea travaliului, celelate două curbe se deduc din acestea. Pe baza cercetărilor experimentale au fost trasate *curbele variațiilor diferenței de oxigen arterio-venoase și consumului (utilizării) de oxigen.* Din aceste două curbe se deduce *volumul pe minut* al curentului sangvin, după relația : Volumul pe minut = consumul de oxigen pe minut: diferența de oxigen arterio-venoasă. In fine, mai e reprezentată aci și *zona de adaptare a capacității de oxigenare a sângelui.* Se înțelege prin aceasta cât oxigen mai poate fixa sângele din curentul circulator peste cantitatea utilizată momentan, în urma creșterii diferenții arterio-venoase și a volumului pe minut. Se poate arăta astfel care este limita posibilității de a mai crește încă travaliul circulator. Nu se ține seama în această grafică de posibilitatea pe care o are organismul de a lucra „pe datorie de oxigén". Capacitatea redusă de travaliu a bolnavilor de afecțiuni circulatorii se manifestă în special printr'o scoborîre a limitelor zonei de adaptare a consumului (utilizării) de oxigen. Acest lucru poate fi provocat fie de o scădere a capacității maxime de oxigenare a sângelui, fie de faptul că această capacitate maximă este utilizată în parte chiar în condiții de repaos. La bolnavul de inimă, relațiile dintre volumul pe minut și diferența de oxigen arterio-venoasă sunt adesea cu totul altele decât în cazul creșterii efortului circulator la un individ sănătos, reprezentat mai sus. (Totuși, relația dintre aceste două valori și consumul de oxigen rămâne păstrată ; ea este denumită *principiul lui Fick).*

Niciuna dintre posibilitățile de a mări aprovizionarea cu oxigen și substanțe alimentare în cazurile de cerințe mari ale țesuturilor, și anume nici mărirea volumului-bătae, nici creșterea utilizării sângelui circulant nu poate fi pusă la contribuție așa de frecvent, așa de direct și într'o măsură așa de mare ca modificarea numărului de bătăi ale inimii. Trebuie reamintit aci că organismul mai dispune și de alte mijloace pentru ajutarea circulației, de exemplu deschiderea marilor teritorii capilare în regiunile avide de sânge.

e) O altă modalitate de adaptare, în afara măririi irigației, este

capacitatea organismului de a face o „datorie de oxigen", limitată, dar totuși foarte mare. După terminarea efortului sunt recuperate cel puțin o parte din oxidațiuni. Se recurge la această „datorie de oxigen" chiar pentru necesități moderat mărite; la început este însă redusă și nu devine importantă decât printr'o mărire a travaliului însoțită de o limitare a transportului de oxigen și a utilizării oxigenului. După cum reese și din numele său („datorie de oxigen"), organismul nu are posibilitatea să acopere imediat și integral nevoia de oxigen atunci când este solicitat. Produsele metabolice rezultate din transformările mai mult sau mai puțin anoxibiotice, de ex. acidul lactic, se pare că au — cel puțin în parte — capacitatea de a lua oxigenul chiar în timp ce se găsesc în curentul circular, în special în timpul trecerii prin pulmon, așa dar fără intervenția țesutului în care s'au format („utilizarea intrapulmonară a oxigenului"). Pe lângă hemoglobina redusă mai există și alți purtători de oxigen, în primul rând glutationul (înafara celorlalte roluri ale sale). Aceste fenomene, în parte încă discutate, participă și ele la mecanismele de adaptare ale circulației.

Dacă aceste mecanisme fiziologice care permit o așa de întinsă adaptare a inimii la diversele solicitări — chiar patologice — nu sunt suficiente, se ajunge la „insuficiența cardiacă".

2. Insuficiența cardiacă și circulatorie

Insuficiența cardiacă se manifestă clinic printr'un puls slab, printr'o irigație periferică insuficientă (viciată), prin anumite manifestări stetacustice ale inimii, prin succesiunea caracteristică a diferitelor manifestări, pe scurt printr'o serie întreagă de simptome mai mult indirecte, care traduc o deficiență a capacității funcționale a inimii. Pe cât de obișnuite ne sunt expresiile „insuficiență cardiacă" și „suficiență cardiacă", pe atât de greu ne este să delimităm în mod exact aceste valori la om și mai ales la bolnavi. Nu putem cunoaște în fiecare caz în parte nici bilanțul energetic total al revoluției cardiace, nici proporțiile de căldură pierdută și de energie mecanică pusă în libertate. *Insuficiența cardiacă ține de o modificare în colaborarea diverselor fenomene parțiale care furnizează și pregătesc substanțele chimice destinate a fi arse și care liberează energia fizică și chimică la nivelul fibrelor musculare în activitate.* Este vorba de o turburare funcțională în toate sau în cele mai multe din fibrele musculare cardiace care iau parte la travaliul de propulsie.

Pe lângă *turburarea contractilității întregei substanțe musculare*, se poate ajunge deasemeni la o stare de insuficiență cardiacă propriuzisă, în sensul unei micșorări a capacității de propulsie, în cazul când, într'un miocard până atunci indemn, *ese din funcție o zonă musculară mai mare*. Astfel de stări de insuficiență cardiacă, de cauză mai mult locală, dar care din cauza poziției centrale a motorului circulator, au consecințe grave pentru întreaga funcțiune, — le întâlnim în infarctul miocardic, în unele inflamațiuni mai mult sau mai puțin întinse ale inimii, prin răniri, prin ruptură spontană, prin hemoragii, după intoxicații cu fosfor sau substanțe toxice analoage, în diateze hemoragice și leucemii. Pe primul plan stau leziunile vaselor coronare.

Trebue să atragem atenția asupra unei forme foarte frecventă de

insuficiență circulatorie, căreia, în mod obișnuit i se dă de asemeni numele de „insuficiență cardiacă", fără ca totuși inima să fie obligator lezată. In aceste cazuri se produce o diminuare a aportului de sânge la inimă, din cauza unei turburări de coordonare între vase și presiunea intra-vasculară ordonată (cerută) de nevoile locale. Acest tablou patologic se desvoltă deobiceiu *prin paralizia vasomotorilor unor teritorii vasculare mai întinse*. Sângele se acumulează în teritoriile vasculare dilatate, parțial sau total paralizate, și în sfârșit se ajunge la o activitate cardiacă „în gol": venele nu mai aduc sânge la auricule (în special venele mari ale corpului la auriculul drept), și inima nu mai are sânge de pompat. Tensiunea sanguină scade. Asemenea paralizii ale vaselor se produc mai ales în stările toxice, în special în maladiile infecțioase. Majoritatea *maladiilor infecțioase* grave amenință circulația mai puțin prin intoxicația miocardului, prin modificările inflamatorii și degenerative, prin turburările contractilității sale, cât mai ales prin *paralizia centrilor vazomotori și prin paralizia vaselor periferice*. La această insuficiență circulatorie generală se mai poate ajunge însă și în mod *pur reflex*, prin influențe mecanice ca în *experiența „de percuție" a lui Goltz sau în urma unor emoții puternice* (groază), prin *deficiențele funcționale și organice ale sistemului nervos vegetativ*, în stările consumptive prin *foame* sau prin anumite afecțiuni, ca *tuberculoza* și *cancerul*. Această insuficiență circulatorie generală trebue deci atribuită în primul rând unei turburări a centrilor vazomotori și a vaselor.

Desigur, într'un mare număr dintre afecțiunile menționate (de ex. în difterie) este atins de către toxină, odată cu sistemul vascular periferic, și miocardul. Se înțelege în fine că se poate ajunge și în mod secundar la o insuficiență a miocardului, prin faptul că în urma activității cardiace „în gol" și a scăderii presiunei sanguine, vasele coronariene primesc o cantitate insuficientă de sânge și astfel capacitatea funcțională a miocardului va fi scăzută.

Atunci când medicul este chemat să intervină într'o stare de insuficiență cardiacă, trebue să-și dea seama dacă este vorba de o alterare generală a proprietăților contractile ale miocardului și să-i descopere cauzele; sau dacă este atinsă o regiune musculară mai întinsă (fără o alterare generală a miocardului) în urma unei hemoragii provocată de diverse cauze sau în urma unei turburări a circulației coronariene, cu producere de infarct; sau dacă această zisă „insuficiență cardiacă" nu este de fapt o insuficiență cardică propriu-zisă, — ci este o stare datorită în primul rând unei paralizii vasculare de origine centrală sau de origine periferică.

In oricare din aceste cazuri se observă din punct de vedere obiectiv, *o micșorare (relativă) a volumului pe minut*. Creșterea ritmului, pe care o întâlnim ca o manifestare de reglare în multe stări de insuficiență cardiacă directă sau indirectă, ca și în paralizia centrală a vazomotorilor și în insuficiența circulatorie periferică, este expresia unei nevoi mai mari de sânge a țesuturilor, în care există o disproporție între irigația (circulația) necesară și cea reală. In asemenea cazuri, minut-volumul poate fi — în valoare absolută — mai mare decât la individul sănătos; el este totuși insuficient față de necesitățile organelor din timpul boalei sau din timpul travaliului mărit din febră. Minut-volumul trebue să fie comparat cu cel al organismului sănătos pus în aceleași condiții. El se poate

calcula prin determinarea consumului de oxigen ca măsură a intensității schimburilor.

In stările de dilatație cardiacă, — deci cu o mai mare tensiune inițială a fibrelor musculare — volumul-bătaie poate fi mai mare decât volumul-bătae al aceleiași inimi înainte de a se îmbolnăvi, dar e mai mic decât al unei inimi sănătoase ale cărei fibre musculare ar fi în aceiași stare de tensiune.

Determinarea „utilizării" oxigenului sanguin, prin *măsurarea diferenței de oxigen dintre sângele arterial și cel venos* reprezintă un mijloc important de *apreciere a calității circulației*. Micșorarea volumului pe minut, se manifestă, în ceiace privește „utilizarea de oxigen", printr'o scădere importantă a oxigenului din sânge, și o „venositate" (transformare venoasă) mai pronunțată. Urmarea este o cianoză mai mult sau mai puțin aparentă. In acest caz utilizarea oxigenului sanguin crește în repaos până la 60% și mai mult față de 30% la individul sănătos. Marea rezervă care stă deci la dispoziția circulației la indivizii sănătoși, este utilizată în ceă mai mare parte la bolnavii cu insuficiență cardiacă, fapt care duce la o limitare a capacității lor funcționale (de travaliu). Aceasta cu atât mai mult, cu cât se știe că o utilizare de 100%, deci o reducere complectă a oxihemoglobinei nu este posibilă în organism.

Insuficiența cardiacă se desvoltă adesea insidios printr'o afecțiune primitivă a miocardului, printr'o *miocardită* acută sau cronică. Mai frecvent se ajunge la o hipotonie a miocardului în mod secundar, în urma afecțiunilor valvulare. Acestea produc modificări în starea de umplere a cavităților cordului și prin aceasta o solicitare mărită a miocardului, care în sfârșit cedează în fața sarcinei de propulsie devenită prea mare. In aceste cazuri, trecerea dela o *insuficiență miocardică relativă* sau *latentă*, la o *insuficiență absolută, evidentă*, se face în mod treptat. Insuficiența relativă poate fi pusă în evidență mărind sarcina inimii printr'un travaliu muscular (genuflexiune, urcarea unei scări). Deoarece în insuficiența miocardică forța de propulsie este micșorată, — la un anumit aport de sânge, se va găsi „en aval" de partea insuficientă a inimei o cantitate mai mică de sânge; astfel în insuficiența ventriculului stâng vom găsi în aortă și în întreg sistemul arterial și capilar al marei circulații, o cantitate mai mică de sânge arterial. Dimpotrivă, „en amont", deci în atriul stâng și în venele pulmonare se va acumula, respectiv va curge, un surplus de sânge. Deaceea simptomul : *stază* în marea sau mica circulație sau în amândouă, reprezintă semnul cel mai caracteristic și mai sigur al insuficienței adevărate.

Modificarea repartiției sângelui dă posibilitate medicului să precizeze care parte a inimii e insuficientă. In insuficiența stângă, adică în scăderea capacității funcționale a ventricolului stâng, de ex. în urma unei stenoze sau insuficiențe mitrale, se produce o stază în pulmon cu catar de stază și uneori chiar oedem pulmonar, cu „celule cardiace" în spută și aspect radiologic de stază. *In insuficiența dreaptă*, adică în scăderea travaliului de pompă al ventr,cului drept, a cărui musculatură este chiar în mod normal mai slabă, se ajunge la o stază retrogradă în venele mari, o mărire a ficatului, o stază renală cu urină caracteristică de stază, oedeme generalizate, acumulare de lichid în abdomen și torace, așa dar o *hidropizie de origine cardiacă. Cedarea întregei inimi*, în urma unei atingeri generalizate a miocardului (de ex. miocardita din cursul maladiilor infecțioase) apare deasemeni destul de frecvent. In leziunile mitrale, în

special în stenoza mitrală, se observă o succesiune caracteristică de manifestări patologice, o repartiție a stazei tipică în timp și loc, trădând o insuficiență stângă și apoi o insuficiență dreaptă, deci, a întregei inimi. Micșorarea debitului de sânge din arterele mari și staza pulmonară indică întotdeauna existența unui obstacol la nivelul valvulei mitrale și o scădere a travaliului ventriculului stâng.

La individul sănătos, în cursul unui travaliu intens, trecerea dela o activitate cardiacă suficientă la o stare de deficiență miocardică se face treptat. Inima, respirația și sângele sufăr modificări comune în urma cerințelor mărite ale organelor în activitate. Volumul pe minut se mărește — până la o anumită limită, — atât prin creșterea numărului de bătăi, cât și a volumului pe bătae. Presiunea sanguină se ridică, viteza curentului sanguin crește. Odată cu aceasta, țesutul în activitate utilizează mai bine substanțele nutritive din sânge și anume zahărul și oxi-hemoglobina, care e redusă într'o proporție mai mare, așa cum reiese din valoarea diferenței de oxigen dintre sângele arterial și venos. Prin creșterea și mai mare a nevoilor din diversele organe, ia naștere o lipsă de oxigen, și apar produse metabolice acide, mai ales în travaliul muscular. Nici chiar creșterea minut-volumului și mărirea respirației până la dispnee nu mai pot acoperi nevoia (cererea) de oxigen. *După încetarea travaliului dispneea mai persistă încă un timp, arătând că nevoia de oxigen nu a fost încă acoperită.* Această așa numită „*datorie de oxigen*" poate fi considerabilă.

Punerea în evidență în sânge a unor valori crescute de acid lactic arată tendința celulelor în stare de activitate mărită (travaliu muscular, diverse stări patologice, febră, afecțiuni microbiene) de a devia *concentrația ionilor de H* spre aciditate. Paralel cu aceasta se constată o *scădere a rezervei alcaline* atât în sângele circulant cât și în alcalii ficși din țesuturi. *Funcția tampon* a sângelui devine mai slabă din cauza utilizării maxime a substanțelor tampon pentru menținerea „izohidriei". Valențele acide sunt eliminate prin urină sub formă de săruri care se depun ca sediment abundent, iar bioxidul de carbon din combinațiile de carbonați este expulzat prin pulmon. Combinațiile amoniului sunt sustrase dela formarea de uree și sunt utilizate pentru neutralizarea valențelor acide și eliminate prin urină sub formă de săruri de amoniu (determinabile ca „amoniac urinar"). Determinarea uneia sau mai multora din aceste modificări funcționale biochimice va permite deci o apreciere a deficitului circulației. *Atât măsurarea tensiunei bioxidului de carbon din aerul alveolar, sau mai bine din sânge, cât și titrarea alcalinității urinei (ținând seama de condițiunile generale de eliminare)* pot constitui deci o măsură *a intensității turburărilor proceselor de ardere. O măsură mai exactă ne-o dă determinarea capacității-tampon a sângelui sau determinarea rezervei de alcali încă existentă.* După un timp variabil dela terminarea travaliului sau a boalei, organismul se reface și își plătește „datoria de oxigen".

Intr'o insuficiență cardiacă „*absolută*", care aduce o limitare a circulației *chiar în repaos*, — din care cauză metabolismul, ne mai având la dispoziție o cantitate suficientă de oxigen, nu mai ajunge la produsele finale normale, — apar chiar în repaos toate manifestările care altfel se produc numai în timpul activității crescute a organelor: deficit de oxigen, scăderea rezervei alcaline și a puterii tampon, „venozitatea" mărită a sângelui, creșterea tensiunei bioxidului de carbon. Datoria de

oxigen care există la mulți cardiaci chiar în repaos, poate fi determinată în mod obiectiv prin măsurarea consumului de oxigen atunci când subiectul respiră oxigen pur, față de consumul înregistrat atunci când respiră un aer obișnuit. In urma aportului mai bogat de oxigen, o anumită cantitate din acest gaz este fixată în mod suplimentar de către organismul cardiacului și întrebuințată pentru acoperirea deficitului *).

Modificările biochimice menționate mai sus produc o serie întreagă de manifestări clinice la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Mărirea tensiunei bioxidului de carbon și creșterea concentrației hidrogen-ionilor excită *centrul respirator*, și produc o *dispnee de origine cardiacă*. In cele mai multe cazuri, aceasta devine și mai intensă prin reducerea suprafeței respiratorii din cauza stazei sanguine din mica circulație. Se poate ajunge chiar la o revărsare de lichid în spațiile alveolare, adică la un edem pulmonar; în acest caz însăși schimburile de gaze sunt împiedicate și urmarea este o dispnee intensă.

Când schimburile de gaze sunt reduse în special pentru oxigen care e mai greu difuzibil — prin turburări la nivelul suprafeței respiratorii, așa cum se întâmplă în edemul pulmonar, atunci se vorbește de o *pneumonoză* (vezi cap. „Respirația"). In acest caz hemoglobina este insuficient saturată, fapt care poate fi dovedit prin determinarea conținutului în oxigen al sângelui arterial, a capacității sale de oxigenare și a conținutului său în hemoglobină totală. Starea de pneumonoză din cursul edemului pulmonar este datorită interpunerii unui strat de lichid între aerul alveolar și sângele capilarelor pulmonare. Nu se știe încă în ce măsură pneumonoza mai poate fi provocată și de alte afecțiuni în afară de edemul pulmonar.

Din cele expuse mai sus reese că în așa numita insuficiență cardiacă, cauza deficienței circulatorii este la nivelul inimii. Date fiind numeroasele sale relațiuni funcționale, ea se găsește în legătură cu *periferia*, cu turburările metabolismului tisular și intermediar. La nevoie se ajunge — local sau prin reflexe vasculare — la o revărsare a rezervelor de sânge din depozite în torentul circulator, și astfel se oferă inimii o cantitate mai mare de sânge. Prin creșterea umplerii diastolice, și adesea și prin accelerarea ritmului, se produce o mărire a volumului pe minut, care de multe ori rămâne insuficientă față de nevoile existente. In multe cazuri crește și tensiunea sanguină.

Deficitul de alimentare a teritoriilor periferice și a organelor în activitate apare și mai net în timpul măririi travaliului, ca de ex. în diversele probe funcționale. Intensitatea respirației, consumul de oxigen, volumul pe minut și frecvența pulsului devin mai evidente mai ales *după sfârșitul travaliului*. La cardiac, aceste valori sunt mai mari decât la un individ sănătos care ar fi desfășurat același lucru mecanic exterior. In acest caz ese în evidență *datoria de oxigen-proporțional mult mai mare — a cardiacilor*. Ea ține în primul rând de disproporția dintre valoarea irigației cerute (necesare) și volumul pe minut realizat de fapt de inima insuficientă. In ceiace privește natura și intensitatea turburărilor care au loc în fenomenele chimice producătoare de energie, nu se știe nimic sigur ; s'a afirmat că procesul de resinteză a acidului lactic în mo-

*) N. Trad. Deaceia metabolismul bazal apare întotdeauna crescut la cardiacii decompensați, chiar atunci când funcțiunea tirodiană e normală.

lecula de zahăr suferă modificări în urma schimbării concentrației de H-ioni, și a altor circumstanțe secundare.

Insuficiența cardiacă propriu-zisă constituie deci o turburare circulatorie care nu poate fi explicată numai prin slăbirea (cedarea) motorului central. Dimpotrivă, *intervin într'o măsură importantă și modificările de la nivelul țesuturilor.*

In probele făcute pentru a pune în evidență insuficiența inimii trebue să se țină seama că travaliul cardiac depinde și de constituția generală a bolnavului; în această privință chiar la omul sănătos sunt cunoscute tranziții gradate. Stările de slăbiciune fizică generală (deseori chiar în timpul convalescenței), stările sufletești, puterea de voință a individului, toate acestea joacă cu siguranță un rol important în colaborarea armonioasă a diferitelor componente ale aparatului circulator. Și anume în primul rând influența nervoasă este cea care face posibilă colaborarea armonioasă dintre inimă și vase. Pe calea vagului și a simpaticului se pot explica deasemeni influențele psihice asupra circulației.

Insuficiența circulatorie prin paralizia vazomotorilor — inima fiind intactă — constitue un tablou clinic mai mult sau mai puțin *acut*. Variațiile produse în circulația corpului și a teritoriilor sale active pot fi înțelese pe baza *principiului economiei:* deoarece bilanțul energetic (metabolismul) de repaos este mai mic și cel de travaliu mai mare, *teritoriile vasculare sunt irigate după necesitate într'un mod electiv sau se deschid numai la nevoe. Sistemului nervos vascular îi revine sarcina de a modifica circulația în raport cu intensitatea schimburilor energetice, și de a îndruma sângele circulant pe căile potrivite.* Prima sarcină și anume aceea *a creșterii irigației*, prin mărirea volumului pe minut, este îndeplinită cu ajutorul reflexelor vasculare exercitate asupra inimei, și anume prin reglarea potrivită a presiunii sanguine cu ajutorul nervilor frenatori ai presiunii sanguine. A doua sarcină și anume *repartiția sângelui* este îndeplinită tot de sistemul nervos care îndrumează sângele pe anumite căi prin deschiderea și lărgirea teritoriilor capilare din anumite regiuni vasculare, cu ajutorul nervilor vasodilatatori, și prin închiderea altor teritorii, cu ajutorul vazoconstrictorilor, în fine prin exprimarea (golirea) depozitelor de sânge. *Acest joc al vaselor, sub conducerea unui mecanism nervos de reglare, are drept scop realizarea principiului economiei.* O turburare în *colaborarea vaselor* între ele și cu inima, înseamnă întotdeauna și o turburare în economia energetică a întregei circulații, care va duce la simptomele insuficienței circulatorii. In starea de colaps (produsă prin cauze diverse), se produce o veritabilă *ataxie a sistemului nervos vascular*, — inclusiv a presorilor și depresorilor, — care duce la deficiența circulației.

3. Hipertrofia

Impotriva condițiilor care duc la insuficiența cardiacă, inima reacționează prin capacitatea sa de a-și remania țesutul muscular în raport cu solicitările la care este supusă, cel mai adesea în sensul unei hipertrofii, mai rar în sensul unei atrofii parțiale. La indivizii sănătoși se pot observa diverse grade de desvoltare a musculaturii inimii. Astfel, se întâlnesc inimi cu musculatura slabă, puternică sau hipertrofică, ca o adaptare remarcabilă la sarcini circulatorii diferite. Pentru explicarea

acestora este necesară o prezentare specială a mecanismului de formare și a importanței hipertrofiei cordului.

Observația clinică ne arată că inimile care lucrează împotriva unei presiuni mărite, — așa cum se întâmplă în hipertensiune, fie esențială, fie de origine renală, — se hipertrofiază. In acest caz predomină așa numita formă *„concentrică"* de hipertrofie, caracterizată printr'o cavitate cardiacă deloc sau prea puțin mărită față de o îngroșare a peretilor musculari, adesea considerabilă; inima se hipertrofiază așa dar către exterior. Când forța de contracție a regiunii hipertrofiate slăbește, poate să apară cu timpul și o dilatare a cavității cardiace, iar hipertrofia concentrică se șterge și e înlocuită de o hipertrofie mai mult *„excentrică"*, cu dilatarea segmentului cardiac interesat.

Un fapt, foarte des constatat este că inima bolnavilor, la care, — în cursul maladiilor infecțioase, în reumatismul poliarticular acut, în coree, în endocardita lentă, etc., — se desvoltă o leziune valvulară sub ochii noștrii, se hipertrofiază chiar în repaosul absolut la pat. Cu toate că, în acest caz, inima este solicitată într'o mai mică măsură — în ceeace privește volumul pe minut și presiunea sanguină — decât în activitatea obișnuită a vieței de toate zilele, totuși hipertrofia segmentului cardiac interesat se produce aproape întotdeauna. In acest caz, fie că există sau nu o formă reală de insuficiență cardiacă cu fenomene de stază și cianoză, hipertrofia se desvoltă cu siguranță. *In cazul acestor bolnavi cu leziuni valvulare, se produce totdeauna mai întâi o dilatație, deci o mărire a spațiului de umplere și după această dilatație urmează o hipertrofie excentrică sau de dilatație.*

In sfârșit mai există hipertrofii în care nu putem observa nici o creștere a presiuni sanguine, nici o dilatație pronunțată; sunt cele observate de ex. în maladia lui Basedow. Ele sunt de obiceiu hipertrofii concentrice. Nu se știe sigur dacă hipertrofia mai poate fi provocată și prin influențe hormonale, în special ale suprarenalelor (adrenalina), sau de substanțe chimice.

Trebue subliniată observația surprinzătoare că inimile oamenilor sănătoși nu se hipertrofiază, chiar când aceștia desfășoară în mod continuu o muncă grea (țărani, mineri, muncitori manuali). Nici chiar inimile sportivilor nu sunt hipertrofiate de obiceiu. Ele pot fi găsite mărite la examenul radiologic, în urma unor „supra-eforturi" în cursul unor întreceri sportive; e vorba de o dilatație acută — și în orice caz de condițiuni anormale. Observațiile mai vechi asupra așa zișelor hipertrofii „idiopatice" și „inflamatorii" nu par a fi utile pentru rezolvarea problemei hipertrofiei. Astăzi ele nu mai sunt menționate, mai ales de când progresele mijloacelor de investigație au putut arăta frecvența dilatației cardiace de diverse cauze, diferitele forme ale hipertensiunei și variațiile frecvente și rapide ale creșterii presiunii sângelui. Ceeace s'a descris altădată ca aspecte aparte de hipertrofie cardiacă (hipertrofie „idiopatică" și „inflamatorie") în nervozele de diverse origini, în maladiile infecțioase, la băutorii de bere și vin, în hipoplazia (calibru mic) congenitală a arterelor, trebue integrată într'una din grupele menționate.

Spre deosebire de concepțiile mai vechi care admiteau, pe lângă condițiunile mecanice și cauze inflamatorii, consituționale sau endocrine, astăzi poate fi susținută o concepție *unitară* asupra desvoltării hipertrofiei propriu-zise.

Hipertrofia nu trebue considerată numai ca o simplă hipertrofie de travaliu).* Am văzut că hipertrofia de dilatație se desvoltă chiar în timpul repaosului la pat la bolnavii cu leziuni valvulare. Chiar în cazul unei insuficiențe mitrale, unde pe lângă volumul pe minut expulzat în aortă, cordul trebue să propulseze și acea cantitate de sânge care e supusă la un „dute-vino" între atriul stâng și ventriculul stâng, — plusul de muncă nu poate fi comparat cu travaliul cardiac zilnic al unui muncitor manual. *Travaliul ca atare nu poate fi o explicație suficientă a hipertrofiei.* Chiar travaliul considerat pe unitatea de timp, adică o valoare de dimensiunea eficienței **), nu este suficient pentru a explica hipertrofia, deoarece de exemplu în numeroase forme de tachicardie nervoasă sau de alte origini, inclusiv cea de efort, hipertrofia nu se produce deobicei u. Deasemeni datele de fiziologie comparată, cu deosebirile care există în ceeace privește numărul pulsațiilor (de ex. de 600 pe minut la șoarece și 30 la cal), ne arată că nu există nici o relație între frecvența contracțiilor, volumul pe unitatea de timp condiționat de aceasta și greutatea inimei. *In schimb există relații între greutatea inimii (hipertrofie) și volumul pe bătaie al fiecărei sistole.* Foarte probabil, excitația care provoacă apariția unei hipertrofii ia naștere din condițiunile care determină travaliul *unei sistole*, adică din unul din factorii *presiune* sau *volum*, după egalitatea: *travaliu = presiune × volumul* expulsat ***).

O mărire a presiunii arteriale care durează un timp suficient de lung, duce *în mod obligator la hipertrofia inimii.* Pe de altă parte *hipertrofia* inimii se mai poate produce chiar și *fără o creștere a presiunii,* ba chiar și cu o scădere a acesteia, — după o *dilatare* a inimii (așa cum se întâmplă în insuficiențele valvulare), adică la o *creștere a volumului*

---

*) N. Trad. *Travaliul* (lucrul mecanic; germ. = Arbeit) este exprimat prin produsul *forței* (forța fiind egală cu massa x accelerația) cu *lungimea* (l) drumului dealungul căruia acționează această forță:

Tr. = massa x accelerația x deplasarea.

**) N. Trad. *Eficiența* sau „putința" (germ. = Leistung) reprezintă travaliul efectuat pe unitatea de timp (raportul dintre travaliul efectuat și timpul necesar pentru aceasta):

Eficiența = Travaliu : timp.

(Kohlrausch)

***) N. Trad. Travaliul inimii pe fiecare contracție se poate exprima prin volumul de sânge expulsat înmulțit cu presiunea intra-aortică pe care trebue să o învingă. Aceasta înseamnă că travaliul inimii crește proporțional cu creșterea volumului expulsat și cu creșterea presiunii intra-aortice.

Putem readuce această formulă la formulla generală care exprimă travaliul în fizică și anume: Tr. = m x a x l în care m x a reprezintă forța, iar l distanța dealungul căreia acționează această forță (deplasarea).

Trebue deci să se verifice egalitatea:

$$m \times a \times l = vol. \times pres.$$

Volumul fiind $= l^3$ și presiunea fiind egală cu forța pe unitatea de suprafață, vom avea:

$$m \times a \times l = l^3 \times \text{forța} \times l^{-2}$$

sau:

$$m \times a \times l = f \times l$$

sau:

$$m \times a \times l = m \times a \times l$$

cavității cardiace. Atât în factorul creșterii presiunii cât și în mărirea volumului trebue să existe o cauză comună care să ducă la hipertrofie.

Atunci când presiunea crește, se va exercita pe unitatea de suprafață o presiune mărită, fiecare fibră musculară în parte va fi supusă unei tensiuni mai ridicate. Datorită acestei creșteri în tensiune, *fiecare fibră* va face un travaliu mărit, ceeace va duce la o transformare a ei în sensul unei hipertrofii.

Pe de altă parte, prin simpla *mărire de volum a inimii,* chiar dacă în cavități nu există o creștere corespunzătoare a presiunei, condițiile de lucru pentru fiecare fibrilă musculară a peretelui cardiac sunt de așa natură, încât ele lucrează *sub o tensiune mărită.* Intr'adevăr dacă suprafața peretelui asupra căruia lucrează presiunea este mai întinsă, *forța* totală exercitată de presiune este și ea crescută, tocmai din cauza creșterii suprafeței, după egalitatea: *Forța = Presiunea × Suprafața.* Forța crescută se traduce pe fiecare fibră a peretelui cardiac, sub formă de tensiune mărită, măsurabilă după egalitate:

Tensiunea = Forța : Suprafața, în care suprafața trebue înțeleasă ca secțiunea transversală a fibrelor musculare.

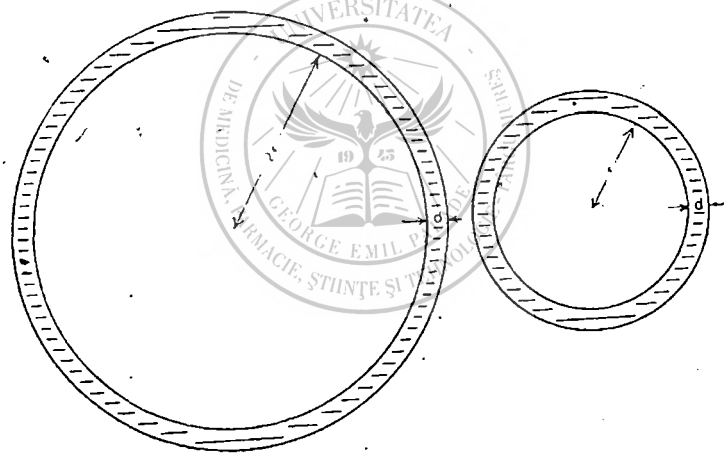


FIG. 3. — *Secțiunile a două sfere cu razele 1 r și 2 r.* — Secțiunile trec prin centrulsferelor. Suprafețele secțiunilor sunt: $4r^2\pi$ pentru sfera mai mare și $r^2\pi$ pentru cea mai mică. In amândouă cazurile, peretele are o grosime d. Suprafața de secțiune a peretelui *(haşurată în figură)* este cu aproximație $2r\pi d$ pentru sfera mică și $4r\pi d$ pentru cea mare.

Dacă ne închipuim o inimă ideală sferică, cu un perete de o grosime constantă, într'un prim caz cu raza de 1r, și într'un alt caz cu raza de 2r, în ambele cazuri fiind supusă la aceiași presiune interioară, — în sfera mai mare presiunea se exercită asupra unei suprafețe de patru ori mai mare decât a sferei cu raza mai mică —, forța totală crește de patru ori, conform egalității: Forța = Presiunea × Suprafața, adică cu pătratul razei. Pentru simplificare, să considerăm mai întâi o grosime a peretelui = d, grosime care să fie mică în comparație cu raza cavității; suprafețele de secțiune ale peretelui făcute în planuri care trec prin centrul sferei, se dublează în cazul sferei mai mari, trecând dela $2\pi r.\ d$ la $4\pi r.\ d$, adică vor crește în raport simplu cu creșterea razelor. Ten-

siunea, socotită ca forță exercitată pe unitatea de suprafață *a secțiunei transversale* (Tensiunea = Forța : Suprafața) va crește așa dar la dublu, pentru că o forță totală de 4 ori mai mare lucrează asupra unei suprafețe totale de secțiune de 2 ori mai mare. Sau, în mod general : *Tensiunea sub care se află pereții unei sfere goale, pentru o presiune interioară constantă, crește proporțional cu raza sferei.* In cazul inimii această creștere nu este liniară, din cauza grosimei finite a peretelui cardiac. Micșorarea grosimei pereților, care se produce în mod obligator prin dilatarea inimii, dat fiind că massa musculară rămâne neschimbată, contribue amplificând încă creșterea tensiunii în condițiile prezentate mai sus.

Rămâne deci stabilit că pentru o inimă imaginată sferică, la o presiune interioară neschimbată, tensiunea peretelui crește în același sens cu raza ; atunci când se dilată, tensiunea fibrelor peretelui crește. Deci, în cazul unei măriri a volumului inimii fără o creștere concomitentă a presiunii interioare, avem aceleași condițiuni ca și în travaliul unei inimi nedilatate împotriva unei presiuni mai ridicate, și anume o *tensiune crescută a fibrelor musculare.* Travaliul inimei dilatate este pentru fiecare fibră musculară mai mult isometric decât iso — sau auxotonic.

Celelalte grupe de hipertrofii, și anume cele care sunt puse de obiceiu în legătură cu fenomene inflamatorii, endocrine sau altele, hipertrofiile mai rare din maladia lui Basedow și din intoxicațiuni (adrenalină), trebuesc înțelese din același punct de vedere, adică al existenței unei tensiuni mărite a fibrelor miocardului. Tachicardia din maladia lui Basedow este datorită creșterii numărului excitaților trimise de simpaticul cardiac. Dacă se compară curba de contracție obșinuită a inimii, sau chiar a unei fibre miocardice, cu o contracție sistolică a aceleași inimi sub influența inotropă și klinotropă a simpaticului (v. fig. 4), se observă în ultimul caz o ridicare mai bruscă a curbei; la fel și în cazul unei influențe exclusiv klinotrope a simpaticului (fig. 4 c), adică atunci când e crescută numai viteza contracției, iar nu și volumul sistolic (înălțimea curbei rămâne aceeași). Acestè relațiuni pot fi puse în evidență în mod demostrativ în experințele pe inimi de animale. S'a arătat că amplificarea contracției datorită influenței inotrope nu este hotărâtoare pentru producerea hipertrofiei; ea contribue însă la aceasta. Ridicarea mai accelerată a curbei de contracție, în urma influenței simpaticului arată că fenomenele de contracție sunt mai intense și mai rapide. Creșterea accelerației este datorită unei forțe mai mari, așa cum reese din definirea noțiunei de forță ca produsul dintre massă și accelerație. Această forță este exercitată de către mușchi și presupune, — după legile fizice cunoscute — o forță contrarie de aceiași mărime. De aci reese că *la o inimă a cărei contracție este accelerată, tensiunea*

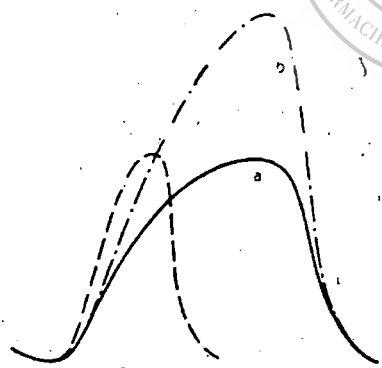


FIG. 4. — a) Sistola normală, b) sistola modificată sub influența inotropă a simpaticului, c) sistola modificată sub influența klinotropă a simpaticului.

pe o suprafață de secțiune miocardică constantă trebue să fie crescută, deoarece tensiunea este definită ca forță exerciată pe unitatea de suprafață. Deoarece sub influența inotropă a simpaticului, sistola — în afară de faptul că e accelerată — este și mărită (crește deci și volumul de expulsie sistolică), rezultă că în egalitatea: Forță = Massa × Acceleraţia, factorul massă lucrează și dânsul în același sens pentru creșterea forței, și deci și pentru creșterea tensiunei la care sunt supuse fibrele musculare. Așa dar, *volumul și viteza sistolei pot interveni fiecare în parte sau amândouă împreună pentru determinarea tensiunei fibrei cardiace.*

Deci, atunci când contracția cardiacă este accelerată, așa cum se întâmplă la bolnavii de Basedow, ca și în alte excitațiuni ale simpaticului, fibrele musculare sunt supuse unei tensiuni crescute. Rezultatul este același ca și la inima dilatată unde la fiecare grad de lungime a fibrei musculare, corespunde o tensiune mai mare.

Condițiuni asemănătoare se întâlnesc deasemeni atunci când există o dificultate la expulsia sângelui din inimă, de ex. din cauza unei aorte inextensibile, rigide (arteriosclerozâ) sau a unei stenoze, adică atunci când se produce cu alte cuvinte *o deviere a activității contractile în sensul izometric.* Pe baza celor spuse mai înainte, în cazul unei dificultăți destul de mari în expulsia sângelui, hipertrofia nu se va produce din cauza creșterii travaliului, cum se crede de obiceiu, ci în urma *modificărilor de tensiune ale fibrelor musculare.*

Tachicardiile obișnuite, socotite ca manifestări de adaptare la travaliu în limitele zonei normale sau tachicardiile pe care le întâlnim la astenici, în special la neurastenici, cu hipotonie și unii chiar cu microcardie, nu înseamnă câtuși de puțin și o creștere a travaliului *fiecărei* contracții în parte, deoarece acest ritm accelerat ține în primul rând de o micșorare a timpului diastolic; prin urmare în aceste cazuri nu se produce o hipertrofie. Există totuși și forme de trecere prin intervenția influențelor simpatice în diversele stări normale sau patologice.

Rămâne deschisă chestiunea dacă travaliul muscular reprezintă o condiție necesară pentru desvoltarea unei hipertrofii, sau dacă această desvoltare se poate face numai pe baza modificărilor de tensiune ale fibrelor musculare, chiar când mușchiul execută un travaliu redus, sau aproape nici un travaliu.

Legea totului sau nimic, înțeleasă în sensul unei invariabilități a quantelor de energie puse în libertate pentru o lungime de fibră dată, stabilește că fiecare stimul excitator efectiv care atinge fibra musculară cardiacă pune în libertate o cantitate de energie determinată, care nu variază cu condițiile mecanice de travaliu pre-existente. *Mărimea travaliului din cursul unei contracții cardiace nu determină (influențează) deci gradul de intensitate al transformărilor și schimbărilor nutritive (metabolismului) din musculatura cardiacă.* Acest lucru este în concordanță cu faptul arătat mai sus că nu travaliul ci alte influențe determină transformarea și îngroșarea miocardului atunci când activitatea cardiacă este solicitată într'o măsură mai mare. După experiența generală, nu se hipertrofiază decât inimile care lucrează în jurul limitei lor de acomodare, adică atunci când fibrele musculare se găsesc în apropierea maximului lor de tensiune izometrică.

Condițiile pentru producerea hipertrofiei, considerate din punct de vedere *energetic,* sunt deci reprezentate nu de mărimea travaliului însăși ci de *condițiile mecanice* în care acesta se produce (lungimea fi-

brelor), adică de realizarea unui *randament* mai mare al metabolismului total, deci de *forma cea mai economică a travaliului fiecărei fibre*. Insă depăşirea unui anumit maximum de travaliu poate să ducă la o stare de insuficienţă cardiacă. Concepţia noastră despre hipertrofia cardiacă trebueşte considerată ca *o concepţie mecanică*.

Inima umană, — datorită forţelor de rezervă arătate mai înainte,— mai are încă diferite posibilităţi ca în faţa unor sarcini crescute, să se menţină mult timp departe de limita absolută a capacităţii sale de travaliu exterior. Acest lucru poate fi demonstrat prin stabilirea experimentală a curbei elasticităţii, adică a curbei variaţiilor de presiune şi de volum, în momentul maximului de contracţie. Pentru un travaliu cerut, inima îşi acomodează (stabileşte) de fiecare dată, cu ajutorul diverselor sale mecanisme de reglare, condiţiile iniţiale de umplere şi tensiune iniţială a fibrelor la o valoare potrivită, care îi lasă încă la dispoziţie rezerve suficiente. E vorba în primul rând de volumul rezidual de sânge, un surplus de umplere ventriculară, care mai ales în condiţii patologice pune inima — prin lungirea fibrelor sale, — în condiţiunile necesare pentru a produce plusul de travaliu cerut. Dacă însă chiar în stare de repaos există un volum rezidual, aceasta înseamnă că inima se găseşte în condiţii de travaliu relativ ne-economice. Creşterea umpleri produsă printr'un mecanism exterior (nervos) de reglare, constitue o dilatare fiziologică a inimii. Ea nu este consecinţa şi semnul unei insuficienţe cardiace, ci este un bun mijloc fiziologic de a face faţă unor solicitări mai mari.

In timp ce creşterea presiunii, dilataţia, şi accelerarea sistolei reprezintă condiţiile care duc la hipertrofie cardiacă, dimpotrivă, scăderea presiunii şi rărirea sistolelor duc la atrofie. Intr'adevăr, în cazurile de stenoză mitrală pură, cu diminuarea umplerii ventriculului stâng şi deci şi a cantităţii de sânge expulsat — la o tensiune care se menţine constantă sau care scade — se găseşte întotdeauna o atrofie a ventriculul. Deasemenea inimile hipotensivilor sunt de obiceiu mici.

Din cele arătate mai sus asupra condiţiilor de creştere a pereţilor şi a dimensiunilor generale ale inimii, reese că, chiar în condiţiuni identice de presiune, indivizii de talii diferite şi deci cu inimi diferit de mari, trebue să aibe şi pereţii cardiaci de grosimi diferite. Anatomistul pune — în mod logic — întotdeauna inima în relaţie cu mărimea individului sau numai cu dimensiunile unei părţi din corp, comparând-o de exemplu cu pumnul.

Tot din condiţiile de producere ale hipertrofiei, reese că ea reprezintă un proces de transformare perfect adaptat scopului, care măreşte rezistenţa la rupere, şi care nu are nimic patologic în sine. Ea este o formă de adaptare la un surplus de muncă. Este întâlnită însă mai ales în stările patologice tocmai din cauza solicitărilor mărite, şi reprezintă un ajutor important pentru circulaţie.

Faptul că o inimă hipertrofiată apare ca patologică, se datoreşte leziunilor care dau naştere acestei hipertrofii, aşa cum se întâmplă de ex. în leziunile valvulare; hipertnofia miocardului este compensatorie şi nu există niciun motiv să ne aşteptăm ca o inimă hipertrofiată să posede o rezervă de forţă mai mică. Totuşi se poate ca afecţiunea cauzală, prin natura ei, să producă o alterare a muşchiului însuşi, sau ca insuficienţa valvulară originară să favorizeze evoluţia mai de-

parte a bolii și astfel forța de rezervă să fie depășită. In maladia lui Basedow, care poate produce o hipertrofie a inimii, știm precis că toxina secretată de tiroidă poate da naștere și la leziuni directe și degenerescențe ale miocardului.

In hipertrofie fibrele musculare au un diametru mai mare și sunt în număr mai mare; în atrofie nu se produce o diminuare a numărului total, ci numai o subțiere a fibrelor. Fenomenele de transformare și creștere a miocardului, apar cu atât mai pronunțate cu cât organismul este mai capabil de reacțiune. La indivizii tineri și sănătoși în rest, inima se hipertrofiază mai repede decât la indivizii bătrâni și slabi. Ba chiar, la bătrâni și în stările de cachexie, această transformare nu se mai produce. Nu se știe sigur dacă fenomenele pur inflamatorii, hiperplazice, pot da naștere unei hipertrofii veritabile.

In ceeace privește condițiile mecanice ale lungimii fibrelor și ale tensiunii inițiale, trebue să se țină seama și de starea generală a inimii. Când aceasta este puternică și posedă un tonus ridicat, stimulul care determină hipertrofia se naște mai rapid decât la o inimă slabă și hipotonică.

Nu se știe încă în mod sigur în ce măsură așa numitul *tonus* poate ca, — sub influența sistemului nervos cardiac, sau a unor impulse neuro-musculare necunoscute în detaliu, — să provoace o modificare a condițiilor de travaliu ale fibrelor musculare active. O modificare a elasticității fibrelor, care va permite de ex. o creștere activă a lungimii fără creștere corespunzătoare de tensiune, va avea consecințe importante asupra dinamicii travaliului cardiac și asupra condițiunilor (arătate mai sus) ale solicitării rezervelor de forță. Observații făcute asupra inervației, în special în ceeace privește vagul, ne indică o acțiune în sens dilatator a acestui nerv. O reală modificare a tonusului fibrelor musculare nu poate fi însă imaginată, decât printr'o transformare anatomică și chimică a elementelor contractile.

4. Sistemul nervos al inimii

Pe lângă faptul că miocardul ca atare posedă o mare capacitate de adaptare față de sarcini și împotriva diferitelor turburări, — inervația specială a inimii, prin simpatic și parasimpatic, reprezintă un alt ajutor covârșitor care stă la dispoziția motorului circulator, pentru învingerea diverselor rezistențe care i se pot ivi. Inima poate să bată singură și să mențină circulația independent de sistemul nervos vegetativ, lucru care se vede clar în experiențele pe animale. Inimi de-enervate (de ex. la câine) pot îndeplini chiar travalii moderate fără prea mari turburări. Desigur în aceste experiențe nu s'a realizat niciodată o distrucție completă a rețelei nervoase și a celulelor ganglionare intra-cardiace, lucru care trebue luat în considerație de când se cunoaște existența transmiterii pe cale humorală a acțiunilor simpatice și vagale. In orice caz, se poate spune că și inima homeotermelor se poate adapta la solicitări variabile fără să aibă nevoie de intervenția directă a nervilor extra-cardiaci. Sistemul nervos extra-cardiac se găsește într'o foarte strânsă legătură cu mușchiul cardiac și cu formațiunile musculare excito-formatoare și excito-conductoare (producătoare și conducătoare de excitații).

Se cunosc acțiuni foarte diferite ale nervilor cardiaci după punctul lor de atac, și ele poartă denumiri speciale după acțiunea respectivă. Acțiunea cea mai evidentă constă în modificarea ritmului prin influențele exercitate asupra nodului sinusal (Keith-Flack), în sensul unei accelerări prin simpatic.

și a unei rărir: a ritmului prin parasimpatic, o acțiune *cronotropă*, respectiv pozitivă și negativă. Prin acțiunea *batmotropă* se înțelege modificarea pragului de excitație, adică modificarea *excitabilității* inimii. Deoarece amândoi nervii scurtează perioada refractară, care reprezintă un interval de timp în care excitabilitatea e redusă, se poate spune că atât simpaticul cât și parasimpaticul măresc excitabilitatea. — In acțiunea *inotropă* e vorba de o influențare directă a transformărilor energetice din timpul contracției. Contracțiunile pozitiv inotrope sunt întărite de acțiunea simpaticului, fapt evidențiat în special atunci când musculatura este lezată; curbele de contracție sunt mai ridicate; schimburile energetice ale fiecărei contracții sunt mărite în mod corespunzător. Sub influența inotrop-negativă a vagului, lucrurile se petrec invers. — Prin acțiunea *dromotropă*, se înțelege acțiunea de accelerare (simpatic) sau de întârziere (vag) a conducerii excitației. Trebue însă subliniat faptul că în majoritatea cazurilor, nu este posibilă o separare netă între acțiunea batmotropă și cea dromotropă. — Prin acțiune *klinotropă* se înțelege influența nervilor cardiaci asupra vitezei de contracție, respectiv de relaxare, care la rândul său ține de modificări în utilizarea și în viteza transformărilor energetice. Acțiunea *tonotropă* pozitivă sau negativă, — nu prea sigură ca acțiune separată, — reprezintă posibilitățile de influențare a stării de tonus a mușchiului cardiac. Nervii inimii nu trebuesc însă concepuți în niciun caz numai ca nervi *antergoniști*. Ei sunt *sinergici*.

Această enumerare a diverselor influențe ale sistemului nervos extra-cardiac arată împletirea intimă a acestuia cu diversele părți ale inimii. Din cauza acestei strânse legături, care poate fi urmărită atât histologic cât și fiziologic până în structura cea mai intimă a organului, — nu ne putem imagina turburări ale acestui sistem nervos separate de cele ale inimii. Acesta este și motivul pentru care nu există o patologie proprie a sistemului nervos extra-cardiac. *In principiu, acesta trebue să fie interesat în orice îmbolnăvire a inimii, și ar trebui să la parte și la desvoltarea tabloului clinic.* In multe cazuri, bineînțeles, pot predomina influențele sistemului nervos, și din punct de vedere fiziopatologic sunt suficiente pentru a da o explicație a turburării. Astfel pot fi explicate de exemplu multe cazuri de rărire a ritmului numai printr'o stare de excitare a nervului vag, fie centrală (tumori cerebrale), fie pe traectul său (mecanic), fie în fine la nivelul terminațiilor sale (chimic : colina). In *turburările de conductibilitate* ale inimii se pot pune în evidență *acțiuni batmotrope și dromotrope* ale nervilor extra-cardiaci, din păcate însă greu de dovedit întotdeauna ca acțiuni izolate. Trebue subliniat faptul *că nervii inimii au o influență netă asupra oricărei manifestări de activitate cardiacă*, în special asupra *manifestărilor electrice*, care în parte preced contracția, adică asupra curbei curentului de acțiune. Lucrul acesta este cu atât mai important cu cât astăzi se pot înregistra electrocardiograme bune chiar la bolnavii cei mai gravi, și pot fi utilizate ca un element foarte prețios pentru explicarea turburărilor observate.

Vagul și simpaticul au o influență determinantă nu numai pentru inimă, în sensul strict, ci ele joacă și principalul rol în reglarea circulației periferice, în reglarea afluxului sanguin către diferitele teritorii vasculare. Condițiile în care se face reglarea presiunii sanguine — încă în curs de cercetare — sunt și ele dominate de *sistemul vegetativ*. Rolul său în circulație și, în mod mai general, în mecanismul schimburilor energetice și materiale ca și al echilibrului termic, este extrem de variat și importanța sa nu poate fi îndeajuns de prețuită.

5. Presiunea sanguină

Presiunea sanguină și descreșterea sa către capilare are o importanță hotărîtoare pentru repartiția sângelui în diversele teritorii circulatorii. Turburările presiunii sanguine, mai ales în sensul unei creșteri sunt destul de frecvente. Valoarea presiunii sistolice la individul adult în repaos este de aproximativ 120-130 mm. Hg.; la sportivii antrenați s'au găsit valori până la 160 mm. Hg. și care nu trebuesc considerate nicidecum patologice. Presiunea sanguină trebue apreciată totdeauna în legătură cu constituția generală a bolnavului. Un individ de constituție slabă are o presiune sanguină de repaos potrivită, de ex. 100 mm. Hg.; o valoare de 130 mm. Hg. ar putea fi pentru el expresia unei turburări patologice. Deasemenea presiunea diastolică a adultului, care de regulă e de 70-80 mm. Hg., este supusă la variațiuni considerabile. In arterioscleroză crește, în colaps poate scădea până la valori foarte mici, de nemăsurat. *Presiunea pulsului,* — diferența dintre presiunea sistolică și diastolică, — crește cu înaintarea în vârstă, din cauza ridicării treptate a presiunii sistolice.

Fiecare organ primește cantitatea de sânge necesară bunei sale funcționări, controlată de factori de reglare nervoasă și humorală prin închideri parțiale sau deschideri alternative de teritorii vasculare. Este hotărîtoare mai ales acțiunea *centrilor vazomotori* dela baza creerului. *Presiunea sanguină mijlocie rezultă din colaborarea dintre inimă și sistemul vascular.*

In peretele aortei se găsesc terminațiunile sensibile ale nervului depresor, iar în sinusul carotidian de ambele părți își au origina nervii sinusului carotidian. Prin acești nervi presori se scurg către centrii excitațiuni continui (tonice). La fiecare distensie a aortei (care din cauza elasticității sale exercită o funcțiune comparabilă cu aceea a cutiei de compresie a pompelor („Windkessel"), — aceste terminațiuni sunt stimulate, iar excitațiunile care iau naștere sunt conduse la bulb. Ca urmare au loc două fenomene: se produce pe de o parte *o scădere a tonusului în centrii vasomotori,* care are drept urmare o vasodilatație periferică și prin aceasta o scădere a presiunii în aortă; pe de altă parte, excitarea depresorilor pune în acțiune *centrul cardiac inhibitor,* care — prin intermediul vagului — diminuă numărul și amplitudinea bătăilor cordului. Micșorarea volumului pe minut contribue la scăderea presiunei sanguine. Aorta este acum mai puțin destinsă, excitarea nervilor presoreceptori slăbește.

Alți presoreceptori importanți sunt terminațiunile nervoase din sinusul carotidian, care primesc stimulii produși de modificările de presiune și îi conduc la centrii. Aceștia, — prin intermediul nervilor vasculari eferenți, — se comportă ca „frenatori de presiune" și produc modificări ale calibrului vaselor și ale irigației. In sinusul carotidian se mai găsesc și terminațiuni nervoase, care sunt sensibile la stimuli chimici; după deenervarea sinusului la animalele de experiență, stimulii chimici nu mai au nicio acțiune asupra presiunii sangvine.

E dela sine înțeles că se pot produce modificări de presiune sangvină și printr'o influență *directă* din partea centrilor, cum se întâmplă de ex. în *turburările locale* în regiunea centrilor medulari, în afecțiuni inflamatorii sau degenerative, în stările de afectare generală a sistemului nervos central, de ex. prin compresia exercitată de o tumoră, sau prin

hidrocefalie. Deasemeni au fost observate ridicări ale presiunii sangvine în urma creşterii presiunii intra-craniene după suprimarea nervilor sinusului carotidian. S'a semnalat creşteri ale presiunii sangvine la bolnavii cu afecţiuni cerebrale (meningite, hemoragii cerebrale masive) şi care durau atât timp cât exista compresiunea; după înlăturarea hipertensiunii intra-craniene pe cale operatorie, valoarea presiunei sangvine revine la normal. La unii hipertensivi puncţia lombară poate aduce o scădere a tensiunii.

O astfel de *hipertensiune centrogenă* poate apare deasemeni în urma acţiunei stimulilor chimici asupra sistemului nervos central. Acţiunea stimulilor chimici şi poate şi hormonali asupra centrilor care reglează presiunea sangvină are importanţă mai ales pentru formele cele mai frecvente ale maladiei hipertensive, în care e vorba de o modificare a tonusului sistemului vasomotorilor. Pare sigur că scăderea concentraţiei oxigenului la nivelul centrilor, (nucleilor dela bază) respectiv creşterea concentraţiei bioxidului de carbon produce prin excitarea centrilor presori o vasoconstricţie a teritoriilor vasculare (teritoriul splanchnic), creşterea presiunii sangvine şi a irigaţiei. In legătură cu aceasta trebue subliniată deasemeni *sensibilitatea acestor centrii* faţă de modificările *concentraţiei H-ionilor*. De aceasta ar depinde şi procesele de reglare — sigur centrală, — care au loc în urma unui travaliu mărit al organelor sănătoase sau bolnave, sau al întregului organism. După toate experienţele de până acum, este sigur că aceşti centrii nu s'ar putea totuşi lipsi de stimulii pe care îi primesc dela nervii presoreceptori.

Centrii regulatori ai presiunii sunt reprezentaţi prin grupe de celule nervoase din creerul intermediar, din substanţa reticulară a bulbului (planşeul ventricolului al IV-lea) şi probabil şi alte celule din regiunile dela baza creerului. Ei pot produce o ridicare a presiunii sanguine atunci când sunt stimulaţi pe cale reflexă, (chiar în mod experimental), dar şi prin procese inflamatorii locale, mai ales prin turburări de irigaţie. Excitabilitatea lor depinde de gradul de aciditate şi mai ales de conţinutul în bioxid de carbon al mediului înconjurător. Tot prin intermediul lor acţionează şi unele substanţe hipertensive, de ex. hormonul lobului posterior al hipofizei. *Concepţia originei nervoase centrale a hipertensiunei esenţiale,* — cel puţin ca o origine frecventă şi importantă a hipertensiunei (roşii), — se bazează în fine pe marea influenţă pe care o exercită nervii sinusului carotidian şi nervul depresor prin intermediul acestor centrii. Această *dominare centrală a presiunii sangvine* apare mai clară şi mai impresionantă în diversele observaţii făcute asupra variaţiilor presiunii sanguine în cursul stărilor de *excitaţie psihică,* în stările de tensiune, de asteptare, de frică, de mânie, de ruşine, de efort al voinţei. Deasemeni modificările presiunii sanguine în cursul turburărilor *hormonale,* — mai ales la femee în *climacterium,* când se desvoită aşa de des o hipertensiune de tip esenţial, fără participarea causală a rinichilor, — pledează pentru existenţa unui important mecanism de reglare hormonală, şi probabil nu numai periferică. Rolul important al zonelor centrale e demonstrat şi de acţiunea hipotensivă a narcozei şi a narcoticelor, al căror punct de atac este de preferinţă central.

Când acordul dintre *regulatorii presiunii sangvine* este turburat, apare — cel puţin la început — o mare modificare a nivelului presiunei. Secţionarea nervilor frenatori ai presiunei duce la o hipertensiune „de eliberare (nefrenată) („Entzüglungshochdruck"). Fiind vorba întotdeauna

de o interpătrundere a diferitelor mecanisme de reglare a circulației, și nu numai a celor care privesc presiunea sangvină, — în urma unei creșteri brusce a sarcinei aparatului circulator, datorită unor stări patologice sau unui travaliu mărit, se produc următoarele patru fenomene : 1. *o vasodilatație a* regiunilor mai active, prin apariția metabolitelor acide provenite din procesele catabolice desfășurate într'o anaerobioză inițială relativă (e vorba în primul rând de acidul lactic, care are o acțiune vasodilatatorie capilară); 2. o modificare *a ritmului cardiac și a volumului pe bătae ;* 3. o *accelerare și o adâncire a respirației,* care favorizează mult circulația, și în sfârșit 4. *golirea depozitelor de sânge.* Acumularea de bioxid de carbon mărește starea de excitație a centrului vasomotor, care trimite impulse mai puternice către vasele periferice. In regiunile inactive ale corpului se produce o vasoconstricție, și prin aceasta o reducere a irigației în favoarea teritoriilor active sau bolnave. care vor fi astfel mai bine alimentate cu sânge. — Creșterea importantă a „patului circulator" periferic ar putea produce însă o scădere a presiunei sangvine, defavorabilă vitezei de circulație ; în timpul travaliului muscular, acest pericol este preîntâmpinat în diverse moduri și anume : descărcarea de adrenalină observată adesea, exercită o acțiune vasoconstrictorie, în special asupra teritoriului splanchnic și golește astfel acest mare depozit de sânge ; bioxidul de carbon excită centrii cardio-acceleratori și respiratori din bulb : volumul pe bătae crește în urma afluxului mărit de sânge la inimă.

Pentru înțelegerea *genezei unei hipertensiuni arteriale,* trebue să se țină seama de următorii factori : creșterea volumului pe minut, creșterea rezistenței perifice, creșterea cantității de sânge, micșorarea elasticității și a capacității sistemului arterial, creșterea viscozității sângelui. Așa dar, în ceeace privește condițiile mecanice ale unei hipertensiuni — oricare ar fi origina sa — vom deosebi : 1. o *hipertensiune de elasticitate,* 2. *o hipertensiune de rezistență periferică,* 3. *o hipertensiune ținând de volumul pe minut, sau cardiacă* (după *Böger* și *Wezler).* Pentru sistemul circulator închis se admite ca un principiu fundamental următoarea relație : *forța curentului sangvin este direct proporțională cu diferența de presiune (dintre artere și capilare; „panta presiunei"), și invers proporțională cu rezistența întâmpinată.* Creșterea *volumului pe bătae,* — atunci când rezistența întâmpinată de curentul sanguin rămâne nemodificată, — poate mări în anumite limite presiunea sanguină. Cel mai adesea însă, rezistența periferică scade în același timp, așa cum se întâmplă în băile de lumină sau în băile calde. In timpul travaliului, la un individ antrenat, volumul pe minut crește cu un multiplu față de valoarea inițială ; totuși, din cauza modificării rezistenței periferice, creșterea presiunii sangvine este mică, spre deosebire de un individ neantrenat.

Principala rezistență în calea curentului sagvin se găsește situată la capătul căii arteriale, în *arteriole.* Acestea — datorită inervației lor deosebit de bogate și faptului că sunt situate la începutul așa zisei „căi circulatorii terminale", adică al unității funcționale formată din arteriole, capilare și venule, — îndeplinesc o funcție de reglare extrem de importantă. Mărirea acestei rezistențe are drept urmare o hipertensiune, așa cum o demonstrează în mod clar observațiile experimentale și clinice. După starea actuală a cunoștințelor noastre, este probabil că *cea mai importantă cauză a hipertensiuni este contracția permamentă a arte-*

riolelor din unul sau mai multe teritorii vasculare. In afară de arteriole, creşterea rezistenţei periferice mai poate fi dată şi de *capilare*, ele fiind socotite de unii cercetători ca loc şi cauză a creşterii tensiunii.

Modificările cantităţii totale de sânge nu duc în general la o creştere a presiunii arteriale, deoarece în aceste cazuri o mare parte din sânge se găseşte în vene şi în depozitele venoase de sânge. Dacă însă se produce o deplasare a sângelui din teritoriul circulaţiei venoase în cel arterial, şi anume prin creşterea volumului pe bătae şi a frecvenţei bătăilor, presiunea sangvină va fi modificată. E vorba atunci de o hipertensiune *(„cardială") datorită creşterii volumului pe minut* şi luată în parte *o hipertensiune de volum-bătae* sau *o hipertensiune de frecvenţă*.

Extensibilitatea arterelor, în special a celor mari, este mult micşorată în diversele forme de arterioscleroză. Peretele este mai puţin elastic, capacitatea sistemului arterial este însă mărită din cauza lungimii şi lărgirii sale mai mari. Prin pierderea extensibilităţii se ajunge în mod obligator la modificări de presiune: amplitudinea presiunii este mărită, presiunea maximă este mai ridicată, — însă niciodată nu se poate desvolta din aceste cauze, o hipertensiune de durată. *Hipertensiunea de elasticitate* poate lua naştere: a) prin *turburări funcţionale*, şi anume printr'o *relaxare anormală* a vaselor — şi prin această *o pierdere a extensibilităţii* pereţilor — provocată de slăbirea musculaturei netede din pereţii arterelor mari şi mijlocii, sau b) prin *turburări organice*, şi anume printr'un proces de *arterioscleroză generalizată*, fără o creştere compensatorie a capacităţii arterelor, sau, cum se întâmplă rareori la copii, din cauza unui calibru mai mic al aortei. *Hipertensiunea de elasticitate este caracterizată printr'o presiune diastolică relativ joasă şi o presiune sistolică ridicată.*

Creşterea viscozităţii sângelui pe care o întâlnim în policitemii, poate fi considerată ca origine a unei hipertensiuni, şi anume prin mărirea rezistenţei de frecare. Formele de hipertensiune observate în clinică, cu excepţia hipertensiunei din policitemie, nu prezintă o creştere a viscozităţii sângelui.

După cum s'a menţionat mai sus, cele mai multe cazuri de hipertensiune se datoresc unei creşteri a rezistenţei periferice. Această *hipertensiune de rezistenţă periferică* poate fi centrogenă, sau poate fi pusă în legătură cu anumite influenţe endocrine, sau cu o nefrită. Arterele mici pot suferi o strâmtorare spastică sau o strâmtorare organică prin sclerozare sau hialinizare; independent de origine, mecanismul acestei hipertensiuni rămâne acelaşi.

Intrucât hipertensiunea ia naştere prin creşterea rezistenţei în arteriole şi eventual în capilare, trebue să se precizeze că toată presiunea şi creşterea sa acţionează asupra peretului vaselor situate deasupra zonei de stază, deci pre-capilar. Presiunea este suportată de musculara arterelor mijlocii şi mai puţin de fibrele elastice din arterele mari de tipul aortei, iliacei, carotidelor. Mărirea presiunii duce la o creştere a tensiunii peretelui şi odată cu această şi la o creştere a vitezei undei pulsului; din valoarea acestei viteze se poate trage o concluzie asupra proprietăţilor elastice ale peretului arterial. In forma esenţială a hipertensiunii se găseşte o creştere considerabilă a vitezei undei pulsului şi deci a tensiunii peretului arterelor de tip muscular; tunica musculară este mai puţin extensibilă (dilatabilă).

E vorba deci de o *deficienţă a tunicei musculare din întregul sistem*

arterial, și trebwe considerată ca origina hipertensiunii esențiale. Ades se întâlnesc forme combinate, ca de ex. hipertensiune de rezistență — hipertensiune de elasticitate.

Modul de comportare al aortei și ramurilor sale mai mari, — care constituesc împreună un fel de „tampon arterial" („arterielle Windkessel" *) intercalat ca o unitate funcțională între pompa cardiacă și vasele capilare — are o mare importanță pentru egalizarea și stabilizarea presiunii sanguine, importanță comparabilă cu aceia a teritoriilor circulatorii terminale. Acest „tampon arterial" asigură o *scurgere continuă și egală a sângelui,* care este expulzat de către inimă în mod sacadat, și o *valoare potrivită (utilă) a presiunii sanguine mijlocii.* Cercetările mai noi au arătat importanta funcțiune de egalizare (compensare) pe care o exercită acest „tampon arterial" în cursul unor modificări importante ale cantității de sânge circulant. Prin schimbarea stării de contracție a musculaturii netede a aortei și a arterelor mari, este modificată atât capacitatea, cât și starea de extensibilitate a „tamponului arterial". Coeficientul de elasticitate — care poate suferi modificări, și care poate fi apreciat prin măsurarea vitezei undei pulsului — depinde de constituția anatomică a peretului, de rețeaua elastică a peretului, de rigiditatea sa (de ex. în scleroză), dar în primul rând de capacitatea funcțională a *musculaturii netede* a peretului aortic. Observațiile au arătat că în cazurile de hipertensiune esențială, aorta și arterele mijlocii, musculare, sunt mai puțin extensibile decât cele ale unui individ sănătos. Aci e vorba de o *deficiență a musculaturei* și prin aceasta o micșorare a elasticității peretului arterial. Nu se știe încă în mod sigur dacă această stare este origina sau consecința hipertensiunii.

„Perioadă vibratorie proprie" (numărul de vibrații) a „tamponului arterial" are o importantă influență asupra volumului pe bătae al inimii Pentru ca inima să poată propulsa un vorum de sange suficient e necesară o valoare adecvată a acestei perioade vibratorii, lucru care e perfect reglat atunci când aparatul circulator funcționează normal. Prin schimbarea stării de tensiune a musculaturii arterelor această sincronizare este turburată și prin aceasta are loc o creștere a rezistenței periferice (H. Straub).

Deci, ca origine a hipertensiunii esențiale, — a așa zisei „hipertensiuni roșii" — se admite o creștere a rezistenței (scăderea elasticității) peretului vascular mai ales în arteriole, și în parte chiar în artere. Nu se știe sigur, dacă la producerea acestei forme de hipertensiune iau parte și modificări capilare și venoase. Deasemeni este foarte posibil ca anastomozele arterio-venoase (care au fost puse în evidență în mare număr în diverse părți ale corpului), să joace un rol important în starea de hipertensiune, realizând comunicații scurte și directe între teritoriul

*) N. Trad. — Windkessel = cilindru de echilibrare, cameră de compresie. Dispozitiv care se aplică la pompe, consistând dintr'un recipient cu aer situat deasupra ventilului de compresiune. El asigură o scurgere continuă și uniformă de apă în conductă. — Apa refulată de pompă pătrunde și în cilindrul de echilibrare și comprimă volumul de aer; în timpul cursei de întoarcere a pistonului, aerul se destinde și împinge apa în conductă.

(După R. Koch și O. Kienzle — „Handwörterbuch der gesamten Technik und ihrer Hilfswissenschaften" — vol. III. 1935).

Comparația care se face între funcțiunea primei porțiuni a aortei și acest dispozitiv al pompelor de apă este foarte justă. Elasticitatea aerului este reprezentată la aortă prin elasticitatea peretului său.

de tensiune ridicată, arterial, şi tensiunea joasă din vene. Hipertrofia inimii din hipertensiunea arterială poate fi explicată în esenţă ca o consecinţă mecanică a hipertensiunii; hipertrofia inimii drepte se datoreşte supra-încărcării sale prin staza retrogradă din mica circulaţie atunci când inima stângă devine insuficientă. Rămâne de discutat dacă inima — care din punct de vedere embriologic reprezintă un segment vascular — prezintă şi ea o modificare patologică primitivă, ca musculatura vaselor. La originea acestui fel de hipertensiune nu s'a găsit niciodată — cel puţin sub o formă evidentă — o afecţiune cauzală renală. Modificările vasculare observate — manifestări de oboseală şi îmbătrânire precoce, înmulţirea (hipertrofia) fibrelor elastice şi colagene în peretele vascular — pot fi însă consecinţa şi nu numai decât cauza hipertensiunii esenţiale. După cum am arătat, centrii care reglează presiunea sangvină exercită cu siguranţă o influenţă puternică.

Pentru explicarea unei hipertensiuni, există aşa dar trei posibilităţi: 1. o *stare de contracţie mărită a vaselor*, mai ales a arterelor mici, a arteriolelor şi capilarelor, cantitatea de sânge din patul circulator fiind normală; 2. *creşterea cantităţii de sânge circulant* printr'o golire importantă a depozitelor sanguine, fără o micşorare a suprafeţei de secţiune a sistemului arteriolo-capilar; 3. *pierderea extensibilităţii vaselor*, o modificare patologică a rezistenţei elastice a întregului sistem arterial. Deobiceiu colaborează mai multe influenţe. Starea de tensiune crescută a pereţilor arteriali este pusă în evidenţă la palpare printr'un puls greu depresibil, „sub tensiune" („încordat").

Chiar la individul sănătos este nevoie pentru menţinerea nivelului obişnuit al tensiunei, pentru menţinerea unei valori mijlocii potrivite, (utile), de o *reglare nervoasă continuă*. Pe câtă vreme la toţi indivizii există creşteri *trecătoare* ale tensiunii în timpul travaliului, în excitaţiile psihice, după ingerarea de substanţe excitante: ceaiu, cafea, nicotină—în starea de hipertensiune, presiunea sanguină este reglată *definitiv* la un nivel ridicat. *La început*, în timpul desvoltării afecţiunei, *tensiunea sanguină, prezintă de obicei variaţiuni* mai mult sau mai puţin importante; în sfârşit tonusul vaselor şi starea de contracţie a musculaturei arterelor creşte mult, musculatura netedă putând păstra timp îndelungat, chiar continuu, o stare de tensiune ridicată. Ca o compensare, minut-volumul scade la o valoare foarte joasă şi prin aceasta travaliul inimii este uşurat. Hipertensiunea nu este deci consecinţa creşterii minut-volumului; din contra în hipertensiune se produc reflexe de uşurare a circulaţiei, care lucrează şi asupra sistemului venos şi care reduc circulaţia în general.

Starea de hipertensiune nu este condiţionată numai de modificări anatomice, ci mai ales de *turburări funcţionale*. Există astfel arterioscleroze întinse şi pronunţate, fără hipertensiune. Mai mult, intervenţiile făcute pentru scăderea unei hipertensiuni au deobicei un efect foarte trecător. Pe de altă parte reflexele presofrenatoare şi acţiunile terapeutice pot provoca modificări şi variaţii însemnate ale presiunii sanguine. De asemenea, mai ales sub acţiunea unor influenţe psichice se pot produce variaţii foarte mari în evoluţia unei hipertensiuni. Cel mai adesea însă, cu toate eforturile medicului de a obţine o scădere a unei hipertensiuni grave, aceasta se instalează din nou după un timp. După cunoştinţele noastre actuale, adrenalina — care este un vaso-constrictor — nu poate

intra în discuție ca origine a hipertensiunii esențiale (printr'o creștere durabilă a concentrației sale din sânge).

Asupra cauzei propriu-zise care duce la creșterea tonusului centrilor vazomotori, nu se știe încă nimic precis. In majoritatea cazurilor s'a putut stabili în mod sigur o *transmisiune hereditară* a predispoziției. S'a observat la mai multe generațiuni ale aceleiași familii, cazuri de moarte în al patru'ea sau al cincilea deceniu de viață, prin hemoragie cerebrală sau prin insuficiență cardiacă datorită unei hipertensiuni. Acești indivizi prezintă adesea așa numitul „habitus apoplecticus"; ei sunt ușor iritabili din punct de vedere psihic, au tendință la obezitate, și prezintă o structură patologică a capilarelor, așa cum există la vasoneurotici. Deasemeni tensiunea joasă, *hipotonia*. — care ca și *hipertonia* reprezintă prea puțin un tablou patologic de sine stătător, — se întâlnește mai ales ca *un simptom* în stările de astenie fizică și neuro-psihică constituțională și la astmatici.

Alte condițiuni active care contribuesc la desvoltarea unei hipertensiuni sunt *influențele sistemului endocrin*. Se poate arăta experimental că unele substanțe endocrine, în special adrenalina, extractul de hipofiză posterioară și insulina, au acțiune netă asupra stării de contracție a vaselor sau a teritoriilor vasculare. Tendința la hipertensiune din timpul menopauzei și din multe cazuri de hiperfuncțiune tiroidiană trebue pusă în legătură cu acest fapt. Trebue remarcat deasemenea faptul că aproximativ o cincime din bolnavii cu hipertensiune esențială prezintă un metabolism bazal crescut. O bună parte din acești bolnavi arată o tendință la hiperglicemie, fără a se putea pune în evidență o leziune anatomică a pancreasului sau a rinichilor.

Sunt bine cunoscute hipertensiunile produse sub influența *toxinelor* (mai ales în intoxicația cu plumb), a substanțelor produse de agenții infecțioși, ca în *sifilis*, sau sub influența unei acțiuni probabil chimice, ca în *gută*. Afecțiunile arterelor însăși, mai ales cele de *natură inflamatorie*, constituesc o cauză frecventă în producerea hipertenisunii, fără a fi însă necesar să fie atinsă zona circumscrisă a peretului arterial unde sunt recepționați stimulii presori. Cele mai frecvente și mai pronunțate hipertensiuni se întâlnesc în *afecțiunile renale*.

Modul de producere a formei esențiale a hipertensiunii este foarte variat. Astfel într'o insuficiență cardiacă propriu-zisă (umedă), staza venoasă retrogradă poate fi atât de accentuată (întinsă) și poate ajunge atât de sus, încât scurgerea sângelui din artere în vene prin capilare sau prin anastomozele arterio-venoase, este foarte mult stingherită. In insuficiența tricuspidiană o parte din sânge este aruncat în timpul sistolei în vene; astfel se ajunge la o mare presiune venoasă și prin aceasta la o scădere a diferenței de presiune (a „pantei" tensiunii) dintre artere și vene. Dacă inima stângă este în stare, să învingă această creștere de presiune care se transmite din teritoriul venos în teritoriul arterial, se ajunge la o *hipertensiune de stază*. *Aceste condițiuni se întâlnesc destul de des, deoarece inima dreaptă, care are o musculatură mai slabă, cedează mai devreme și mai frecvent decât cea stângă*. Administrarea de digitală în aceste cazuri, cu toată acțiunea stimulantă pe care aceasta o exercită asupra întregei inimi, are drept urmare o scădere a tensiunii, — datorită mai ales mobilizării stazei venoase. In ceeace privește cauzele unei astfel de hipertensiuni, numită și *hipertensiune de stază*, rămâne deschisă chestiunea dacă la origina sa e vorba de o creștere a bioxidului de car-

ben sangvin la nivelul centrilor regulatori şi care ridică presiunea, sau dacă această cauză trebue căutată numai în condiţiunile hemodinamice şi într'un defect în circuitul nervos al reglării presiunii sagvine. Se presupune că din cauza stazei din sistemul venos, mecanismele presorii şi depresorii ar fi puse în joc într'un mod potrivit pentru tensiuni mai ridicate şi astfel ar condiţiona o nouă diferenţă („pantă") de tensiune, care să corespundă mai bine nevoilor circulatorii. Existenţa unor astfel de *readaptări*, reechilibrări şi supra-echilibrări este dovedită şi de observaţiunile clinice asupra hipertensiunii la bolnavi cu stenoză mitrală pură. La aceşti bolnavi ventriculul stâng este mic deoarece nu primeşte decât o cantitate redusă de sânge; nefiind însă bolnav, el poate propulsa bine şi mult timp acest volum pe bătae redus. Atriul stâng, circulaţia pulmonară şi ventriculul drept sunt supra-încărcate cu sânge. La astfel de bolnavi cu stenoză mitrală, — care sunt adesea prost desvoltaţi şi slabi, posedând *o cantitate totală de sânge redusă*, — este necesar să se reducă capacitatea de recepţie a vaselor („patul vascular") printr'o constricţie reflexă prin intermediul nervilor presori; presiunea va creşte şi astfel periferia va putea fi alimentată din nou în mod suficient.

Din cauza interpătrunderii mecanismelor atât de multiple care intervin în punerea la punct (reglarea) a presiunii sanguine, este întotdeauna foarte greu de stabilit în detaliu modul de producere al hipertensiunii. E greu de stabilit dacă această adaptare este mai mult periferică sau mai mult centrogenă, adică dacă este produsă mai mult printr'o modificare primordială a stării de tensiune (tonus) a peretului vascular sau prin influenţe chimice, infecţioase sau toxice asupra centrilor. Actualmente predomină tendinţa de a stabili existenţa uneia sau mai multor *substanţe cu acţiune presorie*. Este însă foarte probabil că aşa numita hipertonie esenţială sau adevărată are diverse cauze şi forme de producere. *Un mod de desvoltare pur periferic al hipertensiunii*, aşa cum se admite de către unii cercetători, ar fi datorit modificărilor ţesutului vascular printr'o *îmbătrânire precoce* a acestuia, prin remanierea peretelui vascular cu atrofia musculării interne. Observaţiile capilaroscopice făcute pe turburări vasoneurotice pledează în acelaşi sens. Concepţia unui *mod de producere central* se bazează pe existenţa unor centri presoregulatori în creer, pe apariţia unei hipertensiuni după îmbolnăvirea acestor regiuni prin procese inflamatorii sau alte modificări ale acestora, şi pe turburările — în special hipertensiunea — produse experimental prin introducerea de kaolin în ventriculii cerebrali. Tot în sprijinul acestei păreri s'au adus şi următoarele fapte: creşterea presiunii sangvine în hipertensiunea intra-craniană, apoi în urma excitaţiunilor chimice, de ex. prin acumulare de CO_2 sau în alte intoxicaţii cu substanţe acide, apoi acţiunea hormonilor hipertensivi ai lobului posterior al hipofizei, cu punct de atac nervos central şi în fine hipertensiunea care însoţeşte unele tumori ale lobului anterior al hipofizei. Am arătat mai sus importanţa fenomenelor reflexe (sinusul carotidian, nervul depresor). Foarte importante sunt influenţele psichice asupra stărilor de reacţiune ale centrilor; astfel, la indivizii care poartă mari răspunderi şi au o viaţă sbuciumată, cu o stare de continuă agitaţie, cu griji, găsim adesea o tensiune ridicată. In forma esenţială a hipertensiunii, e vorba de o mărire a excitabilităţii şi a capacităţii de reacţiune a vaselor faţă de diversele influenţe. Inhalarea de oxigen şi-în mod şi mai net-hiperventilaţia produc o scădere a tensiunii, bine înţeles de scurtă durată. Stimulii mecanici produc mari variaţiuni

ale calibrului vaselor. In hipertensiunea roșie, arterele arată o sensibilitate mult mai mare la proba de presiune pe sinusul carotidian decât în hipertensiunea palidă. Anoxemia, răcirea și încălzirea, influențele farmacologice (de ex. administrarea de adrenalină), toate acestea pot pune în evidență excitabilitatea mai mare a vaselor, în comparație cu indivizii sănătoși și cu bolnavii cu hipertensiune palidă. Deasemenea la hipertensivii esențiali presiunea sanguină suferă oscilații mari noaptea, în timpul somnului. Pentru explicarea variațiunilor presiunii sangvine și a amplitudinei sale, trebue să se țină seama totdeauna de constituția anatomică a vaselor. Modificarea „modulului" lor de elasticitate *) se repercută mai ales asupra înălțimii tensiunii diastolice.

In hipertensiunea esențială, colaborarea diferitelor segmente ale sistemului arterial se găsește în echilibru labil. E lesne de înțeles prin urmare că și sincronismul vibrațiilor pulsatorii dintre diferitele segmente se poate pierde ușor. In fond în aceste cazuri e vorba din toate punctele de vedere, de o *turburare de corelație* (Brömser).

Spre deosebire de hipertensiunea esențială (roșie) studiată până acum, în *hipertensiunea palidă* se întâlnesc totdeauna leziuni *nete anatomice ale vaselor.* Aceste leziuni (modificări) nu lipsesc niciodată în hipertensiunile de lungă durată și de valoare constantă. Ele pot fi puse întotdeauna în evidență în hipertensiunea „fixată", așa cum o întâlnim de ex. în scleroza renală adevărată (primitivă), adică în arteriolo-scleroza rinichiului, al cărei stadiu final e atrofia granulară.

In această formă de hipertensiune (albă, fixată) s'au găsit în sânge *substanțe presorii* în cantitate mare; existența lor a fost dovedită experimental pe animale. Nu s'a găsit însă o substanță anumită, care să fie răspunzătoare de această acțiune **). Aceste substanțe care se găsesc în sângele circulant au o acțiune sensibilizantă asupra vasomotorilor, respectiv asupra centrilor lor, astfel că reflexele de reglare produc devieri anormal de mari ale presiunii sângelui. In general în aceste cazuri hipertensiunea este mult mai fixă și mult mai puțin accesibilă influențelor exterioare și interne decât în hipertensiunea „roșie". Cu siguranță, tonusul vaselor periferice este mult crescut, și există o tendință la *spasme vasculare.* Această formă de hipertensiune, cu evoluția ei defavorabilă ca „scleroză malignă" și ca „hipertensiune albă", *prezintă întotdeauna*

*) N. Trad. *Modulul de elasticitate* e o măsură a *rezistenței la destindere* și deci a elasticității. — E reprezentat prin numărul de kgr., care atârnate de un fir din materialul respectiv, lung de 1 m. și cu o secțiune transversală de 1 mm². îi măresc lungimea cu 1 mm.

**) N. Trad. In 1896 Tigerstedt și Bergmann au observat o creștere prelungită a tensiunii arteriale după injecția intra-venoasă de extract de cortex renal, și au dat substanței responsabile numele de *renină.* S'a elaborat o teorie care ar putea da o explicație hipertensiunii din nefrita cronică. *Goldblatt (1938)* a arătat că dacă se reduce debitul sanguin renal prin pensarea arterei renale, rinichiul pune în circulație o substanță presoare, și se instalează o hipertensiune persistentă. *Renina nu este totuși prin ea însăși o substanță presoare; ea este o enzimă care acționează asupra globulinelor plasmatice, producând un agent presor numit „hipertensina" (Braun-Menedez), care ar fi un polipeptid sau o proteoză.* Vasoconstricția produsă de hipertensină este foarte întinsă, totuși afectează pielea într'o măsură destul de mică. *Menirea acestor corpi hipertensori este de a preveni o eventuală scădere a secreției de urină atunci când aportul redus de sânge ar provoca aceasta.* Ele produc o vasoconstricție în arteriolele eferente ale glomerulilor, menținând astfel presiunea intra-glomerulară. *(Starling-Evans, ed. IX-a, 1945, pag. 980, 633, 957).*

leziuni de scleroză la nivelul arterelor mijlocii și mai ales la nivelul arteriolelor. Se pune întrebarea dacă aceste modificări sunt origina hipertensiunii, sau o manifestare concomitentă, sau chiar urmarea. In orice caz este sigură *„situația specială" a vaselor renale,* și mai ales a arterelor mici ale rinichiului, deși scleroza apare adesea și la nivelul celor mari. La nivelul arteriolelor se găsește deobicei o îngroșare a intimei, o degenerescență hialină și o depozitare de lipoizi. Leziuni de aceiași natură, în special îngroșarea hialină a intimei și micșorarea lumenului vaselor pre-capilare, se întâlnesc uneori și în alte organe (splină, creer, pancreas); acestea sunt însă cu totul neînsemnate față de desvoltarea acelorași turburări la nivelul rinichilor, fapt ce ne arată încă o dată *importanța cauzală a rinichiului în desvoltarea hipertensiunii.*

Când examenul clinic arată că o afecțiune renală evoluează în direcția unei arterioscleroze, în sângele acestor bolnavi cu hipertensiune palidă se găsesc întotdeauna substanțe presorii sau sensibilizante. Aspectul capilarelor este modificat, circulația sângelui prin capilare este îngreuiată. In orice caz, la baza acestei forme de hipertensiune există întotdeauna leziuni întinse ale vaselor; pe lângă aceasta trebue să ținem seama de faptul că și inima, — care din punct de vedere genetic reprezintă un segment vascular, — este interesată direct sau indirect printr'o leziune de aceiași natură a vaselor coronare. Deasemeni s'a presupus că edemul pulmonar din nefrită acută ar ține mai mult de o leziune vasculară și nu cum se explică altfel, de o cedare a forței ventriculului stâng (H. Straub). Astfel, nu s'a putut provoca un edem pulmonar experimental la animale prin supraîncărcarea cu sânge a micei circulații! Venele, care în hipertensiunea roșie sunt adesea dilatate ca un fenomen compensator, în hipertensiunea palidă, produsă printr'o afecțiune renală, sunt strâmtate. Curentul venos de întoarcere și prin aceasta volumul pe bătae sunt mai prost reglate. Este surprinzător faptul că creșterile de tensiune venoasă din hipertensiunile nefretice sunt mai marcate la periferie în venele cele mai mici, în timp ce în venele din apropierea inimii nu au loc: așa dar în acest caz raporturile sunt cu totul altele decât în creșterile de presiune venoasă din staza retrogradă a insuficienței cardiace propriu-zise. La începutul evoluției unei hipertensiuni „albe" nu este necesar să se pună în evidență o turburare a funcțiunii renale; totuși uneori se găsesc mici cantități de albumină în urină. Pentru recunoașterea formei hipertensiunei trebue să ținem seama întotdeauna de *presiunea diastolică, deoarece atunci când ea e crescută trebue să concludem că există modificări anatomice vasculare pronunțate.* Ne aflăm atunci în fața unei hipertensiuni „fixate". Dimpotriva, *hipertensiunile esențiale, — care iau naștere fără modificări anatomice importante ale vaselor* ci numai prin creșterea minut-volumului și printr'o stare de contracție vasculară, — nu prezintă de obicei o creștere a presiunii diastolice, sau cel mult în stadiul mai avansat al turburării. In acest caz se găsește de obicei și o stare de contracție mai accentuată a vaselor, probabil chiar cu modificări anatomice, în special în rinichi; e vorba de o formă mixtă.

Am văzut că maladia renală arteriosclerotică acționează prin substanțele presorii asupra presiunei sanguine generale. Pentru asigurarea funcțiunii vitale a rinichiului se produce o *vasconstricție* în alte teritorii vasculare (adică o *reducere a patului vascular),* ceeace realizează tabloul clinic de *hipertensiune palidă.* Această vasoconstricție generală

dă naștere hipertensiunii, și ca o urmare a acesteia, hipertrofiei cardiace; volumul pe minut rămâne același, ceiace favorizează irigația rinichiului periclitat. Vasele renale însăși nu iau parte bineînțeles la creșterea tonusului vazomotorilor.

Este sigur că există raporturi strânse între starea rinichiului și hipertensiunea palidă și anume în ceeace privește vasele cele mai mici, inclusiv glomerulii. Se poate spune că o presiune sistolică în jurul a 180 mm. Hg. trezește totdeauna bănuiala unei leziuni *organice* la acest nivel.

Participarea vaselor renale constitue un element fundamental; ea poate exista dela început în sensul arteriosclerozei, sau poate fi și de natură inflamatorie ca în glomerulonefrita propriu-zisă, acută sau cronică. Nefrita în focare, ca atare, nu produce hipertensiune. Reducerea experimentală a parenchimului renal la animale dă naștere la hipertensiune și consecutiv la hipertrofie cardiacă, numai când reducerea depășește aproximativ o treime din greutatea organului. *De regulă nu au tendință la ridicarea tensiunii decât afecțiunile renale care ating cu preferință sistemul glomerular. Formele degenerative, așa numitele nefroze, nu produc în general o creștere a tensiunii.* Este surprinzător însă faptul că, chiar afecțiunile vasculare *degenerative* întinse, ca amiloidoza rinichilor, nu produc hipertensiune, deși transformarea amiloidă interesează și glomerulii.

In starea actuală a cunoștințelor noastre, aceste fapte impun în mod principial concepția că *în afecțiunile renale ne-degenerative apare de regulă o hipertensiune datorită vasoconstricției reflexe a unor mari teritorii vasculare extra-renale. Consecutiv vaso-constricției apar leziuni vasculare.*

In sprijinul acestei concepții pledează numeroasele observațiuni asupra modificărilor prezentate de vasele mici, și mai cu seamă observațiile pe capilare, care lasă să se vadă spasme nete, ischemia ansei aferente a capilarelor pielei și ale retinei. *Se găsesc întotdeauna leziuni ale capilarelor în special în afecțiunile renale inflamatorii.* Presiunea în capilare este ades crescută. Uneori hipertensiunea precedă manifestările renale; ea poate fi pusă în evidență chiar înainte de a se descoperi o leziune organică obiectivă. Astfel, în unele stări infecțioase, în special în scarlatină și în nefrita de război, hipertensiunea apare înaintea albuminuriei și cilindruriei.

Hipertensiunea nefrogenă trebue pusă deci pe seama unei stări de excitație generală a vazomotorilor, a unei lezări capilare întinse, cu sau fără modificări inflamatorii ale vaselor (în sensul unei arterite a anselor capilare). Trebue să considerăm aceste modificări vasculare generale și afecțiunile renale drept consecințe ale aceleiași cauze.

Desvoltarea hipertensiunii în cursul *nefritei cronice* și în turburările de eliminare ale unor afecțiuni renale de altă natură, necesită o explicație specială. Intr'adevăr în nefrita cronică, pe lângă leziunile vaselor renale — care sunt ades greu de deosebit de leziunile acestor vase din scleroze — au fost găsite modificări patologice asemănătoare și în alte regiuni ale corpului. In general însă fenomenele vasculare rămân pe planul al doilea în tabloul clinic al nefritei cronice.

Hipertensiunea devine evidentă, abia atunci când s'a ajuns deja la o restrângere (reducere) a eliminării renale. Pe dealtă parte nu există un paralelism perfect între retenția de substanțe urinare și hiperten-

siune. Valoarea așa zisului „azot ne-proteic" (vezi capitolul „Rinichi") sau intensitatea reacției indicanului (— considerată ca o măsură a retenției de substanțe urinare —) nu variază întotdeauna paralel cu presiunea sanguină. Valoarea hipertensiunii depinde, deobiceiu, și de felul alimentației. Intr'un regim bogat în albumină, de ex. prin hrănirea cu carne a animalelor al căror parenchim renal a fost redus în mod experimental, tensiunea sanguină crește. Acest lucru indică apariția unor substanțe presorii, care sunt totuși în legătură cu afecțiunea renală ca atare. Acest fel de a vedea este sprijinit și de cercetările făcute în afecțiunile renale degenerative care sunt la început ne-hipertensive. Aici principalele leziuni sunt la nivelul epiteliilor, în special ale tubilor contorți de primul ordin, și se produc prin intoxicațiuni cu crom, uraniu, și mai ales cu sublimat. In aceste cazuri creșterea tensiunei apare abia atunci când se ajunge la o obstrucție a tubilor renali prin epiteliile necrozate, și când se produce anuria. Deasemeni hipertensiunea care poate surveni în cazurile de rinichi polikistici, în retenția de urină prin calculi renali și mai frecvent prin hipertrofia de prostată, este întotdeauna în legătură cu retenția de substanțe urinare, fără să fie însă în raport direct proporțional cu această retenție.

Fără a se putea arăta complect înlănțuirea cauzală, se poate spune cu siguranță că *în desvoltarea formei maligne a hipertensiunii (hipertensiunea nefrogenă, palidă „albă")*, — care apare în cursul afecțiunilor renale vasculare și inflamatorii și în stadiul terminal al unor forme de nefropatii degenerative, — *joacă un rol activ următorii doi factori:* a) *participarea inflamatorie sau reflexă a unor teritorii vasculare întinse aparținând altor părți ale corpului,* concomitent cu turburările renale (amândouă fiind urmări ale aceleiași cauze) sau consecutivă lor și b) *apariția substanțelor presorii* în legătură cu distrucția progresivă a țesutului renal. Pentru un studiu corect, este necesar ca în toate formele de hipertensiune să se cerceteze toate condițiile mecanicei circulatorii precum și celelalte valori interesate, ca schimburile de gaze, diferența arterio-venoasă a tensiunii oxigenului. *Prin măsurile repetate ale presiunei diastolice și sistolice, putem descoperi existența unei modificări a elasticității sistemului arterial, a rezistenței periferice sau a minut-volumului inimei.* Precizarea tuturor acestor factori ne va aduce noi clarificări în acest domeniu.

C. TURBURĂRI SPECIALE ALE INIMII

1. Turburări de ritm

Cu ajutorul cunoștințelor fiziopatologice de mai sus asupra fenomenelor *generale* ale circulației — vom studia acum cele mai importante turburări funcționale speciale ale inimii și ale vaselor.

Măsura cea mai importantă a capacității funcționale (eficienței) a circulației este debitul inimii pe unitatea de timp. In condițiuni date, acesta depinde de frecvența bătăilor inimii. Modificările patologice ale ritmului inimii: rărirea, accelerarea, asincronismul contracțiilor ventriculului drept și stâng, lipsa de contracție a unor părți din pereții inimii, ca și apariția unor bătăi complet desordonate la nivelul auriculelor sau ventriculelor, au o importanță hotărîtoare atât pentru volumul pe minut cât și pentru transformările energetice din miocard.

La individul sănătos excitația pleacă din nodul sinusal (nodul lui Keith și Flack), — „metronomul" inimii — situat la locul de vărsare a celor două vene cave în auricului drept. Ea se răspândește prin fascicole musculare cunoscute în întreaga musculatură a atriului și este condusă apoi prin fascicolul lui Hiss la musculatura ventriculară. Sistemul de distribuție al excitației se desparte aici în două ramuri, una pentru ventriculul drept și alta pentru ventriculul stâng. Toate părțile inimii au capacitatea intrinsecă (proprie) de a produce stimuli, dar într'o măsură diferită. Capacitatea de a da naștere la stimuli a țesutului excitoformator al ventriculilor (nodul lui Aschoff-Tawara) este cam jumătate față de cea a nodului sinusal ; când nodul atrio-ventricular lucrează independent, — adică atunci când iese de sub conducerea nodului sinusal,— produce numai jumătate din numărul normal de stimuli. Stimulii mai pot lua naștere chiar în musculatură, în diferitele sale-părți și în special în acelea cu fibre *Purkinje.* Deoarece toate părțile inimii sunt legate între ele (inima are o structură reticulară caracteristică), o excitație pornită din orice loc se poate răspândi în toate direcțiile.

Turburările pot interesa atât *producerea* obișnuită a stimulului, cât și *conducerea* acestuia. Centrii secundari și terțiari pot prezenta o activitate patologică, chiar atunci când sunt lezați centrii excito-formatori superiori (supra-ordonați).

a) Turburări în mecanismul de producere a stimulilor

Turburările în mecanismul de producere a stimulilor se împart în : *nomotope,* în care rărirea, accelerarea sau altă modificare patologică a succesiunii stimulilor își au origina în țesutul obișnuit al nodului auricular, și în *heterotope,* care apar în anumite locuri, pe traectul sistemului de conducere.

Nu se știe cum ia naștere un stimul. Anumiți factori, cum ar fi concentrația în H-ioni și alți ioni, o anumită temperatură, prezența oxigenului și a bioxidului de carbon, reprezintă condițiunile necesare pentru nașterea stimulului în locurile normale și, după toate probabilitățile, deasemenea în locurile anormale.

α) *Turburări nomotope.*

Accelerarea sau rărirea ritmului de repaos de origină sinusală (*tachi* — sau *bradicardia* — *sinusală*) interesează toate regiunile inimei. In automatismul ventricular însă, turburările ritmului interesează numai acest segment al inimii. *Accelerările patologice* cu punct de plecare în *nodul sinusal* iau naștere în parte în urma unei *influențe locale,* cum ar fi creșterea temperaturii. Astfel în febră se produce în general o creștere a ritmului, aproximativ proporțională cu intensitatea febrei. O comportare diferită a frecvenței în raport cu temperatura, — așa cum se întâmplă în unele afecțiuni febrile, mai ales în febra tifoidă, dar și în unele forme de gripă și reumatism articular, — capătă valoarea unui simptom caracteristic ; se vorbește de o *„bradicardie relativă"*, deși în raport cu valoarea de repaos are loc o accelerare absolută. Explicația acestei bradicardii relative este o *atingere directă a nodului sinusal,* așa cum se întâmplă în miocardita acută sau cronică, în leziunile vaselor coronare, sau printr'o acțiune toxică directă în difterie. In ceeace privește bradicardia relativă din febra tifoidă, trebue să admitem că e vorba aici și de o *excitare puternică a vagului.*

Cele mai frecvente tachicardii se întâlnesc bine înțeles la indivizii

simpatico-tonici. Ele apar în urma influenţelor psichice puternice, în special în emoţii, bucurii, la indivizii cu o stare de excitabilitate crescută, mai ales pe un fond nevropatic constituţional, ele pot fi provocate însă chiar de mici cauze psichice sau fizice reflexe. Acelaşi lucru se întâmplă şi în stările de slăbiciune fizică generală, în caşexii, în cancer şi tuberculoză. In aceste cazuri există desigur şi o anemie, care — dată fiind lipsa de hemoglobină şi deci şi de oxigen, — intervine şi ea la rândul său prin creşterea volumului pe minut. Tachicardiile permanente din *tireotoxicoză* se explică deasemenea prin *influenţa cronotropă pozitivă a simpaticului.* Accelerarea pulsului din *maladia lui Basedow* nu s'ar datori deci, sau s'ar datori numai în parte, creşterii sarcinei circulatorii, produsă de schimburile mărite; ritmul este condus de influenţele directe ale secreţiei tiroidiene asupra nervilor cardio-accelatori. Tachicardia de travaliu şi cea care apare după unele substanţe farmacologice (atropina), ar ţine în special de scăderea tonusului vagal. In orice caz, după suprimarea artificială a influenţei tonice vagale (prin *atropină),* o nouă creştere a travaliului circulaţiei produsă prin diverse acţiuni nu mai provoacă o nouă accelerare a ritmului. Ingerarea unor substanţe tonice, de ex. substanţe excitante ca ceaiul, cafeaua şi tutunul, acţionează direct asupra sistemului nervos, producând o creştere a frecvenţii pulsului. Deasemnea se poate provoca în *mod reflex* o accelerare a ritmului prin excitaţii de durere şi de frig. Suprimarea acţiunii vagului prin lezarea sa directă, prin tumori, intervenţiuni operatorii, sau a centrului vagal în afecţiunile cerebrale, are drept urmare o tachicardie; al început, din cauza excitării sale, se produce de sigur o rărire a ritmului. In aceste tachicardii de origină nervoasă, adesea este foarte greu să precizăm cât ţine de o excitaţiune simpatică directă şi cât de efectul unei paralizii vagale parţiale sau totale. Acest lucru se aplică în special la aşa zişii „indivizi nervoşi", la care întâlnim adesea o tachicardie permanentă şi care prezintă un tonus vagal variabil, de cele mai multe ori scăzut, asociat şi cu alte turburări neuro-vegetative. In orice caz descoperirea unei tachicardii obligă totdeauna pe medic să-i cerceteze origina şi să facă diagnosticul diferenţial mai fin cu alte modificări de ritm de diverse origini. Astfel, trebue pusă problema dacă ea reprezintă o manifestare a unei excitaţiuni intrinsece, sau o consecinţă a unei hemoragii sau a unui aport redus de sânge (de ex. în tromboza venei cave), sau o expresie a altor turburări. Consecinţele tachicardiei depind în cea mai mare măsură de rapiditatea instalării sale, de intensitatea şi durata sa. Atunci când timpul de umplere al ventriculului este prea mic, aşa cum se întâmplă de obicei la un ritm de 170-180 pe minut, volumul pe bătae se micşorează în mod corespunzător; se ajunge la o activitate cardiacă cu totul ne-economică, şi cu timpul la o obosire a inimii. Din contră în cazul unui ritm nu aşa de mult crescut consecinţa tachicardiei va fi o creştere a volumului pe minut. Când, din cauza unui timp de umplere diastolică prea mic, inima pompează o cantitate mică de sânge, se instalează o stază retrogradă în vene, şi se ajunge astfel la tabloul clinic al insuficienţei cardiace. Din cauza scăderii presiunii arteriale şi a stării de umplere a arterelor, sgomotul al doilea devine mai estompat sau aproape imperceptibil.

Deosebit de impresionante sunt accelerările de ritm cari evoluează sub aspectul clinic al aşa numitei *tachicardii paroxistice.* Majoritatea bolnavilor cu asemenea turburări au în trecutul lor afecţiuni care produc în

general leziuni cardiace sau vasculare, sau prezintă leziuni valvulare nete, de ex. o leziune mitrală, sau în fine aparțin categoriei de indivizi „nervoși", ușor influențabili pe cale reflexă. Accesele au o durată care poate varia dela câteva minute până la câteva săptămâni. Predomină turburările subiective, în special sensația de teamă și opresiune, și dispneea. Cu timpul se ajunge la o insuficiență cardiacă, cu mărirea dimensiunilor inimei, deși de obiceiu în timpul accesului inima este mică. Inceputul și sfârșitul accesului sunt în general bruște. Acest fapt precum și posibilitatea de a influența aceste stări prin modificarea respirației (ca în proba lui Valsalva („Pressatmung") și prin apăsarea pe sinusul carotidian, dovedesc dependența acestei turburări de ritm de sistemul nervos. Majoritatea tachicardiilor paroxistice iau naștere prin creșterea numărului stimulilor sinusali sau cel puțin prin stimulii produși în apropierea sinusului. Acest lucru se poate vedea clar pe electrocardiogramă: undele au un aspect perfect normal cu toată accelerarea ritmului. Succesiunea contracțiunilor auriculelor și ventriculelor rămâne normală.

Trebue remarcat faptul că nu rareori accesele de tachicardie (și anume cele mai grave) sunt datorite unor stimuli care iau naștere în centrii secundari și terțiari, adică în nodul atrio-ventricular sau chiar în sistemul excito-conducător al atriilor și ventriculelor (v. fig. 5). Aceste

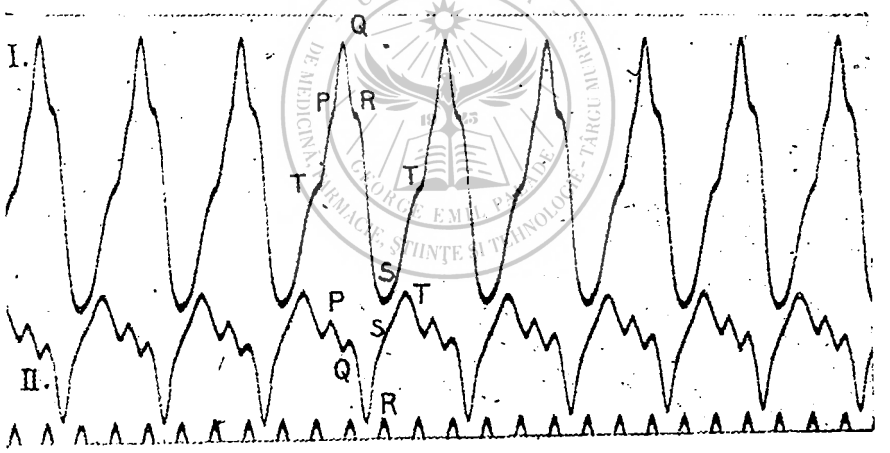


FIG. 5. — *Electrocardiograma în cursul unui acces de tachicardie paroxistică.* Derivațiile I și III. Inscriere cronografică: 1/10 sec. Originea heterotopă a stimulilor este în atriu (tachicardie auriculară), deoarece se pot vedea — în special în derivația III-a — undele auriculare (P) nete. Diferențierea între tachicardia sinusală și cea auriculară poate fi făcută chiar clinic; în acest caz se poate evidenția originea auriculară a stimulilor. Scurtarea diastolei determină o micșorare a volumului pe minut; succesiunea foarte apropiată a contracțiunilor auriculară și ventriculară — „frecvența critică" (170 — 180) fiind depășită aci — provoacă apariția simptomului de „tamponare" a auriculului („Vorhofspropfung"). Ritmul în jurul lui 200 pe minut, regulat. Durata accesului: la ora!

forme grave apar în special la indivizii cu leziuni cardiace mai vechi, la care există tendința de a se produce stimuli heterotopi pe tot traectul sistemului de conducere. Se instalează așa numita *aritmie absolută*, prin apariția a numeroși stimuli atipici. In favoarea acestei geneze — descărcarea (emiterea) de stimuli heterotopi numeroși, — pledează existența

unei stări de hiperexcitabilitate generală a inimii acestor bolnavi şi observaţiile făcute asupra intoxicaţiei cu digitală în care excitabilitatea este deasemeni crescută din cauza influenţei batmotrope a vagului.

Bradicardiile iau naştere prin excitarea reflexă sau centrală a fibrelor vagale. Excitaţiile pleacă fie dela nivelul nervului depresor, fie din teritoriul trigemenului (de ex. excitarea mucoasei nazale prin fum sau substanţe chimice). Există *bradicardii reflexe* cu punct de plecare în organele abdominale, în special în marile crize dureroase : în ulcerul gastric, ocluzia intestinală, litiaza renală şi colica hepatică, Se poate produce deasemeni o excitare reflexă a centrului vagal, cu rărirea pulsului, prin proba de compresie vagală sau mai bine zis sinocarotidiană. In cazurile de hipertensiune intra-craniană prin tumori cerebrale, hidrocefalie, edem cerebral, hemoragii cerebrale, meningite, apar de obiceiu bradicardii produse prin excitarea *directă a centrului vagal* şi care au o mare importanţă pentru diagnostic. Deasemenea sunt cunoscute bradicardiile produse prin leziuni locale la nivelul nucleilor vagali, precum şi cele produse prin excitarea funcţională a centrului vagal prin acumulare de bioxid de carbon, de ex. în stările asfixice. Se mai observă răriri ale pulsului în intoxicaţiile endogene, prin reţinerea de substanţe biliare, în special cholaţi, aşa cum se întâmplă în afecţiunile hepatice şi ale căilor biliare. Acizii biliari sunt cunoscuţi ca excitanţi puternici ai vagului. Bradicardia din cursul uremiei, este mai greu de explicat ; în acest caz substanţa chimic-activă specifică nu este cunoscută. Acelaşi lucru se poate spune şi pentru bradicardiile — mai rar întâlnite — din auto-intoxicaţia diabetică. Bradicardia psichică din stările de frică se produce tot prin intermediul vagului. Anevrismele aortei şi tumorile mediastinale cari comprimă vagul şi astfel îl excită sunt însoţite întotdeauna de o bradicardie ; deasemenea pensarea vagului în cursul operaţiilor este urmată de o rărire a pulsului persistentă.

O formă frecventă de bradicardie, provocată printr'o excitare chimică, se întâlneşte în *intoxicaţia cu digitală.*

In afecţiunile miocardice grave prin spasme, tromboză sau scleroză coronariană, sau în miocardita toxi-infecţioasă apare de obiceiu şi o turburare anatomică sau chimic-funcţională a sistemului excito-formator, manifestată printr'o rărire a ritmului. Prin suprimarea acţiunii vagului prin atropină, se poate dovedi că este vorba de o atingere directă a regiunei nodului sinusal. O altă dovadă este dată de faptul că în multe cazuri curba curentului de acţiune atrial prezintă o evoluţie anormală.

Consecinţele acestor bradicardii sunt de obiceiu mici în condiţiuni de repaos, deoarece succesiunea regulată a contracţiilor auriculare şi ventriculare este păstrată. Totuşi din cauza diminuării minut-volumului, alimentarea cu sânge a corpului scade, şi când sarcinile cresc se ajunge la o *insuficienţă circulatorie relativă*, manifestată prin ameţeli, lipotimii, pierderea cunoştinţei. Pericolul constă deci, mai ales într'o deficienţă a irigaţiei cerebrale. Nu se cunosc bradicardii prin afecţiuni izolate ale sistemului simpatic, cu suprimarea funcţiunii simpaticului. *Bradicardia din mixoedem* poate fi explicată printr'o diminuare a acţiunii simpaticului, spre deosebire de ceeace se petrece în tyreotoxicoză ; ea mai poate fi datorită în parte şi scăderii metabolismului bazal, cu reducerea corespunzătoare a nevoilor de irigaţie.

In afară de acceleările şi rărirele *regulate* ale excitaţiilor normale, există adesea o turburare de ritm în care frecvenţa succesiunii bătăilor

variază periodic, perioadele fiind eșalonate pe intervale de timp mai mult sau mai puțin regulate, și care a fost numită *aritmie respiratorie*. In mod *normal*, cu fiecare mișcare respiratorie, inima primește impulse regulatorii reflexe (suferă o reglare reflexă). Când aceste variațiuni respiratorii ale pulsului — accelerare în inspirație, rărire în expirație — sunt accentuate chiar pentru mișcări respiratorii de amplitudine redusă, ele trebuesc considerate ca patologice. Aritmia respiratorie se întâlnește foarte frecvent (aproape în mod regulat) la copii; în rest, mai ales la persoanele care prezintă o labilitate neurovegetativă, în special la pubertate. Ea reprezintă unul din simptomele obiective obișnuite ale neurasteniei propriu zise. In somn această turburare de ritm este și mai netă, din cauza suprimării activității cerebrale speciale și mai ales a atenției. In general nu trebue să fie considerată ca o turburare serioasă.

Influențarea ritmului de către respirație se poate vedea și în așa numita respirație Cheyne-Stockes.

β) *Turburări heterotope, extrasistolele.*

Turburările caracterizate prin producerea de stimuli heterotopi sunt cunoscute sub numele de *extrasistolii*. Excitațiile heterotope iau naștere fie în atriu, fie în modul atrio-ventricular, fie chiar în ventricol. Adesea excitațiile heterotope sunt intercalate între excitațiile nomotope, care vin dela sinus; alteori însă, ele apar abia după ce diminuă sau încetează producerea normală de stimuli. Excitațiile extrasistolice heterotope au originile cele mai diverse. Stimularea directă a inimei — în mod mecanic sau electric — produce o creștere a numărului excitanților. In special sunt de temut stimulii electrici — așa cum se întâmplă în accidentele prin curenți de înaltă tensiune, — deoarece în acest caz iau naștere numeroase excitațiuni în diferitele părți ale inimii, și se poate instala chiar o fibrilație ventriculară cu sfârșit letal. Obstrucția vaselor coronare prin scleroză, spasm sau tromboză, dă naștere la turburări extrasistolice de ritm, de natura cea mai diferită după întinderea și localizarea leziunii. Același lucru se poate întâmpla și în miocarditele infecțioase și toxice, în afecțiunile degenerative ale inimei și în stările de intoxicație a miocardului, mai ales prin glucozizii digitalei.

După locul de origine al excitației heterotope se pot deosebi — mai ales cu ajutorul electrocardiogramei — extrasistole auriculare, atrioventriculare, și ventriculare.

Electrocardiografic se poate recunoaște foarte net origina atipică a extrasistolelor auriculare prin apariția unei unde P negative. Intebuințând derivații diferite și simetrice și ținând seama de poziția atriilor, s'ar putea determina chiar sensul excitației auriculare.

Dacă nu există alte turburări, excitațiile supra-ventriculare vor fi propagate, ca și cele normale, către ventricul, pe care îl vor face să se contracte. Dacă însă o extra-excitație auriculară heterotopă se produce foarte devreme după evoluția unei excitații normale, ea va ajunge la un ventricul care se găsește încă în faza refractară, adică încă în faza sistolică, și astfel este stinsă fără să producă vreun efect mecanic. In același timp însă, excitația heterotopă auriculară este condusă în mod retrograd și spre regiunea sinusului. Adesea, ea ajunge la acesta într'un moment în care în sinus nu se găsește format încă suficient material de excitație

pentru o descărcare *spontană*. Astfel se declanşează prematur o extrasistolă sinusală, urmată de un interval de timp normal, socotit dela extrastimulul sinusal şi până la viitorul stimul normal. Intervalul de timp dintre stimulul normal precedent şi stimulul normal care urmează extrastimului se scurtează cu atât mai mult cu cât extrasistola se produce mai devreme (vezi fig. 6, E2 : 62 + 80 < 80 + 80). Perioadele fiziologice re-

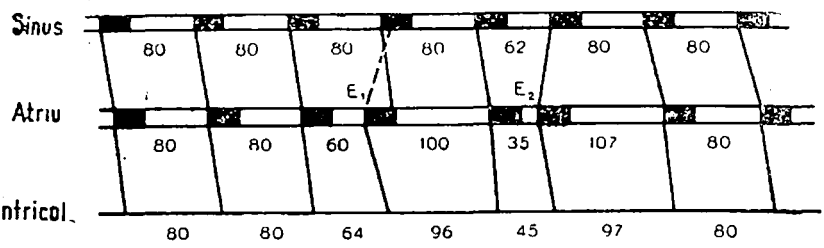


FIG. 6. — *Extrasistole auriculare cu compensare completă şi incompletă* (schemă după C. J. Rothberger). Cifrele indică durata în 1/100 sec. Zonele (liniile) negre reprezintă perioadele refractare. Extractismului care ia naştere în auricul (excitaţia heterotopa auriculară) se propagă cu numai spre ventricul ci şi retrograd, spre sinus. In cazul E_1, excitaţia heterotopă auriculară ajunge la sinus în perioada refractară a acestuia : ritmul sinusal rămne nemodificat. Excitaţia *regulată* (normală) pornită cu puţin timp înainte dela sinus găseşte auriculul în perioada refractară după excitaţia heterotopă (extrastimul) şi rămâne fără efect asupra auriculului. Auriculul trebue să aştepte următoarea excitaţie sinusală : rezultă o compensare completă. In medie, ritmul normal şi periodicitatea originară a excitaţiilor sunt păstrate. In exemplul E_2, excitaţia heterotopă poate influenţa sinusul. Perioada refractară sinusală se va produce deci înaintea momentului obişnuit. Intervalele dintre stimulii care urmează continuă însă să fie normale. Şi de data aceasta atriul trebue să aştepte, după extrastimulul său, excitaţia sinusală următoare. Perioada normală modificată (32) şi pauza care îi urmează (107) adunate, reprezintă — de data aceasta — un timp mai scurt decât dublul intervalului sinusal normal (160).

gulate dintre stimuli nu mai sunt deci păstrate ; ritmul normal este deviat mereu spre stânga. Ritmul normal este menţinut numai în cazul când extrasistola auriculară ajunge târziu în regiunea sinusală şi este stinsă prin descărcarea normală a nodului sinusal. Muşchiul auricular aşteaptă acum excitaţia sinusală următoare ; se creiază astfel o pauză „compensatorie", aşa cum se întâmplă mai ales în extrasistolele ventriculare. Menţinerea unor perioade fixe între stimuli depinde de menţinerea strictă a ritmului normal, care el însăşi variază adesea în cazurile patologice sub influenţa vagului şi a simpaticului. Aceste fapte sunt schematizate în mod clar în figura alăturată (fig. 6).

Extrastimulii ventriculari apar pe electrocardiogramă într'un mod foarte net şi diferit după locul lor de origine. Există diverse aspecte, după porţiunea sistemului de conducere în care ia naştere extrastimulul, astfel că se pot deosebi extrastimulii care apar în ramura dreaptă a sistemului de conducere de cei care apar în ramura stângă. Dacă ritmul fundamental al contracţiilor cardiace este lent, şi dacă extrasistola apare foarte precoce, atunci excitaţia normală imediat următoare poate găsi porţiunea extrasistolică din miocard din nou excitabilă (din cauza terminării fazei sale refractare). In acest caz nu lipseşte nici o sistolă normală (după extra-sistolă nu apare pauză) ; se vorbeşte de extrasistole *interca-*

late sau *„interpolate"* *). De obiceiu extrastimulul ventricular nu ajunge în drumul său retrograd până la sinus; el se întâlnește pe drum, în auricul, cu unda de excitație normală imediat următoare și este anihilat. Acesta este și motivul pentru care extrasistolele auriculare nu sunt decât foarte rar „interpolate". Deasemeni nici extrasistolele atrio-ventriculare nu sunt de obiceiu „interpolate". Atunci când totuși sunt, trebue să coexiste și un blocaj de protecție (de baraj) în auricul sau la nivelul sinusului pentru a împiedica conducerea retrogradă. De obiceiu excitația normală consecutivă sistolei ventriculare interpolate este condusă mai încet către ventricol. Alungirea timpului de conducere nu trebuie să fie pusă neapărat în legătură cu o încetinire (întârziere) a conducerii excitației. In general ea a fost considerată ca un timp de latență mai mare a musculaturei ventriculare față de excitația normală, după terminarea fazei refractare care urmează extrasistolei. Nu s'a ajuns încă la o precizare în această chestiune.

Mai des întâlnite decât extra-sistolele „interpolate" sunt extrasistolele care, — *în concordanță cu legea biologică a inimei, de menținere a perioadei fiziologice dintre stimuli* — sunt urmate de o așa numită „pauză compensatorie". In acest caz stimulul normal care urmează extrasistolei cade pe un ventricul care se găsește încă în perioada refractară și este astfel anihilat.

Cel mai adesea extrastimulii apar în mod *ritmic;* se vorbește atunci de *parasistolie.* Se înțelege prin aceasta *o activitate simultană a doi sau mai mulți centrii excito-formatori.* Ea constitue un caz special al așa numitei *„interferența mai multor ritmuri"*, de care se deosebește prin faptul că în interferență centrii activi se substitue unul altuia după frecvența lor (variabilă) și astfel preiau în mod alternativ conducerea întregei activități cardiace.

In parasistolie centrii se anihilează unul pe altul numai când activitatea unuia cade în faza refractară a celuilalt.

Când extrasistola urmează întotdeauna la o distanță fixă după o excitație normală sau mai ales *după un anumit număr de excitații normale,* se creiază o stare numită *aloritmie extrasistolică.* Cazuri particulare de asemenea aloritmii sunt *bigeminismul,* când după fiecare bătae normală urmează o extrasistolă, *trigeminismul, poligeminismul,* când extrasistola apare după două sau mai multe bătăi normale. Intervalele de timp față de sistola normală precedentă, pot fi fixe sau variabile; excitațiile normale și patologice sunt diferit de strâns „cuplate".

Extrasistolele din aceste aloritmii pot da naștere la tablouri foarte complicate: ele pot pleca atât din sinus cât și dela nivelul auriculului, nodului atrioventricular și chiar din însăși peretele ventricular. Ele nu păstrează întotdeauna aceiași origine și de ex. chiar pentru extrasistolele ventriculare pot coexista mai multe locuri de origine, care preiau cu schimbul producerea extrasistolelor. Există aloritmii extrasistolice, în care după o sistolă normală urmează o extrasistolă cu origina de ex. în ramura dreaptă a sistemului de conducere, apoi urmează una din ramura stângă; această succesiune se repetă, și niciodată nu apare o extrasistolă izolată, ci persistă succesiunea obiș-

*) Expresia nu este corectă: ar trebui să-și ia origina dela „interponere" și nu dela „interpolare".

nuită a extrastimulilor. Forma cea mai frecventă este aceia în care extrastimulii sunt răspândiți în mod (aparent) neregulat în succesiunea bătăilor normale și apar în cei mai diferiți timpi ai diastolei.

Forma cea mai frecventă de aloritmie este *bigeminismul*. In manifestarea sa cea mai pură, intervalul dintre cele două sistole cuplate este invariabil (fix), chiar atunci când ritmul normal este modificat prin influențe nervoase, de ex. în aritmia respiratorie sau în mod artificial, de ex. prin atropină (fig. 7 arată un astfel de bigeminism).

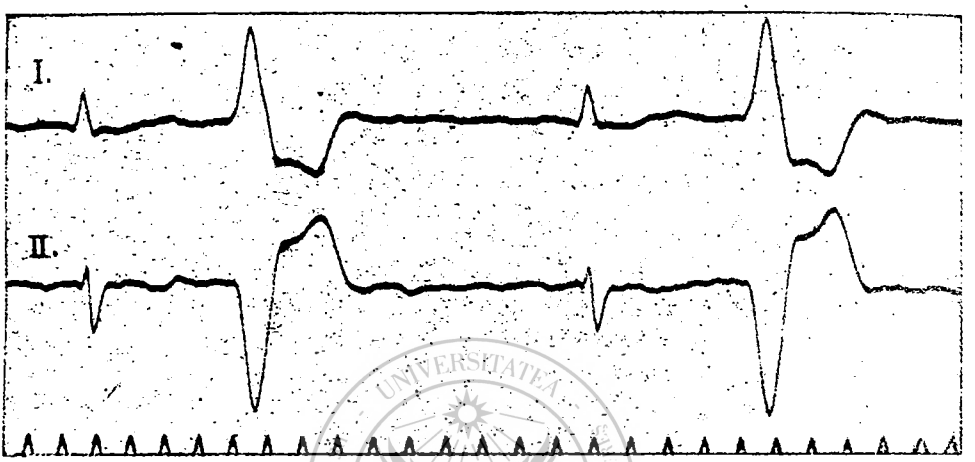


FIG. 7. — Turburarea producerii excitațiilor. Extrasistole ventriculare stângi cu complex ventricular atipic, având o dispoziție de *bigeminism* strâns cuplat, — așa numita aloritmie extrasistolică difazică, lărgită. Forma extrasistolelor este caracteristică pentru o predominență a potențialului în ventricolul stâng, în urma predominenței excitației la acest nivel, sau a încetinirii conducerii excitației în acest loc. Extrasistolele sunt urmate de o pauză compensatoare, care împreună cu perioada precedentă scurtată, corespund la două perioade normale. Extrasistolele sunt adesea contracțiuni fruste și pot să simuleze astfel în cazurile de bigeminism, o pseodo-bradicardie. Undele T negative ale traseelor ventriculare normale traduc o leziune miocardică. Derivațiile I și II. Inscriere cronografică : 1/10 sec.

Se știe că în flutter sau în fibrilația auriculară, în care ritmul cardiac este complect neregulat, poate apare și un bigeminism prin extrasistole ventriculare, în urma unei intoxicații de digitală. Chiar și în acest caz, uneori timpul de cuplare este invariabil, deși din cauza fibrilației auriculare, lungimea pauzelor dintre sistolele normale variază continuu.

Aloritmiile sunt deobiceiu rezultatul unei producții ritmice de extrastimuli și nu trebuesc înțelese — cel puțin în general — ca născute printr'un cuplaj al contracțiilor cardiace în care contracția normală ar provoca extrasistola. Dovadă este faptul că după excitarea vagului prin proba de compresiune carotidiană dispar adesea numai extrasistolele.

Pentru a putea descoperi o producere ritmică de extrastimuli trebue făcută întotdeauna electrocardiograma, pe care trebuesc măsurate cu grijă intervalele.

Pe dealtă parte se știe că în parasistolii, un centru de extrastimuli în general subordonat poate intra într'o activitate mai frecventă decât

nodul sinusal și atunci ia asupra sa conducera contracțiilor cardiace sub forma *acceselor de tachicardie* speciale, deja menționate. Nu se cunosc încă bine cauzele pentru care această producție de extrastimuli variază. Se susține chiar ideea că focarele de extrastimuli ar da naștere chiar în ventricul la ritmuri extrem de ridicate (mai mult decât 300 pe minut), care însă din cauza perioadelor refractare ale musculaturei ventriculilor nu sunt urmate decât în parte, cam pe jumătate, de contracțiuni sistolice. Din cauza succesiunei rapide a perioadelor refractare, se ajunge astfel la un „blocaj de protecție" a inimei față de extrastimuli.

Există însă cazuri în care sistola normală însăși declanșează o extrasistolă, — când, după o pauză mai lungă, apar în mod brusc, de ex. dinspre nodulul ventricular, contracțiuni automate; e vorba de așa numitele *bătăi „scăpate"*. Se crede că, dintr'o cauză oarecare, o parte din țesutul muscular excitabil nu ia parte la contracție, este „blocat" deci (ceeace se petrece frecvent în special în turburările de conducere) și că abia după evoluția sistolei normale ar putea să devină locul de origine al unei noui contracții. O dovadă a acestui fel de a vedea este faptul că o asemenea „scăpare de stimuli" din centrii secundari și terțiari apare tocmai sub influența vagului, cu acțiunea sa dromotropă negativă, adică de îngreunare a conducerii. Astfel de extrasistole se întâlnesc întotdeauna în cazurile în care diastola ține mai mult decât este necesar pentru apariția automatismului în centrii secundari și terțiari, adică în bradicardiile nomotope.

Alte forme de turburări extrasistolice de ritm sunt cele produse de interferența ritmului stimulilor emiși de sinus cu cei plecați din nodul atrio-ventricular. Dacă ultimul lucrează mai rapid decât nodul sinusal, — de exemplu în urma unei iritațiuni inflamatorii sau a unor condițiuni chimice locale de natură necunoscută, — în acest caz el (nodul atrio-ventricular) *determină* ritmul întregei inimi (automatism ventricular). Aceasta ține până când sistolele auriculare, din cauza interferenței celor două ritmuri, ajung să cadă la un interval suficient de mare de sistolele ventriculare pentru ca conducerea excitației sinusale la ventricul să fie posibilă. In acest timp cele două ritmuri apar cuplate între ele și alternanța ritmurilor începe din nou. Astfel de combinații (legături) incomplecte au fost denumite *disociațiuni ale interferenței.*

Consecințele acestor diverse forme de turburări datorite stimulilor heterotopi sunt foarte diferite, după intensitatea și durata turburării. Când extrastimulii ventriculari dau naștere la contracțiuni concomitente cu cele ale atriilor, acestea din urmă nu mai pot fi golite. *Extrasistolele auriculare* care apar izolate în timpul unei contracțiuni ventriculare provoacă o *undă pulsatilă în vene,* care poate fi înregistrată prin înscrierea pulsului jugular. In cursul unei aritmii extrasistolice sau chiar a unei tachicardii care se găsește sub conducerea nodului atrio-ventricular, se poate ajunge, — din cauza contracțiunei simultane sau aproape simultane a atriului și a ventriculului, — la o insuficiență circulatorie gravă cu stază importantă în venele pulmonare. In cazul când extrasistolele ventriculare apar imediat după o bătae normală, timpul de umplere diastolică pentru extrasistola ventriculară este prea mic și deci cantitatea de sânge expulsată de contracția extrasistolică va fi foarte redusă, astfel că nu poate produce o undă pul-

satilă perceptibilă. *Aceste extrasistole ventriculare precoce sunt aşadar nişte contracţiuni ineficace (contracţiuni „fruste").*

Aritmiile extrasistolice sunt cele mai frecvente turburări de ritm ale inimei. Ele trebuesc considerate *adesea* ca *inofensive, mai ales la tineri; adesea însă reprezintă o expresie a unor leziuni miocardice şi a unor turburări ale nervilor extra — şi intracardiaci,* turburări de obiceiu funcţionale. Ele pot fi declanşate de cauze diferite, de ex. după utilizarea de substanţe excitante toxice, după excitaţiile sexuale, etc.

γ) *Aritmia Absolută*

Foarte adesea întâlnim în practica medicală stări de neregularitate continuă a pulsului, stări cari au fost cuprinse sub numele de *aritmie absolută* (numită mai înainte aritmia perpetua). E vorba aci fie de contracţiuni foarte fine, extrem de frecvente şi vii ale fibrilelor musculare izolate, constituind aşa numita *„fibrilaţie"*, fie de contracţiuni mai ample, frecvente şi destul de *regulate* ale diferitelor părţi ale musculaturei atriale care alternează între ele, stare denumită *„flutter"*. Aceasta din urmă nu poate fi net deosebită de unele forme foarte frecvente de tachisistolie auriculară, care de altfel preced uneori desvoltarea acestei stări. Fibrilaţia şi flutterul nu sunt compatibile cu viaţa, decât atunci când interesează auriculele. Când se ajunge la o *fibrilaţie ventriculară*, contracţiunile ordonate nu mai sunt posibile şi după puţin timp propulsia sângelui e întreruptă şi astfel survine moartea. Astăzi se atribue fibrilaţiei ventriculare multe din cazurile de moarte aşa zisă „subită", care se produc după accidente, după electrocutări (prin curenţi de înaltă tensiune), după excitaţii puternice, de ex. excitaţiile puternice provocate de apa rece etc. In aceste cazuri moartea se produce într'un timp foarte scurt („Sekundenherztod"). Nu se ştie sigur dacă pot exista la om şi stări de fibrilaţie ventriculară *trecătoare.*

Mişcările fibrilare constituesc contracţiuni neîntrerupte, complet insuficiente şi nefavorabile pentru propulsia sângelui. La om ele nu depăşesc numărul de 500-600 pe minut; la inima de animale au fost observate până la peste 3000 contracţiuni pe minut. Frecvenţa mişcărilor de flutter, — care nu poate fi distins de fibrilaţie fără a judeca oarecum arbitrar, dar care este caracterizat printr'o mult mai mare regularitate a contracţiunilor, — atinge la om 200-400 pe minut. In ceeace priveşte originea acestor turburări, trebuesc luate în consideraţie afecţiunile vaselor coronare, leziunile toxice (în special prin digitală şi prin cloroform), accidentele electrice. Deasemenea alteraţiunile grave ale miocardului, — în special stările de distensie auriculară (de ex. în stenoza mitrală), leziunile inflamatorii şi degenerative (miocarditele sifilitice şi de altă natură), şi în sfârşit leziunile miocardice din maladia lui Basedow pot constitui fondul pe care se desvoltă o aritmie absolută. Experienţele pe animale au arătat că *tendinţa la fibrilaţie este condiţionată de o anumită stare de distensie a musculaturei auriculare,* (aşa cum se întâmplă în afecţiunile valvulelor atrioventriculare) şi, pe lângă aceasta, de o creştere a cantităţii de bioxid de carbon din sânge şi de acţiunea substanţelor tiroidiene.

Natura acestei turburări nu este cunoscută încă în amănunt. Exci-

tațiile care dau naștere mișcărilor fibrilare nu sunt conduse către ventricul. Nu se știe sigur dacă acest lucru este datorit unei anihilări reciproce a extrem de numeroaselor excitații, sau faptului că conducerea activității ventriculare, — deasemeni neregulată, — revine nodului atrioventricular, sau unei părți a acestuia. In acest ultim caz, țesutul nodal și de conducere blochează excitațiile auriculare care îi sosesc, sau acestea nu au o intensitate suficientă, adică sunt subliminale. O inter-relație (influență reciprocă) între ritmul auricular și ventricular este foarte posibilă în flutter. Deobiceiu este condusă la ventricul, după frecvență, fiecare a patra, a treia, etc. bătae, adesea pe perioade variabile de timp, astfel ca rezultă un ritm ventricular neregulat. Frecvența conducerii ar depinde de intensitatea și de variațiile blocajului. S'a putut arăta la animale că secționarea fasciculului lui Hiss înlătură aritmia ventriculară datorită fibrilației auriculare. La om, ca și în experiențele pe animale, *au putut fi suprimate fibrilații și fluttere auriculare prin excitarea vagului* (mai ales în cazurile recente). Influența simpaticului favorizează fibrilația.

Faptul că fibrilația împiedică propulsia sângelui era explicat mai înainte printr'o „paralizie" a musculaturei atriale. Cercetările actuale, prin înscrierea pulsului venos (care reprezintă metoda de a pune în evidență starea de contracție a auriculului), și mai ales cercetările electrocardiografice dovedesc intensa activitate a musculaturii atriale.

Fibrilația auriculară poate fi suprimată în multe cazuri tocmai prin medicamente cu acțiune paralizantă, ca de ex. chinina și chinidina. Nu se știe sigur dacă acestea lucrează printr'o scădere a excitabilității sau printr'o alungire a timpului de conducere. In ceeace privește mecanismul de producere a fibrilației auriculare stau față în față două teorii, și anume: o teorie care admite că e vorba de o mare producție de stimuli multipli *heterotopi*, în sensul unui grad foarte pronunțat de *extrasistolie de origine heterotopă*, și o teorie care admite că e vorba de o *tachisistolie*, în care factorul determinant este o scurtare a perioadei refractare. Această scurtare ar fi în ultimă esență cauza mișcărilor fibrilare, care de fapt sunt emise de un singur centru heterotop. Alte teorii admit că e vorba de o *mișcare circulară a unui stimul* pornit într'un moment dat în inelele musculare (care pot fi imaginate ca fiind alcătuite prin punți musculare de întindere diferită): excitația inițială se reîntoarce mereu la punctul de plecare și pornește din nou pe aceiași cale. După această teorie, este absolut necesară o blocare a căii circulare spre alte direcții, căci în caz contrariu, din cauza legăturilor de conducere a tuturor părților musculaturei între ele, excitația ar cuprinde tot auriculul și s'ar ajunge la o contracție coordonată a acestuia. Se admite că locul (țesutul) heterotop în care dau naștere de preferință stimulii în flutter, ar fi porțiunea atrială a nodului lui Aschoff-Tawara și chiar fasciculul lui Hiss (așa cum o demonstrează constatările făcute în afecțiunile acestei regiuni și excitarea directă în experiențele pe animale). Pentru acest loc de origină a turburării mai pledează și faptul că în cursul fibrilației auriculare au fost observate adesea și extrasistole ventriculare, intercalate în ritmul deja neregulat al ventriculilor.

Aritmia continuă (perpetuă) diminuă într'o măsură mai mare sau mai mică eficiența travaliului cardiac, din cauza activității neregulate

a auriculelor, dar mai ales a ventriculelor. Acestea prezintă ritmuri foarte variabile, cu lungi perioade de răriri, dar mai ales de accelerare, întotdeauna neregulate. Acțiunea favorabilă a substanțelor din grupul digitalei în formele tachicardice se datorește desigur unei modificări în conducerea excitației, care are drept urmare un ritm mai rărit și o mai bună umplere diastolică a ventriculului. Aritmia absolută durează adesea mulți ani și la un ritm mai rar turburările sunt relativ reduse, cel puțin atunci când se păstrează o viață liniștită. In general, cu timpul se desvoltă o insuficiență cardiacă.

b) Turburări în sistemul de conducere

O nouă și importantă grupă de turburări de ritm se produce prin îngreunarea sau întreruperea conducerii excitațiilor, fie dela sinus la auricul, fie — mai ades — dela auricule la ventriculi, fie în fine în ramurile ventriculare ale sistemului de conducere. Turburările de conducere la nivelul fascicolului lui Hiss au în special o mare importanță practică la om. Toate ritmurile foarte rare, în jurul a 50-60 pe minut și mai puțin, sunt suspecte de asemenea turburări. Origina acestor turburări de ritm, care sunt în general rare, este o lezare anatomică sau funcțională a fascicolului de conducere și a ramificațiilor sale; ele apar deobiceiu în afecțiunile de natură scleroasă sau inflamatorie ale miocardului (de ex. în lues). *Dificultatea de conducere este accentuată prin excitarea vagului*, mai ales a fibrelor vagului stâng, care furnizează o bogată inervație sistemului de conducere. Intoxicația cu digitală se repercută și asupra sistemului de conducere, producând o dificultate de conducere.

Se observă în unele cazuri lipsa unor sistole. Aceste omisiuni de bătăi produc deobiceiu impresia unor pauze compensatorii. Lipsa unei unde pulsatile nu dovedește nimic. Dovada sigură a lipsei unei contracții cardiace este lipsa sgomotului cardiac corespunzător, spre deosebire de ce se întâmplă în cazurile de extrasistole ventriculare precoce, (fruste) cu pauză compensatorie. Lucrul acesta apare foarte net la examenul electrocardiografic. Timpul de conducere al curentului de acțiune auricular la ventricul, reprezentat prin distanța între undele P și Q, este deobiceiu de 0,13 până la 0,18 secunde. Uneori el poate fi mult prelungit, astfel că se produce o pauză mai lungă, în care timp automatismul mai lent al ventriculelor poate să reapară, sau, după o expresie mai plastică să se „trezească". Această *„pauză preautomatică"* este însoțită de simptome grave. Dacă stimulul care vine dela auricule nu mai trece în fascicolul lui Hiss — adică se produce o așa numită *„disociație"* — într'un prim moment, până la stabilirea automatismului ventricular, există o pauză în care ventriculul nu se mai contractă și sângele nu mai e aruncat în circulație. Acest lucru se observă frecvent la bolnavii care prezintă întreruperi incomplete, adică în „disociațiunile *parțiale"*, cu ritm foarte rar. In momentul accesului, purtătorul unei asemenea turburări se găsește în fața pericolului unei morți iminente din cauza lipsei momentane de activitate a ventriculilor, și deci a opririi circulației; se desvoltă astfel *sindromul Adams-Stokes*. Dacă „pauza preautomatică" durează mai mult timp (peste 20-30 secunde),

bolnavul devine palid și cade la pământ, își pierde cunoștința, prezintă convulsii, — pe scurt, se desvoltă un tablou clinic ca de anemie cerebrală sau ca în afecțiunile cerebrale în care sunt lezați centrii de importanță vitală. *Deșteptarea automatismului ventricular este decisivă pentru salvarea bolnavului.*

In cazurile în care *timpul de conducere este prelungit*, se observă adesea pe electrocardiogramă, o alungire *progresivă* a intervalului dintre undele P și Q, până ce cam fiecare a cincea, adesea chiar a patra sau a treia sistolă se pierde; deobicei după contracția ventriculară pierdută, are loc o restabilire (refacere) a fascicolului de conducere, care permite acum din nou trecerea excitației, la început mai repede,

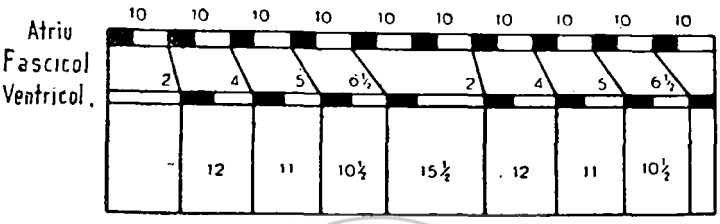


FIG. 8. — *Schema modului de producere a unei perioade Wenckebach:* Intârzierea crescândă a conducerii excitației pe parcursul dintre atriu și ventricul, cu dispariția periodică a unei sistole ventriculare. Ritm auricular regulat. Creșterea progresivă a timpului de conducere, mergând până la blocarea excitației, în urma supra-solicitării fascicolului lui Hiss, care trebue să se refacă în pauza următoare. Constituirea unui bloc 5:4. Cea mai mare întârziere în conducerea excitației se observă deobiceiu la excitația a doua după dispariția sistolei ventriculare. Pauza care urmează lipsei sistolei ventriculare este mai scurtă decât două perioade normale. Această turburare de ritm se produce adesea în urma intoxicației cu digitală.

apoi iarăși din ce în ce mai greu. Aceste perioade cunoscute sub numele de *perioadele lui Wenckebach*, nu trebuesc confundate cu aloritmiile extrasistolice sub forma unui polligeminism.

Atunci când există o *întrerupere completă a conducerii*, aceasta este suportată prin stabilirea automatismului ventricular; este vorba de starea numită *bloc total*, spre deosebire de *blocul parțial*, în care este vorba de un deficit de sistole, datorit unei îngreunări a conducerii. Ventriculele bat după ritmul lor rar, deobiceiu de 30-40 ori pe minut, uneori însă și mai rar. Această stare este compatibilă mult timp cu viața, capacitatea de adaptare la travaliu este însă limitată. Odată ce automatismul ventricular este pus în mișcare, starea periculoasă provocată de accesele de tip Adams-Stokes este înlăturată; există totuși bradicardii așa de accentuate (până la 8-10 bătăi pe minut) încât stările de pierdere a cunoștinței pot reapare.

Se citează ca o excepție remarcabilă cazul unui sportiv antrenat, care deși prezenta un ritm cardiac foarte lent (28 bătăi pe minut în repaos), totuși putea realiza eforturi mari; foarte probabil, această bradicardie nu ținea de un bloc. — F G. Benedikt a obsérvat adesea la indienii Maya ritmuri foarte lente (35-45 pe minut) și care nu erau datorite unui bloc.

O formă frecventă de bloc, cu urmări mai puțin grave, este așa numitul *„bloc de ramură"*. In acest caz, sistemul de conducere al excitației este lezat după bifurcare, la nivelul uneia dintre ramurile sale

ventriculare. Blocul de ramură nu produce deobiceiu manifestări clinice subiective. El poate fi recunoscut în mod clar pe electrocardiogramă prin aceia că în curba curentului de acţiune al inimii predomină potenţialele părţii neblocate. Mai frecvent interesată este ramura dreaptă, care trece ca un cordon subţire pe sub endocard. Cauza blocajului trebue căutată într'o turburare a irigaţiei acestei regiuni sau în alte fenomene patologice care interesează însuşi miocardul. Diagnosticele electrocardiografice au fost confirmate adesea prin examenul anatomopatologic.

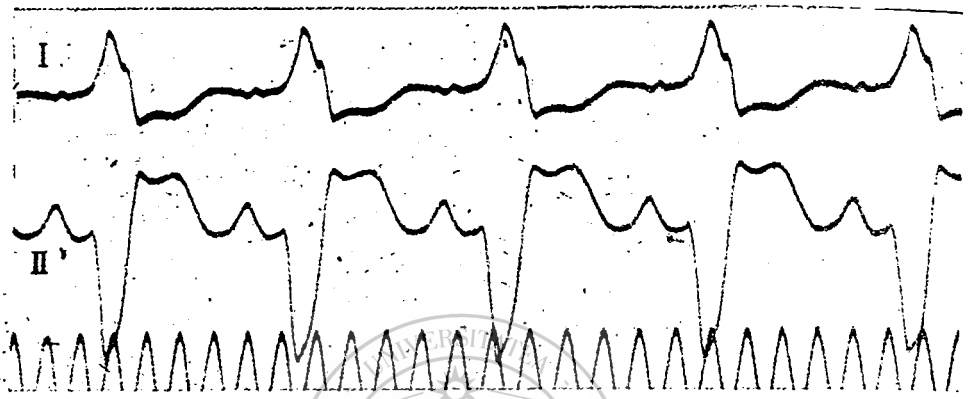


FIG. 9. — Turburare în conducerea intra-ventriculară a excitaţiilor. Derivaţiile I şi II. Inscriere cronografică : 1/10 sec. Intreruperea conducerii excitaţiei în ramura dreaptă a fasciculului lui Hiss, adică un bloc de ramură dreaptă. Predomină potenţialul ventriculului stâng, care este excitat mai întâiu. Punerea în acţiune a ventriculului drept se face mai târziu decât la ventricolul stâng, ceiace se recunoaşte pe Ecg prin apariţia unei incizuri în complexul QRS în derivaţia I-a. Complexele ventriculare sunt difazice, ele seamănă cu extrasistolele ventriculare stângi, oscilaţiunile iniţiale sunt lărgite. Poziţia segmentului ST şi aspectul undei T ne indică şi o leziune miocardică, pe lângă cea a sistemului de conducere.

In afară de blocul de ramură se mai pot produce întreruperi şi în ramificaţiile mai îndepărtate ale sistemului excito-conducător : sunt aşa numitele : *blocuri de arborizaţie.* Ele se întâlnesc foarte frecvent şi reprezintă un semn important de leziuni degenerative ale miocardului.

Mecanismul (natura) blocajului este încă discutat. S'a spus pe rând că este vorba de o întârziere în conducere, de o slăbire a excitaţiilor, sau de scăderea excitabilităţii. In timp ce o teorie susţine că ar fi vorba de o *întârzirere în conducere*, în urma unei alungiri a fazei refractare a fasciculului, altă teorie admite ca explicaţia a blocajului *o slăbire a intensităţii excitaţiei şi o scădere a excitabilităţii* regiunei interesate, care va răspunde excitaţiei cu o mai mare întârziere. După legea *auxomeriei*, excitaţiile pornite dintr o regiune oarecare se pot răspândi nestânjenite în toate direcţiile, independent de lărgimea căilor de conducere. In propagarea excitaţiilor în întregul teritoriul al muşchiului cardiac, intervine deci mai puţin secţiunea transversală a căilor de conducere, cât mai ales viteza lor de conducere, respectiv *conductibilitatea lor.*

c) Turburări de ritm datorite modificării forței de contracție a miocardului

Ritmul de galop, pulsul alternant, pulsul paradoxal.

In clinică întâlnim destul de frecvent încă două modificări ale activității ritmice cardiace: *ritmul de galop* și *pulsul alternant.*

In ritmul de galop, sgomotele inimii se produc în trei timpi, fără ca pentru aceasta să fie necesară o accelerare a ritmului. Sgomotul al treilea — supra-adăogat — este situat deobiceiu pre-sistolic, imediat înaintea primul sgomot, adică la sfârșitul diastolei ventriculare. Acest ritm de galop „pre-sistolic" se întâlnește în special în stările de insuficiență cardiacă, prin hipertensiune din nefrita cronică și arterioscleroza renală. Ventriculul stâng — deși hipertrofiat — cedează în cele din urmă în fața marei solicitări creiate de hipertensiune; se produce acum o solicitare crescută a atriului stâng cu o hipertrofie a acestuia și sistola atrială întărită trebue considerată ca origina acestui sgomot supra-adăugat. Dacă se ține seamă de modul general de producere al sgomotelor cardiace, se poate admite că sgomotul acesta supra-numerar, pre-sistolic, e datorit fie vibrațiilor acustice provocate de contracția auriculară, cari devin perceptibile la ascultație, fie vibrațiilor produse în ventricul prin pătrunderea sângelui din auricul. Sistola auriculară are loc în orice caz cam în timpul apariției acestui sgomot pre-sistolic. Uneori se poate deosebi chiar un galop al inimii drepte, de un galop al inimii stângi.

O a doua formă de galop — foarte rară — este galopul „protodiastolic". Sgomotul supra-numerar apare după al doilea sgomot cardiac, așa dar la începutul diastolei. Apariția sgomotului protodiastolic a fost pusă în legătură cu faptul că uneori în aceste cazuri *inima bombează în timpul diastolei, din cauza pierderii tonusului muschiului slăbit. ceeace favorizează foarte probabil producerea vibrațiilor acustice.* Uneori există chiar la indivizii sănătoși un al treilea sgomot, situat în protodiasală și care este greu de explicat.

Pulsul alternant — în sens strict — nu ține de o aloritmie extrasistolică, de ex. de un bigeminism cu contracțiuni fruste, ci foarte probabil de *o slăbire a forței de contracție a miocardului;* el corespunde așa dar unei turburări de contractilitate. Acest puls inegal apare ca un semn grav de deficiență parțială a unor teritorii mai mult sau mai puțin întinse ale miocardului.

Apariția sa înseamnă întotdeauna modificări serioase în activitatea musculaturei cardiace. Din cauza contracțiilor slabe capacitatea de golire a inimei se reduce și deci va rămâne întotdeauna în ventricul un volum de sânge residual; dilatarea acestei cavități ar pune în evidență slăbirea tonusului ventricular.

S'a reușit să se provoace și la animale stări de intoxicație cu o slăbire *periodică a* contracției cardiace, după tipul variațiunilor din pulsul alternant.

Trebue să ținem seama întotdeauna de turburările de ritm care se produc sub influența mișcărilor respiratorii și care trebuesc eliminate la diagnosticul diferențial.

O formă specială de puls patologic este și așa numitul *puls pa-*

radoxal. El apare în cazurile în care s'au produs aderenţe ale pericardului cu cupola diafragmatică stângă. In timpul inspiraţiei diafragmul trage — prin aceste aderenţe — inima în jos şi o întinde, ea fiind fixată la bază; din această cauză capacitatea de distensie a inimii în timpul inspiraţiei este micşorată, umplerea sa e mai redusă şi deci şi volumul pe bătae în timpul inspiraţiei va fi mai mic.

1. Turburări ale dinamicei circulatorii, în special în leziunile valvulare

Turburările în dinamica contracţiei cardiace, datorite unor defecte valvulare, prezintă o serie de simptome caracteristice. In aceste cazuri apare întotdeauna o turburare în colaborarea armonioasă a diverselor segmente ale inimii, colaborare care în mod normal asigură propulsia sângelui într'o anumită direcţie.

In stadiul final, atunci când compensarea nu s'a produs sau când cea produsă nu este suficientă, se ajunge în mod inevitabil la tabloul patologic al insuficienţei cardiace, care — în cazul leziunilor valvulare poartă deobiceiu numele de *„decompensare"*.

Insuficienţa valvulară poate fi datorită unor *leziuni organice*, ca: retractări scleroase ale valvulelor, scurtări, procese distructive inflamatorii şi chimice, depozite trombotice (care fac ca închiderea orificiului valvular să nu fie completă) sau poate fi o insuficienţă *funcţională musculară* datorită unei afecţiuni miocardice, cu slăbirea inelului muscular pe care se înseră valvele, sau prin modificarea poziţiei valvelor, în urma leziunilor muşchilor papilari. Insuficienţa unei valve va avea totdeauna ca efect refluarea sângelui din segmentul cardiac sau vascular situat „în aval" de valvula lezată, în segmentul situat „în amonte". In insuficienţa unei valvule atrio-ventriculare sângele va reflua în timpul sistolei ventriculare în aurícul; în cazul unei insuficienţe a valvulelor semilunare, refluarea se va produce în timpul diastolei şi anume: din aortă în ventriculul stâng, din artera pulmonară în ventriculul drept. Consecinţa va fi întotdeauna o *mai mare umplere a segmetului cardiac situat retrograd*, în urma adăugării cantităţii de sânge refluat. Peretele cardiac este destins şi ca urmare se hipertrofiază. In cursul unei insuficienţe valvulare se constitue deci o dilataţie a inimii, care primeşte surplusul de sânge şi care reprezintă oarecum un rezervor pentru *sângele pendulant.*

Aceste distensiuni cardiace sunt — prin urmare — necesare compensării defectului valvular şi au fost socotite de aceia drept *dilataţiuni „compensatorii"*, în parte chiar (deşi nu pe deplină dreptate) ca dilataţiuni *active* sau *tonogene.* Spre deosebire de acestea, dilataţiunile cari se produc în urma unei afectări şi slăbiri (hipotonii) a miocardului, au fost denumite *dilataţiuni de stază, miogene sau pasive.* In aceasta din urmă miorcadul prezintă importante modificări patologice şi există întotdeauna o insuficienţă cardiacă, în timp ce în dilataţia tonogenă miocardul poate fi sau chiar trebue să fie complet sănătos. Aceste două feluri de dilataţie pot fi deosebite chiar macroscopic. In dilataţia miogenă, ventriculul este mărit în toate sensurile şi mai ales în sens transversal; în cea tonogenă e vorba mai mult de o lungire a ventriculului

în special în regiunea vârfului. Utilitatea dilatației compensatorii a fost arătată încă dela studiul capacității de adaptare a inimii: în urma lungirii și creșterii tensiunii inițiale a fibrelor contractile, forța de contracție se mărește. Volumul pe bătae va crește în mod corespunzător, astfel că sângele pe care circulația îl „pierde" prin refluare va fi compensat în mod parțial sau total. Nu este vorba de o modificare a calităților elastice ale fibrelor miocardului: pentru explicarea eficienții contracției pot fi aplicate și aici legile obișnuite ale dinamicei mușchiului cardiac.

Consecința unei cardiopatii valvulare va fi întotdeauna în primul rând o micșorare a volumului pe minut. In urma acestui fapt, se strică — bine înțeles— potrivirea (echilibrul) care există în mod normal între capacitatea vaselor și volumul de sânge aruncat în circulație de inimă, necesar pentru menținerea unei presiuni anumite (normale). Această presiune este acum reglată din nou prin intervenția nervilor presoreceptori, la o valoare medie *mai mare*, necesitată de alte condițiuni. Așa se întâmplă în insuficiența aortică, unde se produce o *creștere a ritmului* inimii ca o reacție față de scăderea presiunii mijlocii; suprimarea nervilor presoreceptori accentuează scăderea presiunii. Aceste reflexe influențează deci și precapilarele. Totuși fenomenele de compensare din cursul leziunilor valvulare nu trebuesc atribuite numai influenței reflexe a vagului și simpaticului. Astfel, în insuficiența tricuspidiană artificială nu are loc o creștere a ritmului inimii, deși ar trebui să ne așteptăm la aceasta — dată fiind creșterea presiunii în atriul drept și în venele cave (conform legii lui *Bainbridge*) *(Schneyer)*.

In insuficiența aortică, o parte — cu siguranță importantă — din presiunea intra-aortică este consumată pentru retrimeterea (refluarea) sângelui în ventriculul stâng, conform legilor presiunii în lichide. Aceasta, bineînțeles, proporțional cu mărimea leziunilor valvulare. Deci o parte din energia sistolică, care se găsea transformată în tensiune elastică în peretele aortic, este pierdută pentru circulație. Cantitatea de sânge pe care ventriculul stâng o primește din auricului stâng în timpul diastolei depinde de presiunea intra-ventriculară; umplerea diastolică a ventriculului este limitată de capacitatea de distensie (dilatabilitate) a inimii și durata diastolei. Tachicardia care există deobicei în insuficiența aortică, trebue considerată ca un fenomen compensator favorabil, deoarece scurtarea diastolei împiedecă un reflux prea mare de sânge din aortă și deci o distensie exagerată a ventriculului. Tot acestei tachicardii i se datorește și creșterea volumului pe minut, cu scăderea diferenței de oxigen arterio-venoasă. Invers, în *stenoza aortică* se întâlnește foarte frecvent o *bradicardie*, care trebue considerată aici ca un fenomen favorabil, deoarece prin lungirea timpului diastolei se asigură o umplere mai bună a ventriculului și deci o sistolă eficientă. In insuficiența aortică crește și volumul pe bătae, prin creșterea lungimii inițiale a fibrelor musculare și mai ales prin hipertrofia ventriculară care există în aceste condițiuni și care este pusă la contribuție ca o rezervă utilă de forță. Creșterea presiunii în aortă nu este obligatorie, totuși vârfurile undelor de presiune depășesc deobicei valorile presiunii maxime existente înainte de constituirea afecțiunii valvulare. Presiunea diastolică scade mult din cauza scurgerii rapide a sângelui în ambele sensuri. Presiunea pulsului sau *amplitudinea presiunii sanguine* — crește. Pulsul este prompt și înalt („săltăreț"), *pulsus celer et altus*. *Presiunea mijlocie nu se modifică de*

obicei și va depinde, în cursul evoluției ulterioare a bolii, de capacitatea funcțională a miocardului, adică de calitatea de contractilitate a acestuia. Dacă inima devine insuficientă, adică dacă la dilatația tonogenă inițială se adaogă și o dilatație miogenă, presiunea din aortă scade, irigația se va face defectuos și se va ajunge la o insuficiență circulatorie de origină cardiacă. In acest stadiu, la insuficiența aortică se asociază adesea și o insuficiență mitrală secundară (musculară, funcțională), deoarece din cauza supradistensiunii ventriculului stâng hipotonic, mușchii papilari numai pot asigura închiderea sufidientă a valvulei mitrale. Rezultă o stază în circulația pulmonară.

Atâta timp cât leziunea valvulară este bine compensată prin calitatea miocardului și desvoltarea hipertofiei, creșterea volumului de propulsie sistolică poate realiza chiar o *supracompensare* a deficienței valvulare față de nevoile circulatorii. Astfel se observă o mărire a volumului pe minut, căreia îi corespunde — la o stare de activitate dată — o diminuare a diferenței arterio-venoase de oxigen. Dacă se consideră că inima normală lucrează deja cu un volum rezidual, reprezentând o rezervă de forță, se poate admite că în cazul unei astfel de leziuni valvulare avem deaface cu un supra-travaliu și că noi rezerve sunt puse astfel la dispoziția sa.

Stenoza aortică, ca toate stenozele valvulare, este întotdeauna organică și nici odată pur funcțională. Condițiile dinamice ale activității inimii stângi precum și urmările acestei afecțiuni sunt ușor de înțeles. Din cauza obstacolului în calea sângelui sistolic, și în raport cu gradul său, presiunea în ventriculul stâng crește, și odată cu ea și tensiunea fibrelor musculare și ia astfel naștere o hipertrofie. Dilatația nu se produce întotdeauna. Deobicei însă, din cauza stânjenirii expulsiei sângelui se ajunge la un rezidiu sistolic și prin aceasta la o dilatație (mai întâi tonogenă), proporțională cu gradul stenozei. Sângele pătrunde mai lent în aortă și valoarea presiunii sangvine necesară este atinsă cu întârziere. La palpare se constată un puls leneș și de mică amplitudine, *pulsus tardus et humilis.* Cazurile de stenoză aortică pură sunt foarte rare; *deobicei sunt asociate cu insuficiențe valvulare.* Este demn de remarcat faptul că — în comparație cu celelalte leziuni valvulare — leziunile aortice rămân mult timp compensate. Aceste lucru ține mai ales de grosimea naturală și de puterea peretelui ventriculului stâng, care se poate adapta astfel la sarcini patologice mai bine decât toate celelalte părți ale inimii.

In insuficiența mitrală, cea mai frecventă dintre leziunile valvulare, o parte din sânge refluează în timpul sistolei, din ventriculul stâng în auricul și în venele pulmonare. Numai o parte din sângele aruncat de ventricul este trimis pe calea normală. Din cauza stazei retrograde a sângelui în atriul stâng, umplerea acestuia și presiunea sa interioară crește, tensiunea peretului crește deasemenea, auriculul se hipertrofiază. Deoarece sângele poate reflua neîmpiedecat în venele pulmonare, presiunea din atriul stâng nu va crește într'o măsură atât de importantă cum se întâmplă în condițiuni comparabile la nivelul ventriculului stâng în cursul insuficienței aortice Din această cauză, în pulmon se va desvolta o stază progresivă, proporțională cu gradul leziunii valvulare. Ca o urmare a faptului că atriul stâng conține o cantitate mai mare de sânge și presiunea din interiorul său și din venele pulmonare este crescută, va crește și starea de umplere și presiunea interioară a ventricu-

lului stâng, care se va dilata și se va hipertofia. Ca și în insuficiența aortică, după ce s'a desvoltat dilatația compensatorie și miocardul își păstrează tonicitatea sa, volumul pe minut poate fi menținut multă vreme la un nivel normal, prin mărirea compensatorie a volumului pe bătae, din care se scade volumul sangvin pendular. Din cauza eforturilor fizice și mai ales din cauză că afecțiunea cauzală poate să intereseze adesea însuși miocardul, de ex. reumatismul poliarticular, se ajunge în stadiile mai inaintate la manifestări de decompensare, în care predomină staza în circulația pulmonară și supra-încărcarea ventriculului drept. Deoarece în insuficienta mitrală nu se constată o sclerozare particulară a venelor și deoarece în experiențele pe animale — la care s'a creiat o insuficiență mitrală artificială — presiunea din artera pulmonară nu este gasită crescută, s'a spus că pentru explicarea sarcinii crescute cu care se luptă inima dreaptă trebuesc căutate alte cauze, decât o creștere a presiunii din cauza stazei. Deoarece valvula mitrală nu se închide complect, presiunea din atriu va atinge în timpul sistolei o valoare aproape egală cu cea din ventricul; din această cauză — după Edens — *atriul stâng mărit ar comprima în timpul sistolei arterele pulmonare care îi sunt adiacente și aproape nedeplasabile (imobile).* Ventriculul drept trebue să lucreze deci acum împotriva unei părți din presiunea sistolică propagată dela ventriculul stâng. *De aceea în insuficiența mitrală se ajunge în scurt timp la o insuficiență a inimii drepte și în general edemul pulmonar nu se produce.* In aceste cazuri, digitala are o acțiune foarte favorabilă.

In stenoza mitrală pură, ventriculul stâng este pus în condiții cu totul diferite. Din cauza obstacolului pe care sângele îl întâmpină la nivelul orificiului mitral, umplerea diastolică a ventriculului va fi mai redusă decât în condiții normale și deci și volumul sângelui expulzat va fi mic. Ca urmare a umplerii mai reduse, presiunea intraventriculară este scăzută și deci și tensiunea fibrelor miocardice va fi mai mică. Consecința este o *atrofie,* așa cum se găsește întotdeauna în cazurile de stenoză mitrală pură. Vasele coronare devin prea lungi pentru mușchiul micșorat și prezintă sinuozități. Volumul pe bătae scade. Modificările produse de stenoză în atriu și în circulația pulmonară acționează într'o oarecare măsură împotriva acestei scăderi. Creșterea presiunii și supra-umplerea cu sânge din atriu și circulația pulmonară, împreună cu hipertrofia atriului stâng, tind să compenseze deficiența și să realizeze deci o mai bună umplere diastolică a ventriculului stâng. Se ajunge însă deobicei la o supradistensie a atriului, cu grave turburări ale miocardului său, turburări care prilejuesc adesea apariția flutterului și fibrilației auriculare și a altor turburări de excitabilitate. In acest caz, trecerea sângelui în ventricul nu mai este ajutată de contractia regulată a atriului, și umplerea ventriculului se face numai sub acțiunea presiunii venoase și a forței de absorbție a ventriculului din timpul diastolei.

Presiunea din atriul stâng este mult mai mică decât cea din insuficiența mitrală. Ea este determinată de presiunea ventriculului drept propagată, de comprimarea sângelui din venele pulmonare în timpul expirației și mai ales — într'o oarecare măsură — de presiunea din ventriculul stâng, din cauza unui grad redus de insuficiență mitrală, care însoțește aproape totdeauna stenoza. In cele din urmă atriul stâng se transformă într'un mare sac membranos, aproape lipsit de forță mus-

culară. El nu comprimă decât foarte puţin arterele pulmonare învecinate, al căror calibru rămâne aproape nemodificat şi ca atare nu impune inimii drepte o sarcină mai mare. In timpul travaliului, ba chiar numai la schimbări de poziţie, debitul de sânge dinspre inima dreaptă creşte mult şi se poate ajunge de timpuriu la edem pulmonar, ventriculul drept rămânând suficient. Deaceea în stenoza mitrală putem găsi adesea un atriu stâng enorm fără semne de stază în marea circulaţie, fără edeme. Astfel se explică şi rezultatele adesea nefaste ale tratamentului cu digitală în stenoza mitrală, deoarece digitala stimulează în acest caz tocmai activitatea ventriculului drept. Acest tratament poate fi însă folositor atâta timp cât atriul stâng mai are încă un număr suficient de fibre musculare. In stenoza mitrală apare întotdeauna, ca o consecinţă tardivă, o hipertrofie (dilatativă) a ventriculului drept. Desigur în primul rând creşte tensiunea din teritoriul venos al circulaţiei pulmonare. Ori, cum circulaţia pulmonară trebue să fie asigurată, va trebui să crească şi presiunea din arterele pulmonare pentru menţinerea unei „pante" (diferenţe) de presiune suficientă. Creşterea presiunii în artera pulmonară nu poate să fie explicată prin staza retrogradă transmisă prin sistemul capilar al pulmonului. Creşterea presiunii este încă mică, insuficientă, când (în timp ce) încetinirea circulaţiei şi cianoza sunt deja apărute. Această cianoză şi dispnee sunt expresia turburărilor în schimburile de gaze cauzate de staza pulmonară. Se produce un aflux de sânge din depozitele sanguine în venele mari, ventriculul drept primeşte mai mult sânge şi în urma acestei umpleri iniţiale crescute va arunca conţinutul său în artera pulmonară, unde datorită acestui adaos precum şi obstacolului cauzat de staza pulmonară, se va ajunge la supraumplerea şi creşterea de tensiune arătate mai sus. Travaliul împotriva acestei presiuni crescute pune peretele ventriculului drept într'o stare de mai mare tensiune, fapt care duce la hipertrofia sa. Atâta timp cât inima va menţine o presiune ridicată în artera pulmonară prin creşterea volumului pe bătae şi hipertrofia sa, circulaţia pulmonară va face faţă sarcinilor impuse de circulaţie. Presiunea circulaţiei pulmonare se găseşte în acest caz situată la un nivel mai ridicat atât în teritoriul său arterial cât şi în cel venos.

Relaţiile arătate între staza pulmonară pornind dela atriul stâng şi desvoltarea unei ridicări de presiune în arterele pulmonare cu hipertrofia ventricului drept apar deasemenea într'un mod foarte net în stările (formele) de stază în circulaţia pulmonară, care se întâlnesc foarte frecvent la hipertensivi, precum şi în insuficienţele mitrale pe cale de decompensare stângă. Aceste stări grave se manifestă sub formă de accese, cunoscute sub numele de *astm cardiac*.

Aceste accese de dispnee paroxistică apar în special în primele ore ale nopţii şi durează deobiceiu câteva ore. Ele pot sfârşi uneori prin moarte, în urma desvoltării unor fenomene bronşitice şi bronchopneumonice cu edem pulmonar. In aceste stări patologice, pe care le întâlnim aşa dar la bolnavii cu leziuni mitrale — şi în special în stenoză — s'a găsit printr'o serie de observaţii că în timpul nopţii — deşi organismul se află în stare de repaos — volumul pe minut creşte. Foarte probabil că ventriculul stâng — liberat de sarcina circulatorie, pe care i-o impune activitatea din cursul zilei — îşi poate goli mai bine conţinutul său în cursul stării de repaos din timpul nopţii. Din cauza măririi debitului circulaţiei mari — poate deasemenea numai

prin reflexe vasomotorii care provoacă golirea depozitelor de sânge — aportul de sânge către ventriculul drept crește și odată cu aceasta și cantitatea de sânge pompat în artera pulmonară. Această supraîncărcare a circulației pulmonare, care se adaogă la staza deja existentă, turbură (împiedică) și mai mult schimburile de gaze prin apariția unui edem mai mult sau mai puțin accentuat. Faptul că ventriculul drept își păstrează întreaga forță de propulsie are în acest caz un rol cu totul nefast. Aceasta explică și faptul paradoxal că în insuficiențele cardiace stângi, cu dispnee foarte accentuată, se produce o ameliorare evidentă atunci când cedează și ventriculul drept. Odată cu slăbirea forței de contracție a ventricului drept dispar și accesele de astm cardiac. In schimb, se instalează o stază retrogradă în venele mari cu stază hepatică și renală.

In concluzie, în aceste cazuri de dispnee gravă, medicul nu va trebui să stimuleze forța de contracție a inimii și prin aceasta pomparea sângelui în circulația pulmonară. In aceste stări acute se va indica liniște, morfină și sângerare.

In aceste turburări ale circulației pulmonare apare evidentă strânsa legătură (interdependența) dintre capacitatea funcțională a pulmonului și starea dispozitivului (aparatului) său de irigație, în special a componentei capilare. Din cauza stazei în circulația pulmonară, vasele (capilarele) ,care se găsesc foarte destinse, se desprind (depărtează) de suprafața alveolară, iar cu timpul se produce o induratie brună cu formare de țesut conjunctiv și în consecință o mai mare dificultate în schimburile de gaze dintre sânge și aerul alveolar, turburare cunoscută sub numele de *pneumonoză* (vezi cap. „Respirație" pag.117). Mărirea *rigidității pulmonului* împiedică însăși respirația (mișcările respiratorii). Din cauza turburării funcțiunii sale, acest organ care se găsește în comunicație directă cu exteriorul, este foarte expus afecțiunilor inflamatorii. Toate aceste influențe la un loc, sunt capabile să producă prin ele însăși dispnee, deci o dispnee de origină pur pulmonară, care nu corespunde numaidecât unei agravări a turburărilor circulatorii.

Condiții funcționale cu totul asemănătoare se întâlnesc și în alte forme de *restrângere a suprafeței circulației pulmonare,* datorite unor procese patologice cu totul diferite. Aceste procese pot fi *extrapulmonare, ca*: vicii de conformație toracică, cu restrângerea spațiului toracic (cifoscolioză), poziția înaltă a diafragmului în obezitate, revărsate pleurale, tumori, pneumotorax, sau *pulmonare,* ca: afecțiuni pulmonare inflamatorii și degenerative, în special tuberculoza pulmonară întinsă și emfizemul. Restrângerea și chiar suprimarea unor teritorii ale „patului circulator" pulmonar constitue un obstacol important în calea sângelui pompat de ventriculul drept; în consecință are loc o supra-umplere a arterelor pulmonare și o ridicare a presiunii în aceste vase. „Panta" (diferența) de presiune se mărește; se asigură o scurgere suficientă de sânge către inima stângă. Travaliul de propulsie al ventriculului drept se mărește; odată cu aceasta crește și starea de tensiune a pereților săi și ca urmare acesta se hipertrofiază. Hipertrofia ventriculului drept consecutivă *sclerozei arterei pulmonare* este datorită unor condițiuni asemănătoare în fond celor arătate pe larg la hipertrofia ventriculului stâng din cursul hipertensiunii și a sclerozei aortice. Din cauza diminuării extensibilității (elasticității) vaselor, con-

tracţia ventriculară are de învins o rezistenţă mai mare şi cel puţin o parte din fibre lucrează sub o tensiune crescută şi se hipertrofiază. Faptul că în maladiile caşectizante, ca de ex. cancerul bronşic şi tuberculoza, hipertrofia nu atinge întotdeauna un grad destul de desvoltat, trebue atribuit scăderii capacităţii de reacţiune a miocardului, în cadrul deficienţei capacităţii funcţionale generale a organismului acestor bolnavi.

Leziunile valvulare ale inimii drepte survin mult mai rar decât leziunile valvulare mitrale şi aortice. Leziunile valvulelor arterei pulmonare sunt în marea majoritate a cazurilor congenitale şi asociate cu alte turburări de desvoltare (persistenţa canalului lui Botal, comunicaţie interventriculară). In ceeace priveşte leziunile *valvulelor tricuspide* este vorba în majoritatea cazurilor de o insuficienţă funcţională prin dilataţie miogenă a ventriculului drept, care — după cum se ştie — are o musculatură mai slabă ; există însă — mult mai rar şi insuficienţe şi stenoze tricuspidiene pur endocarditice.

In *stenoza pulmonară* ventriculul drept nu poate trimite — pe unitatea de timp — decât o cantitate redusă de sânge prin orificiul strâmtorat. Creşterea rezistenţei duce la o distensie a fibrelor miocardice şi astfel la hipertrofie. Din cauza reducerii volumului de sânge circulant din pulmon, cantitatea de oxigen din circulaţia mare scade şi ca urmare apare o cianoză intensă a acestor afecţiuni. Deoarece creşterea volumului de sânge circulant nu este posibilă, se produce — ca un minunat fenomen de adaptare — o creştere a numărului globulelor roşii, şi deci a cantităţii de hemoglobină pe unitatea de volum de sânge. Graţie acestui fapt, volumul pe minut redus va putea transporta o mai mare încărcătură de oxigen. Insuficienţa pulmonară este excepţională la om şi nu prezintă nici un interes special.

In *insuficienţa tricuspidiană*, o parte din sângele pompat de ventriculul drept pătrunde în atriu şi în venele cave larg deschise. In timpul sistolei se produce astfel o creştere a presiunii intra-atriale iar venele prezintă un puls sistolic pozitiv. Atriul drept se dilată şi consecutiv se hipertrofiază. In timpul diastolei ventriculul va primi o cantitate mai mare de sânge din atriul dilatat şi din venele în stază, va fi mult destins, se dilată şi consecutiv se hipertrofiază, — mereu aceiaşi evoluţie şi aceiaşi desfăşurare de consecinţe ! Lăsând deoparte cantitatea de sânge care face o mişcare pendulară, volumul pe minut — realizat acum prin creşterea umplerii ventriculare şi mărirea tensiunii iniţiale a fibrelor musculare — reprezintă un volum pe minut suficient pentru mica circulaţie, atâta timp cât forţa de contracţie a miocardului nu slăbeşte (cedează) în faţa exigenţelor dinamice care îi sunt impuse, sau prin interesarea sa de către procesul patologic cauzal (inflamatoriu).

In toate cazurile, la hipertrofia de dilataţie, — care trebue considerată ca un fenomen favorabil de acomodare — se adaogă până la sfârşit o stază în marea circulaţie, cu succesiunea tipică a stazelor în diversele organe : staza hepatică, staza renală, edem — mai ales în părţile declive ale corpului, acumulare de lichid în cavităţile seroase ; se constitue astfel *hidropizia cardiacă*. Această distribuţie caracteristică a stazei corespunde totdeauna unei *insuficienţe a inimii drepte*.

In stenoza tricuspidiană — mai rară — ventriculul drept primește prea puțin sânge. Irigația pulmonară suferă, staza în marea circulație domină tabloul clinic. In forma sa pură, acest tablou patologic apare foarte rar.

Majoritatea leziunilor valvulare consecutive endocanatelor sunt constituite din depozite fibrinoase, aderențe și distrugeri valvulare; deaceia este foarte frecventă asociația de stenoză și insuficiență la aceiași valvulă sau chiar la mai multe valvule. Rezultă tablourile clinice foarte variate, dar care pot fi perfect interpretate pe baza caracteristicilor leziunilor valvulare pure (izolate). Nu se știe încă dece leziunile valvulare ale inimii stângi, consecutive afecțiunilor inflamatorii, bacteriene și toxice, sunt cu mult mai frecvente decât leziunile valvulare (organice) ale inimii drepte. Astfel, leziunile mitrale reprezintă cam 60%, leziunile aortice cam 30%, deci împreună 90%, pe când leziunile valvulare ale inimii drepte, numai 10% din numărul total al afecțiunilor valvulare organice. Se atribue însă un rol hotărîtor presiunii sangvine mai ridicate din inima stângă și din circulația mare.

3. Turburări speciale datorite afecțiunilor pericardului

In patologia cordului, turburările funcționale datorite leziunilor pericardului sunt în general rare. Aceste turburări sunt însă foarte grave, fie că sunt produse prin revărsate pericardice (deobicei de natură inflamatorie, mai rar prin stază; sau uneori un hemopericard consecutiv unei răniri sau rupturi a inimii) fie că sunt provocate de aderențe cu „încrustarea" inimii. Importanța funcțională a pericardului constă în proprietatea sa de a fixa mai bine inima și de a o menține suspendată în spațiul mediastinal. Vasele mari și în special vena cavă inferioară sunt fixate în poziția lor și se împiedică astfel deplasările importante pe care pulmonul le-ar putea imprima inimii.

Pe de altă parte prin structura sa histologică foarte rezistentă și în special a tunicii sale fibroase, pericardul realizează o importantă întărire a peretelui inimi, împiedecând astfel miocardul să cedeze în timpul diastolei sau în urma creșterilor de presiune din interiorul cavităților cardiace. In experiențele pe animale s'a constatat că pericardul poate suporta o presiune interioară de două atmosfere, în timp ce miocardul izolat nu rezistă decât la cel mult jumătate din această presiune. Pericardul servește deci ca învelîș protector, ca mijloc de întărire a pereților cordului și ca dispozitiv de alunecare, favorizând mișcările inimii.

In timp ce în mod obișnuit pericardul cu tunica sa fibroasă, densă, care-i constitue structura de rezistență, nu poate cuprinde decât maximum 200 cc. de lichid, în stările sale patologice (pericardita) se pot desvolta mari cantități de exudat: prin disocierea țesutului, sau în urma creșterii progresive a tensiunii lichidului, el poate recepționa până la 3 l. de exudat (!). Se produce astfel o jenă gravă în activitatea cordului: creșterea presiunii intrapericardice limitează capacitatea de distensie a miocardului și prin aceasta volumul pe bătae este micșorat. Starea de umplere și presiunea din sistemul arterial scad în mod corespunzător. Din cauza obstacolului în calea afluxului venos și a micșorării orificiilor venoase și în special din cauză că atriile cu pereții

lor supli sunt împiedicate de presiunea întra-pericardică să se dilate suficient în timpul diastolei şi să se contracte suficient în timpul sistolei, — presiunea venoasă creşte. Ia naştere astfel tabloul patologic al unei *insuficienţe cardiace de origină pericardică*. In cazul când umplerea cu licnid a sacului pericardic se face rapid, aşa cum se întâmplă în hemopericardul consecutiv unei plăgi a inimii, aceasta este puternic comprimată de conţinutul pericardic şi se contractă în gol : se produce aşa zisă *„tamponare a inimii"* („Herztamponade").

O consecinţă relativ foarte gravă şi destul de frecventă a proceselor inflamatorii ale pericardului este *sudarea foiţelor pericardice cu ţesut conjonctiv* (N. Trad. „simfiza pericardică"), şi în cele din urmă *îngroşarea cu transformare caloasă a întregului pericard* (N. Trad. *„Concretio cordis"* (Parker) sau *maladia lui Pick)*. Inima este încarcerată în pericardul rigid. Din cauza aceasta ea nu se mai poate destinde suficient şi deci nu se mai poate adapta diferitelor sarcini. Această îngroşare rigidă a pericardului provoacă o gravă stază în circulaţia de întoarcere şi anume în primul rând în inima dreaptă a cărei musculatură este mai slabă şi care pe deoparte nu se mai poate dilata destul în timpul diastolei pentru a face faţă afluxului venos, iar pe de altă parte nici nu se mai poate contracta suficient.

La aceasta se mai adaogă *inclavarea şi blocarea porţiunii terminale a venei cave inferioare*, care se găseşte situată în unghiul inferior drept al pericardului şi care — chiar la individul sănătos — serveşte ca punct de fixare al sacului pericardic. Consecinţa este o stază abdominală precoce, adesea cu desvoltarea unei *„ascites precox"* pronunţate. Din cauza aderenţelor sale cu inima dreaptă, diafragmul este tras în sus în timpul sistolei ; în cele din urmă se produce o *insuficienţă funcţională a tricuspidei*. Graţie musculaturii sale puternice, ventriculul stâng reuşeşte să facă faţă (învingă) mult timp obstacolului creiat de îngroşarea pericardului. O compensare a inimii drepte nu este posibilă, deoarece inclavarea inimii în pericardul îngroşat şi inextensibil împiedică o dilataţie compensatorie a cavităţilor sale şi în speţă a atriului drept, care nu mai poate primi cantităţi suplimentare de sânge. Această stare este caracterizată aşa dar printr'o stază venoasă pronunţată şi o inimă mică. Pulsul venos prezintă variaţiuni mari ; se observă adesea o dublă scădere a presiunii venoase, corespunzând sistolei şi diastolei ventriculare, — sistolei, deoarece în această fază, sângele curge, ca şi în mod normal — din vene în atriile, care sunt ţinute deschise din cauza aderenţelor cu pericardul, — diastolei, deoarece odată cu scurgerea sângelui atrial în ventricul, sângele venos periferic poate pătrunde uşor în atriul larg deschis, incapabil de a se mai contracta.

O importantă manifestare clinică a simfizei pericardice în special atunci când există aderenţe cu diafragmul, este *„pulsul paradoxal"*, caracterizat printr'o diminuare a amplitudinii pulsului în timpul inspiraţiei. Aderenţele pericardice sunt întinse în timpul inspiraţiei şi împiedecă scurgerea sângelui prin vasele mari, producând astfel micşorarea amplitudinii pulsului (vezi pag. 185). In unele cazuri s'a putut observa că vârful inimii, aderent la diafragm, este tras de acesta în jos în timpul inspiraţiei, fapt care determină o micşorare a amplitudinii contracţiei. Atunci când există aderenţe întinse cu peretele toracic se poate produce o retracţie sistolică a peretului anterior al toracelui, căreia îi urmează

în diastolă o mișcare de revenire bruscă și puternică, ca de resort. *La* acest semn („Schaukelzeichen") se asociază uneori un ritm de *galop protodiastolic*, care poate persista chiar și după cardioliză. In cazurile mai grave în pericardul îngroșat (scleros) se produc depozite de calciu și inima este „zidită" în sacul pericardic, realizându-se așa numita formă de *„inimă blindată" (Panzerherz).*

4. Turburări speciale datorite leziunilor vaselor coronare

Asigurarea unei alimentări suficiente cu sânge reprezintă și la inimă, ca și la orice organ, condiția primordială pentru menținerea capacității sale funcționale. Dată fiind importanța capitală a inimii, ca motor central al sistemului circulator, dispozitivul său de irigație și modul în care acesta reacționează în cursul diverselor afecțiuni sau la diferite acțiuni farmacodinamice capătă o însemnătate specială.

Sistemul de irigație al inimii prezintă ramificațiuni extrem de fine în tot cuprinsul musculaturii active. Ramificațiile intraventriculare ale țesutului de conducere (N. T. fibrele lui Purkinje) sunt deasemenea bine irigate; dimpotrivă fibrele fascicolului lui Hiss au o irigație mai săracă.

Arterele coronare diferă ca structură de celelalte artere de același calibru. Intima lor este mai groasă; ea conține, pe lângă fibrele elastice longitudinale, deasemenea fibre musculare longitudinale și transversale, care în parte sunt în legătură directă cu media.

Irigația miocardului este supusă unor condițiuni speciale, din cauza variațiilor continui ale contracțiunilor sale. Unii autori susțin și astăzi că în timpul sistolei arterele sunt comprimate, producându-se astfel o întrerupere a irigației, iar în timpul diastolei circulația este reluată prin redeschiderea arterelor. Totuși înscrierea curbei pulsului coronar arată aceiași evoluție ca și curba pulsului arterial, de unde trebue să conchidem că condițiile de irigație sunt aceleași ca în aortă. Deasemenea, accelerarea ritmului inimii, care se face pe seama diastolei și care din cauza timpului sistolic relativ prelungit ar trebui să ducă — după teoria de mai sus — la o jenă în circulația coronară, se însoțește totuși de o creștere a debitului coronarian. Nu există încă o concluzie definitivă asupra modului cum se face circulația în arterele coronare. Și la circulația coronariană, factorul important pentru menținerea capacității funcționale a organului irigat (miocard) este asigurarea unui volum circulator (debit) suficient și nu modul de irigație, adică dacă acesta este constant sau neregulat. Determinările debitului coronarian care nu pot fi făcute decât la animale, au arătat că nevoia de sânge a miocardului este considerabilă. Pornind dela aceste experiențe, s'a putut calcula că la om, în timp de repaos, irigația coronariană ar reprezenta importanta valoare de aprox. 6-12% din întregul volum pe minut al cordului.

Este important de subliniat faptul că accelerarea ritmului se însoțește de o creștere a irigației coronariene, rărirea, de o scădere, în timp ce *mărimea volumului pe bătae, adică în sens mai strict — intensitatea contracției cardiace nu influențează irigația coronariană.* Așa dar, volumul (debitul) irigației coronariene nu este determinat de mărimea travaliului fibrelor musculare, adică de intensitatea contracției lor, ci este în funcție mai ales de *numărul* acestor contracțiuni, independent de travaliul pe care îl realizează, adică de numărul descărcărilor de energie. Pe de altă parte, mai poate exercita o influență (până acum incomplet

explicată) asupra volumului irigației coronariene și gradul de lungime diastolică a fibrelor miocardice.

Reese de aci, ținând seama de condițiile întâlnite la cardiaci, cari la sarcinile mărite ale circulației răspund în primul rând printr'o tachicardie, — că acest fel de supratravaliu este neeconomic ; modul de adaptare al inimii (N. T. normale) la nevoile circulatorii prin creșterea volumului pe bătae este mai favorabil, adică mai economic în ceeace privește transformările de energie, deoarece în acest caz este nevoe de o cantitate mai mică de sânge pentru irigarea miocardului. Intr'adevăr la indivizii sănătoși în curs de antrenament, inima răspunde la supra-eforturile fizice din ce în ce mai mult printr'o creștere a volumului pe bătae și din ce în ce mai puțin prin accelerarea ritmului.

Nervii cardiaci exercită asupra vaselor coronare o acțiune antagonistă : vagul produce o vasoconstricție simpaticul o vasodilatație și deci o activare a circulației coronariene.

Turburările anatomice și funcționale ale vaselor coronare sunt foarte frecvente. Trebue menționată în primul rând ateroscleroza, apoi afecțiuni inflamatorii ca periarterita nodoasă, luesul vascular și alte arterite. Se întâlnesc adesea tromboze ale vaselor coronare, care apar deobicei pe un fond de ateroscleroză, ducând la desvoltarea unui infarct anemic în teritoriul capilar respectiv. Urmările depind de modul de reacțiune al miocardului. Dacă necroza anemică suferă o transformare conjunctivă, se constituesc cicatrici (zone de scleroză) ale inimii. In ceeace privește capacitatea funcțională a inimii, rezultă o diminuare a forței de contracție proporțională cu întinderea leziunii, deci o formă de deficiență cardiacă (locală, circumscrisă). Dacă se ajunge la o ramoliție a focarului anemic, se desvoltă o așa numită miomalacie ; inima se poate rupe în timpul sistolei din cauza creșterii presiunii interioare. Se produce o ruptură a inimii cu desvoltarea unui hemopericard sau în cazuri mai puțin grave se constitue numai un anevrism. Acesta din urmă apare mai des la nivelul leziunilor cicatriciale, prin cedarea acestor sub acțiunea presiunii interioare. Aceste anevrisme se întâlnesc deobicei la inima stângă, unde presiunea interioară e mai mare. Trebue să se țină seama deasemenea și de irigația mai bogată a inimii stângi.

Afecțiunile coronariene ocupă un loc foarte important în patologia inimii : ele dau naștere acelei stări patologice atât de gravă și de frecventă, care este *angina pectorală*. Deși patogenia acestor crize dureroase, adesea mortale, este încă discutată, trebue să admitem că la origina lor este vorba în primul rând de o afecțiune a vaselor coronare, în special scleroza coronariană. In majoritatea cazurilor în cari s'a procedat la un examen amănunțit al întregului sistem coronarian, au fost găsite întotdeauna modificări la nivelul vaselor coronare. Trebue remarcat pe de altă parte faptul că există numeroase scleroze coronariene care nu sunt însoțite de accese de angină de piept. In fine, în alte cazuri nu se găsește nici o leziune organică; dacă se ține seama însă, de legătura bine stabilită dintre manifestările clinice ale anginei pectorale și ocluzia organică a vaselor coronare, se admite că accesele de angor pot fi provocate și de *spasme ale vaselor coronare*. Existența acestor spasme devine foarte plausibilă dacă se ține seamă de modificările pe care le suferă calibrul vaselor sub anumite influențe nervoase sau sub anumite acțiuni farmacologice și de anumite observații cari au semnalat necroze ischemice grave ale miocardului la epileptici și în alte miocardite. Deasemenea, se știe

că intoxicația cu plumb și tabagismul pot atinge și vasele coronare, pe lângă cele periferice și pot provoca astfel accese de angor — *uneori chiar fără modificări anatomice*, — ceiace pledează deasemenea pentru existența spasmelor coronariene.

Opusă *teoriei coronariene* este *teoria aortică*, după care accesele de angor sunt atribuite unei distensii a aortei, provocată de creșterea tensiunii din interiorul acesteia (odată cu aceasta are loc și o distensie a orificiilor arterelor coronare). Orice creștere de rezistență în aortă, mărirea volumului pe bătae, eforturile, frigul, excitațiunile, mesele copioase produc o umplere mai mare și o distensie a aortei și — în mod reflex — accesele. Simpla îmbolnăvire a aortei nu poate constitui o cauză suficientă pentru producerea anginei pectorale, deoarece aorta fie își pierde sensibilitatea dureroasă — ca în lues, — fie pereții săi devin rigizi și foarte puțin sau deloc extensibili, ca în scleroză. Frecvența leziunilor vaselor coronare — în special la locurile lor de emergență — s'ar explica (după această teorie) prin funcțiunea lor de supape de descărcare, pentru nivelarea (amortizarea) presiunii în cursul marilor variații sistolice și diastolice din porțiunea inițială a aortei. Stenoza orificiilor vaselor coronare ar împiedeca această nivelare (descărcare) a presiunii din porțiunea inițială a aortei. Distensia peretelui aortic va fi deci mai pronunțată în felul acesta, modificările găsite la nivelul orificiilor coronariene, care sunt îngustate și rigide și nu-și mai pot îndeplini deci rolul lor de supapă, pot fi interpretate foarte bine în sensul și în sprijinul teoriei aortice.

In favoarea *teoriei coronariene* pledează următoarele fapte: — la bolnavii cu angină pectorală se găsesc de regulă leziuni ale vaselor coronare și adesea *mici focare de necroză în miocard*. Accesul de angor ia naștere odată cu instalarea unei tromboze coronariene și durează încă mult timp, cu toată căderea presiunii sangvine și micșorarea distensiei aortice. Sistemul vaselor coronare este unul din teritoriile vasculare predispuse la spasme. In fine, explorarea electrocardiografică a miocardului arată în mod regulat existența unor turburări la acest nivel, adesea trecătoare. Durerile violente din angina de piept sunt foarte explicabile; dela nivelul vaselor și al aortei pleacă senzații dureroase, care sunt de aceiaș natură cu durerile bine cunoscute cauzate de spasmele vasculare din arterite (claudicație intermitentă) (vezi capitolul „Artere"). In favoarea spasmelor coronariene ca origină a acestor *stări stenocardice* pledează și faptul că aceste stări se pot produce reflex sau în urma unor excitații psihice; deasemenea efectele bune ale medicamentelor vasodilatatorii. Musculatura inimii poate suferi atingeri grave chiar atunci când este vorba numai de o disproporție între irigația coronară — relativ insuficientă — (vasele coronare fiind anatomic sănătoase) și nevoile crescute ale metabolismului miocardic din cursul unei mari activități a inimii. Acestea pot fi puse în evidență electrocardiografic și histologic — adesea numai sub formă de micronecroze — și se produc în cursul unui travaliu exagerat, în embolia pulmonară (la nivelul inimii drepte) și deasemenea în anemiile grave.

Turburările circumscrise ale circulației coronariene diferă după regiunea miocardică interesată. Astfel pot apare — după localizare — turburări în regiunea sinusală, în sistemul de conducere și în ramificațiile fine ale fasciculului lui Hiss; deasemenea se pot produce turburări în funcțiunea mușchilor papilari, cari pot merge până la ruperea acestora în urma unei necroze miomalacice, așa cum s'a observat în unele cazuri.

Astăzi, cu ajutorul examenului electrocardiografic, se poate stabili cu precizie — în multe cazuri — care este regiunea interesată.

Stări patologice independente, determinate de *obstacolul pe care creşterea presiunii intraatriale l-ar opune scurgerii sângelui în venele coronare* nu sunt cunoscute şi în orice caz nu trebuesc luate în consideraţie ca atare. In cursul unei insuficienţe cardiace cu stază în marea circulaţie, în urma scăderii presiunii în aortă, irigaţia coronariană devine insuficientă, ceeace contribue şi mai mult la agravarea turburării circulatorii. In general însă, dacă vasele coronare sunt sănătoase, nivelul presiunii arteriale existente va fi suficient pentru asigurarea unei irigaţii miocardice sufiiciente.

I. TURBURĂRILE SISTEMULUI VASCULAR

a) Arterele

Vasele, în totalitatea lor, nu constituesc un simplu sistem anatomic de irigaţie, în care sângele, împins de pompa cardiacă, ar fi distribuit în mod *pasiv*, numai pe baza diferenţelor (condiţiilor) de presiune date. Toate observaţiile de fiziologie şi patologie ne arată că irigaţia organelor nu se face niciodată în mod pur pasiv (numai pe baza presiunii): circulaţia sângelui este reglată în mod continuu, pe lângă activitatea inimii, şi de *activitatea vaselor*. Turburările *generale* ale sistemului arterial şi ale celorlalte vase declanşează fenomene de reglare în întregul aparat circulator. Chiar şi turburările vasculare *locale* pot produce modificări. Aceste turburări depind de numărul vaselor afectate, de diametrul lor, de starea peretelui lor şi de importanţa teritoriului irigat.

Deoarece cantitatea totală de sânge este limitată, iar „patul circulator" arterial — atunci când arterele sunt dilatate (destinse) la maximum — are o capacitate mai mare decât volumul sângelui circulant, pentru înlăturarea acestei diferenţe trebue să se producă neapărat *constricţii de lungă durată la nivelul unor teritorii vasculare*. Faptul că arterele sunt prevăzute cu o musculatură puternică, spre deosebire de vene a căror tunică musculară este mult mai slabă, arată importanţa acestui „dispozitiv de adaptare (modificare) a capacităţii" al sistemului arterial pus în serviciul circulaţiei generale. *Nici o altă parte a sistemului circulator nu poate să reglementeze (dirijeze) atât de repede şi de eficace curentul sangum pentru satisfacerea nevoilor diverselor organe, cum o face sistemul arterial. Poziţia funcţională specială a vaselor arteriale* reese în mod clar atât *din structura lor* (reţelele elastice ale aortei cari demonstează funcţiunea sa de „cutie de compresie", puternicul strat muscular al arterelor mijlocii şi mici care arată funcţiunea lor de reglare a calibrului vaselor şi a presiunii sangvine), cât mai ales din *mecanismul de autoreglare a circulaţiei care îşi are punctul de plecare în marile artere.*

Există patru *nervi pressoreceptori* — frenatorii sau regulatorii presiunii — şi anume: nervii depresori cu punct de plecare la nivelul crosei aortice şi nervii sinusului carotidian. Aceşti nervi sunt excitaţi prin variaţiile de presiune din interiorul aortei şi carotidelor. O scădere a presiunii de repaos excită — prin intermediul lor — *centrul vasomotor*, ceeace are drept urmare o creştere a tonusului nervilor vasoconstrictori simpatici. Dimpotrivă, o ridicare a presiunii de repaos duce la o slăbire a tonusului acestor nervi şi la o excitare a vasodilatatorilor pe cale para-

simpatică. Odată cu *reglarea calibrului tuturor teritoriilor vasculare prevăzute cu nervi vasomotorii*, mecanism care tinde la menținerea unei valori normale a presiunii intraaortice, are loc și o *reglare reflexă a activității cardiace*, în special prin intermediul centrului vagal. Scăderea presiunii în aortă este urmată de o accelerare a ritmului și vasoconstricție, dimpotrivă creșterea presiunii în aortă produce o rărire a ritmului și o vasodilatație. Volumul pe minut poate rămâne nemodificat în cursul acestor procese de reglare, totuși restabilirea presiunii sangvine obișnuite se produce. Dată fiind creșterea capacității sistemului circulator atunci când suprafața sa de secțiune se mărește (vasodilatație) și dată fiind pe de altă parte incompresibilitatea sângelui (adică, oricare ar fi presiunea, volumul său rămâne în mod practic același), umplerea vaselor dilatate în cursul unei scăderi a tensiunii presupune (necesită) primirea unui volum de sânge din alte teritorii vasculare unde se produce o vasoconstricție și anume din *depozitele de sânge*.

Nervii preso-receptori mijlocesc așa dar o serie de reflexe, în primul rând asupra inimii și vaselor. Ei intervin însă și asupra glandelor suprarenale, respirației și intestinului.

Atunci când acești nervi sunt scoși din funcțiune, printr'un proces patologic sau prin substanțe farmacologice, ia naștere o *hipertensiune arterială „de eliberare" sau de „defrenare" („Entzügelungshochdruck")*. In experiențele pe animale, suprimarea celor patru nervi preso-receptori reprezintă actualmente procedeul cel mai sigur pentru producerea unei hipertensiuni. Nu se știe sigur dacă și la om există o astfel de hipertensiune, deoarece în acest caz ar trebui să se găsească leziuni anatomo-patologice de distrugere, respectiv întrerupere, a acestor căi reflexe. Deasemenea ar trebui să se constate în mod regulat și o accelerare a ritmului, așa cum apare deobicei la animalele cu hipertensiune „de eliberare" experimentală.

Unii cercetători presupun că la origina hipertensiunii esențiale ar fi o deficiență a nervilor regulatori ai presiunei. Impotriva acestei ipoteze pledează următoarele fapte: s'a găsit la hipertensivi un tonus vagal nemodificat, adesea chiar crescut (de exemplu sub forma unei aritmii respiratorii), care în hipertensiunea „de eliberare" experimentală lipsește. Deasemenea s'a văzut că în hipertensiunea esențială calibrul venelor mici este adesea micșorat, aceasta ca un fenomen în cadrul reglării presiunii arteriale; astfel aportul de sânge la inima dreaptă scade, iar prin micșorarea consecutivă a volumului pe bătae se tinde către o coborîre a presiunii sangvine. Această vasoconstricție a venelor se face însă tot în mod reflex, prin intermediul nervilor sinusului carotidian, cari trebue să fie deci intacți din punct de vedere funcțional. Insfârșit, s'a observat că la mulți hipertensivi proba de presiune pe regiunea sinusului carotidian este urmată de un răspuns obișnuit, deși după ipoteza de mai sus ar trebui să se constate o lipsă sau cel puțin o accentuată slăbire funcțională a nervilor preso-receptori. Deasemenea, proba lui Valsalva arată — cel puțin la o mare parte din hipertensivi — același efect ca și la indivizii sănătoși, adică o creștere inițială a presiunii, urmată de o scădere și mai târziu de o nouă creștere. Scăderea trecătoare a presiunii, care este datorită influențelor reflexe depresorii transmise pe calea nervilor preso-regulatori, ar trebui să nu apară în cazul când ar fi vorba de o presiune „de eliberare". Deocamdată trebue să admitem că hiper-

tensiunea esențială ar fi datorită în primul rând *unei creșteri a tonusului centrilor vasomotori,* care sunt influențați (excitați) într'un mod necunoscut, poate prin substanțe hipertensive, sau în mod reflex prin stimuli cu punct de plecare vascular sau central.

Arterioscleroza poate duce uneori la distrugerea câmpilor receptori ai nervilor presoregulatori. In general însă, calcificările întinse și celelalte leziuni scleroase ale peretului intern al carotidei sau al crosei aortice constituesc mai de grabă un strat protector pentru nervii situați pe peretele extern al vasului, cari sunt astfel mai apărați împotriva variațiunilor de presiune din interiorul acestuia. Faptul că nervii presoregulatori sunt net influențați prin apăsarea pe regiunea sinusului carotidian, arată că excitabilitatea lor este păstrată, cu toată lipsa de reacțiune față de variațiunile de presiune din interiorul vasului. In maladia Beri-Beri, care prezintă turburări circulatorii cu totul caracteristice, s'a găsit adesea o degenerescență completă a nervilor vagi, fapt care ne face să presupunem că la origina acestor turburări de irigație ar fi vorba de un defect în funcțiunea nervilor presoreceptori. La interpretarea modificărilor presiunii arteriale trebue să se țină seama întotdeauna de faptul că simpla schimbare de poziție sau comprimarea și decomprimarea arterelor mai mari, sau schimbările de temperatură din febră, acționează în parte sau în total, printr'o modificare a presiunii, asupra nervilor pressoregulatori și prin aceasta asupra stării de tonus (tensiune) a diferitelor teritorii vasculare.

Arterioscleroza, prin ea însăși, aduce modificări în condițiile de dinamică ale travaliului cardiac, precum și în fenomenele care se petrec în teritoriul capilar. Din cauza scăderii elasticității (extensibilității) pereților vasculari, golirea (N. T... inimii) întâmpină o rezistență mărită, fără ca presiunea sangvină să joace vreun rol. Aceasta a fost găsită în multe cazuri de arterio-scleroză complect modificată. Circulația sângelui în capilare e încetinită, irigația țesuturilor suferă. Creșterea *excitabilității reflexe a pressoreceptorilor* apare în acest caz ca un fenomen favorabil, chiar dacă nu există o modificare mai importantă a presiunii sangvine. Ea asigură o reglare mai fină și mai rapidă a presiunii sangvine, atâta timp cât diversele teritorii vasculare sunt încă solicitabile (răspund încă). In general însă, calcificarea întinsă a arterelor este urmată de o *scădere a irigației,* nutriția țesuturilor suferă și — după gradul leziunii — se ajunge la o distrugere a țesutului interesat: exemplul cel mai cunoscut este *gangrena arteriosclerotică.*

Aceste alterațiuni tisulare sunt adesea foarte limitate și pot fi produse de multe ori și prin turburări funcționale supraadăogate care apar la nivelul segmentului vascular sclerozat și anume prin *spasme.* Infine, când circulația prin capilare este foarte leneșă și în special când există și o dificultate în scurgerea sângelui venos, se poate ajunge chiar la o transvazare a sângelui. Când se produc în substanța cerebrală, aceste leziuni — chiar când sunt mici — pot avea urmări foarte grave, după localizarea lor.

Adesea, la nivelul arterelor au loc și *fenomene inflamatorii;* de altfel nu se știe încă sigur dacă arterioscleroza reprezintă numai un proces degenerativ. Stările spastice din multe teritorii vasculare sunt însoțite adesea de dureri violente — bine cunoscute în special *la nivelul marilor vase abdominale* și putând provoca reacțiuni grave din partea inimii; poziția și traectul nervilor sensibilității dureroase nu se poate

stabili întotdeauna cu preciziune. Asemenea *„crize vasculare"* apar aproape întotdeauna la nivelul vaselor care prezintă deja modificări patologice. La fel trebuesc considerate și *spasmele coronariene*, deja menționate mai sus, și care constituesc substratul anatomo-funcțional al acceselor de *angină pectorală*. Fenomenul *„claudicației intermitente"*, al așa numitei *„disbazia angiosclerotica"* este deasemenea aproape întotdeauna o manifestare a unor leziuni sclerotice ale pereților vasculari; în aceste condițiuni, tendința la crampe (spasme) este mult mai mare, iar sensibilitatea dureroasă a regiunii bolnave se explică printr'o creștere a excitabilității. Tocmai atunci când în teritoriul interesat e nevoie de o mai mare cantitate de sânge — în această afecțiune: în timpul mersului deci, — se instalează spasme vasculare, teritoriul blocat se răcește, devine palid și ușor albăstrui și în cele din urmă se poate mortifica. La fel trebuesc interpretate și fenomenele funcționale de reducere a curentului debitului sangvin din *maladia lui Raynaud*. Și în acest caz e vorba de crampe vasculare, care apar la nivelul arterelor devenite mai excitabile (iritabile) prin modificări anterioare.

O turburare mult mai rar întâlnită este *eritromelalgia;* ea apare la nivelul extremităților membrelor, sub forma unei înroșiri dureroase și chiar a unei tumefieri a acestora și este adesea în legătură cu afecțiuni nervoase organice. Și în acest caz, eforturile ca și influențele termice provoacă o agravare a stării patologice. *Arterele sunt în general dilatate,* așa cum o arată roșeața și căldura regiunii interesate; totuși trebue să existe — dat fiind (după) gradul tumefierii — și o dificultate (jenă) în scurgerea sângelui. Această afecțiune trebue să fie deci, totdeauna net diferențiată de stările de claudicație intermitentă și de gangrena Raynaud, care adesea interesează aceleași regiuni ale corpului și în special picioarele și în care este vorba de o *micșorare a calibrului arterelor (vasoconstricție).*

Alte leziuni circumscrise, locale ale arterelor se întâlnesc în diversele forme de *anevrisme* și în *periarterita nodoasă*. Ele reprezintă obstacole în calea curentului sangvin și sunt foarte de temut atunci când sunt localizate la nivelul creerului sau în aortă, iar în periarterita nodoasă, în special în rinichi și în miocard, — prin presiunea pe care o exercită asupra regiunilor învecinate și deasemenea prin amenințarea de a se rupe atunci când se produce o creștere a presiunii interioare. Ele nu au însă consecințe grave asupra circulației generale, mai ales că se instalează dela început procese de reglare vasomotorie. Numai comunicațiile directe dintre artere și vene, așa numitele anevrisme arterio-venoase, produc turburări circulatorii grave, prin transmiterea presiunii arteriale în sistemul venos, fapt care duce la dilatarea atriului drept și la o mărire a umplerii ventriculare, cu toate consecințele sale.

O serie de importante perturbări circulatorii se pot produce în urma unor reflexe cu punct de plecare la nivelul pulmonilor. Se admite că stările de colaps, cu scăderea presiunii sangvine și rărirea pulsului, care apar în cursul afecțiunilor dureroase ale organului respirator, țin de o excitare a fibrelor pleurale centripete ale vagului. In *stările dureroase ale pleurii* (puncție, pleurită) au fost observate deasemenea *reflexe* interesând *teritorii vasculare mai circumscrise*, de ex. accese repetate de angină pectorală, care pot fi jugulate prin administrare de nitroglicerină. Deasemenea trebue să se admită că în *emboliile pulmonare* nu prea

mari (adică acelea care nu suprimă complect funcțiunea respiratorie prin obstrucția mecanică a arterei pulmonare), stările acute de colaps care însoțesc infarctul pulmonar sunt provocate în fond tot prin *fenomene reflexe*. Probabil că și aici intervin tot fibrele sensibilității dureroase din vag cu punct de plecare la nivelul pleurei. O dovadă pentru aceasta este faptul că în emboliile vaselor pulmonare mai mari, când nu sunt direct mortale și infarctul nu ajunge la suprafața pulmonară sau o atinge abia mai târziu — nu provoacă stări grave de colaps.

In afară de hiperemia sau „anemia" produsă exclusiv prin modificarea calibrului capilarelor (care de fapt nu pot fi net delimitate în spre artere și vene), mai există o așa numită *hiperemie arterială* sau *activă* care este produsă prin dilatarea arterelor și în special a arteriolelor. Ea apare în urma *excitării vasodilatatorilor parasimpatici*. In teritoriul acestei hiperemii se constată o mărire a debitului sangvin, cu roșeață, creșterea vitezei de circulație și adesea cu ridicarea temperaturei locale. O hiperemie arterială asemănătoare ia naștere prin *paralizia vasoconstrictorilor simpatici*. Această formă de hiperemie activă este deci — după origina ei — o *hiperemie paralitică*. Presiunea din arteriolele dilatate scade; crește în schimb — într'o măsură corespunzătoare — presiunea endocapilară și presiunea din venele mici, în care se produce astfel o accelerare a curentului sangvin. Hiperemiile arteriale apar în cursul activității mărite a organelor, în inflamații, sub influența căldurii și a excitațiilor mecanice și chimice. Eritemele de origină psihică (eritem emotiv, etc.) sunt datorite tot unei hiperemii arteriale. Dimpotrivă, există *„anemii" locale pur funcționale*, produse prin contracțiuni (crampe) arteriale în urma acțiunii frigului, a unor substanțe toxice ca adrenalina și a diverselor excitațiuni artificiale. Urmările acestor anemii locale sunt analoage turburărilor anatomo-funcționale din gangrena lui Raynaud, dar sunt cu mult mai puțin pronunțate. Astfel de reacțiuni spastice — foarte intense — ale vaselor precapilare, de ex. fenomen de „deget mort", se întâlnesc mai ales la persoanele care prezintă o labilitate a sistemului nervos vegetativ, în special la femei.

Există deasemenea *turburări generale ale vaselor*, cu reducerea suprafeței totale de secțiune a arterelor. Ele pot apare sub acțiunea unor substanțe toxice, ca *plumbul* și *stricnina*. Ultima acționează și asupra nervilor sinusului, ba la un anumit stadiu al intoxicației cu stricnina se poate produce chiar o inversare a reflexelor vasculare, și anume o creștere a presiunii sangvine în urma excitării nervilor presori prin creșterea presiunii endosinusale. *Adrenalina*, care excită puternic simpaticul și deci și vasoconstrictorii simpatici, produce — printr'o vasoconstricție întinsă — o creștere a presiunii sangvine; când se administrează doze suficient de mari, nu se mai produc reflexele depresorii normale, nici chiar printr'o excitare suplimentară a nervilor presoreceptori: nu apare nici o scădere a presiunii sangvine, nici o rărire a ritmului. Parasimpaticul pare în acest caz, paralizat.

Slăbirea tonusului arterelor joacă un rol important în patologie. Sindromul *colapsului* este o formă de insuficiență circulatorie, produsă în esență prin slăbirea tonusului vasoconstrictorilor; el constitue o complicație foarte temută a maladiilor infecțioase. *Deasemenea intoxicațiile cu clorol, cloroform și alcool produc o insuficiență circulatorie prin paralizia centrilor vasomotori*. Ea se deosebește net de insuficiența propriu

zisă (datorită unei deficiențe cardiace) prin paloarea tegumentelor și lipsa stazei venoase, care reprezintă semnul cel mai caracteristic al insuficienței cardiace propriu zisă. Din cauza paraliziei vasculare, „patul vascular" arterial devine prea mare pentru cantitatea de sânge existentă, individul suferă — ca să spunem așa — o „sângerare în propriile sale vase", astfel că inima, în cele din urmă, lucrează în gol. Depozitele de sânge din splachne pot fi încă pline, însă și ele sunt supuse aceleiași paralizii vasculare. Există adesea și o lezare (atingere) a cordului, nu numai din cauza mișcării debitului coronarian și a scăderii volumului pe minut, ci și direct printr'o acțiune toxică a afecțiunii cauzale asupra miocardului. Acest lucru se întâmplă foarte frecvent în *difterie.*

Așa cum reese din numeroasele posibilități de autoreglare ref'exă a circulației, precum și din concepția (noțiunea) existenței unei *reglări circulatorii generale,* — fenomenele de adaptare (compensare) la nevoile circulației din cursul stărilor de decompensare nu interesează niciodată numai arterele. Totuși, din cauza structurii lor și a marei lor variabilități funcționale, arterele sunt — alături de inimă — cele care asigură în primul rând buna funcționare a circulației. *In starea de compensare perfectă (complectă) există întotdeauna o reducere a cantității de sânge circulant,* indiferent dacă insuficiența circulatorie este cauzată de o leziune valvulară sau de cedarea ventricolului hipertrofiat în cursul unei hipertensiuni. Se adaogă deci întotdeauna, pe lângă procesele de adaptare (compensare) datorite inimii și un ajutor (o componență de ajutor) din partea vaselor.

Cooperarea (ansamblul) funcțională a vaselor se comportă într'un *mod variabil* chiar în cursul *decompensării cardiace.* Astfel se poate găsi fie o creștere a volumului pe minut, care atinge sau chiar depășește valoarea normală, — fie o scădere și mai mare a debitului (volumului) circulator. Aceste stări cunoscute sub numele de *plus* — și *minus* — *decompensare* se deosebesc prin gradul redus, respectiv exagerat de dispnee.

La bolnavii în stare de plus-decompensare venele sunt supraumplute cu sânge; ei nu prezintă însă o cianoză întinsă, așa cum se observă la bolnavii cu minus-decompensare. Presiunea venoasă poate fi crescută în ambele cazuri; o presiune venoasă scăzută indică însă în mod sigur o minus-decompensare. Aceasta apare după infecții, narcoză, operații; deasemenea ea poate surveni adesea în starea de insuficiență a inimii și a întregii circulații, consecutivă unui emfizem cu bronșită cronică. Această formă de insuficiență circulatorie cu un volum pe minut scăzut, corespunde unui tablou clinic de tipul colapsului, însă de mai lungă durată. Aceste două forme de decompensare, — între care există numeroase forme de trecere și a căror diferențiere nu este totdeauna posibilă fără oarecare arbitrar, — necesită tratamente diferite: adrenalină, camfor și respirarea unui amestec de bioxid de carbon în stările de minus-decompensare, adică toate mijloacele care pot crește cantitatea de sânge circulant; regim declorurat și digitală în plus-decompensare.

Din studiul acestor stări și în special din studiul insuficienței circulatorii, reese — în concluzie — necesitatea de a ține seamă (cerceta) întotdeauna de *totalitatea fenomenelor — care se petrec în sistemul circulator,* deoarece am văzut că atunci când este afectată una din părțile (regiunile) sale, are loc — atât din motive dinamice, cât — mai ales — pe calea diferitelor reflexe vasculare — o nouă repartiție (distribuție) a sângelui. Trebue accentuat faptul că *starea și funcționarea arterelor* este *cea care determină limitele capacității de adaptare a întregii circulații în cursul diverselor turburări.*

b) Capilarele

Capilarele joacă rolul principal în funcţiunea pe care circulaţia o îndeplineşte în organism : *schimburile de substanţe, gaze şi căldură*. In turburările funcţiunii capilarelor, rolul principal revine modificărilor în sens transversal, adică în schimburile de lichide şi de gaze şi mult mai puţin celor în sens longitudinal, adică în deplasarea sângelui dealungul vasului capilar. Cele două direcţii ale curentului sangvin sunt dependente una de alta.

Datorită întinsei ramificări a vaselor precapilare, capilarele sunt aşa de răspândite în interiorul organelor încât fiecare celulă vine în contact cu curentul humoral alimentat de către sânge. Ramificarea reţelei capilare este cu atât mai bogată cu cât organele sunt mai importante pentru funcţiunea circulatorie şi cu cât transformările energetice care se petrec într'însele sunt mai intense. Astfel, pulmonii, coroida, glandele, musculatura, substanţa cenuşie a creerului şi a măduvii sunt dotate cu o reţea capilară foarte deasă, în timp ce tendoanele, ligamentele şi ţesutul adipos posedă o reţea capilară cu ochiuri largi.

Deasemenea capilarele posedă numeroase anastomoze între ele ; se întâlnesc chiar sisteme de capilare legate în serie (susccesiv). In afară de acestea mai există încă nişte „canale de derivaţie", ca nişte scurte legături directe („scurt-circuite") între artere şi vene, cu un diametru aproape de cel al capilarelor şi care servesc drept supape (ventile) de presiune, ele reacţionând la stimulii de capilaro-constricţie altfel decât reţelele capilare.

Lungimea mijlocie a vaselor capilare este de 0,5-1 mm., diametrul de aproximativ 8-10 μ Calibrul mic al capilarelor explică căderea relativ mare de presiune la acest nivel ; întinderea reţelelor capilare explică scurgerea lentă a sângelui în interiorul lor.

Pereţii capilarelor trebue să fie foarte subţiri, pentru ca substanţele necesare hrănirii celulelor să poată difuza uşor ; ei sunt separaţi de celule printr'o reţea conjonctivă laxă, cu o substanţă fundamentală coloidă puţin rezistentă şi nu sunt capabili să suporte presiuni prea mari. Reducerea (jugularea) precapilară a presiunii arteriale de către arteriole are deci un rol important. In capilare se găseşte „punctul de inversare (Umkehrpunkt) a condiţiilor", atât în sensul longitudinal al curentului sangvin, cât şi în ceeace priveşte echilibrul de presiune care există în sens transversal între conţinutul capilar şi ţesutul înconjurător. Pentru multe substanţe, schimburile se fac pe baza diferenţelor de concentraţie ; în ceeace priveşte însă schimburile de lichid, intervine într'o măsură importantă şi presiunea onkotică, adică forţa cu care coloizii atrag (reţin) apa. Presiunea onkotică a plasmei sangvine este cu 25 mm. Hg. mai mare decât cea a lichidului tisular, care e sărac în albumină. Surplusul de presiune (ce trece peste presiunea onkotică) din vasul capilar împinge lichidul în afara vasului, împotriva forţei de absorbţie a coloizilor (măsurată prin diferenţa presiunilor onkotice) ; altfel se ajunge la o pătrundere de apă în curentul circulator. Acolo unde presiunea endocapilară şi presiunea coloidosmotică se echilibrează, se găseşte tocmai „punctul de inversare a condiţiilor", adică locul unde transvazarea de lichid — datorită surplusului de presiune din partea arterială a capilarului — încetează şi unde începe pătrunderea de lichid din afară, deoarece acum predomină forţa de atracţie pentru apă a coloizilor plasmatici. Nu e nevoe ca valoarea absolută a presiunii sanguine din capilare să întreacă valoarea absolută a presiunii onkotice a plasmei, deoarece la acţiunea pe care presiunea sangvină o exercită împotriva forţei de reţinere a apei a coloizilor plasmatici, se adaugă (asociază) şi presiunea coloidosmotică a ţesuturilor. Mai trebue adăogat aici că în acest loc, care reprezintă punctul critic al circulaţiei şi al schimburilor de substanţe, îşi are origina o nouă cale circulatorie, sistemul vaselor limfatice.

Constituţia (calitatea) capilarelor *diferă mult* după indivizi, fapt căruia i se atribue chiar o valoare de caracter constituţional, care adesea

se transmite hereditar. Pe aceasta se bazează și explicația care s'a dat pentru cazurile de *hipertensiune esențială* care apar la diverși descendenți ai aceleiași familii, și anume că hipertensiunea ar fi datorită aici jenei (dificultății) generale pe care o întâmpină curentul sangvin din cauza unor modificări capilare constituționale, în parte chiar inflamatorii *(capilarită)*. Această concepție, care de altfel nu este demonstrabilă, încearcă să se sprijine pe constatarea unei structuri speciale a capilarelor, care prezintă anse venoase largi. Dar pe lângă aceasta se observă arteriole strâmtate și rețele venoase lărgite!

Capilaroscopia a pus în evidență și alte particularități în structura și funcțiunea capilarelor. S'a observat astfel dilatări atone și strâmtorări spastice, care se transmit uneori sub formă de unde peristaltice. Acestea nu au însă nici un rol în propulsia sângelui în general, ci au numai o acțiune locală. Capilarele, constituind legătura dintre artere și vene, depind bineînțeles de starea funcțională a acestora; ele au totuși și o anumită indepedență funcțională. După caz, ele pot să-și modifice local — într'un anumit grad — starea lor de umplere, prin contracție și dilatație, independent de fenomenele simultane de același sens sau de sens contrar din artere.

In stările de *suprasolicitare funcțională, atunci când se produce o* intensificare a transformărilor energetice *la nivelul unui organ* (fie în mod fiziologic, de ex. în timpul travaliului unui mușchi, fie în mod patologic: în inflamații, în iritații locale, sau prin acțiuni toxice) are loc și *o creștere a circulației capilare*. Porțiuni din rețeaua capilară, care mai înainte erau închise, se deschid, sunt străbătute de curent și devin vizibile. *Această posibilitate de modificare a suprafeței de secțiune a circulației capilare, constitue unul dintre cele mai importante mijloace locale de adaptare ale sistemului circulator la nevoile locale și generale.* Suprafața totală a peretului capilarelor, de care depinde intensitatea schimburilor dintre sânge și țesuturi, se poate mări (după măsurătorilor făcute la animalele homeoterme) până la 250 ori față de valoarea din starea de repaos. Aceasta explică extraordinar de rapida adaptare a circulației locale la cerințele energetice și metabolice care apar în mod brusc.

Atâta timp cât nu există o jenă în teritoriul venos, viteza curentului capilar crește odată cu creșterea presiunii arteriale. Astfel, în cazurile de hipertensiune și deasemnea în insuficiența aortică s'a constatat—la nivelul regiunilor unde vasele capilare sunt mai accesibile observației directe (șanțul ungheal) — o *accelerare a curentului capilar*. „Pulsul capilar" din insuficiența aortică este provocat de „vârfurile" de presiune ale așa numitului pulsus celer et altus. El reprezintă un simptom important pentru diagnosticul acestei afecțiuni. Deoarece în această afecțiune valvulară există o stare de compensație de lungă durată și deci nu se produce o stază retrogradă în teritoriul venos și în special în venele mari, scurgerea sângelui în capilare nu este jenată (stingherită). Pe de altă parte, deoarece în insuficiența aortică — din cauza condițiilor de dinamică speciale — se ajunge la mari amplitudini de presiune, unda pulsului se transmite (propagă) până în vasele capilare.

Orice obstacol (rezistență) în calea curentului arterial are repercusiuni și asupra circulației capilare, determinând o scurgere mai lenește a sângelui; așa se întâmplă în toate afecțiunile arteriale, în special în arterioscleroză, iar dintre afecțiunile arteriale locale în gangrena *Raynaud* de exemplu.

Se constată în general că toate afecţiunile vasculare care interesează periferia şi în special extremităţile, tind către un stadiu terminal, aproape întotdeauna acelaş şi anume necroza sau gangrena. După cum am mai spus mai sus, în aceste teritorii terminale ale circulaţiei se observă — în special atunci când se produce o strâmtorare funcţională sau anatomică a arteriolelor — că pulsaţia arterială întărită se transmite în sens transversal asupra venelor învecinate. Pierderea de energie cinetică, pe care ar creia-o micşorarea calibrului arterial, este deci în mare parte compensată de faptul că energia pulsului arterial este transmisă venelor, care — ajutate de valvulele lor — aspiră sângele din capilare în ritmul pulsului. Capilarele sunt intercalate deci între o presiune şi o aspiraţie şi pentru asigurarea curentului sangvin nu e nevoe decât de un mic exces de presiune. Odată cu accentuarea strâmtorării arterelor, creşte proporţional şi forţa de aspiraţie din vene. Prin mărirea progresivă a gradului de obstrucţie arteriolară, se ajunge — din cauza creşterii concomitente a gradului de obstrucţie din venule — la o deshidratare a ţesuturilor, care în cele din urmă se vor usca (mumificare). Astfel se explică asemănarea frapantă care există între stadiile terminale ale diverselor sindrome datorite turburărilor de circulaţie periferică, fie că sunt de natură organică (vasopatie organică periferică), fie că sunt de natură funcţional-nervoasă (vasoneuroză), adică datorite acţiunii constrictorii a nervilor vasomotori din teritoriile circulatorii terminale. Sfârşitul majorităţii acestor afecţiuni, atât al maladiei lui Raynaud şi al altor trophoneuroze, cât şi al sclerodermiei — este necroza sau gangrena. La acelaş rezultat final se ajunge şi în trombangeita obliterantă (maladia lui Billroth-Bürger) şi în arterioscleroză, de ex, arterioscleroza diabetică. Din cauza creşterii (predominenţei) aspiraţiei venoase şi a micşorării fluxului arterial, presiunea capilară atinge valori atât de joase, încât determină o mare absorbţie de lichid interstiţial. Aşa dar reglarea calibrului *arteriolelor este* — prin ea însăşi — un factor decisiv pentru starea de inhibiţie a unui teritoriu capilar; se înţelegere deasemenea de ce aceste vase posedă o inervaţie atât de bogată *(Schade)*.

Mai frecvente şi mai importante sunt turburările circulaţiei capilare datorite micşorării „pantei" (diferenţei) de presiune în urma *creşterii presiunii venoase*. Aceasta se produce în staza venoasă locală prin compresie sau ligatură, în unele afecţiuni tisulare, tumori, cicatrice ,tromboze, în afecţiunile inflamatorii ale venelor şi în fine în staza (venoasă) generală prin insuficienţă cardiacă dreaptă sau prin atonia (paralizia) venelor. In aceste condiţiuni are loc o creştere a presiunii dinspre versantul (capătul) venos al reţelei capilare şi odată cu aceasta o încetinire a curentului capilar. Schimburile de substanţe dintre ţesuturi şi sânge necesită un timp mai lung, utilizarea oxihemoglobinei creşte. Cu timpul însă, irigaţia ţesuturilor suferă, însăşi pereţii subţiri ai capilarelor se alterează, ceeace duce la o creştere a transvazării de lichid în ţesuturi: producţia de limfă se măreşte şi în cele din urmă se pot desvolta edeme.

In toate cazurile în care apare o modificare a scurgerii sângelui la nivelul capilarelor, trebue cercetată starea pereţilor lor, cari pot suferi foarte uşor alteraţiuni în cursul stărilor patologice. In numeroase afecţiuni se poate observa — în urma acţiunii substanţelor toxice de natură încă puţin cunoscută — apariţia unor hemoragii capilare foarte fine, constituind aşa numitul *„simptom endotelial"*; ele sunt expresia unor leziuni capilare şi în cazurile mai grave se pot produce fără să fie nevoe

de o cauză suplimentară (mecanică de ex.). In general însă, se poate pune în evidenţă atingerea funcţiunii endoteliale (în scarlatină de ex.) prin aplicarea unei legături circulare la nivelul braţului sau al gambei. Creşterea presiunii venoase, produsă prin obstacolul astfel creiat, este suficientă pentru a provoca numeroase hemoragii capilare (vezi deasemenea pag. 90).

La indivizii irritabili, probabil în legătură cu constituţia lor endocrină, se observă adesea puternice reacţiuni capilare mergând până la paralizia capilarelor cu stază sanguină şi care apar, chiar în afara oricărei maladii infecţioase şi intoxicaţii, numai sub influenţa excitaţiilor mecanice locale (a unei sgârieturi superficiale a pielii de ex.) sau sub acţiunea căldurii şi a frigului, la care capilarele sunt foarte sensibile în general. Rezultă adesea o exagerare a schimburilor de lichid dela nivelul capilarelor, cu apariţia unor edeme circumscrise, sub formă de papule sau de *urticaria factitia*. Astfel de turburări în funcţionarea capilarelor, dar la care intervin poate fenomene extracapilare, se observă adesea, în urma acţiunii unor substanţe toxice la indivizi care prezintă o hipersensibilitate faţă de acestea, în aşa numitele stări de *idiosincrazie*: astfel, după ingestia de raci şi căpşuni şi în edemul lui Quinke. In aceste din urmă edeme, mai mult sau mai puţin circumscrise, extravazarea de lichid capilar nu e nevoe să fie precedată întotdeauna de o hiperemie. *In stările anafilactice*, adică de hipersensibilitate faţă de anumite substanţe alergice incorporate, se poate ajunge deasemenea la turburări *generale* în circulaţia capilară şi edeme foarte intense.

Substanţele toxice pentru capilare sunt cunoscute. *Uretanul* dilată capilarele, fără să influenţeze arterele mici. *Pituitrina* provoacă o capilaro- constricţie într'o concentraţie care e încă inactivă faţă de artere. *Histamina* produce o dilataţie a capilarelor şi o constricţie a arterelor. Aşa dar, umplerea capilarelor nu se face în mod pur pasiv, datorită presiunii, — ci lumenul lor poate suferi variaţiuni independente.

c) Venele

In teritoriul venos curentul sanguin nu mai dispune decât de o mică cădere („pantă") de presiune (vezi fig. 1), fapt care joacă un rol foarte important în afecţiunile şi turburările sale funcţionale. Modificările care survin în raporturile presiunilor — fie că provin din sectorul arterial, fie din atriul drept — vor avea o influenţă mai puternică asupra stării de umplere a venelor, decât modificările la fel de mari asupra sistemului arterial. Aici joacă deasemenea un rol important deosebirile care există între caracterele pereţilor venelor şi cele ale arterelor.

Venele prezintă o mare extensibilitate şi pot primi cantităţi importante de sânge fără să se producă o modificare notabilă a presiunii sangvine. Pereţii venelor mari şi mijlocii, cu toată structura lor mai solidă, nu posedă decât o musculatură redusă (slabă). Venele creerului nu au deloc fibre musculare.

Reîntoarcerea sângelui la inima dreaptă este asigurată mai ales de două procese (de curând cunoscute): Astfel, în regiunile îndepărtate de inimă, la nivelul venelor mici şi mijlocii (cari sunt prevăzute cu valvule), sângele este propulsat prin transmiterea pulsaţiilor arterelor adiacente. Pe de altă parte, deschiderea anastomozelor arterio-venoase (care se găsesc în mare

număr în diferite părți ale corpului) face ca presiunea arterială să se exercite direct asupra venelor, ocolind astfel și protejând deci capilarele, ai căror pereți sunt subțiri ; în acest caz, sângele venos este arterializat.

Posibilitatea pe care o au venele de a primi tot sângele care stagnează înaintea inimii drepte în cursul leziunilor valvulei tricuspide și în insuficiența miocardică a ventricolului drept, reprezintă pentru circulație *un ajutor dintre cele mai utile (favorabile)*, deoarece permite inimii să propulseze un volum sistolic suficient — pe baza capacității de punere sub tensiune (a fibrelor sale) care îi mai rămâne — fără să se producă o creștere importantă a presiunii venoase și a presiunii de umplere. Dacă venele nu ar poseda această posibilitate (proprietate) de acomodare, presiunea ar crește până în capilare și irigația acestora ar fi periclitată. O consecință și mai gravă însă ar fi că sângele de stază ar pătrunde în atriul drept sub o presiune crescută și ar produce astfel o dilatație exagerată a acestuia. Același lucru se poate spune despre posibilitatea pe care o au venele pulmonare de a servi drept rezervor de sânge în cursul afecțiunilor inimii stângi.

Se mai pot produce staze generale atunci când scurgerea sângelui venos este împiedecată de o creștere a presiunii intratoracice, așa cum se întâmplă în timpul chintelor de tuse sau în cursul unor afecțiuni ca pneumotoraxul „cu supapă". Mai pot exista turburări pur mecanice ale circulației cave, cauzate de afecțiuni locale, în special de tumori. Revărsatele pleurale drepte, atunci când sunt abundente, pot deplasa mediastinul și produce astfel o pensare a venei cave inferioare care este scurtă și solid fixată la pericard ; se creiază astfel o stază venoasă sub acest nivel.

Venele sunt prevăzute cu valvule, care asigură scurgerea sângelui într'un singur sens. Acestea pot deveni insuficiente în urma supra-distensiei sau afecțiunilor peretului. In acest caz, gravitatea care se opune scurgerii sângelui în sistemul cavei inferioare, va provoca staze brusce în momentul contracției musculaturii abdominale, în tuse și în timpul expirației (care se însoțește de o creștere a presiunii intratoracice), astfel că pentru câteva momente curentul venos se oprește complet și staza poate ajunge chiar până în capilare. In mod normal, această stază retrogradă de cauză directă este împiedecată să se producă tocmai de valvele venoase.

Obstacolele *locale* în calea curentului venos au o importanță diferită după sediul lor. In general rămân la dispoziția curentului de reîntoarcere numeroase anastomoze și astfel se evită o stază mai accentuată, cu consecințele ei nefaste asupra irigației capilare a țesutului interesat. Astfel de obstacole locale sunt produse adesea printr'o simplă compresiune din afară ; *leziunile inflamatorii* și mai ales *trombozele* joacă deasemenea un rol important. Tromboza venoasă se produce mai ales la nivelul vaselor situate profund, și anume la nivelul venelor membrului inferior și ale organelor bazinului, adică în regiunile în care condițiile de circulație venoasă sunt mai defavorabile, din cauza staționii verticale : „panta" de presiune este și mai redusă decât în celelalte vene, din cauza presiunii hidrostatice mai mari ; este principala regiune de origină a emboliilor. Aceste condițiuni circulatorii defavorabile — care aparțin numai venelor circulației mari — joacă un rol decisiv în formarea trombusurilor. Dovadă este lipsa trombozelor la nivelul venelor pulmonare.

Tot în legătură cu condițiunile de presiune venoasă este și *for-*

marea varicelor. Din cauza presiunii crescute se produce cu timpul o alterare a pereților și în cele din urmă o cedare a acestora. Simpla creștere a presiunii nu este suficientă însă pentru a produce dilatația varicoasă a pereților venoși, căci — atunci când sunt sănătoși, — aceștia pot suporta chiar o presiune de mărimea celei arteriale. Varicele se desvoltă numai atunci când peretele este alterat prin factori morbizi de altă natură, precum și printr'o stază sanguină cronică. In multe cazuri se poate pune în evidență o distrofie (constituție defectuoasă) ereditară a sistemului vascular. Starea aparatului valvular al pereților venoși nu joacă decât un rol secundar în producerea varicelor. In toate cazurile, „panta" presiunii este în general foarte redusă. In consecință, pereții venoși — mai ales atunci când aparatul lor valvular prezintă alterațiuni așa cum s'a găsit adesea — suportă aproape toată presiunea hidrostatică până la nivelul inimii, ceeace reprezintă pentru venele gambei o coloană de sânge de 1-1½ m. Nu se știe încă dacă — în condițiile de presiune arătate — factorul determinant pentru desvoltarea varicelor este proasta calitate a sângelui venos, sărac în oxigen și bogat în substanțe reziduale), sau leziunile proprii ale peretului. In multe cazuri se găsește la bolnavii de varice o distrofie hereditară a venelor (status dysvascularis), asociată cu alte dificiențe congenitale.

Când scurgerea sângelui venos al unei regiuni este jenată sau în parte suprimată în urma unei afecțiuni venoase, se instalează în acea regiune o *hiperemie venoasă sau „pasivă"*. Spre deosebire de hiperemia arterială, activă, — aci regiunea interesată este rece și cianotică; în scurt timp se produc deasemenea alterațiuni ale capilarelor, edeme și chiar hemoragii capilare. Din cauza restrângerii curentului eferent, funcțiunile celulare sufăr foarte de timpuriu. In stazele cronice, frecvente mai ales în teritoriul splahnic, apar turburări mai fine în funcțiunile organelor, turburări în general greu de precizat. In stazele locale ale tegumentelor, creiate de exemplu de compresiunea jartierelor sau de hemoroizi, precum și în cursul unei staze generale prin emfizem, turburările tisulare cutanate se pot manifesta printr'o senzație de mâncărime (prurit) localizată sau generalizată.

d) Căile limfatice

Limfa este foarte abundentă; în cursul unei zile se scurg prin canalul toracic cel puțin 1-2 litri de limfă. Ea este colectată în tub endoteliali foarte fini, trece în vase ceva mai mari și este condusă apoi prin trunchiurile limfatice. La om nu există un dispozitiv special pentru punerea în mișcare a curentului limfatic, așa cum sunt inimile limfatice la unele animale (de ex. broasca). Inaintarea curentului limfatic se face grație unor mijloace ajutătoare similare celor ale sistemului venos: presiunea exercitată de celulele din vecinătate (în special în timpul mișcărilor), presiunea negativă din cavitatea toracică, aspirația (absorbția) produsă de curentul sangvin din venele mari în care se varsă trunchiurile limfatice. In plus, direcția curentului este asigurată prin valvule fine.

Turburări funcționale ale sistemului vaselor limfatice, care să intereseze circulația limfei, nu se prea cunosc. Aproape toate turburările de circulație limfatică țin de condițiunile chimice și hormonale speciale ale producerii limfei.

In cursul hiperemiei arteriale, în travaliul muscular, în urma inge-

rării de alimente are loc o *mărire a producției de limfă* și în consecință o creștere a curentului limfatic. Deasemenea, așa numitele „substanțe limfagoge", — din care se cunoaște un mare număr, printre cari și cei mai mulți dintre toxicii capilari pomeniți mai sus, — produc o accelerare a curentului limfatic prin mărirea aportului de limfă (măresc trecerea de lichid din sânge).

Deoarece curentul limfatic din vase și din canalul toracic depinde de condițiunile de presiune din vena cavă superioară, se înțelege că o mare „pantă" a presiunii venoase va fi favorabilă curentului limfatic. Invers, staza se va manifesta în ambele sisteme, atât venos cât și al căilor limfatice.

Nu se cunosc turburări prin deficiența funcțională a fibrelor musculare (de altfel slab reprezentate în vasele limfatice) sau prin insuficiența valvulelor. Poziția de repaos a diferitelor părți ale corpului, precum și activitatea gastrică și intestinală, determină o încetinire a curentului limfatic în teritoriul respectiv. Limfangitele, afecțiunile ganglionilor limfatici, obstruarea mai multor căi limfatice printr'o compresiune exterioară provoacă adesea o *stază limfatică*. Lichidul se acumulează în interstițiile tisulare: iau naștere astfel edeme, iar în cavitățile corpului, revărsate. Ca și la capilare, se poate spune și în cazul limfei că rolul principal este jucat aci de procesele de schimburi și mult mai puțin de funcțiunea circulatorie a vaselor limfatice.

LITERATURA

BÖGER SIWEZLER, Ergeb 2.
EDENS, Klin. Wochenschr. 1939.
HERING, H. E., Pathologische Physiologie, 1. Abt. Leipzig 1921.
KOCH. E. Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs. Dresren 1931.
Verh. d. Dtsch. Ges. f. in. m. Med., 41 1929 (articole lui H. Straub și E. von Romberg asupra leziunilor valvulare) și 43, 1931 (articolele asupra circulației coronare și anginei pectorale).
Verhandlungen der Deutschen gesellschaft für Kresislaufforschung, 6, 1933.
Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. (Bethe-Bergman) Bd. VII 1 și 2, 1926 și 1927.
KREHL, L., Entstehung, Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten, 1 Bd. Pathologische Physiologie ed. 14, Leipzig 1933.

IV.

Secreţia renală

de ERWIN BECHER, Frankfurt şi WALTER HÜLSE, Halle

Cu o figură în text.

INTRODUCERE [1])

Fiziopatologia secreţiei renale, îmbogăţită în ultimii ani prin numeroase cercetări, nu poate fi înţeleasă decât privită prin prisma clasificaţiei moderne a afecţiunilor renale. Majoritatea cercetătorilor din ţară şi din străinătate s'au raliat la clasificarea afecţiunilor renale dată de Volhard. Acesta împarte afecţiunile renale bilaterale hematogene ţinând seama de următoarele *simptome cardinale:* hipertensiune, hematurie şi edem. El stabileşte trei forme diferite de afecţiuni renale, fiecare din ele prezentând unul dintre aceste simptome cardinale: *Nefrozele* sunt caracterizate prin existenţa edemului şi lipsa celorlalte două simptome cardinale. Pe lângă aceasta se mai observă întotdeauna o albuminurie masivă, creşterea colesterinei din sânge, scăderea albuminelor plasmatice şi prezenţa de corpi birefrigenţi în urină. Nefrozele nu ajung de obiceiu la stadiul de insuficienţă renală şi uremie adevărată; ele se pot însă agrava de obiceiu prin apariţia unei peritonite pneumococice. Din punct de vedere anatomo-patologic leziunile interesează numai epiteliul renal: modificările ating însă un anumit grad şi funcţiunea *rămâne păstrată.*

O altă formă monosimptomatică *este reprezentată de nefrita în focare (nefrita parcelară)* în care este vorba de leziuni microbiene circumscrise (parcelare) ale parenchimului renal. Aceste leziuni interesează o serie de glomeruli, din care cauză sângele trece în capsula lui Bowman. Nefrita în focare mai poate apare ca o nefrită embolică şi însfârşit sub forma de nefrită în focare septică interstiţială. Nefrita în focare nu duce niciodată la hipertensiune şi la edem, deasemenea nu ajunge niciodată la insuficienţă renală. Afecţiunea dispare odată cu încetarea invaziei bacteriene în curentul circulator.

A treia formă monosimptomatică o constituesc *sclerozele renale*, în care vasele arteriale prezintă modificări arteriosclerozice. Leziunile pot interesa vasele renale mai mari; în acest caz e vorba de arterioscleoza renală, care survine la indivizii mai în vârstă. Această afecţiune are puţine simptome caracteristice şi nu prezintă o importanţă prea mare. Mai importantă este arteriolosclerozа renală, în care modificările arteriosclerotice interesează *arterele renale mici.* Aici simptomul cardinal este hipertensiunea arterială; hematuria şi edemul lipsesc, afară de cazul când sunt determinate de factori extrarenali sau cardiaci (infarct renal, insuficienţă cardică). Aceasta este scleroza renală propriu zisă (N. Traid.) Se deosebeşte o scleroză benignă şi o scleroză renală malignă. Scleroza benignă este identică până la un anumit punct cu hipertensiunea esenţială. In această formă hipertensiunea nu este datorită strâmtorării spastice sau organice a arterelor mici, ci — poate — unei scăderi a capacităţii de distensie a arterelor. O parte din sclerozele benigne se transformă în scle-

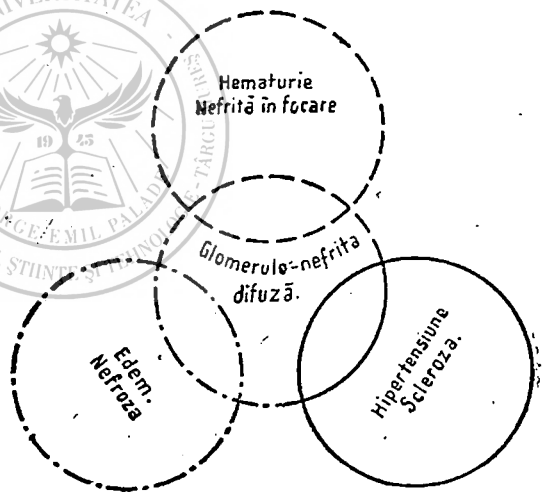
1) De Erwin Becher.

roze maligne *prin suprasolicitarea contracţiunii spastice a arterelor mici (arteriolelor).* Se desvoltă astfel tabloul clinic al *sclerozei renale genuine (esenţiale),* cu insuficienţă renală şi modificări caracteristice ale fundului de ochi, care au fost desemnate mai înainte sub numele de „retinită albuminurică" şi astăzi, mai corect, sub numele de „retinită angiospastică" (Volhard). Nu orice scleroză benignă poate deveni o scleroză malignă ; *se pare că evoluţia către o scleroză malignă este determinată dela început.* Uneori scleroza benignă se poate malignizа într'un timp foarte scurt. Există însă şi cazuri în care se observă un stadiu mai lung de scleroză benignă înainte de transformarea în scleroză malignă. In general se poate spune că sclerozele care apar la o vârstă relativ mai tânără (în primii patruzeci de ani), prezintă o tendinţă mai mare la malignizare.

In afara acestor afecţiuni renale monosimptomatice, mai există o nefropatie polisimptomatică, *glomerulonefrite difuză,* care întruneşte toate cele trei simptome : hematurie, edem şi hipertensiune. Desigur, uneori unul dintre aceste simptome cardinale poate lipsi sau poate exista numai pentru scurt timp. Volhard admite că substratul acestei afecţiuni este o ischemie a rinichiului, în urma spasmului arteriolelor renale. Angiospasmul se extinde apoi la toate arteriolele corpului şi dă naştere astfel la hipertensiune.

Concepţia lui Volhard a fost admisă ca justă de către mulţi autori.

Unii cercetători, in special clinicienii, susţin o altă părere şi anume că în nefrita acută este vorba de o inflamaţie şi că mecanismul patogenic al afecţiunii nu constă numai într'o turburare de irigaţie renală produsă prin angiospasm. De curând, Masugi a reuşit să provoace în mod experimental o veritabilă glomerulo-nefrită difuză. Cercetările făcute pe rinichiul lui Masugi pledează mai ales pentru faptul că *în glomerulo-nefrita difuză acută este vorba de inflamaţiune veritabilă,* deşi în evoluţia maladiei apar şi spasme vasculare, care ar explica prezenţa unora dintre simptome. Sarre, la rândul său, a arătat că la începutul glomerulo-nefritei difuze nu se observă o reducere a irigaţiei renale în general şi a irigaţiei glomerulilor în special, ci din contră chiar o intensificare. Inrăutăţirea irigaţiei renale apare abia în evoluţia ulterioară a bolii.



Clasificaţia afecţiunilor renale hematogene a lui *Volhard* a fost schematizată de acesta prin figura de mai sus. Cele trei cercuri exterioare reprezintă formele monosimpotmatice ale afecţiunilor renale hematogene, fiecare cu simptomul cardinal respectiv. Cercul din mijloc reprezintă forma polisimptomatică, glomerulo-nefrita difuză. Acest cerc intersectează cele trei cercuri exterioare şi conţine o parte din fiecare, ceiace vrea să însemne că în glomerulo-nefrita difuză există toate trei simptomele cardinale, spre deosebire de celelaltee forme în care nu găsim decât câte unul din acestea.

Glomerulo-nefrita difuză acută se vindecă adesea printr'un tratament potrivit; ea poate însă să ducă la moarte prin uremie adevărată în urma anuriei sau prin pseudo-uremie acută (uremie convulsivă) sau, în fine, prin insuficienţă cardiacă. Ea poate deveni şi cronică, angiospasmul arteriolelor ducând în acest caz la constituirea unor obstacole organice în irigaţia renală. Intre cazurile nevindecate de glomerulo-nefrită difuză, se pot deosebi trei forme evolutive diferite: subacută, subcronică şi cronică. Forma cu evoluţie subacută se termină în câteva luni, printr'o uremie adevărată; se produce o proliferare a epiteliului capsulei lui Bowman în jurul glomerulilor de curând

distruși, sub forma unor îngroșări semilunare. *In forma subcronică moartea survine după câțiva ani. Această formă prezintă o oarecare asemănare cu nefrozele : albuminurie mare, tendință la oedem renal, hipercolesterinemie și corpi birefringenți în urină.* Spre deosebire însă de nefrozele pure, formele subcronice prezintă în plus hipertensiune, hematurie — deși într'o măsură redusă — și ajung până la sfârșit la insuficiență renală. Forma cronică, cu o evoluție mult mai lungă, este identică cu scleroza renală secundară. Rinichiul devine din ce în ce mai mic, numărul glomerulilor și tubilor distruși din ce în ce mai mare. Funcțiunea renală poate rămâne mult timp aproape intactă ; în cele din urmă se alterează și ea și moartea survine prin uremie adevărată. Evoluția este cu totul asemănătoare celei din scleroza renală genuină (primitivă); apare deasemenea retinita angiospastică.

Mai cunoaștem încă două forme speciale de scleroză renală, caracterizate prin etiologia lor : scleroza renală saturnină și scleroza renală gutoasă.

Afecțiunile renale apărute în cursul graviditații pot prezenta o anumită asemănare cu glomerulo-nefrita difuză ; ele pot trece deasemenea în stare cronică și pot duce la moarte prin uremie adevărată. Unii autori încadrează afecțiunile renale din cursul graviditații în grupul nefrozelor. Simptomele clinice însă nu concordă, în special hipertensiunea. Există desigur în cursul graviditații și afecțiuni renale care evoluează sub aspectul unei nefroze. Alteori predomină însă hipertensiunea ; în acest caz, afecțiunea poate lua aspectul unei scleroze renale. Modificările anatomice din nefritele gravidice diferă de cele din glomerulo-nefrita difuză.

In legătură cu nefrozele, mai trebuesc menționate : nefrozele necrotice și amiloidoza renală. In nefrozele necrotice este vorba de o gravă alterare a epiteliului renal prin substanțe toxice; cea mai cunoscută este *nefroza prin sublimat, care — în urma leziunilor întinse ale epiteliului tubular—poate duce chiar la insuficiență renală, lucru care nu se întâmplă în nefrozele simple.* Tot astfel, amiloidoza renală, care prezintă o mare asemănare clinică cu nefrozele simple, se deosebește de acestea prin prezența manifestărilor de insuficiență renală. In ultimul timp, mulți cercetători separă complet nefrozele necrotice de celelalte nefroze. In nefrozele necrotice clorul sangu'n suferă o scădere considerabilă. *Această hipocloremie ar reprezenta fondul și origina nefrozelor necrotice.* Nonnebruch consideră nefrozele pure, așa numitele nefroze lipoidice, mai mult ca o afecțiune generală și este de părere că turburarea renală ar fi situată pe un plan secundar.

In ceeace privește etio-patogenia afecțiunilor pomenite, se poate spune pe scurt următoarele : Nefrozele se constitue în special prin leziuni toxice ale rinichiului în urma infecțiunilor cronice (tuberculoză, difterie, lues). Nefrilele în focare sunt provocate întotdeauna de leziuni bacteriene ale rinichilor, în cursul bacteriemiilor. In patogenia sclerozelor renale joacă un rol important factorii constituționali ereditari. Importanța alcoolului, a nicotinei, a cafelei și a turburărilor psihice este deobicelu exagerată ; ea nu trebue însă neglijată complet. Glomerulo-nefrita difuză acută ia naștere — după cum se știe — în urma unor anumite maladii infecțioase și deasemea în urma acțiunii frigului [1]) („nefrita de război"). *După concepția actuală, nefrita difuză acută ar fi provocată nu de infecția însăși, ci de fenomenele de imunitate, în sensul unei reacții de hipersensibilitate (alergice).* Afecțiunea ia naștere — după cum se știe — *nu în timpul scarlatinei și al anginei, ci mai târziu, atunci când se instalează procesul de imunizare.* Atunci iau naștere în rinichi — ca o reacție alergică — inflamația glomerulilor și apoi angiospasmul, cu turburările consecutive în irigația renală. Turburările de circulație renală provoacă la rândul lor apariția de substanțe vasoactive (Volhard, Hessel).

A) ALBUMINURIA [2])

1. Albuminuria din cursul afecțiunilor renale hematogene bilaterale

Albuminuria din cursul afecțiunilor renale, descoperită de Cotugno la 1770, reprezintă și astăzi un valoros element de diagnostic. *Totuși astăzi nu mai*

1) Probabil că frigul lucrează în mod indirect. prin activarea unei infecțiuni streptococice. Același lucru se poate spune și despre nefritele difuze post-traumatice.

2) De Erwin Becher.

acordăm acestui simptom o importanță așa de mare ca în trecut. Afecțiunile renale hematogene bilaterale se însoțesc aproape întotdeauna de o eliminare de albumină, care apare adesea ca simptom inițial. Trebue însă să remarcăm că există uneori, glomerulo-nefrite difuze acute fără albuminurie sau cu albuminurie foarte redusă, că deasemenea în sclerozele benigne eliminarea de albumină poate lipsi sau este redusă și că *intensitatea albuminuriei nu este proporțională cu gravitatea afecțiunii renale.* Chiar în urina indivizilor sănătoși există urme de albumină, care nu pot fi puse însă evidență prin reacțiile obișnuite.

Albuminuria potologică din cursul afecțiunilor renale nu reprezintă o simplă exagerare a albuminuriei normale foarte redusă. In albuminuria patologică se elimină atât serum-albumina cât și serum-globulina, lucru care nu se întâmplă în albuminuria normală. *In afecțiunile renale se elimină în special serum-albumina.* Numai în nefroza amiloidă se obsearvă o eliminare relativ redusă de albumină, față de o eliminare mai mare de globulină. Atunci când albuminuria este foarte redusă, eliminarea de globulină lipsește complect. *In ceeace privește origina albuminei eliminată în cursul afecțiunilor renale hematogene, se admite că ea provine în cea mai mare parte din ser.* A doua posibilitate și anume că albumina urinară ar proveni direct din celule epiteliale ale rinichiului lezat nu trebue luată în considerare, cel puțin ca un factor important. *Albuminuriile masive duc la sărăcirea plasmei în albumine și la modificarea proporției diferitor albumine plasmatice. Cel mai mult scade serum-albumina.* Acesta este încă un fapt care pledează în sensul că albumina eliminată în cursul afecțiunilor renale provine din plasmă. Trecerea albuminei din sânge în urină nu se face direct, ci *prin stratul de celule secretorii care constitue capsula lui Bowman. Nu trebue să ne închipuim însă că celulele ar deveni permeabile într'un mod pur mecanic.* Proteinele serului sunt interceptate de către celulele renale lezate și apoi eliminate în mod ellectiv — în urma modificărilor fizico-chimice ale activității celulare — în capsula lui Bowman. Serum-albumina și serum-globulina nu apar în urină în aceeași proporție în care se găsesc în sânge, lucru care a fost arătat și mai sus. Mărirea moleculei; de proteină joacă și ea un rol în constituirea albuminuriei.

Unii cercetători au emis mai de mult părerea că *albumina s'ar elimina în special prin glomeruli.* In albuminuriile masive se admite și o eliminare de albumină prin tubi. Cercetările mai noi ale lui Randerath au demonstrat că în *albuminurii, albumina trece din glomerul în capsula lui Bowman. In epiteliile tubilor renali, are loc apoi o rezorbție a albuminei.* După Randerath, picăturile (incluziunile) hialine cari apar în epiteliile tubilor contorți nu trebuesc scotite ca expresia unei degenerări a acestor epitelii, ci numai ca o consecință a înmagazinării de albumină. Părerile lui Randerath nu sunt însă admise de toți autorii.

Cauzele care pot provoca o eliminare de albumină din plasmă prin rinichi sunt: renale și extrarenale; primele își au origina chiar în rinichi, celelalte sunt reprezentate prin modificări circulatorii sau sangvine. Se poate deosebi deci o albuminurie renală și una extrarenală. Trebuește exceptată dela această clasificare eliminarea de albumină din inflamațiile căilor urinare; aci albumina este conținută în cea mai mare parte în celule (leucocite și epitelii).

Albuminuria renală apare — în primul rând — atunci când se

produce o alterare a epiteliilor în urma unor turburării circulatorii locale, renale — în sensul unei irigații mai proaste. Albuminuria mai poate fi dată de o alterare a epiteliilor renale prin toxine bacteriene sau alte toxine.

Turburările circulatorii de origină cardiacă, deci extrarenale, în care există și o stază renală (rinichiu de stază), pot fi considerate deasemenea ca o cauză a albuminuriei. Alterațiunile toxice ale epiteliilor renale joacă un anumit rol în producerea albuminuriei din nefrita în focare și, sub o altă formă, deasemenea în nefroze. Albuminuria din nefroze este însă în cea mai mare parte hematogenă, datorită unor modificări ale proteinelor sângelui.

In această albuminurie hematogenă, deci extrarenală, are loc o secreție foarte activă de albumină. S'a presupus că în aceste cazuri proteinele plasmei fixează substanțe toxice din țesuturi și că acest cuplu (proteină+toxină) este eliminat apoi în mod activ, fiind o albumină toxică.

Tot în cadrul albuminuriilor extrarenale datorite unor modificări sangvine intră și acele albuminurii care apar în cursul stărilor de acidoză și în afecțiunile sângelui, în special în anemiile pronunțate. Albuminuriile din acidoza diabetică și din anemia pernicioasă gravă se explică deci tot printr'o modificare a stării sângelui. Aceste albuminurii extrarenale se fac însă printr'o transudație pasivă și nu prin secreție activă. Schema de mai jos rezumă cauzele albuminuriei:

A) Secreție activă în urma alterărilor hematogene (discrazia umorilor organismului).

B) Transudație pasivă.

1. Alterări hematogene.
   a) alterări prin anoxemie.
   b) alterări prin hiperhidria (acidoza) sângelui.
2. Alterări prin turburări circulatorii.
   a) turburări circulatorii locale (renale).
   b) turburări circulatorii generale prin insuficiență cardiacă.
3. Alterări toxice ale rinichiului (degenerare).
4. Alterări bacteriene ale rinichiului (inflamații).
5. Alterări de origină nervoasă (cu punct de plecare în sistemul nervos).

Cauzele extrarenale ar fi: secreția activă în urma alterărilor hematogene, turburările circulatorii generale prin insuficiență cardiacă, alterările hemotogene prin anoxemie și iprin hiperhidria sângelui și în fine alterațiunile cu punct de plecare în sistemul nervos. Cauzele renale ale albuminuriei sunt: alterațiunile de origină microbiană (inflamatorii) și turburările circulatorii locale ale rinichiului.

Așa cum am arătat și mai sus, *expresia de „transudație pasivă" nu trebue să fie înțeleasă ca o simplă filtrare mecanică brută.* O alterare hematogenă, adică o modificare sangvină, poate provoca o secreție activă dar și o transudație pasivă.

Eliminarea de ovalbumină în urină după ingerarea unor cantităţi mai mari din această proteină trebue considerată ca un fenomen de *secreţie activă, de înlăturare a unei albumine streine (anormale) din sânge.* La fel se pot interpreta şi albuminuriile benigne care apar în graviditate şi care se pot manifesta în afara oricărei afecţiuni renale gravidice mai serioase. Tot printr'un fenomen de secreţie activă extrarenală hematogenă este eliminată şi albumina Bence-Jones. în nefroze se găseşte în urină euglobina, care trebue considerată tot ca o albumină anormală, produsă în urma unei discrazii a organismului. Ea este excretată *activ* de către rinichi, ca substanţă streină.

Se admite că în toate albuminuriile pasive, în aşa numitele albuminurii „de transudaţie" — fie că sunt produse prin alteraţiuni inflamatorii, toxic-degenerative, circulatorii locale sau generale sau prin alterări hematogene ca în anoxemie sau hiperhidrie sanguină — se produce întotdeauna o acidifiere a celulelor renale. Invelişul epitelic al glomerulilor şi vasele lor sunt supuse unei stări de hiperhidrie — adică de acidoză — care la rândul ei provoacă mărirea permeabilităţii membranei glomerulare şi astfel apariţia albuminuriei (Volhard). Se produce deci o acidoză locală în regiunile care în mod normal trebue să reţină albumina. Astfel se explică deci în albuminuriile prin transudaţie se poate reduce eliminarea de albumină prin administrarea de alcaline. In afară de acidoză, trebue să admitem că la origina albuminuriei mai există şi alte modificări fizico-chimice ale epiteliilor renale.

Un fapt important de semnalat este că *lezarea membranelor — care provoacă eliminarea de albumină în capsula lui Bowman şi în tubi — nu este însoţită de turburări funcţionale ale epiteliilor renale. Există albuminurii fără nici un semn de insuficienţă renală, adică cu o eliminare normală a substanţelor azotate, şi deasemenea — deşi mult mai rar — pot exista turburări în funcţiunea renală, fără să fie însoţite de albuminurie. De regulă însă, orice lezare a parenchimului renal produce în primul rând o albuminurie şi abia mai târziu turburări în funcţia renală (retenţie azotată).*

Diferitele cauze ale albuminuriei arătate în schema de mai sus se pot combina între ele. Prezenţa unei albuminurii nu ne indică numaidecât şi origina ei.

In ceeace priveşte raporturile cari există între diversele cauze ale albuminuriei şi diferitele nefropatii, putem spune pe scurt următoarele: Leziunile bacteriene ale rinichiului se întâlnesc în special în nefritele în focare. Ele ar avea un anumit rol şi în glomerulo-nefritele difuze acute. Leziunile renale toxice, nebacteriene, se întâlnesc în nefroze şi în rinichiul amiloid. *In nefroze, însă, rolul principal îl joacă secreţia activă în urma discraziei umorilor organismului.* Simpla albuminurie febrilă trebue privită ca datorită unor leziuni toxice. *Alteraţiunile renale consecutive turburărilor locale de irigaţie joacă un rol important în glomerulo-nefritele difuze, precum şi în sclerozele maligne. Tot în grupul turburărilor circulatorii intră şi albuminuria lordotică produsă prin stază renală de origină periferică.* Turburările circulatorii generale, extrarenale, dau naştere albuminuriei de stază; ele pot interveni într'o mare măsură şi în glomerulo-nefritele difuze şi în sclerozele renale genuine (primitive). Albuminuriile pasive, de transudaţie — în urma unor alterări hematogene extrarenale — se întâlnesc în diabet, anemie pernicioasă, leucemie şi poliglobulie, în coma hepatică, în exsicoze (deshidratări mari), în intoxicaţii şi în amiloidoză. Secreţia ac-

tivă joacă un rol fundamental în nefroze; intervine însă și în albuminuria Bence-Jones.

După Gremels, cauza albuminuriei Bence-Jones este volumul molecular mic al acestui tip de albumină. *Și în nefroze intervine volumul molecular al proteinelor sangvine. Membrana glomerulară este permeabilă chiar în mod normal pentru proteinele cu moleculă mică.* Astfel, proteinele cu o greutate moleculară *sub 70.000* traversează membrana glomerulară. Este cazul albuminei Bence-Jones care are o greutate moleculară de 35.000, al gelatinei cu aceiași greutate moleculară și al ovalbuminei (gr. molec.=34.500). Hemoglobina pusă în libertate în curentul circulator, având o greutate moleculară de 68.000, poate trece și ea prin membrană glomerulară în capsula lui Browman și deci în urină totuși trecerea nu se face nici repede, nici complet, greutatea moleculară fiind numai cu puțin sub 70.000 (Gremels).

Albuminuriile care apar în cursul afecțiunilor sistemului nervos și la psihopați sunt produse în parte prin turburări în circulația renală, dar se mai adaugă probabil și influențe nervoase asupra membranei glomerulare. Noțiunea unei albuminurii de origină nervoasă este, în orice caz, justificată.

2. Albuminuria lordotică.

In cele ce urmează vom studia modul de producere a două varietăți de albuminurie de origină circulatorie: albuminuria ortostatică (lordotică, ciclică, juvenilă, intermitentă) și albuminuria de stază din insuficiență cardiacă. Prima este o albuminurie renală; ceaîaltă apare în cadrul unei insuficiențe cardiace și este deci albuminurie extrarenală.

După unii cercetători albuminuria ortostatică nu este identică cu albuminuria ciclică. Albuminuria ortostatică este în legătură în special cu o anumită poziție a corpului apare mai ales în timpul staționii în picioare. Albuminuria ciclică nu arată această dependență față de poziția corpului și apare în mod neregulat la anumite ore, pentru a dispare apoi din nou. Bolnavii se simt foarte obosiți în cursul acestei afecțiuni. în realitate, diferențierea acestor două albuminurii este prea puțin îndreptățită. Trebue însă făcută o separație între albuminuria ortostatică și *albuminuria de efort* sau *de sport*, care apare după eforturi fizice mai mari. Această eliminare de albumină consecutivă unei activități musculare intense a fst comparată cu dispneea dela sfârșitul eforturilor musculare mari. Se vorbește de o „dispnee a rinichiului" (Pollitzer). Cauza acestei albuminurii de sport este foarte probabil tot o acidoză renală. S'au mai observat albuminurii după emoții violente, în special la psihopați, în epilepsie, apoplexie, după băi reci, în comoțiile cerebrale, fără ca rinichiul să prezinte leziuni anatomice vizibile. Patogenia acestor albuminurii este încă puțin cunoscută; ele nu au nici o legătură cu albuminuria ortostatică, sau au numai în mod indirect.[1])

S'a crezut că la origina albuminuriei ciclice ar fi un factor constituțional, în sensul unui infantilism și a unei debilități generale juvenile. De curând se admite că și la origina albuminuriei ortostatice e vorba de anumiți factori extrarenali și anume de turburări ale sistemului nervos vegetativ, survenind mai ales la astenici și nevropați. In acest sens ar pleda și faptul că atropina poate împiedica apariția albuminuriei ortostatice (Schlayer).

In fine s'a presupus că ar fi vorba de o insuficiență relativă a circulației, sau de o permeabilitate congenitală pentru albumină a filtrului renal, sau, după alții, de o influență reflexă a ortostatismului (reflex ortostatic) asupra rinichiului, în urma căreia rinichiul și-ar pierde proprietatea de a reține albu-

1) Albuminuria psihopaților este adesea ciclică sau ortostatică.

mina. In favoarea originii cardio-vasculare (extrarenală) a albuminuriei ortostatice ar pleda şi faptul că urina scade cantitativ, devine mai săracă în clorur de sodiu şi conţine mai multă urobilină. Aceasta dovedeşte cel puţin că e vorba şi de turburări circulatorii extrarenale.

Nici una din aceste teorii nu este însă mulţumitoare. Trebuie să se ţină seama de faptul important că albuminuria ortostitcă depinde în primul rând de poziţia corpului. *Jehle a arătat însă că nu e adevărată credinţa mai veche că albuminuria apare prin simpla trecere la poziţia ortostatică şi dispare în poziţia de clinostatism. De fapt eliminarea de albumină are loc atunci când există o lordoză mai pronunţată a coloanei lombare, indiferent de poziţie.* Se poate demonstra că *albuminuria coincide întotdeauna cu apariţia lordozei* şi dispare odată cu reducerea acesteia independent de poziţia corpului. Dacă unui astfel de bolnav în poziţie culcată, i se creiază o lordoză artificială, atunci albuminuria apare şi în clinostastism. Mai mult, *Jehle a putut provoca o albuminurie la copii complect sănătoşi cărora le creia o poziţie lordotică*, aşa cum există la bolnavii cu albuminurie ortostatică în perioadele când elimină albumină. Jehle a putut arăta deci că în albuminurie ciclică sau ortostatică, eliminarea de albumină nu depinde de fapt de poziţia orto — sau clinostatică, ci e în strânsă legătură cu o lordoză accentuată.

Deci *denumirea cea mai potrivită care trebue dată acestui fel de albuminurie este aceea de „albuminurie lordotică".* Lordoza se întâlneşte în special la individii tineri nevropatici, debili, astenici. Bolnavii aceştia obosesc uşor şi iau de predilecţie o poziţie de lordoză acecentuată a coloanei lombare din cauza hipotoniei aparatului fibro-muscular. *Această tendinţă la lordoză lombară o întâlnim mai ales la tinerii debili şi nevropatici.*

Trebue să existe deci două condiţiuni pentru apariţia unei albuminurii lordotice: mai întâi, factorul constituţional şi apoi poziţia (postura) care dă o lordoză lombară.

Există a albuminurie care apare numai în timpul şederii în picioare *pe loc* şi nu în mers. Ea depinde probabil de aceiaşi factori cauzalli ca şi albuminuria ortostatică obişnuită, deşi — repet — spre deosebire de aceasta din urmă, ea nu se produce în timpul mersului.

Se pune acum întrebarea: decе o lordoză mai pronunţată provoacă o eliminare de albumină? Jehle presupune că *lordoza accentuată creiază o jenă (dificultate) în scurgerea sângelui venos şi astfel, o stază venoasă în rinichiu. Intr'adevăr, s'a stabilit pe cadavru că lordoza lombară produce o strâmtoare a lumenului venei cave inferioare (Loeschke). Putem deci admite că în albuminuria lordotică este vorba de o stază venoasă în rinichi şi în tot teritoriul venei cave situat dedesuptul zonei comprimate. Pe de altă parte se ştie că atunci când există o stază venoasă în rinichi se produce foarte uşor o albuminurie.*

Unii autori (Kelling, Sonne ş. a.) au afirmat că eliminarea de albumină nu s'ar face prin ambii rinichi, ci mai mult prin cel stâng, deoarece vena renală stângă — care pentru a ajunge în vena cavă inferioară trebue să treacă peste coloana vertebrală — este cel mai mult turtită într'o lordoză lombară. *In realitate, însă, nu se întâmplă aşa: albumina trece prin amândoi rinichii dar se pare că cel stâng este mai mult interesat în acest proces.*

Staza venoasă nu se limitează numai la rinichi. Unima acestor

bolnavi conține — în poziția lordotică — multă urobilină și puțin clorur de sodiu și este redusă cantitativ. Trebue să admitem deci că în albuminuria lordotică există și o stază hepatică, care explică urobilinuria crescută și că dificultatea în scurgerea sângelui venos în teritoriul venei cave inferioare produce și o retenție extrarenală de apă și clorur de sodiu. *O turburare analogă (oligurie și diminuarea cantității de clorur de sodiu din urină) se poate produce și la individul sănătos, atunci când păstrează o poziție lordotică; ea se explică tot prin turburarea circulatorie care se creiază astfel în teritoriul venei cave inferioare. Faptul că la bolnavii cu albuminurie ortostatică există în plus și o eliminare de albumină se datorește gradului mai accentuat al turburării circulatorii, din cauza lordozei mai pronunțate.*

Urina bolnavilor cu albuminurie ortostatică prezintă o aciditate mai mare în timpul perioadelor de lordoză. Este foarte posibil ca eliminarea de albumină să țină de o producție exagerată de acizi în țesutul renal prost irigat (staza) și poate și în alte țesuturi în care există stază. *Intr'adevăr s'a văzut că prin administrarea de alcaline se poate suprima o albuminurie ortostatică.* Putem presupune că din cauza turburărilor circulatorii și a acidifierii consecutive a capilarelor renale și a epiteliilor, se creiază în rinichi o stare de permeabilitate pentru proteine. In acelaș sens pledează și faptul că unele substanțe colorante cu moleculă mare, care în mod normal sunt reținute la nivelul rinichiului la fel ca și proteinele, — sunt eliminate în cantitate mare la bolnavii de albuminurie ortostatică în perioadele de lordoză lombară pronunțată (Seyderhelm și Lampe, Hartwich).

Albumina care se elimină deobicciu în cursul albuminuriei lordotice poate fi precipitată chiar la rece de acidul acetic. In realitate însă nu e vorba de o proteină specială, ci este serum-albumina, care în albuminuria lordotică devine precipitabilă chiar la rece, deoarece este eliminată împreună cu un acid albumino-precipitant, acidul condroitinsulfuric. Acest acid coagulează albumina după adăugarea de acid acetic. El se găsește inițial sub formă de sare de sodiu; în prezența acidului acetic este pus în libertate și precipită albumina din urină. Particularitatea albuminuriei lordotice stă deci în faptul că în această afecțiune este eliminat odată cu serum-albumina și acidul condroitinsulfuric. In albuminuriile lordotice mai pronunțate este eliminată și albumina neprecipitabilă la rece cu acid acetic și care se comportă caș albumina urinară din alte nefropatii.

3. Albuminuria din staza renală.

Albuminuria de origine circulatorie extrarenală — adică produsă în urma proastei irigații renale din insuficiența cardiacă — poate atinge valori foarte ridicate, până la 10%. Există în acelaș timp o oligurie și o hipocloruric. Concentrația totală, greutatea specifică, urobilina și conținutul în substanțe colorate urinare sunt crescute. *Aceste caractere ale secreției rinichiului de stază se mențin constante, invariabile.* Spre deosebire însă de invariabilitatea secreției urinare din sclerozele renale, în cazul rinichiului de stază greutatea specifică a urinei nu e fixată în preajma lui 1010 (adică aproape de cea a serului sangvin), ci mult mai sus. *Pierderea variabilității secreției urinare în staza renală nu e datorită însă rinichiului ci este de origină (cauză) extrarenală. In acelaș sens trebue explicată și eliminarea redusă de apă și de clorur de sodiu (Volhard).* Apa și sarea sunt reținute în țesuturi și nu ajung la pragul renal. *Rinichiul de stază poate excreta relativ bine ureea și alte produse ale*

metabolismului proteic; din contră, rinichiul cu adevărat insuficient poate elimina încă relativ bine tocmai apa și sarea, însă mult mai greu metaboliții proteinici. Ar fi greu de conceput ca rinichiul de stază să rețină tocmai clorurul de sodiu. Împotriva unei insuficiențe funcționale a rinichiului de stază pledează și faptul că nu există o creștere a clorurului de sodiu și a apei din sânge (ser). Totuși, uneori se poate constata o ușoară diminuare a funcției renale și la rinichiul de stază: ureea și acidul uric sangvin pot fi ușor crescute. Această alterare a funcției renale este deobicei u foarte redusă sau chiar inexistentă. Albuminuria este independentă de funcția renală (ca și în albuminuria lordotică).

B. INSUFICIENȚA RENALĂ.*)

Se vorbește de „insuficiență renală" atunci când se produce o diminuare a funcțiunii și chiar a capacității funcționale potențiale a rinichiului. *Se pot deosebi turburări ale funcțiunilor intermediare și turburări ale funcțiunilor excretorii ale rinichiului.* Când vorbim de o insuficiență renală ne gândim în primul rând la o turburare a funcțiunii excretorii. *În cazul unei insuficiențe renale incipiente, eliminarea substanțelor urinare poate fi încă normală față de un aport normal (în condițiuni obișnuite); când însă aportul crește (când rinichiul este supraîncărcat) apar primele turburări.* În această fază inițială, turburarea funcțiunii excretorii poate deci să nu se exteriorizeze încă printr'o acumulare de substanțe urinare în sânge și în țesuturi.

1. Activitatea secretorie a rinichiului bolnav.

Studiul mai amănunțit al insuficienței renale arată în acest stadiu o serie întreagă de particularități ale activității renale. Nu e vorba numai de o reducere cantitativă a activității excretorii, ci și de *anumite particularități calitative, astfel că putem vorbi despre un „mod de secreție" al rinichiului insuficient.*

Există bineînțeles și insuficiențe renale prin oligurile foarte pronunțată sau anurie. În acest caz nu se produce însă forma tipică de secreție a rinichiului insuficient. Natural, în anurile se reține toate substanțele care ar trebui să fie excretate de rinichi. Anuria poate să apară: 1) în urma unei proaste irigații renale din cauza contracțiunii spastice a arteriolelor renale (glomerulo-nefrită difuză acută, mai rar în scleroza renală) 2) în urma obliterării căilor urinare ; 3) în nefrozele necrotice (intoxicația cu sublimat); 4) în marile pierderi extrarenale de apă (vomismente sau diarei frecvente, de lungă durată). Există și o anurie reflexă.

În timp ce rinichiul sănătos se poate adapta într'o largă măsură diferitelor solicitări, reușind să mențină o compoziție perfect constantă a sângelui, indiferent de cantitățile de apă și substanțe dizolvate ingerate — la rinichiul insuficient această capacitate de adaptare este foarte limitată. Acest fapt se poate pune în evidență în modul cel mai simplu prin probele de diluție și de concentrare ale lui Volhard. I se dă pacientului să ingere dintr'odată o cantitate de 1500 cc. de apă și apoi i se recoltează urina din jumătate în jumătate de oră, timp de 4 ore. Individul sănătos elimină repede toată cantitatea; porțiunile de urină re-

1) De Erwin Becher.

coltate la fiecare ½ oră sunt de cantități diferite (primele sunt cele mai mari), greutatea specifică scade mult. Cea mai mare parte din apă se elimină într'un scurt interval de timp dela ingerarea ei. *In insuficiența renală eliminarea se face mai încet, greutatea specifică scade mai puțin, porțiunile de urină nu diferă cantitativ așa de mult între ele ca la omul sănătos. Așa dar rinichiul insuficient nu se adaptează la sarcina crescută atât de prompt ca rinichiul normal.*

Lucrurile se petrec în mod cu totul analog în proba de concentrație. Atunci când unui individ sănătos i se dă un regim exclusiv uscat, fără nici un fel de lichid, greutatea specifică a urinei crește în cursul unei zile — adesea chiar într'un timp mai scurt — la o valoare în jurul lui 1030 și chiar peste. In insuficiența renală însă greutatea specifică nu ajunge nici pe departe la 1030, maximul său se găsește mult mai jos. Și această probă demonstrează insuficiența de adaptare a funcțiunii renale la o sarcină mărită. Capacitatea de concentrație a rinichiului este redusă și în cele din urmă dispare. Se vorbește în acest caz de o *hipostenurie* și *izostenurie*. In insuficiențelle renalle grave, greutatea specifică a urinei rămâne tot timpul la 1010 sau variază foarte puțin în jurul acestei valori. Lucrul acesta reese clar și din probele de diluție și de concentrație. Se știe pe de altă parte că greutatea specifică a serului desalbuminat este de 1010. Așa dar zona de acomodare a rinichiului insuficient scade din ce în ce mai mult. *Diferența dintre valorile maximă și minimă ale greutății specifice a urinei devine din ce în ce mai mică și se stabilizează în cele din urmă în jurul lui 1010, cifră foarte apropiată de cea a greutății specifice a serului sangvin desalbuminat.*

Dacă în locul greutății specifice se compară valorile punctului crioscopic al urinei și al serului sangvin, se găsesc aceleași relații ca și pentru greutatea specifică. *Punctul crioscopic corespunde concentrației moleculare*). La individul sănătos valorile maxime și minime ale punctului crioscopic al urinei sunt mult distanțate una de alta; în insuficiența renală diferința dintre aceste valori se micșorează din ce în ce și în cele din urmă punctul crioscopic al urinei se apropie de cel al sângelui. Rinichiul insuficient produce deci o urină a cărei concentrație moleculară se depărtează mult mai puțin de cea a sângelui decât la individul sănătos. In acest caz vorbim de hipostenurie și — când în sfârșit concentrația moleculară a urinei este identică cu cea a sângelui și fixată la acest nivel, — de izostenurie.* Acești termeni sunt întrebuințați și pentru modul analog de comportare al greutății specifice. In insuficiența renală există deci o *„rigiditate a secreției"*. (Silebeck: „eine Starre der Sekretion").

In insuficiența renală gravă, secreția renală se face fără nici un fel de travaliu osmotic. Acest lucru se evidențiază în mod mult mai precis prin compararea punctului crioscopic al urinei și al serului, decât prin urmărirea greutății specifice. Deoarece însă determinarea greutății specifice este mult mai simplă, o utilizăm deobicei-u pe aceasta pentru a stabili zona de variabilitate a funcțiunii rinichiului insuficient. Pentru determinarea greutății specifice trebue întotdeauna să se îndepărteze

*) Pentru electroliți trebue să se țină seama, bineînțeles, de gradul de disociere.

în prealabil albumina, deoarece aceasta poate influența mult greutatea specifică*). In schimb, ea nu joacă un rol prea important în determinarea presiunii osmotice (a punctului crioscopic), din cauza moleculei sale mari.

Așa dar, în insuficiența renală gravă sângele și urina devin aproape izotonice. Lucrul acesta apare explicabil, dacă se ține seama de faptul că în stadiul de insuficiență renală se ajunge la o turtire a epitelifilor astfel că în cele din urmă tubii renali devin niște membrane, cu o activitate asemănătoare diurezei glomerulare; ei nu mai pot crea prin rezorbție o diferență între presiunea osmotică a lichidului din interiorul lor și ser, și nici nu o mai pot menține.

Deși concentrațiile molare ale serului și urinei sunt foarte apropiate între ele, totuși concentrațiile parțiale ale diferitelor substanțe urinare diferă încă într'o oarecare măsură în cele două lichide. Chiar în insuficiențele renale grave urina nu reprezintă un simplu filtrat sangvin. In stările de izostenurie, în care concentrația molară totală a urinii rămâne constantă, — cantitățile de uree clorur de sodiu din urină pot varia în mod invers și anume crescând ureea scade în mod corespunzător clorurul de sodiu, astfel că izostenuria se menține.

Fenomenele de mai sus ne arată deci o scădere a capacității de acomodare a funcției renale atât în ceeace privește eliminarea de apă cât și pentru substanțele uscate și o reducere a puterii de concentrație osmotică a rinichiului, având drept urmare o apropiere a concentrației moleculare a urinei de cea a serului.

Scăderea capacității de acomodare a rinichiului insuficient se manifestă și în alt mod. *Rinichiul bolnav elimină acizii și bazele mai încet decât rinichiul sănătos și deci nu se poate acomoda destul de prompt nici pentru menținerea echilibrului sângelui.* Când în cursul unei insuficiențe renale, organismul este încărcat cu acizi, eliminarea ionului acid se face mult mai încet decât în mod normal. *Rinichiul insuficient nu poate răspunde la o creștere a eliminării de acizi cu o creștere concomitentă a eliminării de amoniac, deoarece rinichiul bolnav nu mai secretă amoniac ca în mod normal.* Producția de amoniac a rinichiului insuficient este mult mai redusă decât în mod normal.

Pe câtă vreme la un individ sănătos ingerarea unei cantități de numai 5—10 gr. de biocarbonat de sodiu este urmată de eliminarea unei urini alcaline, *într'o insuficiență renală este nevoie de cantități mult mai mari și în cazurile grave, de cantități considerabile de bicarbonat de sodiu pentru a putea alcaniza urina. Bineînțeles, o parte din substanțele alcaline sunt reținute și extrarenal, pentru a combate scăderea cantității de alcali din țesuturi, care există întotdeauna în insuficiența renală.*

In stadiul de insuficiență renală cantitatea de urină crește deobiceiu. Sclerozele renale se însoțesc de poliurie și aceasta se menține chiar după reducerea aportului de lichide. Se vorbește în aceste cazuri de o „poliurie de necesitate" („Zwangspolyurie"). *Această poliurie este compensatorie. După cum știm, concentrarea urinei nu se mai poate realiza, din cauza insuficienței tubilor renali; deaceea pentru eliminarea*

*) Când însă urina conține albumină puțină, nu este necesară o desalbuminare prealabilă.

substanțelor urinare e nevoie de o creștere a cantității de urină. Poliuria are deci un caracter compensator („poliurie de necesitate") și apare atunci când există o turburare în capacitatea funcțională a tubilor. Se poate instala deasemenea o poliurie după reducerea experimentală a parenchimului renal sănătos; ea este produsă deci nu numai de insuficiențele renale calitative, ci și de cele cantitative (Volhard). După Schlayer, poliuria de necesitate ar fi datorită unei hiperexcitabilități a vaselor renale.

Cu toată poliuria din insuficiența renală, proba de diluție ne arată deobicei o scădere a capacității de eliminare; — deși cantitatea de urină în 24 de ore este mare, — totuși eliminarea unei anumite cantități de apă ingerată de bolnav se face mai încet decât în mod normal. Rinichiul insuficient lucrează în permanență cu randamnetul său maxim în ceea ce privește eliminarea de apă. In insuficiența din scleroza renală turburările de eliminare a apei sunt însă adesea precedate și întrecute ca intensitate de turburări în eliminarea substanțelor solide. In urma progresării insuficienței renale prin distrugerea unui număr din ce în ce mai mare de glomeruli, cu tubii respectivi, posibilitățile de eliminare ale apei — și deci și cantitatea de urină eliminată zilnic — scad din ce în ce mai mult, poliuria trece într'o pseudonormallurie și în cele din urmă în oligurie. Natural, concomitent cu aceasta crește mult și retenția de substanțe urinare în organism.

Este important de notat că hipostenuria poate apare nu numai în afecțiunile renale ci și în cele hepatice (Nonnenbruch). Se vorbește în acest caz de un sindrom hepato-renal (Nonnenbruch).

2. Retenția de substanțe urinare.

In stadiul incipient al insuficienței renale cantitatea de substanțe urinare (uropoetice) din sânge și din țesuturi poate fi încă normală. In acest stadiu retenția acestor substanțe în sânge are loc numai în cazul când organismul este supraîncărcat cu substanțe de origină endogenă sau exogenă. *Mai târziu, prin progresarea insuficienței, rinichiul nu mai poate elimina metaboliții nici chiar atunci când aportul este normal și se ajunge astfel la o creștere a acestora în sânge și în țesuturi. Creșterea diferitelor substanțe urinare în sânge nu este la fel de mare pentru fiecare din ele.* Acidul uric este reținut primul, urmează ureea și apoi, odată cu progresarea insuficienței renale, cresc în sânge și creatinina și produșii de putrefacție intestinală.

Este caracteristic faptul că în cursul insuficienței renale nu se produce o creștere a calciului și a clorurului de sodiu în sânge. Din contră, deobicei se observă chiar o scădere a acestora față de valorile normale. Celelalte substanțe anorganice: potasiul, magneziul, acidul sulfuric cresc în cursul insuficienților renale mai grave.

a) Retenția extrarenală.

Există o retenție de apă de origină renală, care are drept urmare o diluare a sângelui, o „hidremie". De cele mai multe ori însă, retențiilor de apă, ca și cele de clorur de sodiu care apar în cursul afecțiunilor renale, sunt de origină extrarenală (Volhard). Prin retenția extra-

renală se înţelege o fixare a substanţelor în ţesuturi, consecutivă unor turburări la nivelul acestora şi la nivelul locurilor unde se fac schimburile dintre sânge şi ţesuturi, adică la nivelul capilarelor. Astfel, edemul din cursul afecţiunilor renale nu se produce printr'o reţenţie renală a apei, ci prin turburări în schimburile de apă dintre sânge şi ţesuturi şi fixarea apei la nivelul ţesuturilor.

Acelaş lucru se poate spune şi despre clorurul de sodiu, care este reţinut în cea mai mare parte de către ţesuturi. *Celealte substanţe urinare: ureea, acidul uric, creatinina şi produşi de putrefacţie intestinală nu sunt influenţate decât foarte puţin sau deloc de către factorii extrarenali.*

Probele de diluţie şi de concentraţie ale lui Volhard pot fi influenţate (modificate) de factorii extrarenali. Astfel, când există un edem sau o predispoziţie la edem, apa ingerată este eliminată în mod defectuos, chiar dacă funcţia renală nu este alterată. Însă, la proba de diluţie se constată că — cu toată diminuarea cantităţii totale de lichid eliminat — se produce totuşi o scădere accentuată a greutăţii specifice şi o diferenţă cantitativă între porţiunile hemi-orare de urină, fapte care ne demonstrează integritatea capacităţii funcţionale a rinichiului.

b) Reţenţia renală în sânge şi ţesuturi.

Trebue stabilit în primul rând în ce măsură substanţele sunt reţinute în sânge şi în ce măsură în ţesuturi. S'ar putea presupune că substanţele care nu sunt eliminate de rinichi sunt depuse mai întâi în ţesuturi, astfel încât compoziţia chimică a sângelui să nu sufere modificări. Până acum nu avem însă nici un punct de sprijin pentru a admite existenţa unei astfel de reţenţii tisulare izolate. *Majoritatea cercetătorilor au ajuns la concluzia că în insuficienţa renală ureea prezintă cam aceiaşi creştere procentuală faţă de normal, atât în sânge cât şi în ţesuturi.* Aceasta se datoreşte faptului că ureea difuzează rapid prin membranele celulare, distribuindu-se în mod egal în toate ţesuturile Numai în grăsime şi în oase procentul de uree este ceva mai scăzut, din cauză că ea se solvă aici în cantităţi mai reduse. Ştim deasemenea că şi alţi produşi ai metabolismului intermediar al proteinelor, cum ar fi creatinina şi acidul uric, cresc tot atât în sânge cât şi în ţesuturi. Deasemenea pătrund în ţesuturi şi produsele de putrefacţie intestinală reţinute în cursul insuficienţei renalle. In acest caz ele sunt însă mult crescute şi în sânge.

Toxinele intestinale sunt: aminele aromatice acizii aromatici, fenolul, crezolul, indolul, scatolul, hidrogenul sulfurat, methyl-mercaptanul şi amoniacul intestinal. Din hidrocarbonate pot lua naştere (prin procesele de fermentaţie intestinală) acizi graşi, acid lactic, acid carbonic, alcool şi metham. Coproporfirina intestinală poate avea şi ea o acţiune toxică. Chiar din grăsimi pot lua naştere toxine în intestin. Tot în grupul toxinelor intestinale intră şi produşii de descompunere proteică mai complecşi, care pot acţiona ca allergene).

Substanţele reţinute în lichidul cefalo-rachidian şi chiar în sistemul nervos central în cursul insuficienţei renale prezintă o comportare specială. Produşii intermediari ai catabolismului substanţelor proteice, odată reţinuţi în sânge, trec şi în lichidul cefalo-rachidian. Spre deosebire de aceştia, *produsele de putrefacţie intestinală reţinute în sânge nu trec decât după mult timp în lichidul cefalo-rachidian şi nu apar în lichid decât abia în stadiul de insuficienţă renală gravă cu uremie veritabilă.* Dacă admitem părerea susţinută în ultimul timp, după care hrănirea sistemului nervos central nu se face direct prin sânge, ci pe calea lichidului cefalo-rachidian — atunci tre-

bue să recunoaștem că reținerea produselor extrem de toxice ale putrefacțiilor intestinale la nivelul regiunilor de secreție a lichidului cefalo-rachidian reprezintă un dispozitiv foarte util, deoarece împiedică pătrunderea lor în sistemul nervos central.

In insuficiența renală se acordă o importanță specială azotului neproteic sangvin. *Înțelegem prin azot neproteic, azotul care rămâne în filtratul de sânge după precipitarea proteinelor.*

In mod normal, azotul neproteic din sânge, a cărui cantitate este de 20—45 mgr.% (în medie 30 mgr.%), are următoarea compoziție:

N neproteic	cam 30 mgr. %
N ureic	cam 15 mgr. %
N aminoacizilor liberi	7 mgr. %
N aminoacizilor legați	3 mgr. %
N creatinic	1.5 mgr. %
N creatininic	0,5 mgr. %
N acidului uric	1 mgr. %
	28 mgr. %

Azotul ureic reprezintă deci, în mod normal, cam jumătate din azotul neproteic. Valoarea ureii merge oarecum paralel cu aceea a azotului neproteic. Nu toate componentele azotului neproteic sunt substanțe de excreție. Acizii aminați liberi și legați și creatina nu se elimină în mod normal prin urină decât în cantitate foarte mică sau deloc. Deaceea acești corpi nu cresc în sânge în insuficiența renală. Numai în stadiile grave, pre-letale, se produce și o creștere a acizilor aminați și a creatinei, aceasta fiind expresia unei dezintegrări mărite și anormale a proteinelor. *Se știe că insuficiența renală gravă, în stadiile avansate, poate duce la o dezasimilare exagerată de proteine.* Compoziția azotului neproteic din sânge este în esență cea arătată în tabela de mai sus. In afara subsanțelor notate, se mai găsește o foarte mică cantitate de substanțe necunoscute. Astăzi se cunoaște și compoziția azotului neproteic din țesuturi (Becher). Acesta prezintă în mod normal valori mai mari decât în sânge, deoarece partea azotului neureic din azotul neproteic („azotul rezidual") este mai mare în țesuturi (ficatul etc.). Cantitatea de uree este aceeași în sânge și în țesuturi.

Atunci când se instalează insuficiența renală, retenția sangvină nu este la fel de mare pentru fiecare componentă a azotului neproteic. *Creșterea valorii azotului neproteic din sânge într'o insuficiență renală incipientă se datorește mai ales creșterii ureei.* Astfel, în insuficiența renală obișnuită azotul ureic reprezintă mai mult de 50% din azotul neproteic ; el poate ajunge până la 70—90%. In insuficiența renală gravă procentul azotului ureic scade într'o oarecare măsură, din cauza creșterii azotului aminoacidic, în urma desintegrării exagerate de proteine. Nonnenbruch a atras de curând atenția asupra raporturilor dintre fracțiunea neureică a azotului neproteic și fracțiunea ureică. Partea neureică a azotului neproteic a fost denumită „azot rezidual". Nonnenbruch și Weiser au arătat că la o scădere a azotului ureic corespunde o creștere a azotului rezidual, care e reprezentat în cea mai mare parte prin azotul amino-acizilor. S'a văzut deasemenea că în sindromele hepatonefrale, în urma agravării insuficienței renale, are loc o creștere — de origină renală — a azotului ureic și o scădere concomitentă a azotului rezidual, care anterior era crescut. In general, atunci când insuficiența renală ajunge să dea modificări ale compoziției chimice a sângelui, *prima componentă care apare crescută este acidul uric;* creșterea sa precede chiar pe cea a ureii. *In nefritele acute găsim adesea numai o*

creştere a acidului uric şi a ureei; creatinina şi în special produsele de putrefacţie intestinală (fenol, cresol) cresc mult mai târziu şi în mai mică măsură, uneori chiar deloc.

Gremels crede că o creştere importantă a ureii în sânge favorizează retenţia corpilor fenolici. După el, în urma creşterii concentraţiei sangvine a ureii s'ar produce la nivelul tubilor o puternică redifuzare în sânge a corpilor fenolici şi a celorlalte substanţe urinare. Ureea ar suprima în acest caz impermeabilitatea membranei interne a tubilor. Impotriva acestei concepţii pledează însă faptul sigur că valoarea concentraţiei sangvine a fenolului şi a creatininei nu merge paralel cu valoarea retenţiei de uree. In glomerulonefrita difuză acută se observă deobicei creşteri considerabile ale ureei sangvine fără să se înregistreze totuşi o creştere cât de mică a fenolului.

In sclerozele renale, spre deosebire de nefritele acute, se constată adesea o creştere relativ precoce a produşilor de putrefacţie intestinală şi a creatininei, creştere care poate atinge valori foarte mari.

In insuficienţa renală gravă din scleroza renală concentraţia sangvină a substanţelor aromatice provenite din putrefacţia intestinală poate ajunge în cele din urmă egală cu concentraţia lor în urină — pe câtă vreme ureea apare încă şi atunci ceva mai concentrată în urină. In insuficienţa renală a nefritei acute, spre deosebire de cea a sclerozei renale, se produce o retenţie mai tardivă şi mai redusă de corpi aromatici de putrefacţie intestinală. Aceasta se datoreşte în primul rând faptului că în glomerulonefrita acută rinichiul îşi păstrează încă o bună parte din puterea sa de concentraţie, pe când rinichiul scleros a pierdut-o complect. In nefrita acută, substanţele aromatice sunt eliminate într'o concentraţie mai crescută decât a ureei. *Insuficienţa renală a sclerozei renale se mai deosebeşte de cea a nefritei acute şi prin faptul că în scleroza renală urina are o culoare foarte deschisă şi nu mai conţine urobilină şi urobilinogen, pe câtă vreme în nefrita acută urina îşi păstrează culoarea şi conţinutul în urobilină.*

Aceste deosebiri între nefrita acută şi scleroza renală se explică prin aceea că în primul caz insuficienţa este datorită în special irigaţiei renale deficiente, iar funcţiunea tubilor este în oarecare măsură păstrată. Retenţia de uree s'ar datora exclusiv proastei irigaţii renale. In scleroză renală dimpotrivă, e vorba de o alterare gravă a funcţiunii tubilor. O dovadă că în nefrita acută funcţiunea tubilor nu este grav compromisă, este faptul că în acest caz vindecarea şi dispariţia insuficienţei renale se poate produce uneori foarte repede, lucru care nu se poate explica decât printr'o ameliorare a circulaţiei renale. Când în cursul unei nefrite acute se ajunge la o oligurie, marcată şi chiar anurie, sunt reţinute în sânge, bineînţeles într'o măsură egală, toate substanţele urinare şi nu se observă creşterea tardivă şi mai redusă a corpilor aromatici de putrefacţie intestinală

Ambard şi alţi cercetători au stabilit anumite relaţii matematice între valoarea procentuală a ureii sangvine şi valoarea procentuală şi cea absolută a ureii din urină eliminată într'un anumit interval de timp.

Aceste relaţii se traduc la individul sănătos printr'o constantă. In insuficienţa renală valoarea constantei apare modificată. Astfel de relaţiuni şi constante între valorile din sânge şi urină au fost găsite şi pentru alte substanţe urinare. Prin determinarea modificărilor acestor constante se poate recunoaşte din timp apariţia unei insuficienţe renale.

3. Acidoza.

In insuficiența renală apar încă o serie de alte modificări. *Se produce în primul rând o acidoză. Acizii care nu sunt volatili la temperatura obișnuită a corpului, se acumulează în sânge și în țesuturi.* Grație puterii-tampon a sângelui, reacția actuală a acestuia rămâne mult timp constantă. *Bioxidul de carbon din sânge este deplasat de către acești acizi și rezerva alcalină scade. Acidoza poate merge atât de departe încât poate apare o dispnee hematogenă,* adică o respirație profundă, așa cum întâlnim în coma diabetică. Această formă de dispnee este datorită excitării centrului respirator prin acidifierea mediului sangvin. *Se știe astăzi că acești acizi sunt acizi organici (Becher, Enger, Hermann); acizii anorganici nu joacă mare rol în acidoza insuficienței renale.* Sunt reținuți acizii organici alifatici și aromatici, produși în cea mai mare parte în țesuturi, în parte și în intestin. E vorba probabil, și de o supra-producție de acizi, proveniți din procesele de metabolism intermediar.

Mai există încă un alt factor care mărește acidoza din insuficiența renală. *Deoarece, în cele din urmă rinichiul insuficient nu mai poate produce amoniac, organismul pierde o mare parte din alcalii fixi. Neutralizarea acizilor prin amoniac se face cu totul insuficient, sau nu se mai face deloc. Organismul pierde din alcalii fixi, deoarece acizii — eliminați în mod normal sub formă de săruri amoniacale — sunt eliminați acum în special sub formă de săruri de sodiu; se produce astfel și pe această cale o acidoză sangvină și tisulară.* Părerea că acidoza insuficienței renale ar lua naștere exclusiv prin pierderea de alcali, în urma turburării funcțiunii de amoniogeneză a rinichiului, este inexactă, deoarece *se poate dovedi în mod sigur că are loc și o acumulare de acizi organici în sânge și în țesuturi.* Așa dar, la producerea acidozei din insuficiența renală participă două componente: un minus de alcali și un surplus de acizi. *Acidoza din insuficiența renală este provocată nu numai prin pierderea de alcali fixi, ci și prin retenția și neoformarea de acizi în organism.*

4. Calciul și clorurul de sodiu în serul sangvin. Hipocloremia.

In insuficiența renală se observă o scădere a calciului și — uneori — și a clorurului de sodiu din sânge. In ceeace privește scăderea calciului, trebue să ținem seama în primul rând de faptul că în mod normal acesta se elimină pe cale intestinală și în special prin intestinul gros. Se poate presupune că în insuficiența renală eliminarea calciului prin intestin este suficientă sau chiar mai mare decât în mod normal. Probabil că intervine însă un alt factor: *scăderea calciului este poate în legătură cu retenția de acid oxalic și de alți acizi, care precipită calciul (Becher).* La animale, s'a putut produce în mod experimental o scădere a calcemiei prin administrare de oxalat de sodiu. Oxalatul de calciu precipită și este fixat în organele interne. O combinație asemănătoare se poate produce și cu acidul fosforic și acidul sulfuric, care cresc în sânge în cursul insuficienței renale. Deasemenea există și o creștere a potasemiei.

In insuficiența renală nu există aproape niciodată o creștere a clorurului de sodiu din sânge. Explicația acestui fapt este ușor de întrevăzut. Dintre toate componentele urinei, clorurul de sodiu se găsește în serul sangvin în cantitatea cea mai mare. *Chiar dacă eliminarea sa s'ar pro-*

duce numai pe baza unei simple filtrări, fără nici un travaliu de concentrare renală, totuşi valoarea procentuală a clorurului de sodiu sangvin ar fi suficientă pentru eliminarea unei cantităţi relativ mari de clorur de sodiu. Deoarece rinichiul insuficient elimină încă o mare cantitate de urină („poliuria de necesitate"), se înţelege că nu poate avea loc o retenţie de clorur de sodiu, chiar dacă rinichiul nu mai efectuează nici un travaliu osmotic. Dacă se admite că în urina rinichiului insuficient, care nu mai execută nici un travaliu de concentrare, se găseşte aceiaşi concentraţie de clorur de sodiu ca în ser (0,6 gr. %), înseamnă că la o cantitate de urină de 1.500 cc. pe zi se elimină 9 gr. de clorur de sodiu, iar la o cantitate de 2.000 cc. de urină se elimină 12 gr. de clorur de sodiu pe zi. Concentraţia clorurului de sodiu din urină nu este însă întotdeauna egală cu cea din ser ; ea este adesea mai mică. In insuficienţa renală gravă poate exista şi o turburare a eliminării renale a clorurului de sodiu. *Cel mai adesea însă retenţia de clorur de sodiu este de origină extrarenală (Volhard).*

Putem întâlni uneori în insuficienţa renală, scăderi importante ale clorurului de sodiu din ser (Veil); de exemplu, în intoxicaţia cu sublimat. *Această cloropenie este însă inconstantă.* Alteori se pot observa chiar creşteri ale clorurului de sodiu din ser, de exemplu în insuficienţa renală produsă printr'o obstruare a căilor urinare. Hipocloremiile din cursul insuficienţei renale nu sunt deobicei prea pronunţate. Numai în nefrozele necrotice (de ex. în intoxicaţia cu sublimat) se ajunge la o hipocloremie mai accentuată. *In acest din urmă caz hipocloremia se datoreşte unei alterări generale a celulelor corpului, în urma căreia se produce o migrare a clorului în ţesuturi.* Acelaş fenomen se întâmplă şi în alterările organice produse de toxine bacteriene, în special în pneumonie. *Un alt factor care mai contribue uneori la producerea hipocloremiei din insuficienţa renală sunt vărsăturile repetate, care se observă adesea în acest stadiu. Organismul pierde mult clor prin aceste vărsături.* Acest lucru se observă şi în alte stări patologice cu vărsături repetate. Este demn de remarcat că bolnavii cu insuficienţă renală cari au vărsături de mai mult timp şi care elimină astfel cantităţi importante de acid clorhidric, prezintă un grad mai redus de acidoză decât cei care nu varsă. La aceştia din urmă se observă o acidoză mai pronunţată, cu o scădere importantă a rezervei alcaline şi cu apariţia precoce a respiraţiei profunde. *Deci, prin pierderea acidului clorhidric se combate acidoza.*

Adesea, orice stare de hipocloremie este socotită drept insuficienţă renală şi simptomatologia ei clinică este confundată cu uremia adevărată. Este o greşeală. *Hipocloremia se produce atunci când organismul pierde mult clor. Ea se mai poate produce deasemenea prin migrarea clorului din serul sangvin în ţesuturi; în acest caz clorul nu părăseşte organismul. Acest lucru se observă în maladiile infecţioase şi în intoxicaţiuni.* Hipocloremia prin deperditie mare de clor se poate produce în urma unor diureze abundente, atunci când regimul alimentar este sărac în sare. In acest caz hipocloremia traduce o „sărăcire" a organismului în clorur de sodiu şi *nu se însoţeşte de alcaloză. Aceasta apare numai în hipocloremia prin pierdere de acid clorhidric şi nu de clorur de sodiu, aşa cum se întâmplă în urma vărsăturilor abundente şi prelungite din stenoza pilorică sau duodenală.* Hipocloremia mai poate apare după evacuarea unei ascite mari, dacă lichidul de ascită se reface rapid, — aşa cum se întâmplă în special în cirozele hepatice. In fine se mai observă hipocloremii în ileusul paralitic şi în diabet. *Parallel cu scăderea clorurului de sodiu în ser are loc o creştere a azotului neproteic şi în special a azotului ureic.* Nu avem încă o explicaţie suficientă a

acestui fapt. In unele cazuri, de exemplu în afecțiunile febrile, cauza ar fi distrugerea exagerată de proteine. In stenozele pilorice este vorba de o retenție de substanțe urinare și deci și de azot neproteic din cauza oliguriei pronunțate. Trebue accentuat mai ales faptul că starea de *hipocloremie* nu înseamnă întotdeauna *și o lezare a rinichiului. Se pare însă că pentru un travaliu renal normal este necesară o concentrație normală de clorun de sodiu în serul sangvin. Atunci când valloarea clorului sangvin scade, se poate produce o retenție de azot neproteic, fără ca rinichiul să fie bolnav, fără ca să existe o insuficiență în sensul unei insuficiențe renale.* In ultimul timp se admite că o *hipocloremie foarte pronunțată poate provoca o nefroză necrotică.* Aceasta ar putea duce bineînțeles la o creștere a azotului neproteic.

In stările de hipocloremie — spre deosebire de insuficiența renală adevărată — găsim adesea o alcaloză și nu o acidoză, iar corpii aromatici (indicanul, fenolul) nu sunt deloc reținuți în sânge sau numai foarte puțin. Deasemenea și tabloul clinic al stărilor de hipocloremie diferă de cel al uremiei veritabile. Hipocloremia duce mai des și mai precoce la coma profundă, lucru mai rar întâlnit în intoxicația uremică veritabilă. „Coma uremică" pe care o întâlnim în afecțiunile renale și despre care se vorbește atât, este deobicei o comă prin pseudouremie acută. *Totuși la unii dintre bolnavii cu insuficiență renală poate juca un anumit rol și hipocloremia; importanța sa nu este însă prea mare, cu excepția hipocloremiilor pronunțate din cursul intoxicației cu sublimat.* Faptul că hipocloremia împiedică într'adevăr eliminarea azotului, este dovedit și de observația că administrarea de clorur de sodiu în aceste cazuri produce o creștere a eliminării de substanțe azotate. Se poate observa uneori în cursul insuficienței renale și fenomenul invers și anume: clorurul de sodiu și ureea se înlătură reciproc în excreția lor, astfel că administrând clorur de sodiu, eliminarea de substanțe azotate poate chiar să scadă *(Volhard).* Acest lucru nu se observă însă în stările de hipocloremie.

5. Turburări vasculare și tubulare.

S'a încercat să se facă o separare între turburările funcționale ale diferitelor părți ale rinichiului, în cursul insuficienței renale. Schlayer, făcând studii experimentale pe animale, a căutat să stabilească elementele unui diagnostic *topografic* și să poată face astfel o separare între insuficiențele vasculare și cele tubulare. După el, o turburare în eliminarea lactozei ar pleda pentru o leziune a aparatului vascular al rinichiului, iar o eliminare întârziată a iodului — pentru o alterare a tubilor. Noi suntem de părere că un astfel de diagnostic topografic nu este posibil la rinichiu, sau numai într'o măsură foarte redusă.

Rinichiul insuficient prezintă modificări morfologice ale epiteliilor tubulare. Acestea se turtesc din ce în ce mai mult, lumenul tubilor se mărește și putem presupune că epitelul tubular turtit va funcționa acum la fel ca epitelul plat al capsulei lui Bowman. In stadiul de insuficiență renală funcțiunea tubilor se apropie de aceia a glomerulilor (Volhard).

6. Turburări ale funcțiunilor renale intermediare.

Am vorbit până acum despre turburările care survin în cursul insuficienții renale în funcțiunea excretorie a rinichiului. In afară de acestea mai există însă și turburări în funcțiunile intermediare ale acestui organ. Funcțiunea ne-excretorie cea mai importantă este producerea de amoniac (Nash și Benedict). Rinichiul fabrică amoniacul din amino-acizi *) și nu din uree. Rostul formării de amoniac în rinichi este de a cruța substanțele alcaline fixe din țesuturi, legând de amoniac o parte din acizii care trebuesc eliminați. Acizii din urină sunt în cea mai mare parte neutralizați, căci organismul are tendința să împiedice trecerea unei urini prea acide prin tubii uriniferi. In cursul insuficienței renale se constată că acizii reținuți în sânge și acizii neoformați nu sunt legați de amoniac, ci circulă în sânge în special sub formă de săruri de sodiu. Conținutul în amoniac al sângelui (amoniemia), care e foarte redus chiar în mod normal, nu e decât foarte puțin crescut în insuficiența renală. Atâta timp cât rinichiul mai poate produce amoniac, acesta neutralizează o parte din acizi în rinichi, cruțând prin aceasta alcalii ficși atât de prețioși organismului. *Odată cu progresarea insuficienței renale este turburată și formarea de amoniac, astfel că în insuficiența renală gravă, amoniogeneza este atât de redusă încât acizii sunt eliminați combinați cu alcalii ficși.* Prin aceasta se pierde o parte din substanțele alcaline fixe ale organismului. In mod normal ele sunt reținute în sânge, fiind înlocuite de amoniac la nivelul rinichiului.

O altă funcțiune intermediară a rinichiului este formarea de acid hipuric din acid benzoic și glicocol. Cercetările au arătat că rinichiul insuficient poate îndeplini încă în mod satisfăcător această sinteză *Așa dar, la rinichi, ca și la ficat, turburările funcțiunilor parțiale nu merg neapărat paralel.* In insuficiența renală formarea acidului hipuric este deci normală, eliminarea sa este însă turburată.

Se admite că la nivelul rinichiului are loc deasemenea o transformare oxidativă a urocromogenului în substanța colorată a urinei, urocromul (Becher) Această funcțiune este turburată în insuficiența renală. In fine rinichiul mai poate desintegra corpii cetonici, poate transforma fenolii în corpi netoxici și poate desface acidul fosforic din esterii săi. Nu se știe în ce măsură sunt turburate aceste funcțiuni în insuficiența renală ; în orice caz, ele sunt interesate.

7. Culoarea urinii și culoarea pielii.

In insuficiența prin scleroză renală, urina ia o culoare deschisă caracteristică, și în cele din urmă poate apare complet decolorată (Stepp, Enger). Această pierdere a culorii urinei a putut fi explicată în urma cercetărilor lui Becher. In mod normal substanțele colorate urinare sunt aduse de sânge la rinichi sub formă de substanțe incolore, de cromogeni. Ele sunt transformate în rinichiu, prin oxidare, în substanțe colorate. Rinichiul bolnav pierde capacitatea de a face această transformare oxidativă. *Oxidarea cromogenilor, care poate fi socotită ca o „oxidare de lux" (Becher), este suspendată, deoarece rinichiul insuficient*

*) In orice caz, amoniacul urinar ia naștere din grupele amino — și nu din grupele amido. — Prin desaminarea amino-acizilor nu se produce o creștere a aciditățîi în rinichi, căci acizii desaminați sunt imediat descompuși mai departe și își pierd astfel aciditatea.

are nevoie de întreaga sa cantitate de oxigen pentru îndeplinirea funcțiunilor sale vitale. Urina deschisă la culoare din scleroza renală conține așa dar numai cromogeni, care pot fi transformați prin reacțiuni de oxidare în substanțele colorate propriu zise. Simpla expunere la lumină face ca urina aceasta să capete cu timpul o colorație gălbue normală. O parte din urocromogeni sunt reținuți în sânge; ei pot fi puși în evidență și în piele.

In insuficiența prin scleroză renală se observă adesea o colorație cenușie — gălbue caracteristică a pielii, mai ales la față și la mâini. Această colorație este dată de pigmenții urinari din piele (Becher). Urocromogenii reținuți în sânge se depun în țesuturi și în piele, unde sunt transformați treptat — sub influența luminii (deci mai ales la față și la nivelul mâinilor) — în substanțele colorate respective (Becher).

8. Secreția vicariantă.

In insuficiența renală, organismul caută să elimine prin alte organe metaboliții reținuți. Substanțele reținute sunt eliminate prin sudoare, salivă, prin sucurile gastro-intestinale și prin bilă *(Becher, Hessel* și alții).

In realitate nu este vorba de o secreție sau o excreție veritabilă, deoarece nu se produce o concentrare față de valorile din ser, sau are loc cel mult o concentrare foarte redusă (Becher). *Intreaga secreție vicariantă nu reprezintă practic mare lucru,* așa cum reese dealtfel și din faptul că retenția de substanțe reziduale în sânge și țesuturi persistă, cu toată secreția vicariantă. Prin drenarea sucurilor digestive, cu ajutorul unei sonde duodenale de exemplu, — se pot evacua cantități destul de mari de substanțe reziduale din organism; totuși — chiar în condițiile cele mai favorabile, — secreția vicariantă nu reprezintă decât foarte puțin față de activitatea renală normală (Hessel). Secreția vicariantă prin sudoare poate fi folosită în scop terapeutic, cu rezultat ceva mai bun cu condiția de a da bolnavului să bea lichide multe, pentru a înlocui mereu apa pierdută prin transpirație. Totuși, nici acest tratament nu are prea mare valoare.

9. Turburări ale funcțiunii antitoxice în insuficiența renală.

Un fapt important este că *în insuficiența renală gravă o parte din produșii de putrefacție intestinală reținuți nu mai sunt detoxicați prin conjugarea cu acizii sulfuric și glicuronic, ci se găsesc în stare liberă în sânge și în țesuturi.* Neutralizarea toxinelor are loc în mai multe organe, în special în peretele intestinal (Becher), în ficat și în plămâni. Când produsul care trebue conjugat se acumulează în cantități prea mari în sânge, așa cum se întâmplă în insuficiența renală, aceste zone de neutralizare devin în cele din urmă insuficiente. Deasemenea e foarte posibil că în insuficiența renală se reține în sânge amine și în special diamine, care jenează conjugarea fenolilor (Becher).

Trebue să ținem seama de faptul că *toxinele intestinale pot ajunge în sângele venos fără a mai trece prin ficat, grație anastomozelor dintre circulația portală și vena cavă inferioară.* Există mai multe asemenea anastomoze, care se dilată, după cum se știe în cursul cirozei hepatice. In fine trebue să se mai țină seama de existența unor legături directe porto-cave prin colaterale. Acesta este încă un factor care contribue la acumularea de produse de putrefacție, care iau calea acestor anastomoze și scapă procesului de conjugare hepatic. Acelea dintre ele care sunt volatile, pot fi eliminate prin plămâni. Dealtfel, după cum se știe, aceste substanțe pot fi neutralizate chiar de pulmon. In insuficiența renală gravă însă acest complicat mecanism de

detoxicare devine în cele din urmă insuficient şi sângele, chiar după ce a străbătut pulmonul, încă mai conţine produşi de putrefacţie intestinală neconjugaţi.

C. EDEMUL RENAL [1]).

1. Rolul inimii.

Edemul din cursul afecţiunilor renale este de cele mai multe ori un edem mixt, cardiac şi renal. Edemul renal, în forma sa cea mai pură, îl întâlnim în nefroză. In această afecţiune factorul cardiac nu intervine în nici un fel, absenţa oricărei creşteri a tensiunii fiind una dintre caracteristicile bolii. Hidropizia din cursul nefritelor cronice şi a nefrosclerozelor se situează, *din punct de vedere patogenic*, în aceeaşi categorie cu edemul nefrotic. Aici însă, poate interveni într'o mare măsură şi o stare de insuficienţă cardiacă, în special în scleroza renală, în care edemul este considerat deobiceiu ca fiind de origină cardiacă. Hidropizia din cursul glomerulo-nefritei acute ocupă prin patogenia sa o poziţie specială în cadrul edemelor renale. Caracteristica sa cea mai importantă este marele conţinut în albumină al lichidului de edem, fapt care o apropie de edemul inflamator şi o deosebeşte în mod fundamental de edemul din nefroză şi edemul din nefrita cronică, pe care eu — din cauza patogeniei lor identice — le voiu desemna la un loc sub numele de edem nefrotic. In producerea edemului din nefrita acută, intervin de regulă şi factori cardiaci. Dovadă sunt: dilataţia inimii, creşterea presiunii venoase şi mărirea ficatului pe care le întâlnim aproape întotdeauna.

Nefroza, caracterizată prin degenerescenţa *primitivă* a epiteliului canalicular, cu păstrarea intactă a glomerulilor, este o afecţiune foarte rară. Cazurile cu tablou clinic de nefroză (albuminurie masivă, tendinţa accentuată la oedem, capacitate de concentraţie bună, absenţa hipertensiunii), pe care am avut ocazia să le văd, erau aproape fără excepţie nefrite cronice, în care predominau manifestaţiunile de degenerescenţă a epiteliului tubular. Intr'adevăr, este sigur că tendinţa la hidropizie merge aproape paralel cu gravitatea leziunilor degenerative ale epiteliului renal. In nefrite, cu cât leziunile tubulare sunt mai pronunţate, cu atât tendinţa de a reţine apa şi tendinţa la edem sunt mai manifeste, în timp ce, deobiceiu, manifestările circulatorii (hipertensiune, hipertrofia inimii) retrocedează în aceeaşi măsură.

2. Localizare.

Edemul nefrotic prezintă o localizare caracteristică: el apare de preferinţă la faţă şi la extremităţile superioare, interesând în special ţesutul conjuctiv lax al pleoapelor. Presiunea hidrostatică intervine numai atunci când intră în joc şi factori cardiaci (nefrita cronică, nefro-scleroză).

3. Conţinutul corpului în sare şi apă.

Organismul sănătos are tendinţa să-şi păstreze cât mai neschimbat conţinutul său de apă. Acesta depinde în cea mai mare măsură de concentraţia salină a humorilor. Intre cantitatea de sare şi cantitatea de

[1]) De W. Hülse.

apă din organism există un raport constant, astfel că presiunea osmotică a humorilor rămâne întotdeauna aceeași. Prin mărirea sau reducerea aportului de sare, se poate obține la individul normal o variație a cantității de apă cu 2—3 kgr. în plus sau în minus. O astfel de sporire a conținutului de apă nu poate fi însă obținută niciodată numai prin mărirea aportului de apă, oricât de importantă ar fi cantitatea ingerată. Ea este eliminată imediat, până la restabilirea valorii normale a presiunii osmotice. Deoarece clorura de sodiu constitue partea cea mai importantă din sărurile organismului, putem afirma că la individul sănătos clorura de sodiu reprezintă regulatorul cantității de apă. *In această acțiune rolul principal revine ionului Na.* Dacă se administrează ionul Cl, de ex. sub formă de HCl, nu se observă nici o modificare în bilanțul apei. Deoarece însă, dintre toate sărurile de sodiu, clorurul de sodiu este cea mare provoacă cea mai puternică retenție de apă, se poate presupune că ionul clor nu este totuși lipsit de importanță.

Nu toate sărurile lucrează în același sens în ceeace privește fixarea apei în organism. Astfel ,în timp ce sărurile de sodiu au un efect pozitiv asupra bilanțului apei, sărurile de potasiu și în special cele de calciu — mai ales clorura de calciu — exercită o acțiune negativă, ceeace se explică prin acțiunea lor diferită asupra coloizilor corpului.

4. Hidropizia și insuficiența renală.

La început s'a presupus că retenția de apă (hidropizia) din afecțiunile renale ar fi datorită incapacității rinichiului de a elimina apa. Mai târziu, odată cu cunoașterea raportului de dependență dintre economia apei și metabolismul ClNa, s'a emis ipoteza unei retenții primitive de ClNa din cauza insuficienței renale. Senzația de sete provocată de această retenție ar fi atât de intensă încât cantitatea de apă ingerată ar depăși capacitatea de eliminare a rinichiului. Ambele teorii presupun așa dar o insuficiență renală absolută sau relativă față de apă.

In realitate însă, lucrurile nu sunt așa de simple. Eliminarea apei nu se realizează numai prin rinichiu, ci și prin pulmoni, piele (perspiratio insensibilis) etc. In insuficiența renală pentru apă, cercetările au arătat că așa numita perspiratio insensibilis intervine în mod compensator, astfel că chiar și în acest caz, eliminarea apei poate face față unui aport crescut. Bilanțul apei este perturbat numai atunci când odată cu apa se introduce și sare. Așa dar, chiar și în condiții patologice găsim același strâns raport între metabolismul ClNa și economia apei. Rolul important pe care îl joacă eliminarea extrarenală de apă se vede uneori în modul se face resorbția edemelor din nefrită; astfel,, edeme foarte întinse pot dispare în câteva zile, cu pierderi în greutate care ating 20 kgr. sau chiar mai mult, în timp ce cantitatea de urină nu depășește 5—6 litri. După cercetările clasice ale lui *Cohnheim* și *Lichtheim*, chiar hidremiile masive, provocate prin perfuzia unor cantități considerabile de ser fisiologic, nu duc niciodată la hidropizie.

Prin urmare, condițiile care determină edemele de origină renală nu vor trebui căutate niciodată într'o turburare a eliminării de apă.

5. Turburări periferice ale metabolismului apei ca origină a retenţiei de apă.

In stadiul de constituire a hidropiziei bolnavii se plâng în general de o sete permanentă. Cu toată abundenţa lichidelor ingerate, totuşi cantitatea de urină este mică. Eliminarea extrarenală de apă se reduce şi ea. Terapeutica sudatîvă se arată fără efect; ea nu face decât să accentueze setea chinuitoare. Atâta timp cât bolnavul nu păstrează un regim strict, hidropizia continuă să crească. *Apa este reţinută în mod forţat în organism, ne mai fiind oferită spre eliminare emonctoriilor renale şi extrarenale.* In edemul nefrotic raporturile dintre eliminare apei şi retenţie sunt inversate: hidropizia ia naştere nu din cauză că secreţia de urină scade ci din contră, cantitatea de urină scade în urma instalării edemelor.

Importanţa primordială a periferiei în constituirea edemelor renale reese clar din examenul sângelui nefroticilor: în perioada de instalare a edemelor, hemoglobina, numărul eritrocitelor şi rezidiul uscat al sângelui pot creşte în mod considerabil. *Are loc aşă dar o „îngroşare" a sângelui (o creştere a viscozităţii) şi nu o hidremie.* După teoria retenţiei renale a apei, formarea edemelor ar trebui să fie precedată de o hidremie, deoarece într'o insuficienţă de eliminare, ar fi natural ca apa să se acumuleze mai întâiu în sânge; ori lucrurile se petrec dimpotrivă: apa este transportată şi fixată direct în ţesuturi, fără a mai ajunge la rinichi. La aceşti bolnavi, orice nou aport de sare şi apă este îndreptat într'un mod surprinzător de rapid către ţesuturi fără a mai ajunge la rinichi.

Aceste substanţe, odată ajunse în ţesutri nu mai trec din nou în sânge — aşa cum se întâmplă la individul normal — spre a fi apoi eliminate prin rinichi, *ci rămân fixate în ţesuturi.* Resorbţia unei soluţii de clorur de sodiu injectate sub piele se face foarte lent. In edem trebue să existe deci o turburare în funcţiunea sistemului care reglează schimburile de sare şi apă dintre sânge şi ţesuturi şi anume în sensul că aceste substanţe trec în ţesuturi într'o cantitate mai mare şi pentru un timp mai îndelungat.

Care sunt factorii care intervin în această turburare periferică a metabolismului apei?

In procesele de metabolism periferic schimburile de substanţe dintre sânge şi ţesuturi se fac prin pereţii capilarelor .Turburările schimburilor periferice ale apei pot fi datorite — aşa dar — unor modificări a) ale căpilarelor, b) ale sângelui sau c) ale ţesuturilor. In ceeace priveşte capilarele, distingem: 1. modificări în viteza de circulaţie şi 2. modificări ale peretului capilar.

a) Capilarele.

Modificarea curentului sangvin din capilare pare să constitute factorul etiologic esenţial în desvoltarea edemelor din inflamaţiuni şi din glomerulo-nefrita difuză acută, a căror strânsă înrudire este demonstrată mai ales prin conţinutul foarte bogat în proteine al lichidului de edem. Cercetările asupra capilarelor, în speciile cele ale lui Krogh, au arătat că micşorarea vitezei de circulaţie în capilare provoacă o trecere din ce în ce mai mare de lichid din sânge în ţesuturi. Dacă circulaţia capilară este complet întreruptă pentru o perioadă mai îndelungată de timp (aşa numita stază), în vase ajunge să nu se mai găsească decât

elementele figurate, deoarece toată partea lichidă a sângelui a trecut în țesuturi. *Lichidul de edem astfel format este bogat în proteine*, apropiindu-se prin compoziția sa de plasma sangvină. Acest mare conținut în proteine este deci caracteristic tuturor edemelor de origină capilară. *In glomerulo-nefrită este vorba de o leziune vasculară generală*, manifestată mai ales prin modificări tipice ale circulației *capilare*, care prezintă o *stază* întinsă. *Atât edemul nefritic acut cât și turburările renale din glomerulo-nefrita difuză acută, reprezintă manifestări de același ordin ale unei leziuni vasculare generale.* Edemul nefritic acut nu are deci nici o legătură cu funcțiunea renală: apariția sa este datorită unor factori periferici extrarenali .

Modificările pereților capilari, în sensul unei permeabilități crescute, au fost invocate adesea drept cauză a edemelor nefrotice.

Această concepție se bazează pe vechile cercetări ale lui Cohnheim și Lichtheim. Ei au constatat că introducerea de cantități mari de ser fiziologic pe cale intravenoasă poate determina apariția unor leziuni vasculare. Toți factorii care pot produce asemenea leziuni, provoacă însă în același timp și modificări circulatorii și favorizează prin aceasta transvazarea lichidului sangvin. Din aceste cercetări reese deci că atât în aceste cazuri speciale de edem experimental, cât și în problema generală a formării edemelor, nu este vorba numai de o modificare primitivă a permeabilității peretului capilar. Deasemenea leziunile nu interesează numai vasele, ci țesuturile în întregime.

Toate teoriile care se bazează pe existența unor leziuni vasculare, au pornit dela concepția că vasele capilare ar reprezenta niște membrane care separă unul de altul cele două sisteme lichidiene : sângele și lichidul tisular. Ele admit deci — simplu — că peretele capilar este răspunzător de orice transvazare mărită de lichid în țesuturi.

După Hueck și Hülse însă, schimburile de substanță nu se fac între sânge și lichidul tisular, ci între sânge — o soluție coloidală cu o anumită presiune osmotică — și țesutul însuși (țesutul propriu zis). Nu există un sistem lacunar închis, preformat ,prin care lichidul interstițial să vină în contact cu elementele tisulare. „Așa ziselе spații lacunare ale țesutului conjonctiv nu reprezintă de loc formațiuni permanente (definitive), care să poată fi net distinse de restul țesutului celular viu" (Hueck). Endoteliul capilar aparține din punct de vedere morfologic și funcțional țesutului conjonctiv. Aceasta, în contact cu sângele, s'a transformat în celule endoteliale, cari însă, prin caracterul lor net sincițial, continuă să facă parte din sistemul celulelor conjonctive propriu zise. Sistemul periferic care asigură schimburile de substanțe, ar fi constituit deci numai din două elemente: din sânge și din întreaga masă a țesutului, constituită din celule tisulare, respectiv substanța conjunctivă fundamentală și endoteliul capilar. După această concepție, așa zise „permeabilitate" a endoteliului capilar nu pare să fie o funcțiune proprie a endoteliului, ci *o rezultantă a raporturilor reciproce dintre sânge și țesuturi.*

Teoria creșterii permeabilității capilarelor ca origină a edemelor nu poate constitui o explicație suficientă nici din punct de vedere funcțional. In condițiuni normale capilarele prezintă o permeabilitate *ideală:* dacă se injectează intravenos o soluție salină, chiar în cantități considerabile, aceasta părăsește vasele aproape imediat pentru a trece în țesuturi, fără a se constitui edeme *(Cohnseim și Lichtheim).* Țesutul

constitue un depozit, în care, chiar în condiţiuni normale, sunt depozitate în mod provizoriu substanţe reziduale (urinare), până în momentul în care pot fi eliminate de rinichiu. („Prerinichiu" „Vorniere"). Această funcţiune de depozit a ţesuturilor intervine — atunci când este nevoe — imediat, manifestând o capacitate aproape nelimitată şi nu rămâne nici o îndoială asupra faptului că *viteza şi intensitatea cu care se produc aceste transferuri de substanţe, reprezintă o funcţie tisulară şi nu capilară.*

Teoria lezării peretelui capilar întâmpină încă mari dificultăţi şi din cauza compoziţiei lichidului de edem. Dacă privim membrana endotelială a peretului capilar din punct de vedere fizico-chimic, ar trebui ca unei permeabilităţi mărite să-i corespundă o dilataţie a porilor, deci o creştere a permeabilităţii şi faţă de proteine. Ori ,chiar în edemele nefrotice, atât de întinse, lichidul de edem este aproape complet lipsit de proteine (maximum 0,1%) : Concentraţiile clorurului de sodiu din lichidul de edem sunt de obiceiu mai ridicate decât în ser, deasemenea concentraţia acidului uric, precum şi concentraţia moleculară totală. Chiar dacă ţinem seama de aşa numita „componentă nesolvantă („negative Lösungsraum" = „zona rneativă de colvare") a serului bogat în proteine (proteinele nefiind un solvant, trebuesc scăzute cantitativ din mediul solvant al serului), totuşi acest travaliu de concentraţie presupune existenţa unui *proces specific (Tannhauser).* De ex. ureea, cu toată „componenta nesolvantă" a serului, suferă o repartiţie *egală* (între sânge şi lichidul de edem *), ceeace dovedeşte că în edeme există un transport de uree (un curent) dela ţesuturi către sânge („en amont"), fapt care nu ar putea fi explicat niciodată numai printr'o simplă creştere a permeabilităţii. Sau ar trebui să revenim la vechea teorie asupra producerii limfei a lui Heidenhein, după care endoteliul capilar ar poseda proprietăţi secretorii speciale, vitale, inexplicabile din punct de vedere fizico-chimic, prin care aşa zisul proces de transudaţie, — adică de eşire a substanţelor din sânge —, ar fi reglat în mod „autonom". Creşterea permeabilităţii peretelui capilar ar fi deci expresia unei dereglări a acestei funcţii biologice specifice a endoteliului capilar, până în prezent inexplicabilă.

Unei stări de supra-imbibiţie pasivă a ţesuturilor ar trebui să-i corespundă implicit o supra-umplere a căilor limfatice eferente. La nivelul organelor în activitate ia naştere întotdeauna un curent limfatic foarte abundent. Dimpotrivă, în starea de edem vasele limfatice eferente sunt aproape goale (Vollhard, Hülse) şi nu încep să se umple decât odată cu începutul resorbţiei edemelor. Vollhard susţine că în edem se produce o turburare generală a funcţiunii biologice a endoteliului capilar, ceeace ar determina o creştere a permeabilităţii la nivelul capilarului sanguin şi o diminuare a resorbţiei la nivelul capilarului limfatic. Mai verosimilă pare însă ipoteza după care *ţesuturile ar absorbi şi ar reţine apa întocmai ca un burete.*

---

*) N. Trad.: După legile fizico-chimice, concentraţia de uree din sânge ar trebui să fie mai mică decât cea din lichidul de edem.

Chiar limfogeneza fiziologică este — după teoria fizio-celulară a lui Asher, — o *funcție tisulară:* travaliul celular reprezintă forța motrice sub impulsul căreia se formează și se pune în mișcare limfa. Asher a putut demonstra pe glanda salivară că procesul de formare a limfei merge paralel cu activitatea secretorie și nu cu irigația sangvină.

b) Sângele (presiunea coloidosmotică).

Admițând că endoteliul capilar nu posedă o funcțiune selectivă vitală, trecerea apei în țesuturi va fi în esență o funcție a raportului dintre presiunea coloidosmotică a plasmei sangvine și așa zisa „presiune de imbibație a țesuturilor" („Quellungsdruk der Gewebe").

In soluții saline, presiunea osmotică este dată de numărul și masa activă a particulelor disolvate. In soluțiile care, ca și sângele conțin substanțe în stare de sol coloidal, presiunea coloidosmotică existentă depinde în foarte mare măsură de acțiunile cari au loc între particulele coloidale și mediul solvant, cât și de ionii prezenți. Presiunea coloidosmotică este așa dar determinată de coloizi, de electroliți și de concentrația H-ionilor. Ea crește paralel cu concentrația soluției de proteine. Presiunea coloidosmotică a unei soluții 1% de proteine este de aproximativ 61 mm. H_2O. Ea este în funcție nu numai de cantitatea totală de proteine, ci și de proporția diferitelor fracțiuni de proteine. Fibrinogenul pare să nu intervină în presiunea onkotică: între ser și plasmă nu există nicio diferență de presiune coloidosmotică. Albuminele au o presiune coloidosmotică mai ridicată decât globulinele, deoarece molecula de albumină este mai mică decât cea a globulinelor și deoarece punctul isoelectric — adică punctul la care numărul ionilor H și OH disociați de către albumine este minim — este situat pentru albumine la pH. 4,7 și pentru globuline la p. H. 5,4. Deaceea, la reacția sângelui, atât presiunea coloidosmotică cât și ionizarea sunt mai mari pentru albumine decât pentru globuline. Diminuarea proteinelor plasmei (hipo-albuminoză) și devierea raportului proteinelor în favoarea fracțiunei globulină-fibrinogen determină o scădere a presiunei coloidosmotice. Din contră, creșterea cantității totale de proteine și a fracțiunei albumină provoacă o ridicare a presiunii onkotice.

Ionii prezenți în sânge exercită — prin cantitatea și felul lor — o influență mult mai mică asupra presiunii coloidosmotice; variațiunile conținutului în ioni cari pot avea loc înăuntrul limitelor biologice, influențează numai într'o mică măsură această presiune.

Presiunea coloidosmotică a serului sanvgin normal este cam de 30—40 cm. H_2O.

Coloizii hidrofili când vin în contact cu apa o absorb și se umflă. Energia cu care se produce acest fenomen se numește *presiune de imbibiție.* Ea este diferită pentru fiecare coloid și este minimă la punctul isoelectric, unde deasemenea și ionisația este minimă. Imbibiția poate controbalansa presiunea osmotică, sau chiar o poate depăși, mărind concentrația soluțiilor. Prin adăugare de electroliți, absorbția de apă poate fi — în anumite limite — favorizată. Influența cea mai puternică o exercită ionii H și OH. In sărurile neutre sunt activi în special anionii și anume după o ordine stabilită de *Hofmeister* (seria lui *Hofmeister*). Fixarea apei de către țesutul conjonctiv este și ea influențată de acțiunea ionilor H și OH și a sărurilor. Trebue să admitem însă că diverșii coloizi ai organismului se comportă în mod diferit din punct de vedere cantitativ și că deasemenea și fixarea sărurilor variază dela un coloid la altul. Ea poate presupune că favorizarea imbibației prin adaos de electroliți este datorită unei contra-balansări a presiunii osmotice, deoarece în urma absorbției ionilor de către coloid, în acesta se desvoltă o presiune osmotică mai ridicată decât cea din lichidul înconjurător. Influența neelectroliților asupra imbibiției este foarte redusă.

Acestor forțe coloido-chimice nu li s'a acordat o atenție mai deosebită decât în ultimul timp. Ele joacă fără îndoială un rol hotărîtor în fixarea și transportul apei în țesuturi. Imbibiția și desimbibiția țesuturilor depind de aceste procese coloido-chimice.

Presunea coloidosmotică este determinată în mod esențial de cantitatea și compoziția proteinelor sangvine; în ceeace privește presiunea de imbibiție a țesuturilor, rolul principal revine ionilor. Metabolismul celular, care liberează în mod continuu substanțe active din punct de vedere coloidochimic, aportul alimentar și secreția renală produc în permanență perturbări în echilibrul acestor forțe. Astfel, primele dau naștere unui aflux de apă către țesuturi, pe când secreția renală creează un curent în sens invers.

Puternicul aflux de apă către țesuturi din starea de edem este explicat în general printr'o scădere a presiunii coloidosmotice sangvine. Acest fapt a fost observat foarte deseori în edemul nefrotic. Atât în nefroze cât și în nefritele cronice există adesea o *hipoalbuminoză accentuată:* în cazul nefrozelor aceasta se explică în parte prin albuminuria masivă, iar în cazul nefritelor cronice — mai ales în stadiul final de insuficiență renală — printr'o turburare generală a metabolismului. După unii cercetători ar exista chiar o deviere a raportului proteinelor sangvine, și anume către faza de dispersiune macro-moleculară, adică o mărire a procentului de globuline și adesea chiar a fracțiunei fibrinogen. Krogh citează un caz de nefroză în care presiunea coloid-osmotică a sângelui scăzuse la 100 mm. H^2O. S'a putut arăta și în mod exeprimental că scăderea presiunii coloid-osmotice dă naștere la edeme. S'a observat însă că nu există nici un paralelism între scăderea presiunii coloidosmotice și gradul de edem: se găsesc adesea edeme considerabile, deși presiunea coloidosmotică e foarte puțin scăzută, și invers, edemul poate lipsi deși există o presiune coloidosmotică foarte redusă. Din aceste observații rezultă că scăderea presiunii coloid osmotice nu reprezintă singura cauză a producerii edemului; în orice caz, cercetările experimentale citate arată că ea constitute fără îndoială *una* dintre condițiile de producere.

Scăderea presiunii coloidosmotice poate provoca un aflux mărit de apă spre țesuturi, prin două mecanisme:

1) presiunea de filtrație (presiunea capilară) depășește presiunea coloidosmotică,

2) scăderea presiunii coloidosmotice este urmată în mod automat de o predominență a forței de absorbție a țesuturilor. Dintre aceste două posibilități prima este cea mai des citată în literatură.

După vechile teorii, peretele capilar este considerat ca o membrană comparabilă cu un ultrafiltru. In mod normal ,cu toată presiunea capilară ridicată — cam 150 mm. H_2O — cantitatea transudatului filtrat este redusă deoarece presiunea de filtrație este depășită de presiunea coloidosmotică. Situația se modifică de îndată ce presiunea capilară suferă o creștere importantă sau când presiunea coloidosmotica crește. Incazurile mai sus menționate ale lui Krogh, presiunea capilară era de 150 mm. H_2O.

Totuși asemenea cazuri sunt excepționale. Numai rareori se poate observa o presiune coloidosmotică inferioară presiunii capilare. Intr'o nefroză, în perioada de constituire a edemelor, eu am găsit — din cauza „îngroșării" sângelui (creșterii viscozității sangvine) — o presiune coloidosmotică foarte ridicată, anume de peste 500 mm. H_2O! Infine, dacă aceste forțe mecanice ar interveni într'o măsură hotărîtoare în procesul de transudație, ar trebui ca în condițiuni *normale* să nu aibe loc nici o transvazare de lichid, deoarece, în cea mai mare parte a teritoriului capilar, presiunea coloidosmotică este totdeauna mult mai ridicată de cât

presiunea capilară. Pe de altă parte, la nivelul membrelor inferioare presiunea capilară fiind — după Volhard — totdeauna superioară presiunii coloidosmotice, ar trebui ca edemul membrelor inferioare să constitue o manifestare de toate zilele.

Kylin presupune—pe bună dreptate — că atât timp cât presiunea coloidosmotică este mai mică decât presiunea capilară, ar trebui — conform acestei teorii — să nu aibe loc nici o resorbție de lichid din țesuturi. Și totuși, el a putut observa o puternică resorbție a edemului într'un caz, în care presiunea coloidosmotică era de aproximativ 100 mm. H_2O.

Obiecțiunile care au fost aduse mai sus teoriei permeabilității mărite a capilarelor, își păstrează valoarea și în ceeace privește teoria filtrației. Diferența de compoziție care există între plasma sangvină și lichidul de edem, precum și starea de vacuitate a căilor limfatice eferente nu pot fi explicate în mod satisfăcător prin ipoteza unei filtrații unilateral (într'un singur sens) crescute.

c) Țesuturile (presiunea de imbibiție).

S'a admis, începând dela Asher, că *țesuturile joacă un rol activ în schimburile periferice normale ale apei.* Mult timp s'a crezut că în condițiile patologice de edem țesuturile nu au decât un rol exclusiv pasiv, de parte suferindă, că ele nu participă cauzal cu nimic la acumularea apei sub formă de edeme. Abia dela lucrările lui M. H. Fischer s'a acordat țesuturilor o atenție mai mare.

Prin presiunea lor de imbibiție, țesuturile caută să atragă apa din sânge. Presiunea coloidosmotică se opune presiunii de imbibiție și grație ei sângele reușește să-și păstreze conținutul său în apă. Din presiunea coloidosmotică a sângelui trebue scăzută presiunea capilară, deoarece aceasta acționează asupra apei în același sens cu țesuturile. Orice deviere a echilibrului acestor forțe coloidosmotice în favoarea țesuturilor, fie printr'o creștere a presiunii de imbibiție, fie printr'o diminuare a presiunii coloidosmotice a sângelui, fie printr'o creștere a presiunii capilare, are totdeauna drept consecință un aflux mărit de apă spre țesuturi, cari se imbibă întocmai ca un burete. Presiunea capilară nu participă la aceste deplasări ale apei decât prin acțiunea sa negativă asupra presiunei coloidosmotice a sângelui: creșterea presiunii capilare înseamnă o scădere proporțională a presiunii coloidosmotice. La o presiune coloidosmotică de aproximativ 150 mm. H_2O, forța de reținere a apei de către sânge este practic anihilată de forța de imbibiție a țesuturilor.

Așa dar, chiar fără o intervenție activă a țesuturilor, simpla micșorare a presiunii coloidosmotice a sângelui poate explica o creștere a transvazării și fixării de apă de către țesuturi.

Există totuși — după cum am arătat at mai sus — cazuri de hidropizie nefrotică, în care presiunea capilară este normală, iar presiunea coloidosmotică nu este deloc scoborîtă. Așa cum este privită astăzi problema deplasării apei, trebue ca cel puțin în aceste cazuri să atribuim edemelor o cauză *tisulară, în sensul unei creșteri a presiunii de imbibiție.*

In ceeace privește participarea activă sau pasivă a țesuturilor, s'a insistat asupra faptului că în edem apa nu se găsește fixată de coloizi, ci *liberă,* sub forma unui lichid foarte sărac în proteine care poate fi deplasat ușor (prin simpla presiune digitală) în spațiile interstițiale și care se scurge sub

formă de picături când i se deschide o cale către exterior, sau care se poate acumula liber în cavitățile seroase. Dacă este adevărat că într'un edem de mari proporții apa se găsește în cea mai mare parte liberă în spațiile interstițiale, totuși s'a putut constata că în toate cazurile există, pe lângă aceasta, și o imbibiție foarte accentuată a tuturor elementelor țesutului conjonctiv, atât a substanței fundamentale cât și a fibrelor colagene și chiar — deși într'o măsură mai redusă — a fibrelor elastice. Țesuturile edematoase posedă o presiune de imbibiție mai ridicată. Se știe că în corp pot fi reținute cantități foarte mari de apă — până la 6 l. — fără ca să apară totuși edeme. In acest stadiu de așa zis *pre-edem* se poate constata deja la microscop o imbibiție marcată a elementelor tisulare, fără ca apa tisulară liberă să fi crescut încă în mod apreciabil. Abia mult mai târziu apar vacuole rotunde, care confluează prin creștere progresivă și care formează însfârșit un sistem lacunar neregulat. In acelaș timp apar și semnele evidente de edem („godet" la presiune, scurgere în picături). *Acumularea apei în spațiile tisulare apare deci ca un fenomen secundar, imbibiția constituind întotdeauna procesul inițial.* Fenomenele de metabolism care continuă să se desfășoare chiar și în țesuturile edemațiate, nu permit celulelor să rămână în stare de pasivitate, ci le obligă la o neîntreruptă activitate de absorbție și eliminare. Deoarece endoteiile capilarelor sangvine și limfatice suferă și ele acelaș proces de imbibiție, lichidul eliminat de țesuturi nu va putea trece în circulație (din cauza blocării capilarelor) și se va acumula în spațiile tisulare și în cavitățile seroase *(Hülse).*

Concepția ca proprietatea coloizilor tisulari de a fixa apa joacă un rol principal în procesul de constituire a edemului, aparține lui *M. H. Fischer.* El consideră drept cauză a edemului, *creșterea producției de acizi în țesuturi.* Din cauza aceasta presiunea de imbibiție se ridică deasupra nivelului normal și se produce — forțamente — o mai mare absorbție de apă din sânge. Sub această formă, teoria lui Fischer nu este acceptată aproape de nimeni. In maladiile care pot duce la o acidoză tisulară foarte puternică, edemul este rar întâlnit, iar în nefroze nu există nici acidoză, nici condițiile necesare apariției acidozei. După teoria lui Fischer, clorura de sodiu s'ar opune apariției edemului, deoarece ea împiedică starea de acidoză a țesuturilor. Totuși faptele clinice dovedesc în mod indiscutabil că în general ClNa favorizează apariția edemelor.

Deoarece în anumite condițiuni, care pot fi realizate și de organism, *ClNa mărește capacitatea de imbibiție a coloizilor,* s'a presupus că ea ar fi cauza imbibiției edematoase a țesuturilor din afecțiunile renale. In acest caz ar trebui să existe în prealabil o retenție de clorur de sodiu.

Și acestei ipoteze i se pot aduce obiecțiuni. In nefroze, care prezintă o foarte puternică tendință la edem, nu există o insuficiență renală, din contră urina este foarte puternic concentrată. Pe de altă parte, în insuficiența renală poate exista o retenție de clorur de sodiu, fără să se producă totuși edeme. Chiar anuria completă nu se însoțește decât rareori de edeme mai mari.

Trebue să ținem seama că totuși condițiile funcționale sunt fundamental diferite, după cum este vorba de o insuficiență renală totală, ca în scleroza renală, în care clorura de sodiu „stagnează înaintea rinichiului" din cauza circulației compromise, — sau de o degenerescență parenchimatoasă gravă în care constituția coloido-chimică a rinichiului este profund alterată. In primul caz s'a dovedit experimental că repartiția (difuzarea) substanțelor disolvate se face foarte repede, ca și când sângele și țesutul ar forma o massă isoosmotică și între ele ar fi o comunicație complet liberă. Chiar soluțiile saline foarte concentrate se repartizează repede între sânge și țesuturi, atât de repede ca și când ar fi vărsate într'un mare vas, care ar conține o soluție de ClNa 0,6%" (Schmidt și Schlayer). Cum însă deplasările de

apă sunt posibile numai pe baza diferențelor de presiune, o astfel de retenție de ClNa nu poate provoca o imbibiție tisulară și nici tendința la edem, deoarece *aci repartiția (difuziunea) rapidă a clorurei de sodiu tinde la o egalizare a presiunei coloid-osmotice (din sânge și țesuturi), din care cauză nu se poate efectua nici o deplasare de apă mai importantă* (așa numita *„retenție uscată de clorur de sodiu"*).

In nefroze — așa cum o arată greutatea specifică ridicată a urinei — eliminarea de ClNa este normală. Cu toate acestea influența rinichiului nefrotic asupra schimburilor periferice ale apei este considerabilă.

Degenerescent epiteliului renal din nefroze are drept urmare o scădere a forțelor sale coloidochimice.

O apreciere destul de aproximativă a acestor modificări coloidale se poate obține prin stabilirea experimentală a curbei de absorbție pentru ClNa și H_2O a rinichiului nefrotic. Intr'un mare număr de experiențe *capacitatea de absorbție a rinichiului nefrotic a fost găsită de două ori mai mică decât a rinichiului normal.*

O soluție de CINa introdus intravenos nu este reținută de către coloizii sangvini decât într'o cantitate foarte mică; aceasta se întâmplă chiar în mod normal. Sângele cedează cantitatea în exces țesuturilor și *coloizilor rinichiului,* proporțional cu capacitatea lor de fixare coloidochimică. In sistemul: țesuturi sânge rinichiu nu apare însă imediat o stare de echilibru stabil .Din cauza secreției renale, se instalează întotdeaun o pantă de scurgere în direcția rinichilor (țesuturi → sânge → rinichiu). Astfel, NaCl și H_2O depozitae în primul moment în țesuturi (funcția de depozit a țesuturilor, „prerinichiul" lui Volhard), trece în mod treptat din nou în sânge ,până când se revine la starea normală.

Așa dar, *măsura și durata depozitării (migrării) în țesuturi apar în primul rând ca o funcție a rinichilor, cari printr'o acțiune la distanță, reglează schimburile de substanțe dintre sânge și țesuturi. Orice diminuare a factorului renal în acest joc de forțe coloidochimice, este urmată în mod obligator — ca un rezultat al concurenței dintre forțele prezente — de o predominență a capacității de fixare a CINa de către țesuturi și astfel de o creștere a presiunii de imbibație.*

O asemena retenție de NaCl nu necesită neapărat un factor renal direct, adică nu implică o insuficiență renală. Rinicihul nefrotic ar putea elimina perfect NaCl, deoarece capacitatea sa de concentrație este păstrată. *Din cauză însă că forța sa coloido-chimică specifică este mult scăzută față de cea a țesuturilor, ClNa și odată cu ea și apa se deplasează în țesuturi.* Funcția de depozit a țesuturilor apare astfel foarte evidentă. NaCl și H_2O rămân pur și simplu în țesuturi. In timp ce în insuficiența renală pură are loc o „stagnare (stază) a clorurului de sodiu în fața rinichiului" (prerenală), — în nefroze, care prezintă o mare tendință la edem, retenția de NaCl este datorită *numai* intervenței țesuturilor, cari fixează o cantitate mai mare de NaCl și H_2O, împiedicându-le astfel să mai ajungă la pragul renal.

In rezumat, asupra așa zisei hidropizii renale se pot spune următoarele: ea ia naștere printr'un *aflux mărit de apă către țesuturi, cu împiedicarea concomitentă a resorbției. Cei trei factori cari intră în joc în acest fenomen și anume: modificările capilarelor, modificările sângele și modificările țesuturilor intervin după cazuri cu o intensitate diferită. Modificările capilarelor și în special ale curentului sangvin par să joace rolul principal în constituirea edemului din glomerulo-nefrita*

difuză acută. Acest edem este așa dar de origină extra — renală — în edemul din nefroze și din nefritele cronice, cauzele determinante sunt reprezentate atât de scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui cât și de creșterea presiunii de imbibiție a țesuturilor. Ele se favorizează reciproc în acțiunea lor. Există întotdeauna o predeminență a unuia sau altuia din acești doi factori determinanți ai edemului. *Cum amândoi au raporturi cauzale cu rinichiul, acest organ se găsește în centrul mecanismului patogenic al acestor forme de edem. — In edemele din nefritele acute și cronice intervin adesea și factori cardiaci; ei apar foarte evident în edemul nefrosculozei, care din punct de vedere cinic — evoluiază mai curând ca o afecțiune cardică decât ca o maladie renală!*

D. HIPERTENSIUNEA *).

Incă dela Bright se știe că inima suferă o importantă hipertrofie în cursul multor afecțiuni renale.

Chestiunea mult timp desbătută a raporturilor care există între afecțiunile renale și hipertrofia cardiacă este astăzi pe deplin rezolvată: inima se hipertrofiază din cauza creșterii presiunii sangvine. Hipertensiunea înseamnă o rezistență mărită opusă inimii în travaliul său de propulsare a sângelui: rezultă în mod necesar o creștere a cantității de sânge rezidual — direct proporțională cu creșterea resistenței — și deci o mărire a tensiunii inițiale a fibrelor miocardului având drept consecință sporirea energiei de contracție și hipertrofia inimii.

1. Presiunea sangvină normală.

Presiunea sangvină este expresia tensiunei pereților arteriali produsă de către inimă și transmisă prin sânge.

Ea prezintă variațiuni individuale chiar și în mod normal. Factorii endocrino-constituționali joacă un rol deosebit de important. Astenicii au deobiceiu o tensiune relativ joasă, vasolabilii prezintă din contra valori ridicate. Micile efoturi, emoțiile uneori chiar cele prilejuite de simplul examen medical, sunt suficiente pentru a provoca la indivizii vasolabili creșteri importante ale tensiunii. Totuși nu putem vorbi în cazurile acestea de o hipertensiune patologică, deoarece este vorba de o reacțiune circulatorie normală, cu totul trecătoare și care la anumiți indivizi constituțional-predispuși, poate marca diferențe uneori considerabile. Trecerea dela normal la patologic se face pe nesimțite. O aceeași valoare poate fi normală la un individ patologică la altul. Acest fapt este foarte important din punct de vedere clinic: există bolnavi de nefrită acută la cari tensiunea arterială nu depășește niciodată limita superioară a valorii considerată în general ca normală și, totuși se poate vorbi în aceste cazuri de o hipertensiune, deoarece tensiunea lor obișnuită era foarte joasă.

In general, la omul sănătos și până la vârsta de 40 ani, tensiunea arterială sistolică variază între 100 și 130 mm. Hg., tensiunea diastolică între 60 și 80 mm. Hg. *Odată cu înaintarea în vârstă se produce o creștere moderată a presiunii sistolice, nu însă și a celei diastolice (așa zisa „hipertensiune sistolică senilă").* După 65 ani, presiunea sistolică atinge în repaos cam 140-150 mm. Hg., presiunea diastolică, 70—80 mm. Hg. O hipertensiune senilă propriu zisă (totală) nu există. Limitele superioare ale tensiunii arteriale normale pot fi considerate cam 140—150 mm. Hg. pentru cea sistolică și cam 90—95 mm. Hg. pentru cea diastolică.

*) De Walter Hülse.

2. Factorii de care depinde presiunea arterială.

Arterele reprezintă un sistem tubular, în care presiunea depinde în primul rând de *raportul dintre afluxul și defluxul (descărcarea) sangvin.*

Afluxul este reprezentat prin cantitatea de sânge expulzată de inimă pe unitatea de timp (volumul pe minut), — defluxul prin suprafața totală de secțiune a vaselor prin care se scurge sângele mai înainte de a se revărsa în marele basin al capilarelor, adică suprafața de secțiune a așa numitelor „precapilare". Deoarece capacitatea de recepție a sistemului capilar reprezintă un multiplu al cantității normale de sânge, este forte puțin probabil ca sângele scurs prin arteriole să întâmpine în teritoriul capilar o rezistență capabilă să determine o creștere a presiunii sangvine.

Un alt factor important pentru presiunea sanguină îl constitue faptul că *pereții arteriali* nu sunt rigizi, ci dimpotrivă foarte elastici, iar prin elementele lor musculare au posibilitatea de a modifica atât resistența elastică, cât și capacitatea sistemului arterial.

a) Afluxul sangvin (volumul pe minut).

Creșterea travaliului cardiac cu mărirea cantității de sânge expulsat a fost considerată de mulți drept cauză a hipertensiunii arteriale. S'a bănuit existența unor substanțe toxice în sânge, cu acțiune stimulantă asupra activității cardiace. Atât patologia clinică, cât și cea experimentală nu cunosc însă substanțe, care, printr'o acțiune primitivă — directă — asupra unui miocard sănătos, să-l poată obliga la un supratravaliu și hipertrofie consecutivă. Acest lucru nu poate fi realizat decât printr'o creștere a tensiunii inițiale a fibrélor miocardice, produsă de o umplere diastolică mărită fie printr'o creștere a resistenții la evacuare, fie printr'un aport mărit de sânge la inimă. După cercetările clinice se poate spune că o sporire a volumului pe minut nu produce în mod obligator o hipertensiune durabilă. Dacă scurgerea sângelui prin prearteriole poate face față (crește în aceiași măsură) creșterii afluxului de sânge, rezultatul va fi o accelerare a circulației, dar nu o creștere a tensiunii. Așa se petrec lucrurile în anemii și în tireotoxicoze, care sunt întovărășite întotdeauna de o creștere a volumului pe minut.

Sistemul vascular sănătos este capabil să-și adapteze starea sa de contracție în raport cu diferitele grade de umplere. Deaceea, dacă umplerea sistemului arterial scade (de ex. în hemoragii), presiunea sangvină nu suferă o modificare importantă. Dacă facem să crească — în mod experimental — starea de umplere prin mărirea cantității de sânge, — atât timp cât forța de rezervă a cordului nu este depășită, inima va răspunde la creșterea cantității de sânge prin mărirea debitului pe bătae și pe minut. Nici în acest caz nu se produce o ridicare de presiune importantă și durabilă, ci doar o accelerare a circulației.

Atât timp cât funcția de reglare a calibrului și tonusului vaselor este conservată, variațiunile debitului arterial-desigur în anumite limite — nu duc niciodată la modificări apreciabile, în plus sau în minus, ale valorii presiunii sangvine.

Această reglare se face prin intermediul nervilor vasomotori, care controlează atât tonusul cât şi calibrul arterelor. *Teritoriul vascular splanchnic participă într'o mare măsură la reglarea circulaţiei periferice;* după nevoe, el cedează sau retrage din circulaţie, o anumită cantitate de sânge, mărind sau micşorând astfel cantitatea de sânge circulant.

Nervii vasomotori sunt comandaţi de mai mulţi centri supraordonaţi. Măduva spinării cuprinde centrii *segmentari* ai inervaţiei vasculare. Dacă se fac secţiuni transversale ale măduvii, reacţiunile vasomotorii dispar numai în acele teritorii, a căror inervaţie provine din zona lezată. Aceşti centrii spinali se găsesc sub dependenţa unui centru diencefalic situat în *hipotalamus* de unde pornesc impulse tonice spre centrii segmentari medulari. Centrul din bulb, descris de Ludwig, pare să nu existe. *Mai există însă încă un centru vasomotor, situat în scoarţa cerebrală în zona motorie.* Hipertensiunea psihogenă ar fi datorită excitaţiei acestui centru.

Un rol deosebit de important în mecanismul de reglare revine *sistemului presoreceptor*, a cărui existenţă a început să fie cunoscută prin descoperirea nervului depresor de către *Ludwig* în anul 1866. *Hering* aduce noi elemente fundamentale, prin descrierea nervilor sinusului carotidian şi a importanţei lor ca frenatori ai presiunei. Nervii presoreceptori vasosensibili exercită o influenţă *continuă* asupra calibrului arteriolelor şi asupra volumului pe minut al inimii şi prin urmare şi asupra presiunii sangvine. Modul lor de acţiune nu este încă precizat. Se pare că în acest mecanism intervin şi suprarenalele.

Afecţiunile renale hipertensive au prilejuit o serie întreagă de cercetări asupra cantităţii totale de sânge şi asupra volumului pe bătae. Ele arată că teoriile care caută origina hipertensiunii în mărirea debitului sangvin, sunt complet lipsite de temeiu. Există numeroase cazuri de hipertensiune renală fără turburări în eliminarea apei şi fără mărirea massei sangvine, tot aşa după cum există în mod cert şi cazuri în care volumul pe bătae şi volumul pe minut nu sunt crescute, ci chiar diminuate. Cum însă inima — cu toată micşorarea volumului pe bătae şi pe minut—se hipertrofiază, reese clar că participarea sa în mecanismul hipertensiunii nu este activă ci numai pasivă.

Vechile concepţii (în bună parte acceptate şi de către Traube) care susţin că din cauza îngreunării transitului prin arterele renale s'ar produce o diminuare a afluxului de sânge în sistemul venos şi o supraumplere a sistemului arterial, sau că în maladiile de rinichi s'ar ajunge — în urma diminuării eliminării de urină — la o pletoră hidremică, precum şi teoria că substanţele cardio-active reţinute ar acţiona primitiv şi direct asupra inimii obligând-o la un supra-travaliu, nu pot explica deloc hipertensiunea permanentă.

b) Rezistenţa elastică a pereţilor arteriali.

Cu fiecare sistolă ia naştere în sistemul arterial o ridicare de presiune, care provoacă distensia pereţilor arterelor (pulsul). Se ştie că datorită acestei distensii, fluxul sacadat al sângelui sistolic este transformat şi dirijat spre periferie sub forma unui curent continuu („Windkesselfunktion"). Presiunea în arterele complet relaxate este *nulă. De îndată ce ele sufăr o distinsie, de ex. sub acţiunea sângelui expulsat de inimă, ia naştere imediat o presiune, deoarece elasticitatea pereţilor lor le obligă să revină la poziţia de repaos.* Valoarea acestei presiuni depinde de elasticitatea pereţilor şi prin urmare trebue să admitem că modificările elasticităţii au repercusiuni asupra presiunii sangvine.

Elasticitatea pereţilor arteriali este în funcţie de starea anatomică

a tuturor elementelor care intră în constituția lor ,dar *depinde mai ales de tonsul și de starea de contractură a musulaturii.* Dacă se produce, ca în arterioscleroză o pierdere mai mult sau mai puțin accentuată a elasticității pereților, reveniera la poziția inițială de repaos nu mai este posibilă și arterele rămân în permanență în starea de distensie sistolică, adică dilatate. Scăderea extensibilității este compensată în mod automat de creșterea corespunzătoare a capacității de recepție a vaselor astfel că tensiunea arterială rămâne neinfluențată. Un sistem dotat cu o extensibilitate mare și cu un volum mic se comportă din punct de vedere fizic la fel ca un sistem cu pereții rigizi și cu o capacitate mărită în mod corespunzător. *Cu totul altfel stau lucrurile când intervin modificări ale tonusului și ale stării de contracție a musculaturei vasculare: pe lângă o scădere a extensibilității se adaugă și o menținere sau chiar o micșorare a capacității arteriale.* Dacă afluxul și defluxul sangvin rămân nemodificate, urmarea inevitabilă este o ridicare a presiunii sangvine.

Nu s'a stabilit încă dacă acești factori prezintă în patologia umană o importanță deosebită din punct de vedere *patogenic.* Li se poate atribui totuși cu siguranță un rol secundar, deoarece o hiperteniune de orice natură sfârșește prin a influența, cu timpul, extensibilitatea pereților arteriali.

c) Defluxul sangvin (debitul arteriolar).

Scurgerea sângelui la periferie întâmpină mari dificultăți în cazul când se produce o micșorare a calibrului arteriolelor. Aceste dificultăți exercită fără îndoială o influență foarte mare asupra presiunii sangvine. Conform legii lui *Poiseuille,* la o presiune constantă, dublarea calibrului vasului face să crească debitul de 16 ori. In cazul când se produce o micșorare a calibrului arteriolelor, pentru ca irigația organelor să fie pe deplin asigurată, trebue ca „panta de presiune" să devină mai mare, adică, să crească presiunea sangvină. *Cordul se găsește într'o situație asemănătoare celei din stenoza aortică:* într'un caz i se opune o rezistență mărită la începutul căii arteriale, în celălalt caz, la sfârșitul ei. El răspunde la orice mărire a rezistenții prin creșterea cantității de sânge residual și deci tensiunii inițiale a fibrelor sale, deci a forței de contracție, compensând astfel dificultățile de transit arteriolar: volumul pe minut și debitul arteriolar (defluxul) rămân invariabile, cea care crește fiind doar presiunea.

S'a observat în mod experimental că dacă în calea curentului de scurgere arteriolar se crează în mod brusc un obstacol moderat, o inimă dotată cu o forță de rezervă mare poate realiza, prin mecanismul de mai sus, chiar o stare de supracompensare, manifestată prin creșterea volumului pe bătae și a volumului pe minut. Natural, presiunea sangvină va crește mai mult decât este necesar. Creșterea afluxului sangvin este însă, comparativ cu ridicarea presiunii, de o importanță cu totul secundară. Din acest exemplu se vede că analiza mecanismului circulator al unei hipertensiuni date, ne poate oferi uneori indicații prețioase asupra participării celor trei factori determinanți ai hipertensiunii, dar numai rareori ne poate explica patogenia ei.

Influența deosebit de importantă pe care o are restrângerea curentului de scurgere (defluxul) asupra presiunii sangvine, reese clar din faptul că atât mărirea volumulu pe minut cât și modificările exten-

sibilității pereților arteriali pot fi în general ușor compensate și acțiunea lor asupra presiunii arteriale poate fi anihilată, — pe câtă vreme *reducerea debitului arteriolar nu poate fi compensată din punct de vedere macanic-circulator decât prin ridicarea „pantei" de presiune.*

In hipertensiunea renală în special, cauzele care crează rezistențe în calea curentului de scurgere nu sunt de natură organică. Numeroase cercetări au dovedit unanim că nu este vorba — așa cum susțin *Gull* și *Sutton* — de leziuni generalizate ale *întregului* sistem arterial, care ar afecta în special teritoriul arteriolelor (arterioloscleroză). Hipertensiunea din glomerulonefrita acută, care se instalează deobiceiu în mod brusc, pentru a dispare adesea tot atât de repede, precum și puternicele oscilațiuni din cursul altor forme de hipertensiune, pledează împotriva existenței unor obstacole rigide organice. Din toate aceste fapte trebue să tragem concluzia că nu poate fi vorba decât de turburări de origină *pur funcțională* (vasoconstricție puternică), cari — prin reducerea întregei suprafețe de secțiune periferică arteriolară — crează o resistență mărită în calea curentului de scurgere.

După *Böger* și *Wezler* se admite teoretic că există trei forme de hipertensiune, diferite ca mecanism de producere: 1. o hipertensiune ținând de volumul pe minut. 2. o hipertensiune de elasticitate și 3. o hipertensiune de rezistență periferică.

3. Presiunea sangvină și rinichii.

Faptul că în cursul afecțiunilor renale se constată ridicări patologice ale presiunii sangvine, a făcut pe mulți să creadă că toate hipertensiunile permanente sunt de origină renală. Observațiile clinice și constatările experimentale demonstrează deasemenea relațiile strânse dintre secreția urinară și presiunea sangvină. Astfel, se poate crea o hipertensiune prin întreruperea mecanică a fluxului urinar, de ex. prin ligatură ureterală bilaterală. In staza urinară, prin stenoză ureterală sau uretrală, poate apare deasemenea o puternică hipertensiune, care dispare rapid odată cu suprimarea stazei. Scleroza renală artificială, reducerea chirurgicală a parenchimului renal sau restrângerea irigației renale prin compresiunea arterelor renale, pot provoca la animalul de experiență o hipertensiune și hipertrofie cardiacă. O reducere considerabilă a parenchimului renal o întâlnim în clinică în rinichiul polichistic bilateral și are consecințe asemănătoare. Este sigur că în aceste cazuri ne aflăm în fața unei hipertensiuni cu punct de plecare renal (de origină renală). Chiar din punct de vedere teleologic, trebue să admitem o legătură între secreția urinară și presiunea sangvină, deoarece *rinichiul reprezintă unicul organ a cărui funcțiune specifică, elaborarea urinei, depinde de presiunea sangvină din glomerul. Hipertensiunea este caracteristică numai acelor forme de nefropatii, care sunt însoțite de o jenă în circulația renală (Volhard).* Hipertensiunea arterială poate să ne apară deci în anumite afecțiuni renale ca un fenomen *finalist* (util din punct de vedere biologic), care caută să combată turburările secreției urinare provocate de o irigație renală defectuoasă. Această concepție teleologică nu aduce însă o explicație științifică problemei. Se pot invoca și obiecțiuni de ordin clinic: o scădere a hipertensiunii nu provoacă niciodată o agravare a turburărilor secreției urinare. Dimpo-

trivă, dacă se produce o scădere a presiunii sangvine — bine înțeles nu prin cedarea inimii —, poate observa adeseori chiar o ameliorare netă a diurezei, cu coborîrea ureii sangvine, a indicanului și a altor produși de retenție.

Din toate acestea putem conchide că există în mod sigur o hipertensiune de origină renală. Dar tot atât de sigur putem afirma că nu *orice* hipertensiune are drept cauză o afecțiune renală. Am putut controla la autopsie o mulțime de cazuri de hipertensiune permanentă și în care lipsea orice modificare patologică a rinichilor și a vaselor renale. Pe baza constatărilor clinice și a cercetărilor experimentale, distingem astăzi în maladia hipertensivă următoarele două categorii:

1. Hipertensiune arterială de origină renală (în legătură cu afecțiuni renale) (Hipertensiune renală, hipertensiune palidă);

2. Hipertensiune fără participare renală (Hipertensiune esențială, hipertensiune roșie).

4. Hipertensiunea renală (Hipertensiunea palidă).

Formele glomerulare ale maladiei lui Bright sunt întotdeauna însoțite de hipertensiune, care constitue un simptom aproape patognomonic. Mecanismul acestei hipertensiuni renale este astăzi aproape indiscutabil: ea este produsă de o puternică vasoconstricție a prearteriolelor și a arteriolelor corpului, adică printr'o jenă în calea curentului de scurgere (a defluxului sangvin).

Vasele teritoriului splachnic, ale pielii și chiar cele ale fundului de ochiu sunt contractate. Participarea vaselor pielii se exteriorizează pr,ntr'o paloare adesea foarte accentuată, vasoconstricția arterelor retiniene prin așa numita „retinită albuminurică" sau „angiospatică". Această vasoconstricție *generalizată* demonstrează tocmai mecanismul său periferic, care acționează foarte probabil prin intermediul unor *substanțe vaso-active.*

Toate cercetările întrepinse pentru a demonstra existența unei relații între adrenalina suprarenalelor și creșterea presiunii sangvine n'au dus la niciun rezultat. Chiar cu metodele cele mai fine, sensibile la cantități infime de adrenalină în sângele arterial, s'a constatat că *sângele nefreticilor nu posedă un caracter adrenalinic.* Aceste rezultate negative sunt cu atât mai concludente, cu cât se știe că în patologia umană există totuși stări în cursul cărora se produc descărcări de adrenalină capabile de a provoca o creștere a presiunii sangvine, de ex. în eforturi musculare puternice, hemoragii mari, soc, emoții violente (așa zisa „reacție adrenalinică de necesitate", după Cannon).

Numeroasele cercetări care au încercat să demonstreze prezența unor alte substanțe vasoconstrictive în sângele hipertensivilor renali, nu au dus până în prezent la nici un rezultat sigur.

Unii cercetători pretind că ar fi găsit anumite substanțe care ar produce o sensibilizare (activare) a vaselor față de adrenalină sau față de alți stimuli vasoconstrictori și care ar fi deasemenea capabile să influențeze, în mod direct starea de contracție a vaselor. Aceste constatări nu au fost însă confirmate de toți autorii. Divergențele de păreri sunt datorite desigur în bună parte dificultăților technice: modificări minime în modul de imobilizare al animalelor de experiență (narcoză sau curara) pot duce la rezultate diferite.

Din toate aceste cercetări rezultă totuși cu foarte multă probabilitate că în sângele omului există o subsanță hipertensivă, diferită de

adrenalină, şi care se găseşte în cantitate mare în hipertensiunea renală.

Este logic de a stabili o legătură între funcţia renală şi apariţia acestor substanţe. Mai înainte se presupunea că este vorba de substanţele urinare reţinute, din care cauză hipertensiunea era privită ca o consecinţă a insuficienţii renale. Cu toate acestea, există numeroase nefropatii în care, deşi nu s'a ajuns la insuficienţă renală, totuşi tensiunea arterială este puternic crescută. Şi invers, s'a văzut că uneori uremia veritabilă poate evolua fără hipertensiune. Pe de altă parte s'a observat totuşi că hiperensiunea apare în special în acele afecţiuni renale cari manifestă o tendinţă la retenţie azotată, adică în cursul afecţiunilor glomerulare. Se poate presupune că retenţia substanţelor vasoactive este mai precoce şi mai accentuată decât a altor substanţe, ceiace se acordă mai ales cu punctul de vedere al teoriei finaliste. Se ştie de altfel că şi substanţele urinare nu sunt reţinute într'o măsură egală. Astfel, uricemia poate apare net crescută, în timp ce valoarea ureii este încă normală.

Unii cercetători susţin că substanţele vasoactive iau naştere chiar în rinichi. *Tigerstedt* şi *Bergmann* au găsit chiar în rinichiul sănătos o substanţă cu acţiune presorie, aşa numita renină. Experimental, pensarea unei artere renale are drept rezultat producerea unei mari cantităţi de renină (N. Trad. experienţele lui Goldblatt). Condiţii analoage acesor experienţe le găsim realizate în clinică în cursul *afecţiunilor glomerulare, care sunt întovărăşite întotdeauna de o reducere importantă a irigaţiei renale.* Rolul reninei în geneza hipertensiunii renale n'a fost complet clarificat şi nu este încă sigur.

In ceeace priveşte cauza hipertensiunii din nefrita acută nu avem încă o explicaţie valabilă. Se poate spune doar ,cu oarecare probabilitate, că această forma de hipertensiune ,care apare totdeauna în urma unui proces infecţios, este în legătură cu fenomene imuno-biologice sau alergice.

Observaţiile clinice au arătat că în aceste cazuri hipertensiunea poate precede char manifestaţiunile renale. La convalescenţii de scarlatină, în perioada critică dintre a 14-a şi 21-a zi, se poate observa destul de frecvent apariţia unei hipertensiuni *trecătoare* („undă hipertensivă"), fără albuminurie concomitentă. La fel şi în nefrita saturnină şi în nefrita gravidică : hipertensiunea poate precede adesea manifestările renale. Aceste observaţii nu constituesc totuşi o dovadă în sprijinul ipotezei — susţinută de mulţi autori — că hipertensiunea din aceste cazuri n'ar fi de origină renală. Hipertensiunea şi albuminuria sunt manifestaţiuni de acelaş ordin, independente una de alta. Aparţia lor nu este totdeauna obligator simultană, dimpotrivă albuminuria constitue deobiceiu un simptom precoce.

5. Hipertensiunea esenţială (hipertensiunea roşie).

In ceea ce priveşte geneza şi mecanismul său de producere, hipertensiunea esenţială poate fi definită mai uşor prin caracterele sale negative decât prin cele pozitive. Putem spune doar că ea nu este de origină renală şi că în patogenia sa nu intervine mecanismul periferic din hipertensiunea renală.

După Volhard, chiar observaţia clinică arată că cele două forme de hipertensiune au la bază două mecanisme diferite. Paloarea tegumentelor, vasoconstricţia arterelor retiniene şi aspectul palid al rinichiului însăşi sunt expresia fenomenului de vasconstricţie generalizată, caracteristic hipertensiunii renale. In hipertensiunea esenţială, dimpotrivă şi rinichii prezintă deobiceiu o coloraţie roşie normală, adesea

chiar mult mai intensă, iar vasele retiniene nu apar niciodată contractate. Volhard opune *paloarei* din hipertensiunea renală, *roșeața* din hipertensiunea esențială.

In evoluția hipertensiunii roșii distingem 3 stadii, trecerea dela unul la altul făcându-se în mod progresiv: 1. Stadiul inițial, caracterizat prin *mari oscilații* ale presiunii sangvine și printr'un puls foarte amplu; *examenul de urină este negativ*, calibrul vaselor retiniene este nemodificat. 2. Perioada de stare, cu hipertensiune adesea foarte accentuată și deobicelu și cu o creștere a presiunii diastolice: inima suferă o puternică hipertrofie, *Presiunea sangvină tinde să se fixeze* Tipul de hipertensiune roșie este încă păstrat. *Lipsesc turburările renale* și corpii birefringenți în urină. Către sfârșitul acestui stadiu apar adesea modificări ale fundului de ochiu, în sensul unei retinite angiospastice. Este primul semn că hipertensiunea roșie trece în: 3. Stadiul de *scleroză renală genuină* (N. Trad: Sau după o expresie foarte sugestivă a lui Volhard: hipertensiunea esențială s'a „renalizat").

In cursul evoluției hipertensiunii roșii se succed așa dar două mecanisme hipertensive diferite. Modificările specifice dela nivelul retinei determină cu precizie momentul în care apare — *în mod secundar* — o vasoconstricție periferică generalizată, datorită acțiunii substanțelor hipertensive. *Hipertensiunea roșie se transformă progresiv într'o hipertensiune palidă.* Această vasoconstricție periferică generalizată este desigur de origină renală; într'adevăr, *în stadiul de trecere, rinichiul prezintă întotdeauna leziuni grave de scleroză vasculară*, a căror urmare inevitabilă este — ca și în nefrite — o compromitere a irigației renale.

Putem spune așa dar că din punct de vedere fiziopatologic *orice hipertensiune permanentă se găsește în strânsă legătură cu rinichiul (cu o nefropatie); ea poate fi, sau urmarea, sau cauza unei afecțiuni renale.*

Nu toate cazurile de hipertensiune roșie se transformă în hipertensiune palidă. Modul de evoluție este condiționat, pe lângă vârstă, și de *dispoziția individuală (factorul constituțional).* Arteriosclerozа nu apare cu aceiași rapiditate și cu aceiași intensitate la toți indivizii supuși unor condiții de viață asemănătoare. La cei cu o valoare funcțională redusă, în sensul unei foarte accentuate *predispoziții la uzură vasculară*, degenerescența vaselor renale poate lua un mers aproape subacut. Din această cauză, organele nu se pot adapta turburărilor circulatorii brusc instalate, mai ales când este vorba de indivizi relativ tineri, ale căror organe au nevoe de o irigație mai bogată. In consecință apar *turburări de metabolism*, deci la nivelul rinichiului—turburări ale funcției renale. Acum tabloul patologic apare complet transformat: *pe o maladie primitiv cardiovasculară se desvoltă o nefropatie.* Dacă leziunile vasculare evoluează lent și la un individ mai în vârstă, această transformare poate să nu aibă loc.

Hipertensiunea este considerată astăzi de către mulți ca un sindrom cu o etilogie variată. Dacă excludem însă din noțiunea de „hipertensiune esențială" câteva sindrome hipertensive rare și bine caracterizate (așa numita „hipertensiune paroxistică" datorită hiperplaziei tumorale a țesutului cromafin, sindromul lui Cushing din adenomul bazofil al lobului anterior hipofizar, hipertensiunile consecutive unor afecțiuni cerebro-spinale, ca luesul, poliomielita, etc.) ne rămâne atunci un tablou patologic *unitar* (cel puțin din punct de vedere clinic), a cărui cauză primitivă — în ceea ce privește geneza și mecanismul de producere a hipertensiunii — este probabil tot unitară.

a) Hereditate, constituție.

Hereditatea, dispoziția constițională, joacă un rol foarte important în patogenia hipertensiunii roșii. Acest fapt a fost bine stabilit printr'o serie întreagă de cercetări. După Weitz, dispoziția constituțională este legată de un factor dominant, așa cum o dovedește existența unor familii de hipertensivi. Eu cunosc două familii în care toți membrii, începând cu bunicii (morți de apoplexie), sunt bolnavi de hipertensiune roșie, unii încă dela o vârstă foarte tânără. In hipertensiunea roșie întâlnim foarte frecvent habitusul picnic, asociat adesea cu obezitate. Există însă și hipertensivi astenici, uscățivi. Valoarea hemoglobinei și numărul globulelor roșii sunt aproape totdeauna normale sau supranormale, cu o creștere corespunzătoare a masei sangvine. Aceste modificări ale sângelui nu constituesc însă cauza reală a hipertensiunii, după cum nici modificările — atât de des invocate — ale compoziției electrolitice a plasmei (scăderea calciului și creșterea potasiului sangvin). Toate aceste modificări nu sunt decât expresia particularităților constituționale; poziția lor față de hipertensiune nu este aceea a unor factori cauzali, ci a unor fenomene paralele.

Indivizii astfel predispuși sunt mult mai sensibili la influențele exterioare decât cei cu o constituție normală. Nu este de mirare deci că ei reacționează la excitațiile psihice sau de altă natură, prin oscilații mai puternice ale presiunii sangvine. Cu toate acestea, hipertensiunea esențială nu trebue privită ca o afecțiune „nervoasă" sau ca o „nevroză vegetativă". Căci se pune atunci întrebarea: pentruce nu apare această „nevroză vegetativă" decât la o vârstă mai înaintată și nu în orice perioadă a vieții?

b) Arterioscleroza.

Hipertensiunea esențială este, ca și cancerul, o maladie a vârstei adulte. Ea apare foarte rar înainte de 40 ani. Deoarece se instalează la o vârstă la care apar deobicei u modificări regresive ale arterelor, s'a căutat să se stabilească un raport de dependență între ea și arterioscleroză. Nu toți bătrânii însă sunt hipertensivi și există multe cazuri de arterioscleroză foarte avansată fără nici o ridicare de presiune.

Arterioscleroza are drept consecință o scădere a extensibilității și o mărire a diametrului absolut, adică a capacității de recepție a vaselor. Așa dar, la bătrânețe există întotdeauna *o rigiditate* și *o dilatație a arterelor*: în același timp are loc însă și o diminuare a volumului pe minut al inimii, deoarece nevoile de irigație ale țesuturilor îmbătrânite sunt mai reduse. *Când aceste procese se desvoltă progresiv și paralel, nu se produce nici o ridicare de presiune* Dacă însă scăderea extensibilității precede dilatația senilă și diminuarea nevoilor circulatorii, atunci — după Volhard — trebue să se producă, din motive pur mecanice (volumul pe minut fiind normal), o creștere a presiunii. Trebue totuși să ținem seama că există hipertensiuni esențiale la tineri care nu prezintă astfel de modificări vasculare. Pe de altă parte, pierderea elasticității prin arterioscleroză duce în mod obligator la o dilatație compensatorie (vezi capitolul 2 b). In perioada de debut, modificările vasculare generale pot lipsi; dovadă este marea labilitate a presiunii sangvine, care trebue atribuită nu numai variațiunilor volumului pe minut, ci și dilatației sau micșorării calibrului vascular. Supraîncărcarea circulației prin introducerea unor mari cantități de lichid, ca de ex. în proba de diluție, produce o ridicare puternică a presiunii sangvine numai în hipertensiunea roșie; motricitatea vasculară este adesea conservată și bolnavul este capabil de a-și adapta în limite destul de largi (aproape aceleași ca la indivi-

dul normal) capacitatea vasculară la volumul de sânge circulant. Această comportare ar fi de neînțeles dacă am admite, după Volhard, că hipertensiunea are drept cauză modificările fizico-mecanice ale sistemului vascular.

c) Cauze nervoase centrale.

Păstrarea capacității de adaptare a vaselor a făcut să se nască ipoteza — exprimată pentru prima oară de *Bergmann* — că *hipertensiunea esențială ar fi datorită unei dereglări (modificări a tonusului) a centrului vasomotor.*

Mulți autori susțin că orice hipertensiune nerenală este întotdeauna de origină centrală. Ar fi vorba de o *hipersensibilitate a centrului vasomotor,* asupra căruia CO_2 din sânge acționează ca un excitant electiv. In favoarea acestei ipoteze pledează faptul că inspirarea de CO_2 provoacă la bolnavii cu hipertensiune roșie o creștere de presiune mult mai importantă decât la indivizii sănătoși sau decât la renalii cu hipertensiune palidă.

Deoarece nu există niciun obstacol în calea curentului sangvin periferic, se poate presupune că modul de acțiune al centrului asupra circulației ar consta într'o modificare a tonusului *întregului sistem arterial,* cu micșorarea capacității de recepție a acestui sistem (micșorarea „patului arterial"). Așa cum s'a arătat mai sus, modificarea capacității și elasticității sistemului arterial ar trebui să ducă în mod inevitabil la creșterea presiunii sangvine. Ar putea fi vorba deci de o *reglare specială, anormală, a tensiunii arteriale,* tot așa cum un bolnav febril își reglează temperatura corpului la un nivel mai ridicat.

Presiunea sangvină în hipertensiunea roșie are un mod de comportare caracteristic. In special în stadiul inițial, *presiunea diastolică crește relativ mai puțin decât cea sistolică.* Această creștere disproporționată a presiunii sistolice este foarte caracteristică pentru scăderea capacității de distensie a sistemului arterial.

Mai trebue să menționăm că toate încercările de a găsi o explicație bazată pe acțiunea nervilor presoreceptori nu au dus la nici un rezultat. Proba compresiunii sinusului carotidian dă la hipertensivi o reacție perfect normală.

d) Secrețiuni interne

Faptul că hipertensiunea esențială este o maladie legată în general de vârstă, precum și faptul că apare de predilecție în perioada de climacterium, ne face să presupunem că există anumite corelațiuni între ea și glandele cu secreție internă. Această ipoteză implică bineînțeles și participarea factorului constituțional. Mai știm deasemenea că tonusul centrilor vegetativi este influențat într'o largă măsură de glandele endocrine. Existența acestor corelații este indiscutabilă în hipertensiunea de menopauză. In unele cazuri, hipertensiunea se instalează în perioada climacterică sau preclimaterică și dispare odată cu amendarea turburărilor de menopauză.

O. Müller a constatat pe un foarte mare număr de bolnavi că în 76% din cazurile de hipertensiune roșie existau semne de turburări endocrine, în special de natură prehipofizară și sexuală. Foarte mulți din acești bolnavi arată o toleranță mai mică față de hidrații de carbon,

care — natural — este în legătură tot cu turburările sistemului endocrin. Aceste constatări împreună cu altele arată în mod clar că *glandele cu secreţie internă, în special hipofiza şi glandele sexuale, joacă un rol important printre factorii cauzali ai hipertensiunii.*

Nu se ştie sigur dacă există vreun raport între glandele sexuale şi reglarea presiunii sangvine. Ştim însă că în perioada de climacterium apar turburări vasomotorii. Faptul că menopauza artificială — de ex. prin ovariectomie bilaterală — este însoţită şi ea de turburări vasomotorii, dovedeşte că acestea sunt datorite în mod sigur suprimării funcţiei ovariene. Totuşi nu sunt cunoscute încă relaţiile dintre ovare pe deoparte şi turburările vasculare şi hipertensiune pe de altă parte. Probabil că nu este vorba de o acţiune directă a disfuncţiunei ovariene„ ci de repercursiunile acestei stări asupra altor glande endocrine, în special asupra lobului anterior al hipofizei. Strânsa înlănţuire funcţională dintre sistemul diencefalo-hipofizar şi glandele sexuale este cunoscută de multă vreme. După o naştere sau după castraţie multe femei prezintă aşa numitul „sindrom hipotonic", caracterizat printr'o scădere accentuată a presiunii sangvine. Deasemenea, în cașexia Simmonds se observă întotdeauna turburări de reglare ale presiunii sangvine, în sensul unei hipotensiuni, astfel că s'a admis în general existenţa unor relaţii între hipotonie şi hipofiză. Hipofiza îşi descarcă probabil hormonii în lichidul cefalo-rachidian şi poate influenţa astfel tonusul centrilor vegetativi diencefalici într'un sens sau într'altul (diminuându-l sau ridicându-l).

In favoarea importantei influenţe pe care hipofiza o exercită asupra presiunii sangvine, pledează şi comportarea, din multe puncte de vedere opusă, a cașexiei Simmonds (sindrom de hipofuncţie hipofizară) faţă de hipertensiunea roşie. Pe de altă parte, sindromul lui Cushing arată că hipofiza este capabilă să determine o hipertensiune permanentă. Cercetările făcute pentru a izola hormonul hipofizar cu acţiune asupra presiunii sangvine nu au dat până în prezent rezultate destul de nete pentru a putea trage o concluzie sigură.

In sindromul lui Cushing turburările hipofizare par să acţioneze indirect asupra glandelor suprarenale. S'a căutat să se atribue un rol acestor glande şi în hipertensiunea roşie, dar, ca şi în hipertensiunea renală, nu s'a putut găsi nici un punct de sprijin în favoarea acestei ipoteze. In ceeace priveşte participarea altor glande cu secreţie internă, ne lipsesc orice date.

Deci, în ceiace priveşte geneza hipertensiunii esenţiale, singurul fapt aproape sigur pe care-l putem affirma este că *factorii endocrino-constituţionali joacă un rol hotărîtor.*

E. UREMIA *)

Clasificarea uremiilor.

Concepţia actuală adoptată de majoritatea autorilor este că sindromul cunoscut sub numele de „uremie" nu reprezintă o unitate nici din punct de de vedere patogenic, nici din punct de vedere clinic. La început se înţelegea prin uremie un complex de simptome, care pot apare în cursul afecţiunilor renale şi care au fost atribuite unei intoxicaţii urinare. Dintre numeroasele simptome ale uremiei, cele mai impresionante sunt convulsiile. Fiziologul Landois a încercat să le găsească o explicaţie prin studii experimentale, punând substanţe urinare în contact direct cu scoarţa cerebrală a animalului de experienţă. Prin acest procedeu el a reuşit să provoace convulsii, fapt care l-a

*) De E. Becher.

determinat să tragă concluzia că uremia ar fi o intoxicație cu substanțe urinare. Pentru clinicianul Traube patogenia uremiei ar fi cu totul alta. El era de părere că simptomele uremiei sunt datorite edemului și compresiunii cerebrale. In unele cazuri de moarte prin uremie s'a constatat într'adevăr existența unui edem cerebral. S'au mai făcut și alte cercetări pentru găsirea unei explicații a uremiei. Astfel s'a spus că simptomele uremiei ar fi date de turburări în circulația cerebrală, create prin spasme ale arterelor cerebrale. Alții sunt de părere că simptomele uremiei ar fi provocate de anumite substanțe, nefrolizine, care ar lua naștere chiar în rinichi (Ascoli). Pfeiffer vedea în uremie o toxicoză produsă prin substanțe de desintegrare proteică și o considera ca un fenomen analog șocului anafilactic. Dintre celelalte teorii vom menționa numai pe aceea a lui Schlayer și Straub care socotește uremia ca o stare de intoxicație prin produse acide. Fiecare din aceste teorii conține o parte de adevăr, însă nici una dintre ele nu ne poate da o explicație completă a tuturor simptomelor uremiei.

Studiul patogeniei uremiei a marcat un important progres de când se știe că ea nu constitue—din nici un punct de vedere—o unitate nosologică. Ascoli, Widal și în special Reis au căutat să distingă mai multe forme de uremie. O clasificare exactă nu a fost posibilă însă, *decât după ce s'a ajuns la o precizare a noțiunii de „insuficiență renală" și după ce au fost găsite metode sigure pentru determinarea ei.*

Comparând simptomele clinice cu comportarea funcțiunii renale, Volhard a putut stabili faptul fundamental *că o anumită parte din simtomele uremice este întotdeuna legată de o insuficiență renală gravă, pe când celelalte pot apare independent de aceasta.* Actualmente se admite că numai acele simptome care apar exclusiv în insuficiența renală gravă, sunt expresia unei intoxicații cu substanțe urinare. Trebue să facem distincția deci, între „uremia propriu zisă (adevărată)" și „falsa uremie" sau „pseudouremia".

Deoarece o parte dintre simptomele uremiei apar sau pot apare fără să existe o insuficiență renală, origina lor nu mai poate fi atribuită intoxicației urinare. Majoritatea cercetătorilor admit astăzi, împreună cu Volhard, că falsa uremie este datorită unor turburări interesând sistemul nervos central. Când sindromul pseudo-uremiei apare sub o formă acută, el poate fi explicat printr'o creștere a tensiunii lichidului cefalo-rachidian și prin edem cerebral (Volhard). Când îmbracă o formă cronică, Volhard o atribue spasmelor vaselor cerebrale și — în parte — insuficienței cardiace.

Simptomele *uremiei adevărate* sunt în rezumat următoarele: turburări ale tractusului digestiv prin gastroenterită uremică, respirația profundă datorită acidozei uremice, contracții fibrilare ale mușchilor, tendință la sincopă, somnolență, hipotermie, mirosul de urină al respirației, pericardită și uneori turburări psihice și manifestări cutanate. Gradul de intensitate al fiecărui simptom în parte diferă dela un bolnav la altul; există întotdeauna o predominență a uneia din cele trei categorii de simptome: gastro-intestinale, nervoase sau acidozice. Astfel, după categoria de simptome care predomină, se descriu diverse forme de intoxicație uremică. In anurie, uremia poate evolua sub formă acută sau cronică.

Simptomele *pseudouremiei acute* sunt: cefalee, torpoare, convulsii epileptiforme, pierderea cunoștinței. *Pseudo-uremia cronică* se exteriorizează clinic prin atacuri apoplectiforme și alte manifestări cerebrale sub formă de accese trecătoare, prin turburări respiratorii și turburări psihice. Diversele forme de uremie pot apare combinate între ele. Aceste combinații sunt mai frecvente decât se crede. *Astfel uremia propriu zisă se poate asocia cu pseudo-uremia acută sau cu pseudo-uremia cronică.*

Deasemenea pot exista asociațiuni între pseudo-uremia acută și pseudo-uremia cronică, la care se mai poate adăuga și uremia adevărată.

Deoarece s'a stabilit în mod sigur că uremia pură este consecința insuficienței renale grave, pe când pseudo-uremia este complect independentă de insuficiența renală, *ar trebui ca denumirea de „uremie" și „intoxicație urinară" să fie rezervată numai pentru uremia propriu zisă. Pentru pseudo-uremia acută ar fi mai potrivite expresiile de „convulsie renală", „epilepsie nefrogenă" sau „eclampsie nefrogenă" (Becher). Eclampsia gravidică este identică cu pseudo-uremia acută. Deasemnea, și pentru pseudo-uremia cronică este necesară o altă denumire, deoarece nici ea nu este prin origina sa o uremie în accepțiunea pură a cuvântului. Complexul său simptomatic ar putea primi denumirea de „fenomene cerebro-angiospastice" sau „encefalopatia hipertensivilor" sau „encefalopatie angiospatică" (Becher)*, care ar pune în evidență importanța patogenică esențială a spasmelor vaselor cerebrale. Vechiul domeniu al uremiei poate fi împărțit după următoarea schemă propusă de Becher:

„Uremia" în sensul mai vechiu („uremia clasică").

A. Uremia, intoxicație urinară. Denumirea dată de Volhard: uremia adevărată (propriu zisă).

Patogenie: insuficiență renală gravă.

1. Forma acută, prin anurie.

a) prin compromiterea gravă a irigației renale (după concepția lui Volhard) în cursul glemerulo-nefritei difuze acute.

b) prin obliterarea căilor urinare.

c) în mod reflex.

d) în nefroza necrotică (intoxicația cu sublimat).

e) printr'o mare deperdiție extra-renală de apă (diarei, vărsături).

2. Forma cronică, „marasm renal" („Nierensiechtum") în: scleroza renală primitivă (genuină) și secundară, scleroza renală pielonefritică, scleroza renală nefrotică, amiloidoza renală, tuberculoza renală, rinichiul polichistic.

a) forma acidozică.

b) forma gastro-intestinală

c) forma nervoasă.

d) forma mixtă, prin asocierea celor trei grupe de manifestări.

B. Convulsiile renale, epilepsia nefrogenă, eclampsia nefrogenă. Denumirea dată de Volhard: pseudo-uremia acută.

Patogenie: edem cerebral, hipertensiunea lichidului cefalorachidian.

1. Forma gravă, cu convulsii și echivalențe grave (pierderea cunoștinței), apărând mai ales sub formă de accese.

2. Forma ușoară (benignă), fără convulsii, cu echivalențe ușoare (cefalee, torpoare). In general nu survine sub formă de accese.

Convulsiile renale se întâlnesc în special în glomerulo-nefrita difuză acută, în cea subcronică și chiar în formele sale cronice și în scleroza malignă, foarte rar în nefroza necrotică (intoxicația cu sublimat).

C. Fenomene angiospatice cerebrale, encefalopatia angiospatică. Denumirea dată de Volhard: pseudo-uremia cronică.

Patogenie: spasme ale arterelor cerebrale, uneori arterioscleroză cerebrală, insuficența cardiacă a hipertensivilor.

1. Formă apoplectică.

2. Forma dispneică.

3. Forma psihozică (depresiune).

4. Asociația celor trei forme.

Encefalopatia angiospatică se observă mai ales în scleroza malignă, mai rar în scleroza benignă și în scleroza secundară.

D. Forme mixte (asociate): Uremia adevărată și eclampsia nefrogenă pot apare împreună în glomerulo-nefrita difuză acută (cu oligurie sau anurie) și deasemenea în glomerulo-nefrita difuză cronică.

Asociația dintre uremie și fenomenele angiospatice cerebrale o întâlnim în scleroza renală primitivă, mai rar în cea secundară.

Există deasemenea stări care pot fi considerate ca asociații între

eclampsia nefrogenă și encefalopatia angiospastică. Ele se întâlnesc în scleroza renală primitivă, mai rar în cea secundară.

Tot în scleroza renală și în special în cea malignă, se poate observa uneori asociația uremie-convulsii renale-fenomene cerebroangiospastice.

Deoarece denumirile mai vechi se bucură încă de o utilizare generală, ele vor fi păstrate și în capitolele care urmează.

1. Uremia propriu zisă (adevărată) *)

a) Produsele de putrefacție intestinală.

Uremia propriu zisă, a cărei denumire de „uremie" este perfect justificată, este întotdeauna însoțită de o insuficiență renală gravă, ceeace ne îndreptățește să credem că uremia adevărată este datorită retenției de substanțe urinare. *Este adevărat că moartea poate surveni uneori fără ca insuficiența renală să se prezinte sub o formă prea gravă. Atunci intervin însă și alte cauze concomitente, ca insuficiența cardiacă sau pseudo-uremia; asocierea lor aduce sfârșitul letal. In uremia adevărată are loc nu numai o creștere a ureei și a celorlalte substanțe reziduale intermediare, ci și a produselor de putrefacție intestinală, care atîng în sânge valori mari.* Nu se știe încă sigur ce simptom anume corespunde fiecăreia dintre numeroasele toxine reținute. Se poate face însă o serie întreagă de ipoteze, mai mult sau mai puțin probabile.

O parte dintre simptomele uremiei ar putea fi atribuite acțiuni unor anumite toxine, însă majoritatea ipotezelor nu sunt încă suficient verificate. Mulți autori vorbesc încă despre „o toxină a uremiei" și caută s'o pună în evidență. *Se poate afirma însă cu siguranță că nu este vorba de o anumită toxină uremică, ci de o serie întreagă de toxine. Se știe că o bună parte dintre substanțele reținute — pe care le-am enumerat la capitolul insuficienței renale — au o acțiune toxică în cantitățile în care apar în sânge în uremia propriu zisă.*

„Se pare că simptomele clinice ale uremiei țin mai mult de retenția produselor de putrefacție intestinală: fenol, cresol, indol, etc., decât de retenția produșilor intermediari proveniți din metabolismul proteinelor. Se știe că în nefritele acute în special, creșterea ureei și a acidului uric în sânge precede cu multă vreme retenția toxinelor intestinale; iori, în această perioadă de timp nu se observă încă apariția semnelor de uremie propriu zisă. In favoarea rolului special pe care-l joacă toxinele de putrefacție intestinală, pledează și faptul că în uremia adevărată neutralizarea (conjugarea) lor nu se mai face complect și apar în sânge în stare liberă, nedetoxicate (Becher). Tabloul intoxicației cronice cu fenol, observat mai înainte la chirurgi și la lucrătorii din fabricile de carbol, prezintă o mare asemănare cu sindromul uremiei propriu zise.

Cercetările asupra toxicității serului uremicilor au demonstrat că aceasta este crescută și că evoluează paralel cu indicanul, deci cu produsele de putrefacție intestinală (Hakên).

In cursul insuficienței renale, în perioada care precede apariția manifestărilor de uremie propiu zisă, s'a constatat că lichidul cefalo-rachidian

*) De E. Becher.

nu conţine deloc toxine enterogene, în timp ce ureea, acidul uric şi alte substanţe provenite din metabolismul intermediar al proteinelor se găsesc aici încă de timpuriu. Se pare că simptomele uremiei adevărate apar abia atunci când toxinele intestinale au străbătut barajul plexurilor coroide şi au pătruns în lichidul cefalo-rachidian (Becher), venind acum în contact direct cu substanţa nervoasă. După concepţia actuală, nutriţia creerului nu este realizată direct de către sânge, ci substanţele nutritive trec mai întâi în lichidul cefalo-rachidian şi prin intermediul acestuia ajung apoi la creer. De-aceea, simptomele uremiei adevărate se instalează abia în insuficienţa renală gravă, când toxinele enterogene pătrund şi ele în lichidul cefalo-rachidian. Tot dintre toxinele intestinale face parte şi amoniacul, pe care îl găsim deasemenea crescut în sânge în cursul insuficientei renale. Conţinutul în amoniac al sângelui creşte şi în ciroza hepatică (Fuld.). In această afecţiune, din cauza jenei în circulaţia hepatică, o parte din sângele portal trece direct în vena cavă inferioară prin anastomozele porto-cave dilatate, astfel că o anumită cantitate din amoniacul de proveniență intestinală nu mai este transformat în uree în ficat, deşi acesta este capabil să fabrice mai departe uree, cu toată reducerea considerabilă a parenchimului său — In insuficienţa renală şi în uremia adevărată creşterea amoniacului în sânge se explică astfel: odată cu secreţiunile digestive, în special cu bila, ajung în intestin şi cantităţi mari de uree, care este transformată acolo în amoniac şi care la rândul lui este resorbit apoi în sânge; cu toate că circulaţia hepatică este normală, amoniacul găsindu-se în sângele portal într'o cantitate excesiv de mare, va trece prin anastomozele porto-cave dilatate într'o cantitate deasemenea mai mare. Nu mai există nici o îndoială asupra faptului că atât nivelul crescut al amoniacului sangvin cât şi al celorlalte toxine intestinale, amine în special, joacă un rol patogenic esenţial în constituirea tabloului clinic al uremiei adevărate.

Se poate presupune că toxinele intestinale sunt responsabile deasemenea şi de scăderea temperaturei şi de anemie (Becher) şi — în oarecare măsură — şi de starea de astenie generală care se observă în cursul uremiei adevărate.

In uremia propriu zisă se observă totdeauna o anemie secundară, consecutivă unei epuisări a organelor hematopoetice. In geneza acestei anemii intervine deasemenea şi o hemoliză exagerată, aşa cum o dovedeşte prezenţa depozitelor de fer din organele interne. *Procesul de anemie evoluează paralel cu retenţia produselor aromatice de putrefacţie intestinală (Becher).* O găsim în special atunci când există o importantă retenţie de toxine enterogene. Evoluţia paralelă dintre anemie şi retenţia de toxine intestinale, precum şi faptul că aceste toxine pot provoca ele însăşi o anemie, demostrează rolul lor cauzal în producerea acestei deglobulizări. Până la un oarecare punct, mai contribue la apariţia anemiei şi o „diluare a sângelui", o hidremie prin retenţie de apă în vase. In uremia adevărată acută din cursul anuriei se ajunge la o hidremie considerabilă, prin trecerea apei din ţesuturi în sânge.

In nefrita acută apariţia tabloului clinic al uremiei adevărate este foarte rară, afară de cazul când există o anurie sau o oligurie accentuată. Atât timp cât nu intervine o anurie, retenţia toxinelor intestinale este aci foarte redusă şi tardivă. In schimb, retenţia ureii şi a acidului uric poate atinge valori considerabile fără ca totuşi să antreneze apariţia uremiei adevărate, ceeace dovedeşte din nou rolul patogenic special al toxinelor intestinale.

b) Acidoza

Uremia adevărată este totdeauna însoţită de acidoză (Straub). Această acidoză este datorită acumulării în sânge şi în ţesuturi a aci-

-ilor organici, alifatici și aromatici, care deplasează acidul carbonic din sânge. Este vorba de acizi organici solubili în eter, cari sunt reținuți din cauza insuficienței renale, iar pe de altă parte se și produc-probabil în cantități mai mari decât în stare normală. (Becher). Acizii anorganici nu joacă nici un rol în producerea acidozei uremice. Mai există încă o cauză care contribue la apariția acidozei. *In insuficiența renală gravă rinichiul bolnav nu mai poate produce amoniacul necesar neutralizării acizilor. Va fi eliminată atunci prin urină o cantitate mai mare de alcali și în special sodiu. Această pierdere de alcali ficși constitue și ea o cauză importantă a acidozei. Așa dar, acidoza uremică este produsă pe deoparte prin pierderea de alcali, iar pe dealtă parte prin mărirea producției și retenției de acizi organici. Ca și în coma diabetică, acidoza provoacă și aci o respirație profundă.* O parte din acizii care se reținîn insuficiența renală provin din mediul intestinal.

c) Produșii intermediari ai metabolismului proteinelor (ureea)

Produșii intermediari ai metabolismului proteinelor joacă totuși și ei un anumit rol în patogenia uremiei adevărate. Prin unele proprietăți ale sale, ureea poate acționa ca un toxic și poate contribui astfel la instalarea simptomelor de uremie propriu zisă. Se știe că *atunci când humorile și celulele organismului conțin o cantitate mai mare de uree, celulele devin mai permeabile pentru toxine (Baur). Ureea ar favoriza astfel acțiunea toxică a substanțelor reținute.* In uremie există într'adevăr o permeabilitate crescută a țesuturilor (Nonnenbruch). Dar ureea mai poate interveni și în alt mod.

Când nivelul ureei sagvine este mult cresout, ea este eliminată în tractul gastro-intestinal în cantități mari, odată cu sucurile digestive. Ureea este transformată acolo în carbonat și carbamat de amoniu, substanțe care lezează mucoasa digestivă. Se produce astfel o gastrită, o enterită și chiar o stomatită uremică. Asemenea leziuni ale mucoasei au putut fi realizate și în mod experimental pe animal, prin administrarea de doze masive de uree. La constituirea sindromului gastro-intestinal mai intervin însă și alți factori *).

După părerea lui Gremels — așa cum am arătat mai sus — *ureea ar favoriza retenția corpilor fenolici la nivelul rinichiului,* contribuind astfel la producerea sindromului uremic. Se observă totuși destul de des retenții considerabile de uree fără o creștere concomitentă a fenolilor în sânge. Deci în acastă privință rolul ureii nu este încă bine definit.

Fibrilațiile musculare din uremia adevărată ar fi datorite probabil scăderii calciului sangvin, care la rândul său ar fi în legătură cu o creștere a acidului oxalic. Hipocalcemia provoacă o hiperexcitabilitate a sistemului nervos central, care, care ne explică apariția contracțiilor fibrilare și exagerarea reflexelor în primele stadii ale uremiei. Asupra acestui punct vom mai reveni. In ceeace privește creatinina sau acidul uric reținut nu se știe dacă au o acțiune toxică.

In momentul de față nu avem deasemenea nicio explicație pentru leziunile cutanate care apar în cursul uremiei adevărate, așa numitele „uremide". Probabil însă că și ele sunt provocate prin retenția acelorași substanțe.

*) In enterita uremică intervin probabil și turburări circulatorii locale.

d) Exagerarea proceselor de desintegrare proteică.

In insuficienţa renală gravă şi în uremia adevărată are loc o intensă distrugere de proteine, care se manifestă printr'o topire rapidă a maselor musculare.

Se poate admite că această proteoliză intensă este provocată de creşterea ureii, a acizilor aminaţi şi de apariţia în sânge a aminelor. Pe dealtă parte, creşterea aminoacizilor în sânge este în cea mai mare parte tocmai expresia unei proteolize exagerate. *Produsele de dezagregare acţionează la rândul lor intensificând procesul de distrugere.* In mod normal aminele sunt eliminate în cantităţi mici prin urină. In insuficienţa renală sunt reţinute şi ele. O serie de cercetători susţin că în uremia adevărată metabolismul bazal este crescut, însă rezultate obţinute în această privinţă nu sunt concordante. Exagerarea distrugerii de proteine ar putea fi cauza creşterii metabolismului bazal. Totuşi nici acest fapt nu este încă sigur dovedit.

După autorii americani (Mason, Morton şi Ray Evers) exagerarea proceselor de desintegrare proteică din uremia adevărată s'ar explica printr'o activitate proteolitică crescută a serului uremicilor. La animalul nefrectomizat, care prezintă o creştere importantă a substanţelor reziduale în sânge şi în ţesuturi, se constată deasemenea o distrucţie mărită de proteine (Becher).

e). Hipocloremia, modificări ale bilanţului mineral.

S'a afirmat că starea de hipocloremie joacă un rol important în patogenia sindromului uremiei adevărate. Apariţia hipocloremiei în general, precum şi în cursul insuficienţei renale, a fost studiată deja la capitolul insuficienţei renale. *Ea nu trebue identificată cu uremia adevărată.*

Modificările sangvine şi simptomatologia acestor două stări sunt diferite. *Hipocloremia pură evoluează adesea cu alcaloză şi fără retenţie de produse de putrefacţie intestinală.* In uremia propriu zisă este tocmai invers. Manifestările clinice din hipocloremia pură nu sunt identice cu cele din uremia veritabilă. Hipocloremia duce la coma profundă ceeace nu se întâmplă în uremia adevărată, sau cel puţin lipseşte în mod obişnuit (în afară de cazurile când este asociată cu o pseudouremie acută). Este posibil ca în unele cazuri de uremie adevărată să intervie într'o oarecare măsură şi o hipocloremie concomitentă. *Rolul său ca factor cauzal este de mică importanţă însă, deoarece în uremia propriu zisă hipocloremia este deobiceiu puţin marcată. In cursul uremiei din nefroza mercurială (intoxicaţia cu sublimat) hipocloremia atinge însă deobiceiu un grad foarte accentuat, constituind astfel un factor patogenic.*

Nu numai clorura de sodiu ci şi alte substanţe minerale sufăr modificări însemnate, deplasări între sânge şi ţesuturi. (Straub).

In uremia adevărată are loc o creştere a potasiului seric, fapt care determină uneori turburări de ordin toxic. Se mai constată şi o creştere a rhodanului (N. Trad. acid sulfocianic) în sânge (Becher, Gutermuth, Hartner, Hermann).

In ceeace priveşte scăderea calcemiei, care este poate în legătură cu creşterea acidului oxalic şi a altor acizi, s'a vorbit mai sus. In uremia adevărată se constată şi o creştere a acidului fosforic şi sulfuric din ser. Am arătat mai sus că retenţia acizilor anorganici joacă doar un rol secundar în patogenia acidozei uremice.

Ozorio de Almeida atribue toxicității sărurilor un rol special în patogenia sindromului uremic. Uremia ar fi datorită unor turburări în concentrația sărurilor din organism, în sensul că s'ar produce o apropiere între concentrația în săruri a sângelui și cea a țesuturilor. Această concepție este însă complect ipotetică.

f) Turburări ale funcției hepatice, toxicitatea proteinelor serice.

Rubens-Duval și Barbier au stabilit că în cursul uremiei există *turburări în metabolismul hidrocarbonatelor*. Raportul dintre glucoza sangvină liberă și cea legată de albumine poate suferi anumite modificări. Se admite că aceste modificări în metabolismul glucidelor sunt datorite unei turburări a funcției hepatice.

In uremia experimentală-realizată prin legătura bilaterală a ureterelor — de Flora a constatat alterațiuni considerabile ale funcțiunii hepatice. Ficatul devine mai sărac în glicogen. *Trebue să admitem că în uremia adevărată există foarte probabil turburări ale funcțiunilor hepatice.* Există deasemenea asociații de insuficiență renală și hepatică (afecțiuni hepato-renale Nonnenbruch).

S'a spus deasemenea că albuminele din serul uremicilor prezintă proprietăți toxice (Chailley-Bert, P. și E. Peyre). Serul ar putea fi detoxicat prin precipitarea proteinelor. Chestiunea unei eventuale toxicități a proteinelor serice în uremie necesită însă noui cercetări.

Robinson crede că e posibil ca uremia să reprezinte o reacție de hipersensibilizare (în special formele de uremie extrarenală din cursul hipocloremiei, exicozei și insuficienței suprarenale).

g) Pericardita și miodegeneratio cordis.

Patogenia turburărilor cardiace cu totul speciale care apar în cursul uremiei, nu este încă bine cunoscută. Astfel, pericardita uremică nu are încă o explicație suficientă. Ea se prezintă în general ca o inflamație uscată, lipsită de germeni patogeni. *Ipoteza că această pericardită ar putea fi datorită uneia dintre substanțele reținute este îndoelnică, deoarece ea a fost observată — foarte rar, este adevărat — și în cursul insuficiențelor renale ușoare.* S'ar mai putea presupune că pericardita ar fi consecința unei turburări de irigație locală prin angiospasm, în sensul concepției lui *Volhard*. De cele mai multe ori însă, pericardita se desvoltă abia în cursul insuficienței renale grave.

In uremia adevărată există deasemenea și *leziuni ale miocardului*. Ele sunt întotdeauna evidente pe electrocardiogramă, care ne arată o negativare a intervalului S-T, un T negativ în mai multe derivații și mai rar o alungire a timpului de conducere și semne de bloc de ramură. *Becher a dovedit că aceste leziuni miocardice nu sunt în legătură cu insuficiența renală; ele pot apare în hipertensiunea palidă, chiar fără insuficiență renală concomitentă. Ele depind probabil de o turburare de irigație a miocardului*, fapt pentru care ar fi mai justă denumirea de *„miodegeneratio angiospastica" (Becher și Tönges). Ar fi un proces analog cu cel din retinita angiospastică (Volhard).* In ambele cazuri, organele sunt prost irigate din cauza angiospasmului și astfel iau naștere turburări secundare de degenerescență. In hipertensiunea palidă se poate desvolta în miocard o rețea foarte fină de țesut conjonctiv. Leziunile miocardice descrise explică apariția frecventă a insuficienței cardiace în cursul hipertensiunei palide și justifică terapeutica digitalică, care este bine venită *chiar atunci când semnele de insuficiență cardiacă gravă n'au apărut încă.*

h). Diferite forme de uremie adevărată.

Simptomele gastro-intestinale ocupă adesea primul plan; se poate vorbi atunci de o *formă gastro-intestinală*. Formele în care manifestarea principală este o respiraţie profundă, semn de acidoză sunt ceva mai rare. In aceste *forme acidozice* simptomele gastro-intestinale lipsesc deobiceiu sau sunt puţin marcate. Şi mai rare sunt *formele nervoase*, caracterizate prin contracţiuni fibrilare, hiper-reflectivitate şi uneori stări de excitaţiei psihică. *Aceste forme se combină adesea între ele*, totuşi ele pot apare şi izolat, ca *tablouri clinice pure*, în special forma gastro-intestinală şi forma acidozică.

In fiecare din aceste forme examenul sângelui prezintă anumite particularităţi, care explică în parte simptomele. Astfel, în formele gastro-intestinale rezerva alcalină nu este prea mult scăzută; deaceea în aceste forme nu se observă o respiraţie profundă. Absenţa unei acidoze pronunţate se explică poate prin faptul că bolnavii aceştia varsă mult şi pierd astfel cantităţi importante de acid clorhidric. Pe dealtă parte, în aceste forme ureea trece în cantităţi mari în tubul digestiv şi se transformă acolo în amoniac. In formele acidozice vărsăturile lipsesc şi deci şi pierderea de acid. Acidoza — care este dela început mai accentuată decât în alte forme — devine şi mai intensă din această cauză. Adesea bolnavii nu prezintă nici un simptom evident în afară de respiraţia profundă. In ceeace priveşte contracţiile fibrilare şi reflexele exagerate din formele nervoase, nu s'a putut dovedi încă sigur că ele ar fi consecinţa directă a unei hipocalcemii concomitente. Salvesen contestă faptul că ar exista vre-o diferenţă între conţinutul mineral al sângelui uremicilor cu contracţiuni musculare fibrilare şi al celor care nu prezintă asemenea contracţiuni. *Este interesant de remarcat că scăderea calciului în uremia adevărată nu duce la tetanie. Trebue să ţinem seama însă de faptul că în tetanie există o stare de alcaloză, pe când hipocalcemia uremică evoluează — din contră — pe un fond de acidoză.*

i). Zonele de atac ale toxinelor uremice.

Engerth şi Winkler au încercat să explice simptomele nervoase din uremia adevărată, experimentând pe animale la cari au obţinut întreruperea legăturilor dintre anumite părţi ale creerului. In cursul evoluţiei progresive a uremiei, alteraţiunile toxice interesează regiuni ale creerului situate din ce în ce mai profund; în cele din urmă, prin scoaterea din funcţiune a centrilor vitali se produce moartea. Hess susţine că zona de atac a toxinelor uremice ar fi mezencefalul: acolo se găsesc în strânsă vecinătate, centrul termoregulator, centrii diverselor reglări vegetative şi centrii de reglare a presiunii osmotice. Din tabloul patologic reese însă că zona de atac a toxinelor uremice în sistemul nervos central este mult mai întinsă. Unii cercetători (Stiefl şi Kunzova) au atras atenţia asupra faptului că în cursul uremiei conţinutul în amoniac al creerului este mult crescut: amoniacul ar provoca deci simptomele nervoase uremice. Această ipoteză nu a fost însă verificată. Toxinele uremice atacă, pe lângă sistemul nervos şi tubul digestiv, pericardul, organele hematopoetice şi probabil şi ficatul şi rinichiul. In cele din urmă toate ţesuturile sufăr din cauza acestui proces toxic complex.

2. Pseudo-uremia acută. *)

Dintre numeroasele simptome care erau grupate odinioară sub denumirea generală de uremie, simptomele pseudo-uremiei acute, ale „stării con-

*) De E. Becher.

vulsive renale" sunt cele mai alarmante. În această categorie intră crizele convulsive epileptiforme și echivalentele lor, pierderea cunoștinței și sindromul de compresiune cerebrală. Se utilizează adesea — în mod simplist — termenul de comă uremică; nu este corect, deoarece *așa numita coma uraemicum este deobiceiu o comă pseudo-uraemicum.* În uremia adevărată bolnavii prezintă întotdeauna o stare de torpoare profundă, de somnolență, totuși numai rareori ajung până la coma completă. Dimpotrivă, în formele grave ale pseudouremiei acute coma apare destul de des.

Trebue să spunem dela început că manifestări mai ușoare ale pseudouremiei acute se observă foarte frecvent, în special în nefritele acute. Astfel, cefaleea care se întâlnește în aceste cazuri este în majoritatea lor de origină pseudouremică. Există totuși și dureri de cap în legătură cu uremia propriu zisă și care sunt provocate probabil prin retenția toxinelor intestinale (indol). — Manifestările grave ale pseudouremiei acute, în deosebi crizele convulsive, au devenit mai rare, în special de când nu se mai dă renalilor să bea cantități mari de lichide, ci din contră sunt supuși la cura de sete. Aici terapeutica lui Volhard s'a dovedit excelentă.

Starea convulsivă renală apare (numai) în afecțiunile renale care sunt însoțite în același timp de hipertensiune și de edem manifest sau latent. Deci nu numai nefrita acută ci și formele subcronice (Volhard) pot prezenta tendință la convulsii nefrogene. Se poate totuși ca pseudouremia acută să apară și în formele cronice precum și în scleroza renală genuină. Simptomele sunt însă în general mai puțin grave decât în cazurile cu edem. *Trebue reținut însă că nu orice edem asociat cu hipertensiune poate să declanșeze sindromul pseudo-uremiei acute. Când în cursul unei hipertensiuni esențiale survine și un edem cardiac, deși hipertensiunea și edemul se găsesc acum reunite ,totuși pseudouremia acută nu apare.* În concluzie *rolul de factor patogenic revine numai edemului „renal"*, pe care Volhard îl consideră de fapt de origină extrarenală *).

Trebue să precizăm că pseudouremia acută poate apare în afara oricărei insuficiențe renale. Examenul chimic al sângelui poate arăta valori normale, iar probele funcționale renale pot dovedi lipsa oricăror turburări renale. Nimic nu ne îndreptățește să credem că în cursul pseudouremiei acute ar fi vorba de o retenție izolată de substanțe reziduale la nivelul creerului. *Insuficiența renală nu intervine în patogenia pseudo-uremiei acute, ca dealtfel nici în cea a pseudo-uremiei cronice. Desigur, coexistența unei insuficiențe renale **) nu este rară și adesea se observă stări care trebuesc interpretate ca niște forme mixte sau mai bine zis ca niște combinațiuni între uremia propriu zisă și pseudo-uremia acută, așa cum se întâmplă în special în nefrita acută cu oligurie marcată, precum și în diferitele forme evolutive ale nefritei cronice. Asemenea combinațiuni între uremia adevărată și pseudo-uremie sunt mai puțin frecvente decât s'a crezut până acum.* La capitolul despre patogenia pseudo-uremiei cronice se va vedea că pot exista deasemenea combinațiuni între cele trei forme principale ale ure-

*). După cum am arătat pe larg la capitolul edemului, acesta nu se datorește faptului că rinichiul bolnav ar reține apa. *În „edemele renale" retenția lichidului de edem se face extra-renal, de către țesuturi.*

**). Tot așa nu poate fi negat faptul că starea de intoxicație uremică pură poate duce prin ea însăși la apariția unor crize convulsive. Cauza acestora ar putea fi un edem cerebral provocat de acidoză, și poate deasemenea retenția de toxine, dintre care unele ca amoniacul, fenolul, etc., pot provoca convulsii. De cele mai multe ori însă, convulsiile epileptiforme din afecțiunile renale precum și accesele eclamptice sunt datorite edemului cerebral.

miei. *Cu toate acestea, clasificaţia lui Volhard în uremie propriu zisă şi pseudo-uremie acută şi cronică trebue menţintă deoarece există şi forme absolut pure.*

a) Edemul cerebral şi hipertensiunea lichidului cefalorachidian.

Dat fiind că insuficienţa renală nu poate fi considerată ca origină a pseudo-uremiei acute, trebue să admitem existenţa altor factori patogenici. *S'a arătat că în pseudo-uremia acută, pe lângă simptomele clinice de compresiune cerebrală *), mai există şi alte semne sigure de hipertensiune intracraniană. Presiunea lichidului cefalo-rachidian este găsită foarte crescută. La trepanaţie sau la autopsie se constată existenţa unui edem cerebral. Creerul este mărit de volum, cavităţile ventriculare considerabil micşorate, iar cerebelul prezintă o amprentă circulară, corespunzătoare găurii occipitale, pe care este apăsat. Aceste fapte indiscutabile, precum şi faptul că majoritatea simptomelor clinice sunt semne de compresiune cerebrală, ne îndreptăţesc să afirmăm că edemul cerebral şi hipertensiunea lichidului cefalo-rachidian sunt realmente cauza pseudo-uremiei acute.* Astfel văzând lucrurile, cefaleea, vărsăturile cerebrale, bradicardia, astenia generală şi coma pot fi explicate fără nici o dificultate. Acelaş lucru se poate spune şi despre staza papilară, precum şi despre alte simptome pseudo-uremice, în special convulsiile şi semnele de deficit cerebral, cum ar fi paraliziile şi cecitatea, care apar uneori în mod trecător. *Compresiunea şi edemul cerebral provoacă o jenă importantă în circulaţia lichidului cefalo-rachidian la exteriorul şi interiorul sistemului nervos central şi astfel nutriţia centrilor nervoşi este considerabil turburată.* In lumina acestor fapte, apariţia simptomelor cerebrale grave este foarte explicabilă. La bolnavii care zac multă vreme pe aceiaşi parte s'a observat că atunci când apar convulsiile, acestea se produc mai întâiu unilateral şi anume de partea opusă a corpului (Volhard). Se poate presupune că în aceste cazuri — datorită gravităţii — edemul cerebral se desvoltă în emisferul situat mai jos. Faptul că la aceşti bolnavi convulsiile se produc unilateral, pledează şi el în favoarea tezei că edemul cerebral constitue într'adevăr cauza lor.

In sprijinul aceleiaşi concepţiuni pledează şi rezultatele surprinzător de bune obţinute prin scăderea presiunii intracraniene prin puncţie lombară sau după aplicarea unei terapeutici împotriva edemului cerebral (Volhard). De multe ori convulsiile pseudouremice apar atunci când edemele periferice încep să se rezoarbă. Prin resorbţia edemului subcutanat şi trecerea lichidului în sânge se produce o hidremie, care, atunci când hipertensiunea persistă, poate duce la apariţia unui edem cerebral.

Ar fi posibil ca la apariţia convulsiilor să contribue şi turburările ivite în eliminarea produşilor de secreţie ai hipofizei, în urma compresiunii exercitate asupra tijei hipofizare de către edemul cerebral.

---

*) Adică cefaleea, bradicardia şi vărsăturile cerebrale.

b). Modul de producere al edemului cerebral și al hipertensiunii lichidului cefalorachidian.

O chestiune importantă este aceea a modului de producere a edemului cerebral, chestiune care n'a fost încă rezolvată. *În pseudouremia acută lichidul cefalo-rachidian este adesea foarte bogat în clor.* Se pare că ionul Clor traversează organele de secreție ale lichidului cefalo-rachidian în cantități mult mai mari decât în mod normal. După cum se știe, lichidul cefalo-rachidian care scaldă suprafața creerului și umple cavitățile ventriculare, pătrunde prin spațiile perivasculare chiar în interiorul sistemului nervos central. *Se poate presupune că mărirea cantității de clor favorizează producerea edemului cerebral.* Totuși, nu se știe încă sigur dacă hipercloroorachia este primitivă sau dacă ea nu reprezintă decât o consecință a edemului cerebral.

Monakow a stabilit că în coma uremică există leziuni grave la nivelul plexurilor coroide. După el, producerea pseudo-uremiei acute s'ar explica prin aceste leziuni ale plexurilor, care — după cum se știe — reprezintă principalele organe de secreție a lichidului cefalo-rachidian. *O secreție mai intensă de apă și sare la nivelul plexurilor coroide ar putea explica într'adevăr hipertensiunea intracraniană.* Constatările lui Monakow nu au fost însă confirmate.

Ambard și Stahl au atras atenția asupra unei creșteri a clorului sangvin, care precede apariția convulsiilor pseudo-uremice. Această hipercloremie dispare odată cu începutul accesului eclamptic, dar poate persista vreme îndelungată o creștere a clorului în lichidul cefalo-rachidian. Totuș, până în prezent nu s'a putut demonstra că aceste modificări ale cloremiei și clororachiei ar avea o importanță patogenică specială în declanșarea convulsiilor pseudo-uremice.

După cum am mai menționat, doi factori colaborează la apariția pseudo-uremiei acute, — sau cel puțin îi găsim totdeauna prezenți în această stare — și anume *hipertensiunea de tip palid și edemul renal.* Hipertensiunea trebue să joace și ea un rol important deoarece *edemul renal fără hipertensiune nu poate provoca — sau numai foarte rar — o pseudo-uremie acută.* Deaceea sindromul pseudo-uremic nu apare în cursul nefrozelor, sau apare numai extrem de rar.

Rolul hipertensiunii poate fi explicat în felul următor. În primul rând arteriolo-constricția generalizată provoacă turburări în irigația organelor, care pot duce la leziuni ale capilarelor și tendință la edem. În hipertensiunea palidă a lui Volhard, fenomenul de vaso-constricție interesează și venele mici, fapt care determină în capilare — pe lângă o încetinire a curentului sangvin — și o creștere a presiunii, care poate favoriza și ea formarea edemelor. Însă chiar și aceste fapte nu pot explica dece edemul se produce tocmai în creer. *Se pare însă că în afecțiunile renale cu hipertensiune palidă și edem nefritic ar exista o tendință specială la edem tocmai în regiunea cefalică. Edemul cerebral și edemul feței evoluează adesea paralel. În pseudo-uremia acută, chiar atunci când lipsește edemul facial, există totuși adesea o tume-*

fiere particulară a feței (față „buhăită"), care ne poate indica atunci coexistența unui edem cerebral. Edemul renal se localizează cu predilecție în acea regiune a corpului care este expusă mai mult la lumină, respectiv extremitatea cefalică. Asupra acestui fapt vom mai reveni. *Nu putem spune deocamdată dacă edemul cerebral și hipertensiunea lichidiană constituesc o explicație suficientă pentru simptomele pseudo-uremiei acute. Putem exclude insuficiența renală ca factor patogenic și putem în orice caz stabili că apariția simptomelor de pseudo-uremie acută coincide cu prezența simultană a hipertensiunii palide *) și a edemului nefritic. Nu cunoaștem încă precis rolul hipertensiunii palide și nici nu putem explica tendința specială la edem cerebral pe care o determină.*

Simptomele pseudo-uremice grave se anunță — după cum se știe — *„printr'o accentuare a hipertensiunii.* Această creștere a hipertensiunii ar provoca distensia arterelor cerebrale mai mari, din care cauză volumul creerului s'ar mări și mai mult și deci și compresiunea cerebrală. Pe de altă parte, supra-creșterea presiunii arteriale poate provoca o deficiență a cordului și deci o creștere a presiunii venoase; aceasta la rândul său poate mări și mai mult compresiunea cerebrală prin stază venoasă și distensia venelor intracraniene. *Orice agravare a insuficienței cardiace face să crească tendința la pseudo-uremie*: un fapt foarte important și din punct de vedere terapeutic. Infine, odată cu creșterea hipertensiunii sangvine se produce și o scădere a cantității de urină, ceeace agravează și mai mult sindromul pseudo-uremic acut.

Cercetările viitoare vor trebui să pornească dela faptul bine stabilit că *tendința la pseudo-uremie acută este provocată numai de hipertensiunea palidă, în care există o vasoconstricție a arteriolelor și chiar a venulelor — și niciodată de hipertensiunea roșie. Pe dealtă parte, trebue să se mai țină seamă de faptul că, dintre edeme, numai edemul nefritic poate juca rolul de factor patogenic; edemul cardiac, nu.*

Mai mulți autori au vrut să explice pseudo-uremia acută prin același mecanism ca și cel din pseudo-uremia cronică, adică printr'o anemie cerebrală provocată de spasmele vaselor creerului. Această ipoteză — așa cum reese din cele expuse până acum — nu corespunde realității. *Trebue să adăugăm însă că pseudo-uremia acută și cea cronică pot apare combinate.* Vom vorbi pe larg despre posibilitățile acestei combinații la capitolul pseudo-uremiei cronice.

Când în nefrita acută sau chiar în glomerulo-nefrita difuză cronică apar semnele unei pseudo-uremii acute, nu rareori se observă și o agravare a funcțiunii renale, ceeace poate duce până la sfârșit la o combinație de pseudo-uremie acută cu uremie adevărată. In practică, factorul care determină producerea acestei stări este apariția unei insuficiențe cardiace: aceasta favorizează mai întâiu declanșarea sidromu-

---

*) Prin *hipertensiune palidă* se înțelege hipertensiunea provocată printr'un spasm arterialar generalizat, datorit acțiunii substanțelor vasoactive din sânge (Volhard). — In *hipertensiunea roșie*, care corespunde hipertoniei esențiale, factorul angiospastic lipsește; ea este datorită unei diminuări a capacității de distensie a arterelor, în special a elasticității arterelor mari (Wezler și Böger). Chestiunea a fost discutată în mod amănunțit la capitolul presiunii sangvine.

lui pseudo-uremic și apoi — prin înrăutățirea circulației renale — agravează și starea de insuficiență renală. Rolul insuficienței cardiace îl vom discuta deasemeni la capitolul pseudo-uremiei cronice. *Aceste combinațiuni, relativ frecvente, între diversele forme de uremii au îngreunat mult studiul patogeniei uremiei, astfel că există încă și astăzi unele interpretări eronate în ceeace privește natura acestor procese.*

Cercetările recente ale lui de Crinis asupra conținutului în uree al creerului în cursul stărilor cari se însoțesc de edem cerebral, au arătat prezența unor cantități crescute de uree în substanța cerebrală. Acest fapt ar putea căpăta o mare importanță pentru patogenia pseudo-uremiei acute. Aceste interesante cercetări nu sunt însă destul de concludente în ceeace privește afecțiunile renale, pentru a ne obliga să ne schimbăm felul de a vedea asupra patogeniei pseudo-uremiei. Pe dealtă parte nu poate exista nici o îndoială asupra existenței edemului cerebral.

3. Pseudo-uremia cronică. *)

Tabloul clinic al pseudo-uremiei cronice se observă în hipertensiunea palidă a lui Volhard și anume în cursul sclerozei renale primitive și secundare; se mai poate observa chiar și în hipertonia esențială (hipertensiunea roșie). Simptomele pot fi împărțite în trei grupe: 1. atacuri cerebrale (ictusuri) manifestate prin paralizii și cecitate, care apar și dispar rapid; 2. simptome psihice, deobicei o stare de depresiune; 3. turburări respiratorii, care trebuesc deosebite net de „respirația profundă" din uremia propriu zisă. Aceste trei simptome cardinale sau grupe de simptome se pot combina între ele.

Aceste manifestațiuni pot apare înafara oricărei insuficiențe renale; ele pot fi însoțite însă uneori de insuficiență renală. *Faptul că pot apare independent de insuficiența renală arată că aceste simptome nu sunt datorite unei retenții de substanțe reziduale.* Manifestațiunile pseudo-uremiei cronice pot apare nu numai la bolnavii la care examenul chimic al sângelui arată valori absolut normale dar chiar și la cei la care toate celelalte probe funcționalle renale sunt normale. Acest fapt este foarte important, deoarece putem conchide că în pseudo-uremia cronică nu există o retenție de substanțe reziduale nici în sânge și nici în țesuturi. Intr'adevăr, am fi putut presupune că, chiar atunci când în sânge nu există o retenție de substanțe reziduale, în țesuturi ar putea exista totuși o acumulare a acestora. Această ipoteză, prezentată de către unii autori, nu mai poate fi susținută. După cum am supus, *în cursul pseudo-uremiei cronice toate probele funcționale renale pot să arate valori normale.*

a) Spasmele vaselor cerebrale.

S'ar putea presupune că și în pseudo-uremia cronică — la fel ca în cea acută — cauza ar fi un edem cerebral. De fapt, nu rareori se constată o hipertensiune a lichidului cefalo-rachidian, care ar putea fi interpretată ca o manifestare a unui edem cerebral. In acelaș sens vorbesc și unele constatări de necropsie. Reese că edemul cere-

*) De E. Becher.

bral participă într'o anumită măsură la producerea pseudo-uremiei cronice, în orice caz mult mai puțin decât în pseudo-uremia acută. *Manifestările pseudo-uremiei cronice sunt produse în esență prin spasme vasculare localizate în anumite regiuni ale creerului. In cursul hipertensiunii există o tendință la astfel de spasme vasculare cerebrale. Aceste fenomene angiospastice pot fi observate în mod direct la examenul fundului de ochiu. Ele pot provoca, după localizarea lor, monoplegii, hemiplegii, amaurose, afazii și astereognozii transitorii.* Cauza *atacurilor cerebrale (ictusurilor) este proasta irigație a centrilor, consecință a spasmelor vasculare.* Spasmul vascular explică perfect apariția și dispariția *rapidă* a simptomelor cerebrale. Aceste manifestări cerebrale sunt în general de ordin paralitic (deficitar); simptome de excitație nu se produc decât rar sau deloc. Uneori apar desigur și convulsii, însă atunci se constată și o hipertensiune a lichidului cefalo-rachidian. Nu rareori, în cursul pseudo-uremiei cronice se asociază și turburări care aparțin pseudo-uremiei eclamptice. Despre acestea am vorbit mai sus.

Trebue să admitem că spasmele vasculare repetate mereu în aceleași regiuni ale creerului pot duce în cele din urmă la leziuni permanente. Prin reducerea irigației, spasmul vascular va provoca la nivelul teritoriilor anemiate o acidoză (locală), care poate determina leziuni ale țesuturilor și ale vaselor mici. Astfel, *repetarea frecventă a spasmelor vasculare poate duce în cele din urmă la o hemoragie*, ale cărei manifestări nu mai retrocedează complet, persistând în special manifestările de atingere a căii piramidale Uneori, pe fondul pseudo-uremiei cronice se poate desvolta astfel un tablou care amintește scleroza multiplă.

Când simptomele pseudo-uremiei cronice apar în cursul hipertensiunii palide, în mecanismul patogenic mai intrevine și ischemia cerebrală generală. Ea ar fi cauza simptomelor nervoase generale ca obosirea cerebrală rapidă, slăbirea memoriei, turburări de atenție etc., precum și a stării de depresiune psihică. Aceste stări depresive, adesea prelungite, le putem găsi însă și, în hipertensiunea roșie. Deoarece turburările psihice sunt de lungă durată ele nu pot fi atribuite unor spasme vasculare localizate și trecătoare. *Nu rareori există în acelaș timp și o arterioscleroză cerebrală,* care poate constitui deasemenea un factor patogenic important în sindromul pseudo-uremiei cronice. Simptomele psihice depind în parte și de insuficiența cardiacă consecutivă hipertensiunii; dovadă e că ele sunt influențate în mod favorabil prin ameliorarea forței de contracție a inimii.

Spasmele cerebrale explică și alte manifestări din cursul pseudo-uremiei cronice. *Astfel, localizarea lor la nivelul centrului respirator determină accese de dispnee; vorbim atunci de o hiperpnee centrogenă bulbară datorită excitării centrului respirator prin turburări circulatorii angiospastice.* Această formă de dispnee poate lua *tipul de respirație Cheyne-Stokes,* pe care o observăm destul de frecvent în pseudo-uremia cronică. Insuficiența cardiacă poate contribui și ea la apariția respirației periodice. Ritmul Cheyne-Stokes se instalează în modul următor: în urma gravelor turburări circulatorii, centrul respirator suferă mai întâiu o excitare inițială, apoi este paralizat; în acelaș timp scade și presiunea sangvină, deoarece aceleași turburări de irigație afectează și

centrul vasomotor. Asfixia produsă prin paralizia centrului respirator excită centrul vasomotor, presiunea sangvină se ridică din nou, irigația bulbului se ameliorează, centrul respirator reintră în funcțiune pentru o perioadă de timp, până când irigația sangvină se înrăutățește din nou și presiunea scade iarăși. Așa dar, *paralizia centrului respirator determinată de turburările circulatorii bulbare provoacă prin asfixie excitația centrului vasomotor, în urma căreia se produce o ameliorare trecătoare a irigației sangvine.* (Vezi și capitolul „Respirația", pag. 123).

b) Rolul insuficienții cardiace.

In pseudo-uremia cronică mai există o altă categorie de turburări respiratorii: crize de dispnee —, a căror cauză este exclusiv insuficiența cardiacă (Volhard). Aceste crize de dispnee sunt identice cu așa numitele „accese de astm cardiac" ale hipertensivilor. In aceste cazuri există toate semnele de insuficiență ventriculară stângă. *Dispneea începe cu tuse și se poate termina printr'un edem pulmonar acut. Accesele apar în special în cursul nopții din cauză că noaptea are loc o rezorbție a edemelor latente tisulare, ceiace are drept urmare o hidremie. (Volhard).* Hipertonia vagală din timpul nopții poate juca deasemenea un rol.

Atâta timp cât forța de contracție a ventriculului drept este păstrată, insuficiența ventriculului stâng are drept consecință o supraîncărcare a circulației pulmonare. Această *creștere a tensiunii în circulația pulmonară* dă naștere la dispnee: se produce o *stare de preedem, care prin turburarea schimburilor de gaze determină apariția dispneii.* Pe de altă parte, supra-umplerea cu sânge a pulmonului poate da naștere la dispnee și *pe cale reflexă.*

In uremie și în pseudouremie pot apare așa dar mai multe forme de dispnee cu mecanisme patogenice cu totul diferite. Trebue să facem o distincție netă între *dispneea hematogenă sau centrogenă* și *cea prin insuficiență cardiacă de hipertensiune (Straub, Volhard).*

In pseudo-uremia cronică se pot întâlni spasme vasculare și în alte teritorii, de ex. la pielea degetelor și a mâinilor; în aceste cazuri, teritoriile cutanate interesate prezintă accese paroxistice de paloare. Claudicația intermitentă și dispraxia lui Ortner nu trebuesc însă încadrate în encefalopatia angiospastică, deoarece aceste afecțiuni nu sunt în legătură cu o hipertensiune.

c) Forme mixte de uremie.

Pseudo-uremia cronică sau encefalopatia angiospastică apare adesea asociată cu alte forme de uremie. Astfel, pot coexista uneori simptome, care din punct de vedere clinic și patogenic aparțin uremiei eclamptice acute: hipertensiunea lichidului cefalo-rachidian, edemul cerebral, uneori chiar crize convulsive. Deasemeni combinația pseudouremiei cronice cu uremia propriu zisă nu este deloc rară, așa cum se vede în special în scleroza malignă; uneori se mai adaugă și o hiper-

tensiune a lichidului cefalo-rachidian, realizându-se astfel o asociație de uremie adevărată cu pseudo-uremie acută și cronică.

Asociația între uremia adevărată și encefalopatia angiospastică (sau pseudo-uremia cronică) are un prognostic sumbru; tot așa și asociația dintre uremia adevărată și pseudo-uremia acută. Moartea survine mai repede decât în cazurile de uremie adevărată necomplicată. *La bolnavii cu scleroză malignă și insuficiență renală, la care apar în acelaș timp și simptomele encefalopatiei angiospastice, moartea se produce chiar înainte ca retenția de substanțe reziduale să atingă un nivel mai ridicat, pe cât vreme în uremia pură, necomplicată, retențiile moderate pot fi suportate vreme îndelungată.* Uremia propriu zisă, precum și pseudo-uremia acută și cea cronică, sunt agravate prin instalarea (apariția) insuficienței cardiace. Aceasta, prin staza pe care o creiază în circulația renală, agravează insuficiența renală și favorizează apariția turburărilor circulatorii din encefalopatia angiospastică. Ea exercită o acțiune defavorabilă și asupra pseudo-uremiei acute.

In hipertensiunea palidă, în special în stadiul de scleroza renală, există adesea un oarecare grad de insuficiență cardiacă. E caracteristic faptul că ea nu se însoțește deobiceiu de stază hepatică, chiar dacă presiunea venoasă este ridicată.

Această insuficiență cardiacă este în parte consecința unor alterațiuni miocardice („miodegeneratio angiospastica", pag. 259), care apar în stadiul cronic al hipertensiunii palide, adică în stadiul de scleroză renală. Electrocardiograma arată întotdeauna modificări caracteristice, care sunt expresia unei turburări în irigația mușchiului cardiac. *Această turburare de irigație miocardică reprezintă un aspect local al turburărilor circulatorii generale descrise de către Volhard (areterioloconstrictia generalizată).* Turburările de irigație determină apariția țesutului conjunctiv, care difuzează în mod uniform în toată masa miocardică. — Gradul insuficienții cardiace hotărăște în cea mai mare măsură evoluția sindromului cardio-renal în special rapiditatea evoluției encefalopatiei hipertensivilor (encefalopatia angiospastica), mai ales atunci când este asociată cu uremia propriu zisă.

In cursul sclerozei renale se observă destul de des stări care trebuesc interpretate ca fiind asociațiuni între uremia adevărată și insuficiența cardiacă, la care de multe ori se adaugă și pseudo-uremia. Asocierea acestor fenomene patologice poate provoca moartea chiar atunci când retenția substanțelor reziduale în sânge nu a atins încă un nivel prea ridicat, iar retenția toxinelor intestinale este abea marcată. S'ar putea ajunge astfel la concepția eronată că în cursul uremiei adevărate moartea poate fi provocată chiar de o insuficiență renală ușoară cu o retenție mică de toxine intestinale; ori, în realitate, în aceste stări, în afară de insuficiența renală, mai există și alte cauze care pot provoca moartea și anume pseudo-uremia și în special insuficiența cardiacă. La autopsie se poate constata prezența edemului cerebral și al leziunilor miocardice descrise. Asociația diferitelor forme de uremie și în special asociația cu insuficiența cardiacă prezintă un mare interes practic și deaceea am ținut să revenim asupra acestei probleme.

LITERATURĂ

BECHER, Simptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie in Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. Berlin, Springer, 1939.

— Intestinale Autointoxikation. Erg. d ges. Med., Bd. 18, H. 1 Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1939.

— Nierenkrankheiten. Jena, G. Fischer (sub tipar).

FAHR în BECHER, Nierenkrankheiten. Jena, Gustav Fischer (sub tipar).

FISHBERG. Hypertension and Nephritis, ed. 2-a : Philadelphia. Lea u. Febiger.

HÜLSE, Lucrările asupra hipertensiunii în Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. și Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1929.

— Lucrările asupra edemului în Virch. Arch. 1918 ; Klin. Wochenschr. 1923 și 1928; Centralbl. inn. Med. 1932.

JEHLE, Die Albuminurie. Berlin, Springer, 1914.

KORANYI, Krankheiten der Harnorgane. Leipzig, Thieme, 1922.

KREHL, Entstehung, Erkenntnies und Behandlung innerer Krankheiten. vol. I, edit. 14-a, 1932 ; vol. II, ediția 2-a, 1932 ; vol. III, ediția 2-a. Leipzig Vogel, 1934.

MUNK, Nierenerkrankungen, ediția 2-a, 1925.

NONNENBRUCH, Dar hepatorenale Syndrom, Verh. d. dtsch. ges. f. inn. Med. 1939.

RANDERATH, Nephrose, Nephritis. Klin. Wochenschr. 1941, Nr. 12/13.

SARRE, Experimentelle Untersuchungen über die diffuse Glomerulonefritis. Deutsch. med. Wochenschr. 1939, pag. 1661.

SCHLAYER, Albuminurie. Neue Deutsche Klinik, 1928. Bd. 1, Lief. 2. — Lucrările lui Schlayer asupra fizio-patologiei renale în Dtsch. Arch. f. Klin. Med.

SIEBECK, Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkrankheiten auf der Grundlage der klinischen Pathologie. Tübingen, Mohr, 1920.

— Die Brightschen Nierenkrankheiten. Hanbduch der Urologie, vol. 5, Spezielle Urologie 1.

VOLHARD. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen, Hanbduch d. inn. Med. vol. 6, ediția 2-a, Berlin, Springer 1931.

— Fortschritte auf dem Geblete der Nierenerkrankungen, ein Querschnitt durch die neuste Medizin. Jena, Gustav Fischer, 1940.

— și BECHER. Die klinischen Methoden der Nierenfunktionsprüfung. Berlin u. Wien. Urban u. Schwarzenberg, 1929.

VOLHARD—FAHR, Die Brightsche Nierenkrankheit. Klinik, Patologie, Atlas, 1914.

WEZLER și BÖGER în Becher, Nierenkheiten. Jena, G. Fischer (sub tipar).

UNIVERSITATEA
MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE

V

Digestia, Resorbția și Nutriția

de Norbert Henning, Fürth

Cu 11 figuri în text

A. APORTUL ȘI TRANSPORTUL ALIMENTELOR.

1. Turburările masticației

Actul normal al masticației se compune din mișcările de deschidere și închidere a mandibulei, din prehensiunea sau introducerea unei cantități potrivite de alimente și din mișcările de masticație propriu zisă (mișcarea de tăiere, mișcarea de lateralitate (măcinare) și mișcarea de circumducție). Masticația nu are loc în alimentația cu lichide și este redusă în cea cu semi-lichide. In schimb, alimentele consistente necesită un travaliu masticator intens, la care, pe lângă dentiție, participă și glandele salivare și aparatul muscular. Posibilitatea de utilizare (digerare) a alimentelor crește cu mărimea suprafeței lor, care este cu atât mai întinsă, cu cât au fost mai bine mestecate. Intensitatea travaliului masticator depinde de natura (felul) substanței alimentare. Ea este maximă pentru alimentele care conțin celuloză și care n'au suferit o pregătire culinară prin fierbere sau fărămițare. — Efectul masticației se poate măsura prin gradul de fărămițare al alimentelor și depinde de presiunea de masticație sau de sdrobire, de durata masticației, precum și de starea funcțională a aparatului masticator.

Atunci când lipsește apetitul (vezi cap. Anorexia), ingestia de alimente poate fi insuficientă cu toată integritatea anatomică și funcțională a aparatului masticator. Ingestia alimentelor poate fi jenată și prin imposibilitatea de a deschide deajuns gura. *Trismusul* apare în afecțiunile articulației temporo-mandibulare (artrite, plăgi), în inflamațiile regiunilor învecinate (abces peritonsilar) în tetanos și în diverse afecțiuni ale buzelor (inflamații acute, cicatrici după răniri, arsuri, lupus vulgaris).

Eficacitatea masticației scade cu micșorarea duratei sale, chiar dacă aparatul masticator este intact, așa cum se observă adesea la neurastenici și bolnavi mentali. Natural orice afecțiune a aparatului masticator va scădea deasemenea efectul masticației. Simple leziuni (ulcerațiuni) ale mucoasei linguale sau inflamații difuze ale mucoasei bucale fac ca actul masti-

cator să fie dureros şi deci —involuntar — de durată mai scurtă. Forţa de masticaţie scade în pioreea alveolară pronunţată, în stomatitele grave (bacteriene, intoxicaţii cu metale grele, scorbut, leucemie acută agranulocitoză...), în care dinţii nu mai sunt bine fixaţi, precum şi în inflamaţiile acute ale pulpei, ale periostului dentar şi complicaţiunile lor. Malformaţiile, ca „gura de lup" (palatum fissum), anomaliile de poziţie ale dinţilor şi ale maxilarului diminuă deasemenea efectul masticaţiei. Importanţa practică cea mai mare o are însă starea dentiţiei. Este evident că randamentul masticaţiei scade cu pierderea progresivă a dinţilor.

Se înţelege dela sine că digestia se face mai repede atunci când alimentele sunt bine masticate. Acest lucru e valabil atât pentru hidrocarbonate, a căror digestie începe chiar în gură, cât mai ales pentru digestia peptică a albuminelor, care are loc în stomac. Alimentele rău mestecate constituesc un balast pentru stomac. Ele lezează mecanic mucoasa şi reprezintă o mare sarcină pentru secreţie şi motilitate. Deaceea unele afecţiuni gastrice au fost puse, încă de multă vreme, în legătură cu turburări ale masticaţiei.

Primele fapte experimentale au fost aduse de Beaumont. El a administrat servitorului său bucăţi mari de carne şi pâine, pe care le-a introdus direct în stomac printr'o fistulă. După câteva ore a observat apariţia unor modificări inflamatorii ale mucoasei gastrice, însoţite de turburări subiective. Cercetări clinice ulterioare au confirmat în repetate rânduri aceste observaţii.

Deaceea, restabilirea unui act masticator normal trebue să fie considerată în multe cazuri ca un tratament *cauzal*.

2. Turburări de deglutiţie.

Bolul alimentar, rezultat din acţiunea comună a mişcărilor masticatorii şi a secreţiei salivare, trece datorită actului de deglutiţie prin faringe, esofag şi cardia. Mecanismul amănunţit al acestui act complex n'a fost încă lămurit.

Factorii cari intervin în actul deglutiţiei sunt: mecanismul de înghiţire buco-faringian, mişcările peristaltice ale esofagului, tonusul esofagian, gravitaţia şi „jocul" cardiei.

Mecanismul deglutiţiei este pus în acţiune în mod reflex prin nervii musculaturii de deglutiţie (muşchii mylohioidieni, muşchiul longitudinalis linguae) în urma excitării peretelui faringian. Limba este trasă în sus şi înapoi prin contracţia muşchilor mylohioidieni; în acelaş timp, contracţia muşchilor hyo-gloşi trage rădăcina limbii înapoi şi în jos. Prin aceasta, cavitatea faringiană este mult micşorată şi bolul alimentar este împins sub presiune către esofag, ca un piston de seringă. In acelaş timp celelalte orificii ale faringelui sunt închise. Inchiderea orificiului bucofaringian o face limba. Plicile salpingo-faringee sunt împinse către peretele posterior al faringelui şi median prin contracţia muşchilor tireo-faringo-palatini a muşchilor salpingo-faringei, prin ridicarea laringelui şi a faringelui, precum şi prin împingerea înapoi a plăcii mediale a trompei, de către muşchiul levator veli (Zaufal). In acest mod plicile salpingo-faringee alcătuesc la nivelul peretelui posterior al faringelui un arc ascuţit a cărui deschidere este astupată de luetă. Prin ridicarea vălului palatin şi prin alipirea peretului posterior al faringelui la luetă se realizează în cele din urmă separarea completă a rino-farinxului de restul cavităţii faringiene.

Comunicaţia cu traheea este întreruptă prin mişcarea în sus şi înainte a laringelui şi prin deplasarea în jos şi înapoi a bazei limbii, ceeace are ca efect aplicarea epiglotei pe orificiul superior al laringelui. Glota se închide. Un alt mijloc de apărare a traheei împotriva pătrunderii alimentelor este marea sensibilitate a mucoasei laringelui faţă de excitaţiile mecanice. Chiar particulele foarte mici, solide sau lichide ajunse aci printr'un act defectuos de deglutiţie, declanşează în mod reflex un acces de tuse, care îndepărtează imediat corpul străin din căile aeriene.

„Gura" esofagiană (Killian) este deschisă prin inhibarea contracţiei tonice de închidere: gradul de deschidere depinde de mărimea bolului alimentar (Brünings). Acesta pătrunde acum în esofag. Alimentele lichide

ajung până la cardia fără intervenția mișcărilor peristaltice, datorită doar actului de deglutiție buco-faringiană și gravității. Pentru alimentele solide apar mișcările peristaltice, ale căror unde se îndreaptă spre cardia. Acest peristaltism poate fi urmărit radioscopic și prin esofagoscopie. Tonusul esofagian, care scade cu cât ne apropiem de stomac, favorizează acțiunea peristaltismului. (Palugyay). Cardia, care în trepaos este închisă, se deschide în mod reflex în momentul deglutiției. Stimulul nervos pornește dela mucoasa faringiană, trece prin măduvă și apoi prin nervul pneumogastric. Reflexul de deschidere este declanșat și de excitația mecanică, pe care o exercită alimentele solide asupra peretelui esofagian. — Existența unui sfincter anatomic la nivelul cardiei n.a putut fi dovedită în mod sigur.

Actul de deglutiție buco-faringian poate fi jenat de stări dureroase ale teritoriilor vecine (abces periamigdalian sau retrofaringian, amigdalită, o eroziune recentă, tuberculoza laringiană). Mecanismul de deglutiție mai poate fi turburat și printr-o ocluzie incompletă a cavității faringiene la nivelul orificiilor de comunicație cu celelalte cavități. Astfel, în caz de fisuri palatine (gură de lup), leziuni luetice și neoplazice, precum și în paralizii ale vălului palatin de origină nevritică sau centrală (difterie, variolă, paralizie bulbară, ramolismente, abcese sau tumori bulbare) pot pătrunde alimente, mai ales lichide, în cavitatea nasală. — Paralizia limbii, cel mai adesea de origină centrală (nucleul hypoglosului), împiedică deglutiția. Bolul alimentar rămâne pe limbă. — Pătrunderea în trahee a particulelor alimentare are consecințe grave: se pot produce focare de pneumonie (pneumonie de aspirație) și gangrene. Anomaliile laringelui nu împiedică deobiceiu închiderea sa, deoarece glota este închisă prin abductori. — Mai gravă este scăderea excitabilității nervilor senzitivi sau la centrilor, cu abolirea consecutivă a reflexelor. Asemenea turburări se văd în unele afecțiuni ale sistemului nervos, în narcoză, în intoxicații cu somnifere, cu morfină, în coma uremică, diabetică, hepatică.

Deglutiția buco-faringiană poate fi turburată în mod mecanic prin tumefacții inflamatorii mai întinse (vezi mai sus), prin tumori sau corpi străini. Deasemenea actul coordonat al deglutiției poate fi împiedicat prin spasme ale musculaturii de deglutiție (turbare, tetanos, hysterie).

În multe afecțiuni esofagiene, în paralizia bulbară, în paraliziile post-difterice sau în pareza recurențială se poate vedea radioscopic așa numita *paralizie parțială a deglutiției*. Resturi din substanța de contrast rămân în sinusurile piriforme și în „valleculae"-le epiglotice (O. Mayer, Assmann, etc).

Turburările deglutiției esofagiene sunt cauzate de turburări de tranzit și paralizii. O turburare funcțională de tranzit este așa numitul *globus hystericus*, un spasm al musculaturii esofagiene. Calea esofagiană poate fi barată prin diverticuli umpluți cu alimente. *„Diverticulele de pulsiune"* (Zenker), destul de rare, se formează mai ales la indivizii mai în vârstă prin herniarea mucoasei și a sub-mucoasei la nivelul unui hiatus muscular, deobiceiu între peretele posterior al esofagului și constrictorul superior al faringelui (triunghiul lui *Lainer*). Cauza acestor hernieri este atribuită traumatismelor sau slăbirii congenitale a musculaturii precum și diverselor malformațiuni. Sacul herniar poate atinge mărimi considerabile. Dificultatea în deglutiție nu apare imediat la începutul mesei ci numai după umplerea sacului, care din acest moment comprimă esofagul din afară. Prin eforturi violente de deglutiție o parte din alimente este evacuată din sac și astfel tranzitul este în parte restabilit. Din cauza stagnării alimentelor în diverticul se pot produce inflamațiuni locale. Pot apare chiar flegmoane, pneumonii prin aspirație, inaniție. O vindecare definitivă poate fi obținută numai prin extirparea diverticulului pe cale operatorie. *Diverticulii de tracțiune* sunt situați deobiceiu pe peretele anterior, la nivelul bifurcației tracheei și sunt produși prin tracțiunea exercitată de aderențele unui ganglion bronșial tuberculos; evoluează adesea asimptomatic. In unele cazuri rare, în urma unei diverticulite produsă prin stagnarea alimentelor, se poate ajunge la o mediastinită mortală.

Stenozele organice ale esofagului sunt datorite carcinomelor, strictu-rilor după substanțe caustice sau, mai rar, compresiunilor din afară. Alimentele solide trec — bine înțeles — mai greu prin strictură decât cele lichide. Cu progresarea stenozei poate surveni în cele din urmă o întreru-

pere totală a tranzitului chiar pentru alimentele lichide. Lumenul esofagian se dilată în oarecare măsură deasupra stenozei, peretele se hipertrofiază şi prin alterarea alimentelor stagnante ia naştere o esofagită, care se recunoaşte clinic prin o secreţie mucoasă foarte abundentă. După masă o parte din alimente este refulată în cavitatea bucală, fără să apară senzaţia de vomă. Aceasta se datoreşte, probabil acţiunii unor unde antiperistaltice, a căror existenţă este însă contestată de majoritatea autorilor. In cazurile în care lumenul este complet obstruat prin mase tumorale, trebue să se împiedice în primul rând moartea prin inaniţie (prin instituirea unei fistule gastrice). Apoi prin iradiere cu radium şi Roentgen se poate încerca lizarea tumorii.

Corpurile străine înghiţite (monede, nasturi, fragmente osoase sau dentare) pot rămâne înfipte la nivelul strâmtorilor fiziologice şi pot provoca stenoze acute care se accentuiază în mod secundar prin tumefiere inflamatorie sau prin spasme. Perforaţii ale peretelui prin capetele ascuţite ale corpilor streini pot duce la o mediastinită mortală. In general, îndepărtarea lor nu este posibilă decât prin extragere sau fărămiţare pe cale endoscopică.

Contracţiile spastice din regiunea cardiei (cardiospasm) pot duce la obstrucţia completă a lumenului. Spasmul apare brusc şi dispare repede. El se manifestă prin oprirea bruscă a bolului alimentar (senzaţie de înecăciune) şi printr'o senzaţie de presiune surdă retrosternală. Uneori apar accese violente, de tipul celor din angina pectorală. Astfel de stări spastice apar uneori fără vreo cauză bine cunoscută (cardiospasm esenţial); cele mai multe însă sunt datorite unor excitaţii cu punct de plecare esofagian (cauterizări, corpi streini, carcinoame, inflamaţii, ulcus). Clinic, spasmul cardiei poate fi recunoscut prin faptul că sondajul este când posibil, când nu, după starea de relaxare sau de spasm al cardiei. In cardiospasmul esenţial nu există dilataţie esofagiană (Starck).

O afecţiune care trebue net diferenţiată de spasmul cardiei este *dilataţia esofagiană idiopatică*, care este însoţită şi de stenoza cardiei. Cardia este blocată printr'o contracţie hipertonică şi reflexul său de deschidere se face defectuos. Alimentele se acumulează în porţiunea inferioară a esofagului, ducând în mod progresiv la o dilataţie enormă. După mese se produc mari regurgitaţii alimentare. In unele din aceste cazuri s'a putut pune în evidenţă existenţa unei leziuni a vagului (Kraus, Starck, Assmann, etc). Prin secţionarea vagului, mecanismul de deschidere a cardiei este suprimat (Goltz, Krehl, Starck, etc.). Recent s'a putut provoca la câine, prin secţionarea ambilor pneumogastrici un tablou clinic asemănător (Tamiga-Oka-Kawashima). — Până în prezent cel mai bun tratament constă în combatarea esofagitei (spălături, alimentare directă intrastomacală) şi în destinderea ocluziei hipertonice a cardiei prin sonde-balon sau prin dilatatoare (Starck).

3. Patologia motilităţii gastrice.

Mărimea, forma şi poziţia stomacului sunt foarte variabile. Ele sunt în strânsă legătură cu starea de umplere, cu poziţia corpului, cu tonusul şi cu starea aparatului de suspensie. Fornixul conţine aerul înghiţit (camera cu aer a stomacului) şi ia diferite forme după starea de tonus, dela aceia de „ceaşcă turtită" (= hypertonus) până la aceea de „pară cu vârful în jos" (= hypotonus). Stomacul gol prezintă contracţiuni periodice, adică modificări periodice de tonus (Boldyreff), care au putut fi demonstrate şi la om. Stomacul „cuprinde" alimentele ingerate şi le lasă să se depună treptat *(funcţia peristolică)*. La scurt timp după umplere încep mişcările peristaltice. Undele peristaltice, la început de amplitudine mică, pornesc din părţile superioare şi înaintează adâncindu-se, la intervale regulate către pilor. Peristaltismul gastric nu este însă singurul factor responsabil de evacuarea stomacului. Aceasta reese din faptul că undele peristaltice — care pe secţiune au o formă

inelară — lasă întotdeauna un lumen, prin care conținutul poate refluua. Peristaltismului fiziologic trebuie să-i atribuim mai degrabă o acțiune de *amestecare*. — După o teorie mai nouă, coborîrea diafragmului stâng în inspirație joacă un rol mecanic în expulsia conținutului gastric: prin compresiunea camerii cu aer se realizează o creștere a presiunii, care împinge o parte a conținutului prin pilor. — Mișcările *mucoasei* care sunt mai marcate la nivelul antrului, sunt datorite contracției musculare mucoasei (Forssell). Lichidele pot părăsi stomacul independent de substanțele solide conținute în acelaș timp. Nu se știe sigur dacă în „jocul" pilorului intervin mecanisme reflexe speciale („Säurereflex" — „reflexul la aciditate"). Excitarea vagului intensifică motilitatea gastrică, pe când excitarea simpaticului o diminuă; tonusul pilorului este influențat în sens invers.

In *actul de vomă*, pilórul se închide, antrul se contractă, peristaltismul se întrerupe. Conținutul se adună în regiunea fundică, care se relaxează; cardia se deschide și chimul este asvârlit în jeturi prin esofagul relaxat, sub acțiunea contracțiunilor spastice ale presei abdominale și ale diafragmului. *In actul de vomă nu sunt necesare mișcările antiperistalice*. Centrul vomei e situat în bulb, în apropiere de centrul respirator. Actul vomei poate fi declanșat prin excitație centrală (meningită, comoție cerebrală, tumori cerebrale, toxice) sau pe cale reflexă, prin excitații periferice (ramurile vagale din stomac, iritație peritoneală), în care caz vagul reprezintă calea aferentă obișnuită.

Un fenomen înrudit cu voma este *regurgitația*. E vorba aici de o revenire a alimentelor în gură, revenire care nu e însoțită de nici o altă turburare. Dacă bolnavul mestecă alimentele și le înghite din nou se vorbește de fenomenul de *rumințație*. Se pare că fenomenele mecanice sunt aceleași ca și în vomă. Regurgitația poate fi înfrânată în bună parte pe cale psihică.

In cazul unui stomac hypoton, funcțiunea peristolică este turburată. Alimentele care sosesc în stomac, cad imediat la polul fundic și se acumulează acolo ca într'un vas. Silueta stomacului apare în acest caz lărgită la partea inferioară. In stomacul hypertonic (ulcus, gastrită, nevroză) bolurile alimentare rămân mult timp imediat dedesubtul cardiei.

Exagerarea peristaltismului se manifestă printr'o accelerare a tranzitului, prin mărirea frecvenței undelor peristaltice, printr'o adâncire mai mare a strangulărilor pe care le provoacă, precum și printr'o poziție mai înaltă a stomacului. Hiperperistaltismul se întâlnește — ca o turburare pur funcțională — în nevroze, la fumătorii mari dar mai ales în turburările de trecere dela nivelul pilorului (spasm, ulcer, cicatrici, carcinom, compresiuni, tracțiuni prin aderențe). Când acest „peristaltism de stenoză" este foarte accentuat, poate fi observat prin peretele abdominal. Aceste puternice contracțiuni („încordări") gastrice („Magensteifungen") se însoțesc adesea de dureri cu caracter de crampe. Ele sunt expresia clinică a faptului că în cazul unei turburări de tranzit de lungă durată se ajunge la dilatarea stomacului și la hipertrofia musculaturii, lucru care se observă mai cu seamă în stenoza din cursul ulcerului. In stenoza pilorică au putut fi observate și adevărate mișcări antiperistaltice. — Prin „pseudoantiperistaltism" se înțelege refluarea

conținutului gastric provocată de contracțiile peristaltice normale atunci când pilorul este închis (Sick).

Hipoperistaltismul se întâlnește adesea la stomacurile atonice. Se mai întâlnește deasemenea în bolile infecțioase, ca un stadiu de epuisare în stenozele pilorice, precum și în multe stări caşectice. Peristaltismul este complet abolit în dilatația (paralizia) acută a stomacului și în infiltrația neoplazică difuză a peretului (skirrhus). La nivelul unui ulcer, a unei infiltrații neoplazice sau unei aderențe apare deobiceiu un deficit *local* de peristaltism (semnul liniei — „Riegelsymptom" *).

Asupra turburărilor motilității mucoasei, avem puține date. Această mișcare de mulare pe conținut (autoplastie, „Autoplastik") lipsește în schirul gastric, care transformă stomacul într'un tub rigid. Tot așa în diferite forme de gastrite, care se însoțesc de modificări importante ale reliefului mucoasei, trebue să ne așteptăm la turburări ale acestei motilități (Henning). După toate aparențele, relieful mucoasei gastrice se modifică și sub influențe psihice.

Când în locul mecanismului regulat al „jocului" pilloric se instalează o ocluzie spastică de mai lungă durată, care dă adesea bolnavului senzația de crampă (durere spastică), se vorbește de un *spasm pilloric*. La examenul radiologic inelul pilloric contractat apare ca o largă lipsă de umbră (între umbra duodenului și a stomacului se observă o distanță mai mare). Spasmul pilloric se întâlnește în stările de excitație psihică, dar mai ales ca un simptom de iritație în ulcerele juxta-pilorice. Asemenea contracțiuni spastice inelare se întâlnesc și la nivelul corpului stomacului. Sunt bine cunoscute contracțiunile spastice determinate de prezența unui ulcer; la examenul radiologic se observă o ancoșă constantă a marei curburi, imagine cunoscută sub denumirea de semnul degetului arătător („Fingersymptom"). Infiltrația carcinomatoasă difuză a peretelui pilloric are drept urmare o dispariție a motilității pilorului (insuficiență pilorică). Conținutul stomacal alunecă rapid prin acest tub rigid. Insuficența pilorică se întâlnește ca o turburare funcțională în achilia gastrică, în ulcerul și carcinomul corpului stomacului (în acelaș timp se instalează și o întârziere atonică a evacuării), în paralizia acută a stomacului și în stenoza duodenală.

Timpul de evacuare a stomacului depinde de mai mulți factori. Chiar la omul sănătos variază în limite largi, după felul alimentelor ingerate. Stările de excitație psihică (emoțiile) prelungesc șederea alimentelor în stomac. Această *întârziere în evacuare* are o deosebită semnificație clinică. O găsim la stomacurile atone, cu pilorul sus situat, dar mai ales în stenozele pilorice. Massele stagnante duc la mărirea cavității gastrice, ia naștere un peristaltism de stenoză, musculatura se hipertrofiază. Prelungirea timpului de evacuare poate apare ca o turburare acută: în primul stadiu al gastritei acute și în paraliziile gastrice acute care pot surveni ca o complicație foarte gravă după intervențiile chirurgicale pe abdomen. In asemenea cazuri stomacul e dilatat la maximum și flasc („Simpathikusmagen", *Klee*= stomacul de simpaticotonie). O întârziere a evacuării de origină atonică mai poate apărea în irita-

*) N. Trad. — *Rigiditatea segmentară și conturul linear* este o modificare tipică pentru ulcerul intraparietal. Porțiunea modificată a curburei apare mai *șteasră, lineară*, lipsită de unde peristaltice.

țiile date de leziuni organice ale corpului stomacului (ulcus, carcinom) conform legii lui Bayliss-Starling, după care o iritație a tubului digestiv într'un anumit punct determină o scădere a tonusului segmentului situat mai jos („en aval") de zona de iritație. In asemenea cazuri conținutul stagnează sub nivelul leziunii, într'un spațiu larg și flasc.

Scurtarea timpului de evacuare a fost observată în unele achilii. La aceasta colaborează atât creșterea peristaltismului cât și insuficiența pilorică funcțională. In stomacurile scleroase, carcinomatoase, alimentele se scurg prin pilorul rigid direct în intestin. Insfârșit, mai putem întâlni o accelerare a evacuării stomacului și într'o stenoză pilorică, incipientă, când stenozarea relativ redusă este supra-compensată printr'o creștere reacțională a peristaltismului.

Problema *evacuării stomacului operat* are o mare importanță practică. In timp ce evacuarea stomacului normal se face prin colaborarea contracției peristolice, a peristaltismului și a jocului piloric, la stomacul operat intervine un factor nou: presiunea hidrostatică a chimului la nivelul gurei anastomotice. Stomacul de gastro-entero-anastomoză prezintă deobiceiu o evacuare accelerată și care depinde de poziția corpului. La stomacurile care au suferit o rezecție se observă o scurtare și mai mare a timpului de golire („Sturzentleerung" = golire" în cascadă" (torent).

4. Turburările motilității intestinale.

Intestinul subțire normal execută diferite mișcări. Conținutul intestinal este amestecat prin contracții și relaxări ritmice în sens longitudinal și transversal (*„mișcări pendulare"*, Ludwig). Pe lângă acestea mai există și *variațiile de tonus*, niște contracțiuni supraadăogate care evoluează mult mai lent și adesea neregulat. Mișcările peristaltice sunt caracteristice pentru intestinul subțire în stare de plenitudine. Ele propulsează conținutul intestinal în pusee; atunci când intestinul gros e prea plin ele pot fi înhibate printr.un reflex cu punct de plecare la valvula lui Bauhin. Intestinul gros prezintă mișcări pendulare lente. Prin contracția mușchilor circulari iau naștere între bandeletele longitudinale (tenii) niște boseluri, „haustrele", care se mișcă sub formă de valuri: („Haustrenfliessen" = „curgerea haustrelor"). Variațiile de tonus sunt foarte marcate la nivelul intestinului gros. Unde antiperistaltice superficiale ajung până la valvula lui Bauhin. La om, mișcările peristaltice ale colonului sunt foarte rare, dar rapide și cu fiecare undă conținutul este deplasat pe o distanță mare („marile mișcări ale colonului", Holzknecht). Forsell a descris niște *mișcări ale mucoasei* care se produc prin contracțiunile stratului numit muscularis mucosae. Ele au un rol important în amestecarea chimului și în resorbție.

La actul defecației iau parte, pe lângă musculatura intestinului, și sfincterele planșeului pelvin și presa abdominală. După observațiile radiologice, conținutul intestinal este împins spre anus printr'o contracție a întregii musculaturi circulare, care începe deobicei la nivelul colonului transvers. Contracția cuprinde apoi colonul descendent și sigmoidul, din care cauză fragmentele sferice de fecale iau forma de „coloane". Individul pe care-l vedem sub ecran simte nevoia de defecație abia când massa materiilor fecale trece în ampula rectală (v. Bergmann și Lenz). Ampula rămâne deci goală până imediat înainte de defecație (H. Strauss). In momentul defecației presa abdominală intră sub tensiune, diafragmul fiind imobilizat în inspirație; scaunul este evacuat peristaltic prin sfincterele relaxate. La sfârșitul defecației ridicătorul anusului ridică planșeul pelvin și prin aceasta anusul este tras în sus dealungul coloanei fecale.

Accelerarea mișcărilor intestinului se poate limita doar la unele segmente intestinale sau poate interesa intestinul în întregime. O moti-

litate exagerată numai a intestinului subțire este greu de perceput clinicește. Creșterea activității acestui segment intestinal, care apare uneori la nevropați, mai ales după emoții și care se trădează prin sgomote caracteristice (borborisme) era cunoscută chiar de autorii cei mai vechi. Astăzi aceste fapte pot fi mai precis interpretate grație utilizării tehnicei radiologice, care în ultimul timp ne poate furniza chiar date asupra stării mucoasei (Berg-Pansdorf). La mulți achilici, cu evacuare rapidă, se observă pe ecran un transit accelerat prin intestinul subțire Aceiași imagine o vedem la stomacurile operate, la care, din cauza lipsei jocului pilloric, conținutul trece repede în intestinul subțire sub acțiunea presiunii hidrostatice. O comportare analoagă se observă în afecțiunile inflamatorii ale intestinului subțire. In aceste cazuri, din cauza stagnării mai îndelungate a conținutului intestinal în colon, poate apărea o constipație. O accelerare exagerată a transitului intestinal influențează desigur în mod defavorabil fenomenele de digestie și absorbție dela nivelul intestinului subțire, care reprezintă principalul loc de rezorbție a alimentelor. Când această accelerare interesează *întreg* tractul intestinal apar diarei, din cauză că lipsește timpul necesar pentru resorbția apei la nivelul colonului.

In cazurile de labilitate psihică poate apărea, în absența oricărei afecțiuni organice, o motilitate exagerată a întregului intestin, ca o consecință a unor excitațiuni care sosesc la intestin pe căile simpatice și parasimpatice („diarei psihice"). Excitațiunile psihice puternice pot produce uneori chiar la omul sănătos o accelerare a peristaltismului. O accelerare a întregului peristaltism poate fi provocată deasemenea prin reflexe viscero-viscerale, plecând dela un alt organ. Așa se explică transitul accelerat în litiazele renale, colecistită, afecțiunile genitale ale femeii și probabil în apendicită. Deasemenea diareele din crizele tabetice sunt provocate printr'o excitare nervoasă a musculaturii intestinale. Nu trebue să credem însă că în aceste cazuri diareea este produsă numai printr'o motilitate exagerată. Adesea este vorba și de o hipersecreție care se instalează în acelaș timp.

De multe ori sunt greu de diferențiat diareele pur nervoase de exagerările peristaltismului datorite turburărilor endocrine, deoarece punctul de atac al ambilor factori excitanți este musculatura intestinului. Din acest grup fac parte diareele din maladia lui Basedow, a căror geneză nu a fost încă pe deplin lămurită. Nu a fost suficient cercetat nici mecanismul *diareilor anafilactice*, care se instalează în mod explosiv la unii indivizi, după ingestia anumitor alimente. Cele mai diferite substanțe organice pot lucra ca „reactogene" la indivizii sensibilizați.

Atunci când peretele intestinal este afectat, excitațiile plecate dela nivelul său pot produce un peristaltism exagerat și prin aceasta diaree. Și în acest caz intervine adesea și o creștere a secreției. Un exemplu pregnant îl constitue cholera asiatică și cholera nostras, în care intestinul inflamat produce cantități mari de secreție, a cărei compoziție anormală reprezintă un continuu excitant al peristalismului. Substanțele active sunt în acest caz exo — și endotoxinele agentului patogen. In acelaș mod trebue interpretată diareea din disenterie și afecțiunile tifice. In afecțiunile intestinale bine circumscrise anatomic, ca de exemplu ulcerațiuni tuberculoase ale intestinului subțire, nu

se observă întotdeauna evacuări diareice. Diareile cari apar în cursul leziunilor anatomice ale mucoasei intestinale (ulcerațiuni, amiloid, colită ulceroasă) trebuesc explicate prin efectul exagerat pe care îl produc excitațiile normale asupra peretului intestinal bolnav.

Cea mai frecventă cauză a creșterii paristaltismului trebue căutată în excitațiile provocate de *conținutul intestinal*. Astfel cantități mai mari de alimente crude, nepreparate, care conțin celuloză și substanțe fermentescibile produc la mulți indivizi diaree. Celuloza care se digeră greu în intestinul uman, reprezintă un puternic excitant mecanic al peristaltismului. La aceasta se mai adaugă excitațiunile provocate de produsele de fermentație ale microorganismelor introduse odată cu alimentul (v. Noorden), precum și imbibiția mai dificilă a masselor bogate în celuloză. Excitațiile sunt transmise musculaturii intestinale prin intermediul plexurilor nervoase din peretele intestinal. Deasemenea prezența anormală a bacteriilor (coli, proteus ș. a.) în intestinul subțire poate provoca uneori diarei. Acești oaspeți neobicinuiți în intestinul subțire pun în libertate produse de fermentație și de putrefacție care stimulează peristaltismul. Se produce deobiceiu o diaree de origină *parietală*, deoarece în multe din aceste cazuri substanțele excitante provoacă o inflamație a mucoasei.

Diareele care însoțesc achilia sau lipsa fermenților pancreatici prezintă o mare importanță clinică; massele alimentare rău fărâmițate din cauza digestiei insuficiente, lucrează ca un stimul mecanic. Massele nedigerate ajunse în colon, sunt atacate de bacterii, iar produsele lor de fermentație și putrefacție constituesc un nou excitant al peristaltismului. Ca produși de fermentație apar acizi grași inferiori și acid carbonic, iar ca produși de putrefacție: indol, scatol, fenol, cresol, acizi aromatici și gaze (acid carbonic, amoniac, hidrogen sulfurat, metan, etc.).

Afecțiunile izolate ale intestinului gros pot da naștere și ele la diarei. Acestea sunt provocate prin accelerarea tranzitului unui chim normal digerat, la care se asociază adesea și o hipersecreție. Așa se explică diareile din intoxicația cu mercur și din uremie. Cauza principală o constitue eliminarea substanțelor toxice (iritante) prin mucoasa intestinului gros *(inflamație de eliminare)*.

Afecțiunile locale ale rectului (inflamații, tumori) duc, prin declanșarea reflexului de defecație, la evacuări foarte frecvente, precedate de tenesme (nevoie de scaun imperioasă și dureroasă, datorită contracțiunilor spastice ale porțiunii distale a intestinului). Scaunele sunt constituite din produse ale mucoasei inflamate (mucus, puroiu, sânge). Când leziunile sunt profunde (carcinoame ale ampulei rectale), tonusul sfincterian este deobiceiu net diminuat, fapt care se explică prin legea tonusului a lui Bayliss-Starling.

In afară de exagerarea peristaltismului, pot apare uneori *contracțiuni permanente* la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. Ele au o mare importanță clinică și sunt datorite unei predominențe vagale. Le întâlnim ca turburări aparent pur nervoase, determinate de agenți mecanici: corpi străini (ghem de ascarizi, calculi sternorali) aderențe, cicatrice, stenoze, sau de agenți toxici ca în intoxicația cu plumb și în porfirinuria acută. Spasmele întinse ale musculaturii

circulare joacă un rol important în tabloul clinic al *colicii mucoase:* spasmele mai puternice se percep sub formă de colici.

Transitul prelungit al chimului prin intestinul gros, are ca urmare evacuări mai rare decât în mod normal *(constipație).* Clasificarea mai veche a lui Fleiner deosebea o constipație atonă prin slăbirea tonusului nervos al plexului lui Auerbach și o constipație spastică. Constipația *spastică* este provocată de o predominență a tonusului parasimpatic, care acționează asupra musculaturei circulare. La examenul radiologic colonul prezintă haustre adânci. Materiile fecale sunt de consistență solidă și sub formă de bile (scibale). Cercetări radiologice ulterioare au arătat că motilitatea intestinului în constipația clinic spastică nu prezintă un aspect unitar; astfel se observă adesea un transvers și un descendent spastic, în timp ce ascendentul e hipoton. Termenul de „hiperdiskinezie" (Schwartz), caracterizează bine aceste stări de creștere necoordonată a motilității colonului. — Sub aspectul clinic de formă atonă se ascund diferite mecanisme de încetinire a transitului. Cea mai bine cunoscută e „constipația proctogenă" (Strauss) sau „diskezia " (Hertz) (N. T. „Constipația rectală" a lui Hurst): aici se pare că e vorba de o turburare a reflexului de defecație, care pornește dela peretele rectal și trece prin filetele sensitive ale nervului rușinos. Lipsa sa în momentul intrării materiilor fecale în ampulă are drept consecință umplerea acesteia la maximum. Abținerile repetate timp mai îndelungat (consecința vieții sociale, „Domestikation"), teama de dureri (în fisuri anale), afecțiunile medulare joase sau clismele în cantități prea mari, (care destind peste măsură rectul) pot produce o defectare a mecanismului acestui reflex. Genetic ,dischezia poate fi comparată cu ocluzia hipertonică a cardiei din dilatația esofagiană idiopatică (Hurst).

Clasificarea radiologică a constipației în tip ascendent, transversostază și tip descendent nu este ,satisfăcătoare, deoarece ulterior s'a arătat că deobiceiu nu se poate face o delimitare netă între aceste tipuri. Fără îndoială, cauza principală este desfășurarea defectuoasă a marilor mișcări ale colonului, care au rolul de a propulsa massele de materii fecale (v. Krehl). Staza în colonul ascendent poate fi favorizată uneori și de o retropulsiune exagerată, cum se observă la unii neurastenici tineri. (G. Schwartz).

Astfel de turburări în desfășurarea armonioasă a motilității colonului pot fi produse prin influențe nervoase (pe căile vago-simpatice) și în cursul afecțiunilor encefalului și ale măduvei. — Se pot produce deasemenea turburări de transit prin mecanismul reflexelor viscero-viscerale, ca în cazul constipației din cursul afecțiunilor altor organe (litiază biliară, apendicită, ulcer). — In multe din cazurile de hipokinezie s'a incriminat faptul că hrana ar fi prea săracă în reziduri (subst. nedigerabile), care în mod normal produc o excitare mecanică a mucoasei intestinale (formă alimentară, v. Noorden). Intr'adevăr, în asemenea cazuri tranzitul normal poate fi restabilit printr'un aport suficient de celuloză. — Insfârșit se poate presupune că o exagerare primitivă a proceselor digestive („hiperpepsie") sustrage intestinului prea mult din conținutul care-i servește ca stimul mecanic (Strasburger). Este însă greu de spus dacă nu cumva utilizarea mai completă a chimului nu este tocmai consecința unei staze intestinale de durată mai lungă. O viață sedentară duce foarte adesea la constipație: aici este de

incriminat absența stimulilor mecanici de proveniență exterioară. Atunci când la nivelul colonului predomină fenomenele spastice, se poate obține adesea o regularizare a motilității numai prin suprimarea stimulilor mecanici din chim (regim sărac în celuloză).

In orice caz de constipație trebue să ne punem întotdeauna întrebarea dacă această turburare nu este datorită unei afectări locale a intestinului gros, ca ptoză, aderențe, compresiuni și mai ales tumori. — Teoretic ar fi de admis și posibilitatea unei *turburări în producerea cholinei*, hormonul peristaltismului intestinal. — Dintre celelalte constipații hormonale trebuește amintită constipația care se produce în hipofuncțiunea glandei tiroide. Constipațiile din intoxicațiile cronice (morfină, plumb) au o importanță clinică deosebită.

In general constipațiile nu creiază complicații importante. In cazurile grave, de ex. în stenozele organice, din cauza compresiunii continui exercitate de masele stagnante se pot produce ulcerații zise „de distensie" („Dehnungsgeschwüren") Tulburările subiective pe care le acuză bolnavul devin, bineînțeles, mult mai pronunțate. — Chestiunea resorbției de substanțe cu acțiune toxică, în cursul constipației va fi discutată la capitolul „Resorbția".

Din punct de vedere terapeutic, patogenia fiecărui caz impune (indică) o anumită linie de conduită. Deoarece constipația este adesea un fenomen „câștigat", simpla exersare sistematică a actului de defecație poate restabili în multe cazuri transitul normal. O atenție deosebită trebue acordată alegerii unei diete potrivite cu starea de motilitate a intestinului. In cazurile de hiperdiskinezie, tratamentul dietetic poate fi ajutat printr'o medicație vagolitică (atropină, belladonă). — In formele predominent hipokinetice, purgativele ușoare (laxative) și exercițiile fizice întăresc influența favorabilă a regimului de cruditați (bogat în celuloză). Totdeauna însă trebue căutată o afecțiune primitivă eventuală.

In ceeace privesc turburările motilității mucoasei intestinale (Forssell) și urmările lor, nu știm deocamdată nimic. Presupunem însă că există asemenea turburări de ex. prin supradestinderea lumenului sau prin inflamațiile mucoasei și submucoasei.

Apariția unei obliterări a lumenului (*Ileus*) produce modificări caracteristice ale motilității intestinale. Manifestările ocluziei intestinale acute, produsă cel mai adesea prin aderențe, incarcerări în sacul herniar, invaginațiuni sau volvulus, sunt întotdeauna dramatice. O strangulare a intestinului care prin compresiunea vaselor duce la tulburări grave de nutriție a intestinului, este mult mai periculoasă decât o simplă ocluzie prin ileus. Deasupra stenozei apare la început o exagerare a tonusului și a peristaltismului, care încetează însă imediat ce se produc și leziuni ale peretului. Leziunea parietală, la care se adaogă un exudat abundent și putrefacția conținutului, duce la paralizie și dilatație, la care mai contribue și anormala producție de gaze de putrefacție și proasta lor resorbție prin peretele intestinal lezat. In ileusul acut complect, la retenția de scaun se asociază și o retenție de gaze. Apar în acelaș timp și vărsăturile, cari sunt declanșate prin excitarea vagului la nivelul obstrucției. Massele vomitate, mai întâiu necaracteristice, pot deveni fecaloide (vărsături fecaloide, „miserere") atunci când sediul stenozei e în jumătatea inferioară a intestinului

subţire. Excepţional pot fi vomitate scibale, care — natural — provin numai din colon. Vărsăturile fecaloide nu sunt datorite unor mişcări antiperistaltice propriu zise ale intestinului subţire. Ele se explică prin contracţiuni adesea foarte violente ale intestinului, care sunt sprijinite de presa abdominală şi aruncă conţinutul mai întâiu în stomac; de-aici, urmează expulsia prin actul de vomă. Trecerea bacteriilor prin peretele lezat poate duce la o peritonită mortală.

In cazurile când ocluzia lumenului intestinal se face lent, se stabileşte la început un mecanism de compensaţie. Deasupra stenozei se produce o creştere a tonusului şi a peristaltismului, care are drept urmare o hipertrofie a musculaturii intestinale: o creştere în lungime şi în grosime a fibrelor musculare. Consecinţa hipertrofiei este o nouă exagerare a motilităţii, pe care o putem vedea sau palpa prin peretele abdominal şi care se manifestă subiectiv prin dureri cu caracter de colice. Mişcările lichidului şi gazelor, care se găsesc sub o puternică presiune se percep sub formă de sgomote caracteristice: borborisme şi garguimente. In aceste cazuri de ocluzie lentă hipertrofia poate realiza pentru mai multă vreme o compensaţie deplină, mai ales când e vorba de intestinul subţire. In cele din urmă însă, odată cu accentuarea strâmtorării lumenului se produce o pareză a intestinului, cu dilataţii considerabile şi cu ulceraţii de distensiune. Descompunerea substanţelor proteice duce la formarea şi acumularea unei cantităţi anormale de gaze, care se recunosc la examenul radiologic prin imagini clare multiple. In ileusul cronic poate exista o diaree sau o constipaţie după cum în lumenul încă existent predomină inflamaţia sau turburarea de tranzit. Constipaţia apare cu regularitate în stenozele progresive (cu evoluţie lentă) ale intestinului gros. Aici, şi mai ales în stenozele rectale, se observă simptomul „pseudodiareii": massele consistente de materii fecale se îngrămădesc dasupra stenozei şi provoacă o inflamaţie, ale cărei produse (mucus, puroiu, sânge) sunt evacuate sub formă de scaune frecvente însoţite de tenesme. In stenozele intestinului gros distensia porţiunii suprajacente ajunge până la valvula lui Bauhin; dacă aceasta este insuficientă procesul cuprinde şi intestinul subţire. Stenozele intestinului gros, în special cele jos — situate, nu au la început o simptomatologie prea sgomotoasă, deoarece massele stagnante au fost bine digerate în intestinul subţire intact, şi nu mai are loc o descompunere suplimentară de albumine. Modificările conţinutului intestinal şi turburările resorbţiei din ocluzia intestinală vor fi descrise la capitolele respective.

Turburările de transit la nivelul intestinului subţire sunt datorite de obicei unor stricturi după ulceraţii tuberculoase, unor adenopaţii ganglionare sau aderente, mai rar unor tumori. Tumorile ileocaecale dau de obicei sindromul de ileus al intestinului subţire. — Turburările de transit la nivelul intestinului gros sunt produse în general de carcinome, uneori şi de procese luetice. In fine, rectul poate fi sediul unor stricturi, consecutive unei gonococii rectale sau unei lymfogranulomatoze inghinale.

Stagnarea completă a conţinutului intestinal se produce şi în cazul unei paralizii primitive a musculaturii, fără strâmtarea lumenului. Acest *ileus paralitic* se observă uneori în inflamaţiile foarte grave ale peretelui intestinal. El constitue stadiul final al peritonitei

difuze și apare ca o complicație redutabilă după operații abdominale laborioase. Am arătat mai sus că stadiul final al ileusului mecanic este întotdeauna o paralizie a segmentului supraiacent stenozei. Această paralizie poate fi înlăturată prin secționarea ramurilor splachnicului sau a fibrelor simpatice din ramurile comunicante (Wagner, Asai). Nervul inhibitor pare să fie interesat într'o mare măsură în producerea paraliziei.

Cunoaștem astăzi destul de bine relațiile care există între *senzațiile dureroase* și turburările de motilitate ale tubului digestiv. Mucoasa tractului gastro-intestinal nu este sensibilă la excitațiile mecanice. — In esofag sensațiile dureroase apar în dilatația idiopatică sau în marile diverticule produse prin presiune interioară puternică („Pulsionsdivertikel"). Este vorba de *dureri* tipice *de distensie*, pe care le întâlnim în tot tubul digestiv. Al doilea tip de durere interesând organele cu musculatură netedă, și pe care o poate prezenta chiar și esofagul, este *durerea provocată de o creștere exagerată a tonusului*, adică de *spasm*. Stomacul prezintă ambele tipuri de durere. Deasemenea toate senzațiile dureroase cu punct de pleoare intestinal se explică fie printr'o distensie a peretului fie printr'o creștere exagerată a tonusului (crampe), cum sunt de ex. colicele din intoxicația cu plumb, din inflamațiile acute grave ,din ileus sau senzația de presiune din constipație și meteorism. Senzațiile dureroase sunt transmise prin fibrele simpaticului și ale vagului.

5. Turburările motilității căilor biliare extra-hepatice.

Scurgerea bilei prin căile extra-hepatice nu se face în mod continuu, ci este reglată de un mecanism complex. O parte din bilă este concentrată în vezica biliară, care servește drept rezervor.

Structura căilor biliare extra-hepatice ne dă oarecari indicații asupra funcțiunii lor. In timp ce la nivelul canalului cistic și hepatic nu găsim aproape deloc țesut muscular, peretele canalului coledoc conține un strat subțire de fibre musculare netede. La nivelul vezicei biliare (mai ales în regiunea colului) și în porțiunea terminală a coledocului (sfincterul lui Oddi) găsim o îngroșare a tunicei musculare. Inervația căilor hepatice este dată de vag și simpatic, care se întâlnesc în plexul hepatic. Simpaticul formează o rețea nervoasă în jurul venei porte, a arterei hepatice și a conductelor biliare mari. In vezicula biliară și în conductele biliare există un *sistem intra-mural*, alcătuit dintr'un plex nervos și celule ganglionare, care au rolul de a regla funcțiunea acestor organe (motilitate, resorbție, secreție). Ca și la canalul gastro-intestinal aceste plexuri intramurale sunt subordonate impulselor cari vin pe calea vagului și a simpaticului.

Mărimea, forma și situația veziculei biliare sunt supuse la variațiuni foarte mari, așa cum se poate constata la examenul radiologic. Vezica biliară sănătoasă realizează prin resorbție o concentrare a bilei hepatice de vreo 8—15 ori. După extirparea vezicei biliare această resorbție se efectuează cu aceiași intensitate la nivelul coledocului. Vezicula biliară împreună cu aparatul muscular al sfincterului lui Oddi și al coledocului, reglează presiunea bilei la nivelul necesar celulelor hepatice pentru secreție. *Contracția activă* a fost dovedită prin observație directă (Ellinger), prin punerea în evidență a creșterii presiunii intravezicale (Doyon), prin eliminarea de substanțe colorate injectate (Stepp) și prin numeroase observații radiologice pe vezicule umplute cu Tetragnost.

In ceace privește *evacuarea veziculei biliare*, se știe că peristaltismul gastro duodenal nu intervine în acest proces. Vezicula rămâne plină în momentul trecerii prânzului baritat prin tubul gastro-intestinal (Schoendube). Se pare că alimentele constituite din hidrați de carbon sau proteine nu pot

declanşa „reflexul vezicular". In schimb, organul reacţionează la alimentele care conţin grăsimi (lapte, smântână, untdelemn, unt, gălbenuş de ou). Contracţiile veziculei biliare consecutive ingerării de grăsimi au la bază un mecanism humoral. Prin acţiunea substanţelor grase asupra mucoasei intestinale se activează o substanţă de natură hormonală, care ajunge la vezică pe cale sangvină şi declanşează contracţiile (Ivy). Intr'un mod analog cu grăsimile acţionează şi peptona şi sulfatul de magneziu. Amândouă substanţele sunt întrebuinţate în clinică pentru evacuarea veziculei biliare. (Stepp,. Lyon). — Pe lângă mecanismul hormonal trebue să admitem şi un mecanism nervos: reflexul la grăsimi nu poate fi declanşat decât din porţiunea superioară a intestinului subţire. Muscarina, cholina, pilocarpina produc contracţia veziculei biliare şi ridică în acelaş timp tonusul sfincterului lui Oddi; atropina şi scopolamina relaxează şi vezica şi sfincterul. In momentul golirii fiziologice a veziculei biliare se produce şi o relaxare a muşchiului lui Oddi (Ivy). Preparatele retrohipofizare (Hypofizin, pituitrină) administrate parenteral provoacă deobicei o evacuare a vezicii biliare.

După colecistectomie, coledocul preia funcţiile veziculei. Lumenul său se măreşte şi uneori se formează chiar o nouă mică veziculă biliară. Spasmul prelungit al sfincterului duodenal, care se observă în mod frecvent, duce la o hipertrofie a musculaturii acestuia; s'ar produce astfel o creştere a presiunii biliare şi prin aceasta o dilatare a coledoolui.

Tulburările de motilitate ale căilor biliare extra-hepatice survin chiar şi în absenţa unui obstacol anatomic apreciabil. Turburările de evacuare pot avea un caracter hipo — sau hipertonic. Vezica hipotonă se apropie mult ca formă de stomacul hipoton. Ea este mărită, piriformă, peretele său este relaxat şi subţire, valvulele colului nu se mai închid (insuficienţă prin dilatare). Aspecte asemănătoare se obţin în experienţele pe animale prin paralizarea vagului sau excitarea simpaticului (Westphal). — Vezica hipertonică de stază este tot expresia unei disfuncţiuni a aparatului nervos şi anume în sensul unei hiperexcitabilităţi vagale. La examenul anatomic se găseşte un organ în tensiune, cu hipertrofia peretelui muscular (Aschoff). In asemenea cazuri pot surveni crize dureroase de tipul colicelor din litiaza biliară (Schmieden). Cauzele acestor disfuncţiuni nervoase sunt diverse turburări psihice, endocrine sau ale sistemului nervos vegetativ.

Turburările de motilitate sunt caracteristice în procesele inflamatorii şi în calculoza căilor biliare. In aceste cazuri cauza este sau excitaţia dată de inflamaţia peretelui sau stimulul mecanic exercitat de calculul inclavat în perete. Se produc contracţiuni spastice care dau tabloul clinic de colică hepatică. Colica hepatică este caracterizată prin dureri sub formă de crampe care apar brusc şi sunt însoţite adesea de vărsături, febră şi icter. In decursul crizei se constată deobicei şi o hipermotilitate a tubului gastro-intestinal, care după v. Bergmann trebue interpretată ca un reflex viscero-visceral cu punct de plecare în căile biliare.

Turburările de tranzit de la nivelul căilor biliare extra-hepatice prezintă o mare importanţă clinică. Cisticul poate fi obstruat printr'o inflamaţie sau printr'un calcul inclavat, ceeace se traduce radiologic prin lipsa umplerii veziculei biliare cu substanţă de contrast. In urma proceselor de resorbţie şi a schimburilor cu vasele limfatice ale peretelui, conţinutul se modifică şi devine un lichid incolor (vezi capitolul: „Resorbţia"), o stare cunoscută sub numele de *„Hydrops vesicae*

felleae". Vezica biliară își mărește așa de mult volumul încât poate fi palpată adesea prin peretele abdominal, ca un corp piriform dur.

Și mai grave sunt complicațiile care apar după obstrucția conductelor biliare mari. Scurgerea bilei este oprită și astfel se instalează un icter mecanic. Calculii inclavați pot leza și perfora peretele prin presiune, pătrunzând în cavitatea peritoneală sau în intestin. — Obstruarea coledocului se mai poate produce și prin compresiuni exterioare (tumori ale regiunii sub-hepatice). O importanță practică mare o au tumorile capului pancreasului ,care comprimă sfincterul lui Oddi. In acest caz este întreruptă atât scurgerea bilei cât și scurgerea secreției pancreatice.

6. Acțiunea substanțelor farmacologice și a hormonilor asupra motilității tubului digestiv.

Medicamentele acționează în moduri diferite asupra motilității canalului gastro-intestinal. Ele se împart din acest punct de vedere în substanțe care modifică conținutul intestinal, substanțe care irită peretele intestinal (inflamație) și substanțe care acționează direct asupra aparatului de motilitate intestinală, adică asupra aparatului muscular și nervos.

Pentru medicina practică pare să fie mai utilă împărțirea în substanțe care accelerează peristaltismul și substanțe care îl înhibă.

Acțiunea purgativă cea mai puternică o au așa numitele „drastice" (oleul de croton, tuberculii de Jalapa, coloquintha, podophilina). Oleul de croton acționează prin acidul oleo-crotonic pe care-l conține și care, ca și celelalte substanțe menționate, provoacă o enterită acută, cu secreție abundentă și diaree. Faptul că unele din aceste substanțe au o acțiune mai slabă sau sunt complect ineficace atunci când bila nu poate fi evacuată în intestin, s'ar explica prin eliminarea lor prin bilă (P. Trendelenburg). Diareele care survin după administrarea de oleu de ricin se explică prin exagerarea peristaltismului provocată de acidul oleic din ricin. Pe de altă parte, uleiul acționează pe cale mecanică, fără să se producă o inflamație apreciabilă a peretelui. Efectul purgativ moderat (laxativ) al parafinei lichide se explică tot printr'o acțiune mecanică Ne fiind digerabilă, ea împiedecă îngroșarea conținutului intestinal favorizându-i alunecarea prin lubrefiere.

O grupă de purgative (Rheum, Sena, Aloes) se caracterizează prin faptul că activează numai peristaltismul intestinului gros. Toate conțin derivați oximethilantrachinonici (emodine, acid crisofanic, etc.). Tot din această grupă face parte și Istizina produsă pe cale sintetică. Punctul de atac al acestor substanțe este peretele intestinal (Magnus). Odată resorbite, *ele acționează direct asupra musculaturii peretelui intestinal* (Ganter). In orice caz, nu este vorba de o iritare (excitare) a mucoasei. Fenolftaleina are o acțiune limitată mai ales la intestinul gros; ea e îndepărtată foarte încet din organism, deoarece după resorbție se elimină mereu prin bilă.

Acțiunea purgativă a sulfului se bazează pe reducerea sa în intestin în H_2S, care stimulează peristaltismul.

O grupă importantă din punct de vedere practic este aceea a „purgativelor saline", reprezentate—în sens mai strâns—prin sarea lui Glauber, sarea lui Bitter, și sarea Seignette. Din cauza presiunii lor osmotice mari ele atrag apă din sânge în intestin. Pe de altă parte aceste săruri (cu anioni și cationi bi — sau plurivalenți) sunt resorbite foarte greu. Din această cauză „îngroșarea" fiziologică a conținutului intestinului gros este împiedecată și se produc evacuări lichide. Creșterea peristaltismului, care a fost observată și radiologic, este explicată deobicei prin secreția exagerată și umplerea mai accentuată a intestinului. Această explicație nu este însă suficientă, deoarece în experiențele pe animale, hiperperistaltismul se menține și după îndepărtarea soluției (Dreyer). Deoarece purgativele saline lucrează în primul rând pe cale osmotică, ele nu creiază obișnuință.

Tot în grupa purgativelor saline, considerată în sens mai larg, tre-

bue să asociem şi alte substanţe care — deşi nu sunt săruri — determină pe cale osmotică un flux de lichide în intestin. E vorba de unele zaharuri ca lactoza, zahărul invertit (din mierea de albine), mannita şi levuloza. Probabil că acţiunea osmotică a acestor substanţe e întărită prin efectul stimulant al produselor lor de fermentaţie (acid lactic, acid butiric), care iau naştere în porţiunea terminală a intestinului subţire.

Acţiunea calomelului este încă discutată. Se crede că e vorba de o creştere a cantităţii de lichid din intestin (Boas) sau de o uşoară inflamaţie parietală (P. Trendelenburg).

O ultimă grupă de substanţe purgative acţionează mecanic, prin imbibiţie („umflare"). In această grupă intră agar-agarul şi normacolul, un mucilagiu vegetal insolubil din familia Florideelor.

Printre *hormonii* care stimulează peristaltismul intestinal trebue să cităm în primul rând *cholina*. Ea aparţine grupului bazelor amoniacale quaternare şi are formula: $(CH_3)_3 — NOH_2 — CH_2OH$. Nu se cunoaşte încă locul de formare a acestei substanţe importante, care trebue considerată ca *stimulul fiziologic al peristaltismului intestinal. Cholina este excitantul fiziologic al vagului.* Punctul ei de atac sunt elementele nervoase din peretele intestinal (Magnus). După injecţia intravenoasă de cholină se produce o creştere a întregului peristaltism gastro-intestinal, o accelerare a transitului. Mai activ este un *ester al cholinei, acetylcholina,* întrebuinţată în terapeutică. Deasemenea şi esterii pe care-i formează cholina cu acizii graşi (acidul acetic, butiric, propionic, formic, izovalerianic) au o puternică acţiune de stimulare a intestinului. Probabil că acţiunea stimulantă intestinală a sărurilor acestor acizi se explică tocmai prin formarea de esteri ai cholinei. (Le Heux).

Extractele de lob posterior hipofizar (Hypofisin, Pituitrin) produc o accelerare a transitului prin exagerarea peristaltismului. Deasemenea diareele care însoţesc formele grave de Basedow trebuesc considerate ca produse tot prin acţiuni hormonale.

Dintre substanţele farmacologice care acţionează asupra sistemului autonom, menţionăm ca stimulante ale peristaltismului: pilocarpina şi fizostigmina. Ele acţionează ca substanţe parasimpatico-mimetice, asupra elementelor nervoase din peretele intestinal. La scurt timp după injecţia de pilocarpină sau fizostigmină se produce o diaree însoţită de dureri. Creşterea motilităţii intestinale este necoordonată: în unele locuri apar spasme, care împiedecă transitul. In acelaş timp se produc spasme sfincteriene foarte dureroase la nivelul anusului şi vezicei. Prostigmina este utilizată în mod obişnuit în parezele intestinale postoperatorii. Acţiunea nicotinei este de natură mai complicată şi se bazează în parte pe excitarea ganglionilor simpatici şi vagali, în parte pe paralizarea lor.

Dintre substanţele cu acţiune *inhibitoare* asupra peristaltismului intestinal trebue menţionată adrenalina, secretată de medulo-suprarenală. Lipsa ei în maladia lui Addison, explică diareea pe care o întâlnim adesea în această afecţiune. Injecţia de adrenalină deprimă tonusul, peristaltismul şi mişcările pendulare ale intestinului. Această inhibare a motilităţii intestinale se datoreşte excitaţiei simpaticului. Asupra sfincterelor are din contră o acţiune stimulantă (Elliot, Dale, Klee).

Cea mai importantă substanţă terapeutică cu acţiune inhibitoare asupra activităţii intestinale este atropina. Deşi rezultatele cercetărilor pe animale nu sunt totdeauna concordante, totuşi inhibarea peristaltismului şi a tonusului, pe care o obţinem cu atropină întotdeauna la om, trebue atribuită unei paralizii a vagului.

Morfina este principalul alcaloid al opiului, atât cantitativ cât şi ca intensitate de acţiune. Influenţa ei asupra activităţii intestinale la diferitele specii de animale este variabilă. La om administrarea de doze mai mari de morfina provoacă un spasm al pilorului şi deci o întârziere în evacuările stomacului: deaceea unii autori contraindică administrarea de morfină în hemoragiile din ulcer. Ea încetineşte peristaltismul intestinului subţire şi gros, ridică tonusul sfincterului ileo-caecal, iar reflexul de defecaţie e inhibat. Aceasta explică cunoscuta constipaţie rebelă a morfinomanilor. La om acţiunea inhibitoare a opiului asupra peristaltismului este mai accentuată decât acţiunea morfinei pure. Aceasta se datoreşte desigur unui efect

de potențializare, dat de alcaloizii secundari (Magnus). In clinică această acțiune a opiului este utilizată atunci când intestinul trebue pus în repaos, ca de ex. în hemoragiile intestinale din febra tifoidă sau imediat după operațiile de hemoroizi. Papaverina, un alt alcaloid al opiului, paralizează toată activitatea *musculară* a tractului intestinal, *inclusiv sfincterele*.

Acțiunea antidiareică a *astringentelor* se explică prin reducerea secreției și nu printr'o influență directă asupra aparatului nervos sau muscular.

B. SENZAȚIILE DE „FOAME" ȘI „POFTA DE MÂNCARE".

(Reglarea senzorială a alimentării).

In condițiuni fiziologice, alimentarea este asigurată prin senzațiile de „foame" și „poftă de mâncare". Prin „foame se înțelege nevoia de alimentație consistentă; atunci când e mai accentuată se transformă în sensație de durere cu caracter erosiv (Fröbes). „Pofta de mâncare" nu reprezintă în fond o altă sensație; spre deosebire de foame, ea este însă *electivă*, cu predilecție către anumite mâncări. Foamea trebue considerată ca instinctul cel mai puternic. Animalele înfometate se agită încontinuu până găsesc de mâncare (Katz). Preferințele alimentare sunt determinate în mare măsură de gusturile individuale, de civilizație, de tradiție și de climă. Repulsia față de unele substanțe alimentare nu poate fi învinsă decât de o foame intensă. La oamenii civilizați, sensația de foame apare după un ritm regulat, care este „educat" prin respectarea aceloraș ore de masă. Un ritm se poate observa și la sugar. Cauza sensației de foame nu se cunoaste încă. Ea nu se datorește stării de vacuitate a stomacului și nici sucului gastric. După toate aparențele, sensația de foame ia naștere la nivelul centrilor vegetativi din creerul intermediar (L. R. Müller). Cannon a făcut importanta constatare că odată cu scăderea glicemiei se produc contracții gastrice puternice, care dau sensația de „foame dureroasă". Contracțiile gastrice din hipoglicemie sunt de origină centrală și impulsele sunt transmise pe calea vagului (La Barre). Această teorie a foamei nu explică însă diversele forme speciale de foame (de ex. foamea de sare).

După satisfacerea foamei apare sensația de sațietate. Puterea de sațietate a unui aliment este în strânsă legătură cu timpul său de ședere în stomac. Totuși sensația de sațietate nu depinde neapărat de stomac. Ea apare de exemplu și atunci când alimentele sunt introduse direct în jejun (Henning). Aceasta se datorește probabil faptului că imediat după introducerea în jejun a substanțelor nutritive, contracțiile de foame (ale stomacului) încetează (Norpoth). Substanța nutritivă cea mai activă în acest sens este glucoza.

Raportul strâns dintre hipoglicemie și sensația de foame se vede și din faptul că în stările hipoglicemice, care se produc de exemplu după eforturi musculare violente, — apare, pe lângă o stare accentuată de slăbiciune cu transpirații abundente și o sensație intensă de foame. Administrând hidrocarbonate, fenomenele dispar foarte repede, odată cu restabilirea glicemiei normale. Cantități mai mari de zahăr produc în primul moment o sensație de sațietate; dar îndată după aceasta — în urma unei hipersecreții de insulină — se produce o hipoglicemie reacțională, care de-

clanşează o puternică senşaţie de foame. Pe acest fapt se bazează „aperitivul zaharat" al lui Falta, care poate fi utilizat, ca şi injecţiile de insulină, pentru mărirea poftei de mâncare.

La om, ca şi la multe animale, se poate deosebi o senşaţie de saţietate parţială şi o saţietate totală (Katz). Saţietatea parţială se raportează numai la un anumit fel de mâncare, cea totală la alimente în general. Aranjarea „menu"-urilor, pe care o întâlnim la popoarele civilizate are în vedere tocmai această senşaţie de saţietate parţială.

Senşaţia de sete se produce în mod reflex, în urma uscării mucoasei faringiene. Se mai poate produce prin intermediul sistemului nervos central atunci când există o lipsă de apă la nivelul ţesuturilor. După cum se ştie, organismul suportă relativ puţin timp lipsa de apă.

Lipsa de poftă de mâncare (anorexia) poate fi provocată de stări afective. In leziunile cerebrale se pot observa modificări ale poftei de mâncare în ambele sensuri. Afecţiunile bucale, care fac masticaţia dureroasă, diminuă de asemenea pofta de mâncare. In fine multe afecţiuni gastrice şi intestinale, dar mai ales bolile infecţioase cu febră mare, inhibă pofta de mâncare, uneori până într'atât încât bolnavul are chiar o senşaţie de greaţă faţă de alimente. Se observă o creştere a poftei de mâncare (hiperorexie) în psihoze, după o carenţă nutritivă îndelungată (de ex. în perioada de convalescenţă a multor boli infecţioase), în maladia lui Basedow, în diabet (unde se pierd cantităţi mari de hidrocarbonate) şi în parazitozele intestinale.

Există stări de pervertire a gustului, manifestate printr'o poftă de mâncare „contra naturii" (anormală), pentru substanţe nutritive neobişnuite („Pica", Parorexie). Ele pot fi întâlnite atât la om, cât şi la animale. Astfel sunt cunoscute: osteofagia la cornute, „carnivorismul" la erbivore, pervertirea gustului („pica") la femeile însărcinate. Aceste devieri ale apetitului trebuesc puse în legătură cu o sărăcire (nevoie) a organismului în clorură de sodiu sau în baze minerale. Mecanismul prin care se produce o astfel de senşaţie de foame nu se cunoaşte încă.

C. TURBURĂRILE DE SECREŢIE.

1. Turburările secreţiei salivare.

Saliva este produsul de secreţie al glandelor salivare mari (gl. parotidă, gl. submaxilară şi lingual ă) şi al glandelor salivare mici situate în mucoasă. In timp ce ultimile secretă continuu, primele nu intră în activitate decât în urma excitaţiilor cu punct de plecare la nivelul mucoasei înşăşi sau la nivelul altor organe de simţ. Secreţia salivară variază ca intensitate după conţinutul în apă al alimentelor. Apa rece nu are nici o acţiune. Alimentele lichide sau semi-lichide provoacă o secreţie salivară redusă, alimentele uscate, o secreţie bogată. Are mare importanţă deasemenea şi natura substanţei ingerate. Astfel, substanţele cu gust plăcut fac să se secrete o salivă mucoasă, produsă de glandele mixte (glanda submaxilară şi gl. sublinguală); substanţele necomestibile provoacă o secreţie de salivă fluidă, apoasă: salivă de lubrefiere („Schmierspeichel") şi salivă „de spălare" („Spülspeichel").

Glandele salivare sunt inervate de nervi secretori parasimpatici ou origina în encefal şi de simpaticul cervical.

Cantitatea totală a salivei variază între 1—2 litri pe zi. Proprietăţile

sale variază deasemenea foarte mult, deoarece ea este un amestec constituit din secrețiile diferitelor glande, care răspund în mod diferit la excitații.

Insăși pH-ul prezintă mari oscilațiuni zilnice (de exemplu, 5,0—8,5 după Mayer). Substanța uscată reprezintă 0,5—1,0%; greutatea specifică 1002—1012. Saliva parasimpatică obținută prin excitarea nervului coarda timpanului este foarte fluidă, saliva simpatică este bogată în mucină, filantă.

Saliva (amestecul de salive) umană conține, pe lângă apă (mai mult de 90%), o serie de substanțe în proporții foarte variabile. Pe lângă săruri anorganice, se mai găsește albumină, mucină, rodanat de potasiu și ptialina cu acțiune amilolitică. S'au descris ca fermenți de mai mică importanță : oxidaze, peroxidaze o protează și o lipază. Conținutul în ptialină este evaluat între 6000 și 9000 unități Wohlgemuth; ea este secretată în special de glandele submaxilare. Cantitatea de rhodan este mai mare la bărbat decât la femee. Saliva posedă oarecari proprietăți bactericide, care se datoresc probabil rodanatului de potasiu (Lockemann și Ulrich).

Creșterea secreției salivare se poate produce chiar în mod fiziologic, ca o reacție la condimente, la fumători și la cei ce mestecă tutunul. Substanțele parasimpaticomimetice (muscarina, pilocarpina, fizostigmina, cholina) declanșează un puternic flux de salivă. Este cunoscută abundența secrețiie salivară, care însoțește sensația de greață. In numeroase afecțiuni bucale ca angina, abcesul amigdalian, stomatita și în special în stomatitele prin intoxicațiuni cu metale (I, Hg, Pb, Bi, As), în cursul nevralgiei trigemenului, în afecțiunile gastrice, în graviditate și în leziunile în focar ale corpului striat (maladia lui Parkinson, encefalita epidemică) se întâlnește ca simptom constant o hipersecreție salivară permanentă sau prelungită (sialoree), însoțită deobiceiu de ptyalism (scurgerea salivei din gură).

O *diminuare* a secreției salivare se poate obține prin atropină, paralizant al parasimpaticului. Secreția se reduce deasemenea în stările de deshidratare ale organismului, ca, de exemplu, după transpirații abundente, după hemoragii masive, în cursul diabetului, în holeră sau alte diarei profuze, precum și în stenoza pilorică. Cardiacii cu edeme prezintă deasemenea o hiposecreție salivară. Același lucru se observă în stările de cașexie gravă (carcinom), în maladiile infecțioase febrile. In paralizia facială periferică se produce — din cauza cointeresării nervului coarda timpanului — o diminuare a secreției salivare de partea atinsă. (Dimpotrivă, afecțiunile urechii mijlocii pot provoca — prin excitarea coardei — o creștere a secreției). Maladia lui Mickulicz, hipertrofia simetrică a glandelor salivare și lacrimale provocată de diverse cauze, se întovărășește adesea de o hiposecreție salivară.

In unele cazuri, foarte rare, secreția salivară încetează complet (aptialism, Gerhardt). Această „achilie bucală" poate apare ca o consecință a stomatitelor grave. Așa numita „xerostomie" (Hutchinson și Hadden, Haltrich) este caracterizată printr'o sistare a secreției salivare care survine lent, asociată cu o dispariție și a secreției lacrimale. Ea apare deobiceiu la femei la menopauză și este socotită ca o turburare centrală. In aceste cazuri, injecția de pilocarpină nu mai provoacă secreție de salivă.

Ambele tipuri de dereglare a secreției salivare pot da naștere la complicațiuni. In ptialism, saliva care se scurge continuu din gură, chiar în timpul somnului, provoacă adesea o iritație a pielei. Dacă saliva este înghițită, ceea ce este foarte obositor, apar turburări digestive, create de umplerea permanentă a stomacului cu acest lichid alcalin,

bogat în mucus şi bacterii. In cazurile în care fluxul salivar este diminuat, limba devine uscată şi crăpată („prăjită"). Bacteriile pătrund mult mai uşor în canalele salivare, care nu mai sunt protejate de fluxul secreţiei: în consecinţă, apar adesea inflamaţiuni ale glandelor salivare (în special ale parotidei).

Glandele salivare iau parte la reglarea echilibrului acido-bazic. După administrarea de mari cantităţi de alcaline, pH-ul deviază spre alcalinitate (Maer). Glandele elimină unele metale (I, Br, Hg, Bi, Pb) şi alcaloide (stricnina, morfina, cocaina, etc.). In uremie ele iau parte la eliminarea rezidiilor azotate, în special a ureei. Procesul de eliminare poate provoca reacţiuni inflamatorii, atunci când combinaţiunile în care sunt eliminate aceste substanţe lezează epiteliile. Astfel de reacţiuni inflamatorii, care se produc deasemenea şi în alte segmente ale tubului digestiv, se întâlnesc în cursul intoxicaţiilor cu metale şi uneori în uremie. Compoziţia salivei suferă modificări în cursul multor boli. Astfel ,saliva diabeticilor prezintă nu rareori o reacţie acidă, conţine puţin rodan, dar cantităţi apreciabile de glucoză. Se pare că există un paralelism între secreţia salivară şi secreţia gastrică: achiliile sunt însoţite adesea de o diminuare a secreţiei salivare (Bendixen) şi o scădere concomitentă a conţinutului în ptialină (Delhaugne). Saliva nu trebue socotită ca un excitant prea eficace al secreţiei gastrice. Ea are cam aceiaşi putere de excitare ca şi apa distilată. După ocluzia canalului pancreatic se produce o creştere compensatorie a ptialinei salivare (Molnar). Lipsa totală a salivei (de exemplu, în stenoza esofagiană) nu pare să aibă o influenţă prea importantă asupra digestiei, graţie activităţii compensatorii a pancreasului. Totuşi se poate spune că importanţa ptialinei a fost până acum subestimată. Astăzi se ştie că activitatea litică a ptialinei persistă chiar într'un mediu gastric foarte acid şi că în prezenţa sucului pancreatic se produce chiar o reactivare a hormonului (Roger şi Simon). S'a discutat adesea dacă există sau nu o secreţie internă a glandelor salivare; până astăzi nu s'a stabilit nimic sigur în această privinţă.

In canalele excretorii ale marilor glande salivare, cel mai adesea în canalul lui Wharton (al glandei submaxilare), se formează uneori calculi salivari (sialoliţi), constituiţi dintr'o stromă organică şi din săruri anorganice, în special carbonat şi fosfat de calciu.

2. Fizio-patologia secreţiei gastrice.

Mai înainte vreme se credea că la om, pe nemâncate, stomacul este gol. Astăzi, utilizându-se sonde gastrice subţiri (sonde „à demeure"), s'a văzut că stomacul omului sănătos conţine întodeauna o anumită cantitate de lichid. Acest conţinut „à jeun" al cărui volum în condiţiuni fiziologice nu depăşeşte decât rareori 10 cmc., este un amestec de salivă, mucus faringian, secreţie gastrică şi adesea şi conţinut duodenal. Nu se ştie încă în mod sigur dacă în conţinutul „à jeun" al stomacului sănătos se găseşte acid clorhidric liber, deoarece nu avem încă date precise asupra stării de integritate a mucoasei gastrice (Babkin). După cercetările noastre (Henning şi Norpoth), la individul sănătos, secreţia încetează în timpul somnului — de noapte şi reapare deobiceiu odată cu trezirea din somn şi este condiţionată în mod evident de excitanţi psihici. Deaceea n'ar trebui să studiem conţinutul stomacului „*à jeun*", ci cel al stomacului *în repaos*.

Conţinutul gastric „pe nemâncate" este — chiar la individul sănătos — foarte bogat în mucus. La examenul microscopic se găsesc — pe lângă bac-

terii gram pozitive relativ puțin numeroase — câteva leucocite și celule epiteliale din gură și esofag. Deobiceiu nu se constată resturi alimentare microscopice (microretenție); un stomac cu o motilitate normală se evacuează complet. Acidul lactic, important din punct de vedere clinic, poate fi pus întodeauna în evidență — prin metode speciale — în conținutul gastric „à jeun" (deoarece aci este mai puțin diluat), unde apare desigur ca un produs al activității celulare. El se găsește însă în cantitate mică (Matsouka, Norpoth și Kaden), din care cauză nu poate fi decelat prin metode clinice obișnuite. (Uffelmann).

După extragerea conținutului „à jeun", se produce deobiceiu o secreție de suc gastric acid, fapt care pune problema — mult discutată — dacă excitația mecanică (dată de sondă) poate declanșa sau nu secreția gastrică. Probabil că excitația produsă de sondă are un rol redus în declanșarea secreției „pe gol", mai redus decât saliva înghițită. In orice caz nu avem încă motive suficiente pentru a respinge concepția lui Pawlow asupra ineficacității excitațiilor mecanice (Babkin).

După cercetările clasice ale școalei lui Pawlow, se deosebesc trei faze în secreția gastrică: prima, faza reflexă sau psihică: a doua, faza chimică și a treia, faza intestinală.

In prima fază, secreția este provocată de impresiuni senzoriale exterioare (miros, văz, sgomote) sau chiar de evocarea unei mâncări gustoase. Aici este vorba de un reflex condițional, care trece prin cortexul cerebral și apoi, mergând pe calea vagului, provoacă secreția de suc gastric. Pe aceiași cale reflexă se pot produce și inhibiții ale secreției, ca de exemplu, în hipnoză și în sugestionarea unor stări afective (Bennett și Venables, Heyer, etc). Activitatea secretorie a glandelor gastrice mai poate fi provocată și prin excitații alimentare cu punct de plecare la nivelul cavității bucale (prânzul fictiv a lui Pawlow).

A doua fază, faza chimică a secreției gastrice, se produce prin acțiunea agenților chimici asupra mucoasei antrale. Astfel acționează majoritatea alimentelor și în special extractele de carne (bulionurile de carne), cafeaua, alcoolul: deasemenea albumozele, peptona, saliva, extractele de legume și apa. Cea mai bună explicație asupra producerii secreției gastrice în cursul fazei a doua este dată de teoria lui Edkins, după care excitanții chimici activează un hormon din mucoasa pilorică („secretina gastrică"), care ajunge pe cale sangvină la nivelul glandelor fundice și le stimulează. Intr'adevăr, după rezecția antrului, faza a doua dispare.

Faza a treia sau faza intestinală a secreției gastrice (Babkin) este provocată de substanțele alimentare ajunse în porțiunea inițială a intestinului subțire (duoden). Mecanismul acestei faze este încă necunoscut.

Sucul gastric pur este un lichid incolor, ușor opalescent, cu o reacție puternic acidă; greutatea sa specifică variază în limite strânse, în jurul lui 1007. Adultul sănătos secretă cam 1 litru de suc gastric după o masă mai bogată (Rosemann). Componentele principale ale sucului gastric sunt: ionul hidrogen, ionul clor și pepsina. Deoarece ionul Cl este prezent în cantități mai mari decât cele care ar corespunde echivalentului său față de ionul H+, trebue să admitem că pe lângă acidul clorhidric mai există încă o sare a acestuia. Nu se știe încă dacă, pe lângă secreția de HCl, mai există și o eliminare aparte (independentă) de cloruri (Katsch și Kalk), sau dacă clorurul neutru din sucul gastric nu este decât rezultatul combinării acidului clorhidric cu albuminele. Sucul gastric al omului conține — atunci când activitatea gastrică este la maximum—0, 4—0,5% acid clorhidric; pH-ul său variază între 0,97—0,8 (Rosemann). Conținutul sucului gastric în cloruri este dublu față de acel al sângelui. Secreția de acid clorhidric a stomacului sustrage mari cantități de cloruri din sânge: în consecință, atât timp cât durează secreția gastrică, eliminarea de cloruri prin rinichiu scade. Producția de suc gastric are drept urmare o îmbogățire a organismului în alcaline (tendință la alcaloză). Această perturbare a echilibrului acido-bazic este corectată prin intervenția altor organe secretorii sau excretorii: aciditatea urinei scade, iar pancreasul și glandele intestinale secretă sucuri alcaline.

Pentru determinarea „acidității" se utilizează de multă vreme în clinică titrarea cu NaOH n/10, întrebuințând ca indicatori fenolftaleina și dimetilaminoazobenzolul (metyloranje). Cantitatea de Na OH n/10 necesară

pentru neutralizarea a 100 cmc. de suc gastric reprezintă titrul „acidului clorhidric liber" (virarea dimetilaminoazobenzolului), respectiv al „aciditătii totale" (virarea fenolftaleinei). Diferența dintre cele două cifre reprezintă valoarea „acidului legat".

Dela Heidenhain se știe că acidul clorhidric este secretat de către celulele de înveliș ale glandelor fundice. Deoarece însă aceste celule au o reacție alcalină (Greenwood, Groebbels, R. Keller), trebue să se admită că în glande ia naștere numai o formă combinată, nedisociată de acid clorhidric. Intr'adevăr, se poate dovedi cu ajutorul indicatorilor colorați, pe care mucoasa gastrică îi elimină, că reacția acidă apare abia la nivelul orificiilor glandelor, adică la suprafața mucoasei. (Henning).

Fermentul cel mai important al sucului gastric este pepsina. In mediu acid, ea descompune albuminele în albumoze și peptone. Țesutul conjonctiv nu poate fi desintegrat decât prin digestie peptică; în schimb, keratina părului rămâne nedigerată de pepsină. PH.-ul optim pentru activitatea litică a pepsinei este în jurul lui 1,5; totuși el diferă în oarecare măsură după felul albuminei. După Heidenhain pepsina este produsă de celulele principale ale glandelor fundice.

Celelalte componente ale sucului gastric apar în cantități foarte reduse față de componentele principale. Dintre cationi se găsesc: Ca, Mg. K și Na în aceleași proporții ca și în sânge. Conținutul de azot total este de aproximativ 50-80 mgr.%, conținutul de azot neproteic de 30-60 mgr.% (Martin).

Lipaza gastrică, găsită de diverși cercetători, nu pare să aibe un rol prea important; acțiunea sa se găsește într'un oarecare antagonism față de secreția de acid clorhidric, deoarece ea nu poate ataca grăsimile decât atunci când aciditatea scade. Rolul labfermentului la adult este încă puțin cunoscut.

Se acordă în ultimul timp din nou o importanță tot mai mare mucusului gastric, secretat de celulele pavimentoase (epiteliile de acoperiș) (Fogelson). Probabil că are un rol important în protejarea peretului gastric împotriva auto-digestiei. (Cl. Bernard). El se deosebește de celelalte mucusuri ale organismului prin faptul că nu e digerat de pepsină.

De când avem la dispoziție sonda gastrică, determinarea cantității de acid clorhidric secretat a căpătat cea mai mare însemnătate în studiul clinic al sucului gastric. Importanța secreției peptice e lăsată pe planul al doilea. Se știe că pepsina este totdeauna prezentă, atât timp cât se produce acid clorhidric și că pepsinogenul poate fi pus în evidență chiar atunci când acidul lipsește. Teoria concentrației constante a acidului clorhidric din sucul gastric (Pawlow) nu mai poate fi menținută astăzi. Secreția de apă și concentrația de acid clorhidric nu merg paralel (Cowgill și alții). După rezultatul titrării sucului gastric se deosebește o hiperaciditate, o normaciditate, o subaciditate, o anaciditate și achilie (lipsă de HCl și pepsinogen). Dacă se cercetează un număr mai mare de adulți tineri și sănătoși, majoritatea (87%) prezintă o normaciditate. Numai la o mică parte din ei se găsește o hiperaciditate (8%) sau o hipo — și anaciditate (5%) (Bennett și Ryle). Nu s'a putut stabili până acum dacă deviațiile într'un sens sau altul la individul „sănătos" pot fi considerate ca fiziologice.

Secreția de acid clorhidric crește la pubertate; la bătrânețe ea pare să diminue. Secreția gastrică poate fi influențată în mod evident pe cale afectivă, lucru care a fost dovedit și prin cercetări mai vechi pe animale (Pawlow, Bickel). Aplicațiile reci produc o creștere a secreției acide (E. F. Müller); în timp ce o temperatură exterioară mai ridicată provoacă o inhibiție (Borchardt), care nu poate fi învinsă decât prin agenți stimulanți foarte puternici. Astfel se explică condimentarea exagerată a mâncărilor în climatul tropical. Secreția de HCl mai depinde

și de conținutul în bioxid de carbon al aerului inspirat: creșterea acidului carbonic excită secreția de acid. În experiențele pe animale, pierderea totală a sucului gastric (derivat spre exterior) duce în câteva zile la moarte (Dragstedt).

Turburări grave se instalează după vărsături frecvente. Ele sunt provocate de pierderea de apă, ioni Cl. și ioni H. Adesea pierderile nu mai pot fi înlocuite printr'un aport alimentar normal (de exemplu în stenoza pilorică). Capacitatea sângelui de a fixa acidul carbonic crește; se ajunge în cele din urmă la alcaloză. În alcaloza decompensată, apare cetonuria. Alcaloza produsă de vărsăturile acide se recunoaște în urmă după pH-ul ridicat (7,3-7,8) și după conținutul redus în amoniac. Cantitățile de cloruri pe care organismul le pierde în urma vărsăturilor frecvente sunt în general foarte mari. Astfel, Lichtwitz a observat o pierdere de 45 de gr. de ioni de clor în 16 zile. Cantitatea de cloruri din sânge poate să scadă până la 0,20%. Această pierdere mare de cloruri face să scadă capacitatea țesuturilor de a fixa apa, astfel că se produce o deshidratare intensă.

O consecință a alcalozei este tetania gastrogenă, care se observă în unele cazuri. Deasemenea se produc turburări renale funcționale, cu creșterea azotului neproteic în ser și care duc în cele din urmă la o uremie prin retenție. Administrarea de clorur de sodiu (intravenos) ameliorează foarte repede această stare gravă, fapt care are o mare importanță terapeutică.

Ingerarea de mari cantități de alcaline, așa cum recomanda Sippy și Bálint în tratamentul ulcerului, poate provoca aceleași turburări ca și vărsăturile acide frecvente.

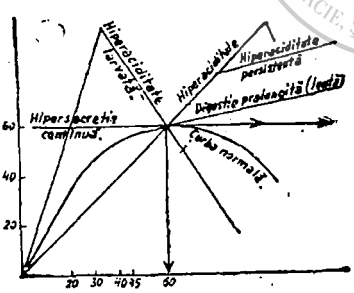


Fig. 1. — Schema după Rehfuss: diferite tipuri ale curbei de aciditate, prezentând toate o valoare de aciditate „normală" la o recoltare unică făcută după 60 minute dela începutul probei.

Cunoștințele noastre asupra secreției gastrice la om au progresat mult de când se utilizează tubajul gastric „fracționat". În această probă se introduce și se lasă în stomac o sondă duodenală subțire (Ehenreich) și se extrage conținutul gastric la intrevale regulate. Aciditatea este titrată de fiecare dată. Eșalonarea diferitelor cifre obținute desemnează o „curbă a acidității", care ne dă o imagine precisă asupra felului cum evoluează secreția acidă. Superioritatea acestei metode față de tubajul simplu reese în mod clar din schema lui Rehfuss (fig. 1).

După cum se vede, înapoia unei valori (cifre) „normale" se pot ascunde curbe de aciditate de forme foarte variate.

O îmbunătățire ulterioară a metodei a fost adusă de către Ehrmann, care recomandă administrarea unei băuturi excitante lipsită de albumine și sare (proba cu alcool). Soluția excitantă (care poate fi deasemenea o soluție de coffeină sau ceaiu negru) este introdusă în stomac prin sondă; se evită astfel amestecarea conținutului gastric cu substanțe care ar putea să modifice rezultatul titrării. Prin adăugarea unei substanțe colorante se poate urmări cu ușurință evacuarea și diluarea soluției stimulante (Katsch și Kalk, Heilmeyer).

Curba acidității stomacului sănătos — obținută după introducerea soluției de probă lipsită de proteine și de sare — arată o creștere progresivă până la un maximum și apoi o scădere tot progresivă (fig. 2). Evacuarea durează aproximativ 60—80 min. După evacuare se poate pune în evidență o secreție tardivă de valoare și durată variabilă. Între cele două curbe (curba acidității totale și curba acidului clorhidric liber) există o diferență de 10-15 grade de titrare. O depărtare mai mare între cele două curbe traduce un amestec de bilă, mucus sau sânge (Katsch). Forma curbei este mult mai semnificativă decât o cifră izolată. Deasemenea, scăderea acidității după dispariția excitantului chimic constitue un fapt esențial (pentru o secreție normală). Nu s'a putut dovedi până acum dacă pot exista modificări permanente și durabile ale secreției, chiar atunci când aparatul secretor celular și nervos este intact din punct de vedere anatomic.

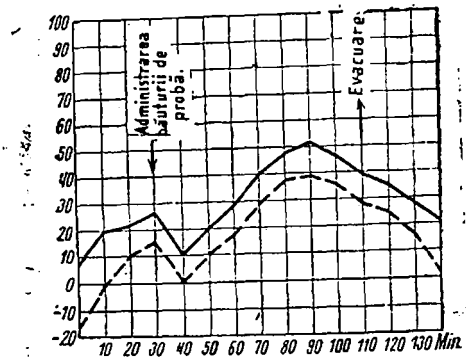


Fig. 2. — Curba acidității normale.

Ca și glandele salivare, mucoasa gastrică poate excreta unele substanțe. Astfel, substanțele heterogene, ca de exemplu Pb, I, Br, acidul salicilic, morfina, urotropina, alcoolul, substanțele din grupul azotului neproteic precum și substanțele colorante sunt eliminate din sânge în stomac. Numeroase observații arată că în nefritele cu retenție, odată cu creșterea azotului neproteic din sânge, crește în aceiași măsură și conținutul în azot neproteic al sucului gastric. Proprietatea mucoasei gastrice de a elimina substanțe colorante (Fuld, Kobayashi) a servit ca bază unei probe clinice funcționale, cromoscopia gastrică (Glassner și Wittgenstein). Nu toate substanțele colorante pot trece prin mucoasa gastrică, ci numai substanțele acide, și care prezintă un grad destul de fin de dispersiune. Substanțele colorante bazice, injectate parenteral nu apar în conținutul gastric. (Henning). Excreția substanțelor colorante constitue o funcție specifică a glandelor fundice (Glaessner, Wittgenstein, Henning). Mucoasa antrală nu participă la acest proces. Nu știm însă dacă ea este lipsită în general de funcția excretorie; unele forme de inflamație, cunoscute sub numele de „inflamație de eliminare" și care interesează în special antrul, par să pledeze totuși pentru părerea că și mucoasa pilorică este înzestrată cu funcțiuni excretorii.

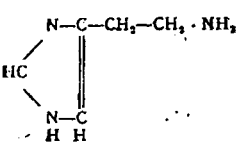
Inervația stomacului nu se deosebește în principiu de inervația celorlalte viscere. Un sistem intramural de celule ganglionare și plexuri este pus sub controlul vagului și al simpaticului. Influența celor două sisteme de reglaj asupra motilității este bine precizată; în ceeace privește secreția însă, faptele sunt mult mai complicate. Astfel, numeroase observații arată că după secționarea vagului, secreția gastrică diminuă pentru scurt timp și revine curând din nou la nivelul său anterior. Pilocarpina, excitant al parasimpaticului, provoacă o creștere a volumului secreției și în acelaș timp o scădere a acidității și a concentrației pepsi-

nei (Wilkinson). Rezultatele obținute cu cholină nu sunt concordante. La indivizii sănătoși pare să se producă o ușoară creștere a aciditățiii (Wilkinson). Suprimând acțiunea vagului prin atropină, prima fază a secreției dispare (deoarece producția de suc mucos este declanșată pe cale vagală). Faza chimică se menține. După cercetările cele mai noi, aciditatea nu este modificată (Kalk și Siebert). Vedem deci că atât hipertonia cât și paralizia vagului nu au o acțiune hotărîtoare asupra secreției; se poate trage de aci concluzia că aparatul nervos al secreției lucrează aproape independent de nervii extragastrici. Intr'adevăr, secreția gastrică se menține chiar după o completă izolare a stomacului de simpatic și vag, așa cum se observă de exemplu în diverticulul (fundul de sac) lui Heidenhain (automatism secretoriu). Stimulul propriu zis al secreției pornește dela aparatul neuro-ganglionar al stomacului și probabil și dela celulele glandulare (excitate) însăși (Bickel).

Dintre *secrețiile interne*, insulina provoacă o creștere a secreției gastrice, care este legată de apariția hipoglicemiei (Okada și alții). Acțiunea adrenalinei nu este constantă (Mahler). Asupra acțiunii hormonilor tiroidieni, paratiroidieni, cortico — suprarenali și alții nu avem încă date precise. Nici unul dintre preparatele cunoscute până acum nu pare să aibe o acțiune mai netă și mai puternică.

In schimb, efectele anumitor substanțe farmacologice au fost mai bine studiate. Astfel, nicotina are o acțiume net excitantă. Morfina acționează deasemenea crescând secreția, fapt care trebue pus în legătură probabil cu prelungirea timpului de evacuare. Chinina și digitala în doze mari produc o inhibare a secreției (Kloemann), salicilatul o creștere (Leichtentritt). Digitala în doze terapeutice mărește secreția (Veil și Heilmeyer). Alcalinele (bicarbonatul de sodiu, magnezia usta, carbonatul de calciu) au un dublu efect: în primul moment neutralizează acidul clorhidric, apoi produc o creștere secundară a secreției.

Acțiunea cu totul specială a histaminei, studiată mai întâiu pe animal (Popielsky), prezintă un mare interes teoretic și practic. Histamina este considerată drept cel mai puternic excitant al glandelor fun-



β-Imidazoletilamină.

dice. Deoarece acțiunea sa nu dispare nici după secționarea vagului, nici după atropinizare, trebue să admitem că ea lucrează direct asupra celulelor glandelor fundice. Această ipoteză este sprijinită mai ales de cercetările lui Ivy, care a putut stabili o acțiune netă a histaminei asupra unei bucăți de mucoasă fundică transplantată în mamela unui câine. Injecția subcutanată sau intramusculară de histamină (0,01 mgr. pe kgr. de greutate corporală) provoacă la om, după câteva minute, secreția unui suc fluid și foarte acid. Pe lângă aciditate crește și conținutul în pepsină și cantitatea secreției. Efectul încetează cam după o oră. Deoarece histamina există în mod normal în organism (ea ia naștere în intestin prin acțiunea colibacililor asupra histidinei) se presupune că ea ar putea fi stimulantul fazei chimice. Nu se cunoaște însă vreo legă-

tură specială cu faza a doua a secreției gastrice. In orice caz, trebue să o distingem net de „gastrină" („secretina gastrică"). Astfel, acesa din urmă este foarte stabilă, chiar la fierbere, pe câtă vreme histamina se descompune după o fierbere mai îndelungată. In ceeace privește eficacitatea celor două substanțe în raport cu calea de administrare, există deasemenea deosebiri caracteristice. Astfel, histamina administrată intravenos este aproape inactivă, în timp ce extractele active de mucoasă pilorică sau sucul gastric au o puternică acțiune secretorie.

Administrarea de histamină per os în doze până la 100 mgr. nu determină la om nici un fel de secreție gastrică. Deoarece trebue să admitem că în intestin se produc continuu cantități mari de histamină datorită activității bacteriilor, este absolut necesar ca organismul să dispună de mecanisme de protecție care să inactiveze histamina. O astfel de acțiune protectoare pare a fi exercitată de un ferment „histaminaza", care poate fi pus în evidență la animale în diferite organe și mai ales în ficat. Histamina în prezența histaminazei își pierde proprietățile farmacologice (Best și Mc. Henry).

Histamina se întrebuințează în clinică pentru cercetarea secreției gastrice în cazurile de anaclorhidrie (vezi mai jos).

Care este mecanismul de reglare a acidității sucului gastric? Dacă ne este permis să gândim teleologic, atunci ajungem la concluzia că organismul trebue să dispună de un mecanism destinat anume pentru reglarea acidității. Un conținut gastric prea acid ar însemna o primejdie pentru auto-protecția mucoasei. Pe de altă parte, se știe că optimum de acțiune în digestia peptică a proteinelor este realizat la un pH în jurul lui 1,5; deci trebue să se asigure un anumit pH al sucului gastric. Existența unui mecanism care reglează aciditatea gastrică în cadrul unor anumite limite, reese și din faptul că la scurt timp după introducerea de acizi în stomac, apare o scădere a acidității conținutului gastric (Ewald și Boas, Vandorfy).

Organismul are la dispoziție diverse mijloace pentru reglarea acidității. In primul rând este secreția de apă, care modifică concentrația acidului clorhidric, diluându-l mai mult sau mai puțin. Deasemenea se poate obține o fixare a acidului clorhidric prin amestecarea cu secreținea pilorică alcalină, cu mucusul gastric, cu chimul alimentar, care conține salivă și cu conținutul duodenal refluat. In fine există raporturi strânse între aciditate și evacuare. Intârzierea evacuării determină o creștere și o prelungire o fazei chimice (Zuckschwerdt). Totuși mecanismul mai intim al reglării acidității nu este cunoscut încă.

Secreția mucoasei gastrice poate prezenta *devieri* deoparte sau de alta a zonei normale de aciditate. Se vorbește de *hiperaciditate* atunci când aciditatea totală (acidul clorhidric liber fiind prezent) trece peste titrul de 60—70.

Absența oricărui amestec de proteine este o condiție absolut necesară, căci în prezența substanțelor proteice (și deasemenea a acizilor organici) aciditatea totală nu mai reprezintă exclusiv acidul clorhidric produs.

Pentru a avea o idee justă asupra stării secreției gastrice, trebue stabilită întotdeauna curba acidității. Forma acestei curbe ne dă bine înțeles informații mult mai complete decât un rezultat izolat de titrare. Astfel, curba poate prezenta o ascensiune bruscă (în formă de săgeată), atingând maximum în 20-40 minute și apoi ori se menține,

ori cade (fig. 3). In alte cazuri curbele urcă foarte încet până la valoarea maximă (aciditate tardivă (fig. 4). Aceste curbe de aciditate

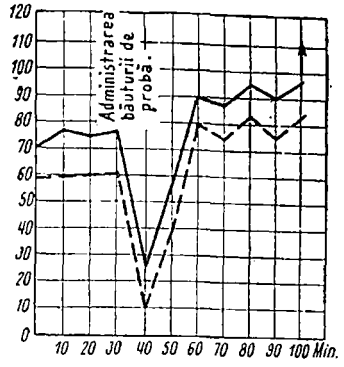


Fig. 3. — Hiperaciditate în ulcerul duodenal.

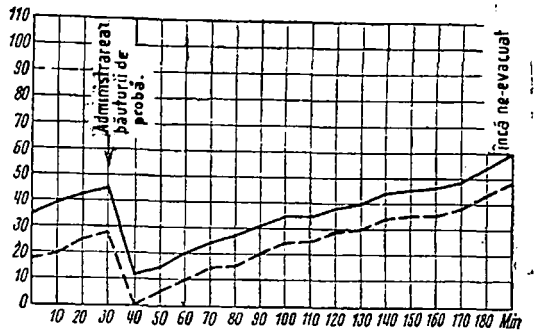


Fig. 4. — Hiperaciditate și evacuare întârziată în stenoza pilorică.

tardivă se întâlnesc adesea în stenozele pilorice; acestea se mai recunosc și prin faptul că substanța colorantă introdusă se diluiază foarte puțin. Din punct de vedere practic este importantă așa numită curbă „cățărătoare" („Kletterkurve"-Rehfuss", care urcă în trepte până la valoarea maximă, unde deobicei se menține mai mult timp (fig. 5). Această curbă se observă destul de des în ulcerul duodenal. Explicația acestui aspect particular de „trepte" nu a fost suficient lămurită până acum. Refluxul duodenal periodic, pe care l-a incriminat Rehfuss, lipsește adesea (Henning). Unele stomacuri secretă în mod continuu (chiar în timpul nopții) un suc hiperacid, de o aciditate aproape constanta (Henning și Norpoth). Această „secreție permanentă nocturnă" se întâlnește mai ales în ulcerul duodenal.

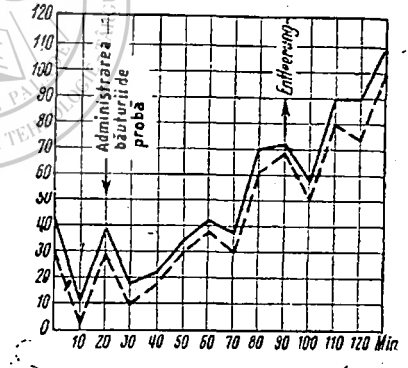


Fig. 5. — Curbă „în scară" („cățărătoare") în cursul unui ulcer duodenal cu gastrită hipertrofică.

Prin *hipersecreție* se înțelege o stare în care cantitatea și durata secreției depășesc valorile normale. Hipersecreția însoțește adesea hiperaciditatea, totuși fiecare din aceste două turburări poate apare izolat.

Geneza hiperaciditații nu poate fi stabilită întotdeauna. Teoretic ea poate lua naștere prin turburarea mecanismului de reglare a aciditații (care nu este bine precizat) sau prin secretarea unui suc gastric mai concentrat în acid clorhidric (hiperclorhidrie). Nu s'a putut stabili cu certitudine dacă hiperaciditatea poate exista la individul sănătos ca o stare permanentă. In general nu greșim atunci când considerăm o creștere a aciditații ca expresia unei hiperexcitări a glandelor fundice, natura excitantului rămânând să fie lămurită (producere crescută de secretină, iritarea inflamatorie a glandelor antrale sau fundice

prelungirea fazei chimice în cursul stenozei pilorice, ori influențe nervoase).

In pierderile mari de ioni la nivelul stomacului e natural ca mecanismele de reglare ale organismului să intre în joc. Astfel, aciditatea urinei scade, urina putând deveni uneori foarte alcalină. Acest proces de reglare poate fi pus în evidență și prin analiza sângelui. In urma pierderii de ioni clor la nivelul stomacului, cantitatea clorurilor din sânge scade. Din cauza nevoii de anioni care apare astfel, se reține bicarbonatul (HCO^3). Odată cu aceasta crește tensiunea bioxidului de carbon în aerul alveolar (Higgins, Erdt). Creșterea tensiunii CO_2-ului din sânge se însoțește de micză (Wieland și Schoen).

Hiperaciditatea joacă un mare rol în afecțiunile gastrice. Astfel o întâlnim în mod obișnuit în stadiul al doilea al gastritei acute de iritație exogenă (Kaden), într'un procent mai redus în gastritele cronice (Henning), în aproximativ 50% din cazurile de ulcer al micei curburi și mai frecvent încă în ulcerele juxta-pilorice, mai ales în ulcerele duodenale. Numeroase cazuri de cancer al pilorului prezintă acest simptom în stadiul lor inițial. Date fiind mijloacele mai bogate de diagnostic gastrologic de care dispunem astăzi, termenul de hiperaciditate care exprimă pur și simplu o turburare funcțională, nu mai trebue utilizat ca un nume de boală, el reprezintă doar un simptom, care trebue să ne facă să căutăm afecțiunea organică, care îi stă la bază.

Rolul hiperaciditații în patogenia afecțiunilor gastrice nu este încă bine clarificat. Faptul că o putem întâlni la indivizi aparent sănătoși din punct de vedere gastric nu poate fi susceptibil de vre-o interpretare, atât timp cât nu avem date asupra evoluției ulterioare a acestor indivizi. Această turburare secretorie apare foarte frecvent în ulcerul gastric și în special în ulcerul juxta-piloric, fie că e situat înainte sau dincolo de pilor. Kalk a găsit acest simptom în 75% (!) din cazurile de ulcer duodenal. Frecvența hiperaciditații în ulcere a făcut ca în ultimii ani să existe din ce în ce mai mult tendința de a explica formarea de ulcere în regiunea peptică (dela porțiunea inferioară a esofagului până la duoden) prin acțiunea de autodigestie sau mai bine zis prin acțiunea corosivă a sucului gastric hiperacid (v. pag. 308).
Importanța acidului clorhidric în geneza ulcerului este demonstrată și de faptul că până acum nu s'a observat un ulcer peptic tipic într'un stomac anacid. Hiperaciditatea persistă adesea și după dispariția durerilor (turburărilor funcționale) și după vindecarea radiologică și chiar gastroscopică a ulcerului. In alte cazuri, mai ales în ulcerele sus situate ale micii curburi sau ale peretului posterior al stomacului, se observă uneori cu timpul o diminuare a secreției acide.

In patogenia gastritei iritative acute, hiperaciditatea se instalează deobicei după un prim stadiu de insuficiență motorie și secretorie (Kaden). In acest caz, hipersecreția acidă este datorită foarte probabil iritației celulelor antrale sau a celulelor fundice (sau ambelor) prin alimentele nocive ingerate. Hiperaciditatea gastritei acute exogene cedează în câteva zile.

Mai greu de interpretat în stadiul actual al cunoștințelor noastre este prezența hiperaciditații în unele din gastritele cronice: prin cercetarea unui material bogat cu ajutorul metodelor moderne de diag-

nostic morfologic, ea a fost întâlnită în 11% din cazuri, în timp ce pentru majoritatea gastritelor cronice s'a găsit o diminuare a secreției de acid clorhidric. Dacă admitem împreună cu Faber că gastrita cronică se desvoltă adesea pe o gastrită acută exogenă, trebue să considerăm hiperaciditatea ca un simptom precoce, iar anaciditatea ca un simptom tardiv de inflamație cronică a stomacului. Acest fapt este valabil și pentru cazurile în care noxele etiologice nu sunt cunoscute (vezi gastrita). Importanța exagerată care a fost acordată la început rezultatelor obținute prin metoda tubajului și a chimismului gastric, a făcut să se nască atunci tendința de a socoti hiperaciditatea drept cauză a anumitor *turburări funcționale (dureri)*. Dar fiindcă așa numitele „dureri de hiperaciditate" au fost observate și în cazuri de anaciditate (Küttner și alții) și fiindcă hiperaciditatea rămâne neschimbată și în perioadele de acalmie ale maladiilor ulceroase și în fine fiindcă hipersecreția de acid poate apare chiar la unii indivizii aparent sănătoși din punct de vedere gastric și care nu prezintă nici un fel de durere (turburare), trebue să tragem concluzia că *hiperaciditatea conținutului gastric nu provoacă prin ea însăși nici un fel de durere* (în ceeace privește geneza durerilor gastrice, vezi mai jos).

Hipoaciditatea conținutului gastric, în cazurile în care mucoasa gastrică este intactă din punct de vedere secretoriu, poate fi consecința unui defect de reglare, în sensul că se produce o diluare exagerată a secreției sau o blocare a acidului (vezi mai sus). Adesea ea este totuși expresia unei scăderi a producției de acid clorhidric. Volumul secreției gastrice poate fi normal sau micșorat. Nu rareori — mai ales la indivizii psihopatici — diminuarea producției de acid clorhidric este rezultatul unei inhibiții pur funcționale, de origină psiho-afectivă. Această inhibiție psihică a secreției gastrice este, natural, mai intensă în faza psihică a secreției gastrice (Pawlow, Bickel, Henning și Bach), dar poate fi găsită uneori și în faza chimică (Katsch, Henning). In alte cazuri, diminuarea secreției acide este un semn de leziune organică a mucoasei. Când existența unei leziuni parenchimatoase este sigură această turburare de secreție trebue considerată ca un stadiu intermediar spre achilie, dacă procesul organic continuă să înainteze.

Hipoaciditatea conținutului gastric se găsește în strânse relații cu motilitatea. Astfel, în cazurile în care există o întârziere în evacuare (evacuare lentă) și stomacul conține cantități importante de resturi alimentare, după administrarea prânzului de probă sau a soluției de probă are loc la început o fixare a acidului și o diluare, așa încât după o oră — termenul clasic al recoltării unice — găsim încă o hipoaciditate. Abia după acest timp, dacă funcția secretorie e păstrată, cifrele aciditații cresc treptat și ating maximum-ul normal uneori abia după 2 sau 3 ore (aciditate tardivă în cazurile de evacuare lentă (întârziată). Pe lângă alimentele reținționate, mai iau parte la

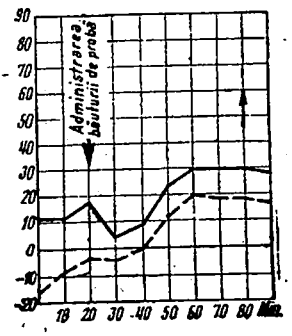


Fig. 6. — Hipoaciditate (gastrită cronică).

fixarea acidului şi sucul duodenal regurgitat, mucusul gastric, sângele, secreţiile canceroase.

Hipoaciditatea apare deci ca un simptom trecător în inhibiţia secretorie de origină psihică şi ca semn principal de leziune a mucoasei în gastrita cronică. O întâlnim în aproximativ o treime din cazurile de gastrită cronică necomplicată. (Henning). Deasemenea în inflamaţia care „însoţeşte" ulcerul gastric se observă, mai ales după o evoluţie mai lungă, o scădere a valorilor acide. Apariţia hipoacidităţii în cursul carcinoamelor reprezintă doar un scurt stadiu intermediar spre anaclorhidrie care este simptomul obişnuit al cancerului gastric.

Se vorbeşte despre o anaciditate a conţinutului gastric, atunci când nu poate fi pus în evidenţă „acid clorhidric liber".

Pe măsură ce proteinele se desintegrează, acidul clorhidric liber este fixat de către acestea (proteinele şi albuminaţii reacţionează ca nişte baze slabe). La o concentraţie mică de hidrogen-ioni, acidul clorhidric poate fi liberat prin hidroliză din combinaţia sa cu proteinele. Din această cauză, un suc gastric „anacid" (negativ la reacţia Günzburg) pus în prezenţa altor indicatori (turnesol) poate arăta o reacţie slab acidă. Totuşi în practica clinică obişnuită se consideră drept anaciditate rezultatul negativ al reacţiei Günzburg, deoarece reactivul lui Günzburg (floroglucin-vanillină) dă rezultate care concordă cu măsurătorile electrometrice (Christiansen). Punctul de virare al indicatorului dela roşu la galben, corespunde unui pH = 4,0. S'a arătat mai sus că atunci când în conţinutul gastric există substanţe proteice şi acizi organici, rezultatele titrării cu dimetilaminoazobenzol şi fenolftaleină sunt discordante. Dacă sucul gastric conţine cantităţi mai mari de mucus, suc duodenal secreţie canceroasă sau sânge, acidul clorhidric liber dispare complet. Mai mult. un astfel de conţinut gastric este capabil să mai fixeze încă acid clorhidric până ce reacţia la HCl liber să devină pozitivă. Cantitatea de acid clorhidric h/10 necesară pentru a obţine acest rezultat la 100 cmc de suc, este numită *deficitul de acid clorhidric*. Un deficit mare de acid clorhidric se întâlneşte în cancerul gastric şi constitue un semn important. Fenomenul se explică prin prezenţa fermenţilor peptolitici şi peptidolitici din ţesutul canceros (Fr. Müller). Aceşti fermenţi produc o descompunere a substanţelor azotate dincolo de stadiu de albumoze: grupele aminate care iau nastere formează cu HCl adăogat, săruri.

Se poate găsi deci o anaciditate a sucului gastric cu toate că funcţia secretorie a mucoasei este păstrată, în cazul când acidul secretat este fixat (legat) de substanţele arătate mai sus. Există pe de altă parte cazuri de anaciditate printr'o inhibiţie neuro-psihică a secreţiei; e vorba de o turburare pur funcţională, aparatul secretoriu fiind intact. Incetarea secreţiei de acid mai poate fi în fine consecinţa unor leziuni organice inflamatorii sau atrofice ale celulelor glandulare. Dacă leziunile interesează antrul piloric, lipseşte doar faza chimică a secreţiei de HCl, pe când faza psihică este păstrată (Henning şi Bach). Acelaş fenomen se observă şi după îndepărtarea operatorie a antrului (resecţia gastrică) (Smidt ş.a.)

Clasic, trebue să se facă o deosebire între anaciditate (adică lipsa acidului clorhidric liber în conţinutul gastric), aclorhidrie (sistarea producţiei de HCl) şi achilie (lipsa oricărei secreţii gastrice). După definiţia autorilor mai vechi în noţiunea de achilie intră şi lipsa secreţiei de pepsinogen şi lapă: mucoasa gastrică şi-a epuizat orice capacitate secretorie. In limbajul clinic obişnuit semnificaţia strictă

a acestor termeni nu este respectată totdeauna și se vorbește impropriu de „achilie" când de fapt e vorba numai de dispariția secreției de acid clorhidric, aceasta fiind activitatea secretorie cea mai importantă a stomacului.

S'a discutat multă vreme dacă poate exista o achilie permanentă atunci când mucoasa gastrică e intactă din punct de vedere anatomic. Datele mai vechi, obținute prin tubaje gastrice cu recoltare unică, nu mai pot fi luate în seamă; deaceea astăzi noțiunea de „achilie constituțională", noțiune prin care Martius înțelegea o absență congenitală a secreției cu integritatea anatomică a mucoasei nu mai poate fi admisă. O încetare temporară a secreției de acid clorhidric o putem însă întâlni — în mod excepțional — în unele afecțiuni psihice grave (pseudoachilie sau achilie funcțională). Cel mai adesea însă, cauza achiliei trebue să fie căutată într'o leziune organică difuză a mucoasei gastrice, deobicei de natură inflamatorie. Nu se știe dacă poate exista o atrofie primitivă, neinflamatorie.

Lipsa secreției gastrice (achilia) apare ca un simptom important în gastrita cronică, unde poate fi observată în mai mult de o treime din cazuri (Henning). Achilia *poate* fi întâlnită în toate formele de inflamație cronică a mucoasei, controlabile în vivo pe cale endoscopică și deasemenea în gastritele hipertrofice (Henning). Gastrita atrofică este însoțită *întotdeauna* de o dispariție a secreției. Achilia din cazurile de ulcer vechiu, ca și achilia din carcinoame sunt tot de origină gastritică. Substratul organic al achiliei din cancerul gastric este deobiceiu o gastrită atrofică.

Achilia joacă un rol fundamental în complexul simptomatic al anemiei pernicioase. Ea poate preceda cu mai mulți ani apariția manifestărilor clinice evidente ale boalei (Naegeli, Faber și alții). Achilia trebue considerată ca un simptom constant al anemiei pernicioase: practic ea apare în 100% din cazuri (Moravitz). Încă din 1876 Quincke și apoi Fenwick au constatat la examenul histologic o atrofie a mucoasei, care se găsește în mod regulat și la examenul endoscopic (Henning). Nu se știe dacă la origina acestei atrofii este vorba de o inflamație sau de o degenerescentă primitivă a celulelor glandulare. Din cercetările mai noi (Conner) reese însă că în geneza anemiei pernicioase intervin factorii eredo-constituționali, deoarece achilia apare foarte frecvent și la indivizi sănătoși neanemici înrudiți prin sânge cu bolnavul de anemie pernicioasă. Această achilie nu este însă manifest congenitală, deoarece frecvența ei crește cu vârsta. După toate aparențele se pare că nu există decât o *predispoziție hereditară* spre atrofie.

Și la indivizii sănătoși frecvența stărilor de achilie crește spre vârstele mai înaintate (Faber, Hurst și alții). In ceeace privește substratul anatomic al achiliei din cursul graviditătii și din afecțiunile endocrine și metabolice nu avem încă date suficiente.

Pentru diferențierea mai precisă a turburărilor funcționale ale mucoasei gastrice se întrebuințează în ultimii ani histamina, a cărei acțiune asupra glandelor gastrice a fost arătată mai sus. După cum mucoasa gastrică răspunde sau nu printr'o secreție de acid la puternica excitație cu histamină (0,01 mgr./Kgr., subcutan), se deosebesc

cazuri histamino-positive şi histamino-negative (-refractare). Acestea din urmă, cunoscute şi sub numele de achilie „completă" sau „*absolută*", au fost considerate la început iremediabile. Intr'adevăr o mucoasă total atrofiată nu mai răspunde la histamină, însă există şi gastrite vindecabile care pot trece uneori prin stadii histamino-refractare. Pe de altă parte, există achilii *funcţionale* grave („pseudoachilii"), care nu răspund la histamină printr'o creştere a secreţiei (Henning şi Norpoth). După injecţia cu histamină creşte deasemenea şi secreţia de pepsină şi de secretină. Trebue să considerăm drept cazurile cele mai grave de alterare funcţională pe acelea care nu mai răspund la histamină nici printr'o producţie de acid clorhidric şi nici printr'o secreţie de apă sau fermenţi.

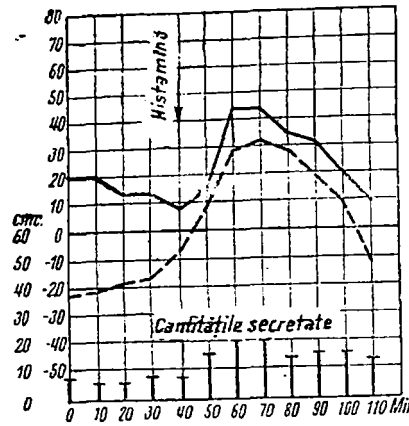


Fig. 7. — Rezultat pozitiv la proba cu histamină într'o gastrită anacidă.

Capacitatea (menţionată mai sus) mucoasei gastrice de a excreta (elimina) substanţe colorante din curentul circulator se utilizează în clinică ca probă funcţională pentru cazurile de achilie (Glaessner şi Wittgenstein). Substanţa colorantă (5cc. de roşu neutru sol. 1%) se injectează intravenos pentru a evita erorile care ar decurge din condiţiile locale de rezorbţie. Ca măsură a capacităţii excretorii se ia timpul care trece până la apariţia substanţei colorante în sucul gastric. Timpul de eliminare este modificat în unele cazuri de achilie, în altele este considerabil crescut şi în fine într'o a treia grupă de cazuri funcţiunea excretorie a mucoasei este complect dispărută. Deoarece, aşa cum am stabilit mai sus, eliminarea de roşu neutru este o funcţiune specifică a *glandelor fundice*, din măsurarea prelungirii timpului de eliminare am putea trage concluzii asupra gradului de alterare a acestor glande. Cazurile în care excreţia de substanţă colorantă este complect suprimată ar putea fi interpretate drept forma cea mai gravă de alterare. Intr'adevăr, proba este pozitivă în cazurile de atrofie glandulară difuză. Ea nu permite însă recunoaşterea unei paralizii (inhibiţii secretorii) pur funcţionale, deoarece — după toate aparenţele — funcţiunea excretorie a celulelor glandulare nu este în acest caz inhibată de vag (Henning).

Lipsa de acid clorhidric provoacă modificări ale conţinutului gastric. Astfel, după administrarea vechiului prânz de probă al lui Boas şi Ewald (ceai — chiflă) se poate vedea clar deficienţa activităţii digestive. Deoarece procesul de amiloreză — adică topirea glutenului care leagă una de alta grăuntele de amidon, — nu are loc, conţinutul gastric achilic recoltat după prânzul de probă, e format din bucăţele de pâine nemodificate, spre deosebire de conţinutul gastric normacid sau hiperacid în care găsim o fărâmiţare pulverulentă a bucăţelelor de pâine.

In cazurile de anaclorhidrie, leucocitele din conţinutul gastric

rămân intacte, în timp ce în prezența acidului clorhidric ele sunt deobicei digerate.

In fine lipsa acidului clorhidric are urmări și asupra florei microbiene din stomac. Odată cu încetarea secreției de HCl se multiplică atât numărul cât și speciile bacteriene. In timp ce în stomacul sănătos, cu o funcție secretorie normală, nu se găsesc decât foarte puțini bacili și coci lactici, gram-pozitivi, în achiliile organice se pot izola din stomac germeni patogeni (streptococi hemolitici și stafilococi) și uneori chiar floră gram-negativă proprie intestinului gros. In anemia pernicioasă prezența florei intestinului gros în stomac este constantă (Wichels, Henning). Ea se găsește deasemenea în atrofiile pronunțate ale mucoasei (Henning) precum și în cancerul gastric și în stomacul de rezecție (Meyringh, Bitter și Löhr).

Factorul cel mai important care stă la baza proceselor bactericide din stomac este pH-ul scoborît (datorit prezenței ionilor de hidrogen). Un proces bactericid independent de pH nu a putut fi pus încă în evidență în stomac, dar se admite că există cel puțin în partea superioară a intestinului subțire, deoarece s'a văzut că flora colică gram negativă nu urcă până la stomac decât în aproximativ o treime din cazurile de achilie. Pe lângă secreția de acid clorhidric, mai contribue la menținerea unui conținut sărac în germeni și secreția de apă și evacuarea regulată a stomacului.

Atunci când în conținutul gastric se găsesc cantități mari de leucocite și bacterii, esantioanele de suc gastric prezintă așa numitul „fenomen al reducției" (Henning): albastrul de metilen adăogat la soluția („băutura") de probă este transformat în leucobază (leucoderivat) (stratul inferior al lichidului din eprubetă se decolorează).

Evacuarea stomacului achilic este deobicei accelerată. Adesea, după o oră dela prânzul de probă, stomacul este găsit gol. Această evacuare rapidă se poate urmări bine pe ecranul radiologic (Haudeck). Cu toată motricitatea sa crescută, stomacul achilic nu se evacuează întotdeauna complect și nu rareori pot stagna în interiorul său resturi alimentare decelabile microscopic (picături de grăsime, granule de amidon, fibre musculare) (Faber,

Mulți achilici nu prezintă nici un fel de turburare digestivă mai pronunțată. Evident, digestia albuminelor poate fi asigurată numai prin desintegrarea triptică, deși digestia peptică e cea care facilitează acțiunea tripsinei. In cazul când activitatea pancreatică nu este suficientă, în special atunci când există un tranzit accelerat, se pierd cantități mari de azot alimentar (Tabora). Digestia țesutului conjonctiv se face exclusiv în stomac în prezența pepsinei și acidului clorhidric (A. Schmidt Strasburger); apariția fibrelor conjonctive în scaun, atunci când activitatea intestinală este normală, trădează deci existența unei achilii. S'a văzut că lipsa digestiei gastrice antrenează o supraactivitate pancreatică, putându-se constata uneori o mărire a producției de fermenți. Există însă și cazuri în care funcțiunea pancreasului este deficientă (Grote). Astfel, s'a descris încă de mult „diareea achilicilor" (Einhorn). Semnul caracteristic al „diareelor gastrogene" este scaunul putrid. Nu se știe sigur dacă pentru producerea acestor diarei de putrefacție mai trebue să intervină, pe lângă achilia gastrică, și o leziune

pancreatică. In orice caz, aceste diarei se întâlnesc numai într'un număr restrâns de cazuri; în general predomină tendința la constipație (Faber, R. Schmidt, Henning). Mulți achilici nu prezintă nici un fel de turburare și își mențin capacitatea de lucru.

Nu trebue totuși trecut cu vederea faptul că în achilia gastrică există întotdeauna o *tendință morbidă*. Suprimarea acțiunii bactericide a stomacului permite microorganismelor patogene să traverseze stomacul nestânjenite și în cantități mari. Trebue să se admită deci că achilicii prezintă o mai mare receptivitate față de infecțiunile enterale. Defectuoasa lichefiere și prelucrare a alimentelor în stomac este compensată în oarecare măsură prin aceia că bolnavii ajung să-și aranjeze singuri un regim „care le prieste".

Achilia gastrică are consecințe și asupra activității regulatorii a rinichiului. Variațiunile aciditățiі urinare lipsesc (Sticker și Hübner, Einhorn, Veil și Endres). Urina secretată este acidă și pH-ul său rămâne aproape constant, chiar după mese (Lichtwitz). In general pepsinogenul continuă să se elimine prin urină, ceeace concordă cu faptul că el lipsește numai rareori din conținutul gastric. Dispariția profermentului în urină se observă numai după gastrectomie, de unde trebue să tragem concluzia că elaborarea pepsinei constitue un „monopol" al stomacului.

Raporturile care există între achilia gastrică și unele anemii au făcut obiectul unor cercetări amănunțite în ultimii ani (vezi și pag. 37 și 38). Einhorn remarcase deja apariția anemiilor hipocrome la achilici, fapt care a fost studiat apoi în detaliu de către Faber. Nomenclatura nu este însă aceiaș pentru toți autorii. „Anemia achilică" (Faber) se caracterizează printr'o reacțiune favorabilă la tratamentul cu fier, în timp ce hepatoterapia rămâne ineficace (Witts, Naegeli, Heath, Henning, etc.) Datele asupra frecvenței acestei anemii, care apare aproape numai la femei, variază destul de mult. Anemii de tip hipocrom microcitar se observă deasemenea după intervențiile pe stomac, în special după rezecții; și în acest caz producția de acid este considerabil scăzută. Astfel de anemii pot fi provocate și experimental prin extirparea totală a stomacului (Ivy, Gutzeit, Henning și alții). După cercetările cele mai noi ele sunt consecința lipsei de fer, datorită incapacității mucoasei gastrice de a transforma ferul alimentar în forma sa asimilabilă (rezorbabilă) (Heilmeyer și Plötner).

Rezultatele cercetărilor lui Castle dovedesc strânsele raporturi, care există între funcțiunea gastrică și măduva osoasă. El a arătat că o cantitate de carne (mușchi), care a fost digerată în prealabil de un stomac sănătos, administrată unui bolnav de anemie pernicioasă poate provoca o criză reticulocitară tipică, caracteristică extractelor hepatice active. Această criză nu se mai produce dacă mușchiul este supus digestiei prealabile a unui stomac de anemie Biermer. Bazat pe aceste fapte Castle admite existența unei substanțe („intrinsic factor"), secretată de mucoasa gastrică normală și care în prezența cărnii („extrinsic factor") exercită acțiunea amintită. Mucoasa gastrică atrofică din anemia pernicioasă nu mai poate elabora această substanță, pe când în anemia achilică simplă această funcțiune este conservată (Castle, Heath și alții). Odată cu importanța descoperire a acțiunii hepatoterapiei asupra anemiei pernicioase (Whipple, Minot și Murphy) s'a pus întrebarea dacă principiul activ din ficat nu este identic cu cel din stomac, a cărui existență poate fi deasemenea demonstrată prin administrarea de stomac de porc proaspăt sau uscat (Sturgis și Isaacs) sau de mucoasă gastrică (Henning și Stieger). Castle a găsit unele deosebiri din punct de vedere al termostabilității între principiul gastric și hepatic. Dacă este vorba însă de *una și aceiaș* substanță, atunci probabil că ea se formează inițial în stomac, deoarece ficatul se găsește „en aval" de stomac. O dovadă că principiul antipernicios este un produs gastric este și faptul că atunci când acest principiu

lipsește din stomac (anemia pernicioasă) ficatul este și el inactiv, așa cum a stabilit de curând Ivy. Rezultate asemănătoare au fost obținute de către Bence prin extirparea stomacului la animale și cercetarea după un timp a acțiunii ficatului lor pe bolnavii de anemie pernicioasă. Din aceste constatări reese că achilia trebue considerată nu numai ca un simptom precoce, ci ca o turburare primitivă esențială în geneza maladiei lui Biermer. Așa dar, stomacul produce o substanță foarte importantă din punct de vedere biologic: atunci când aceasta lipsește, ia naștere sindromul anemiei pernicioase. Dat fiind că nu toți bolnavii achilici ajung la anemie pernicioasă (ci numai o mică parte), cauza acesteia nu poate fi atribuită lipsei acidului clorhidric. Deasemenea nici secrețiile de pepsină și lab-ferment nu intervin în patogenia maladiei lui Biermer (Castle). După cercetările mai noi, „factorul intrinsec" este elaborat de mucoasa antrului. (Henning și Brugsch, Meulengracht). După rezecții gastrice întinse au fost observate uneori anemii hipercrome de tip pernicios (Moynihan, Dennig, Morawitz și alții). Apariția acestor anemii „agastrice" (Morawitz) se explică tot prin lipsa factorului intrinsec.

Turburările secreției de *pepsină* au fost mult mai puțin studiate decât cele ale secreției de acid. Cauza constă desigur în dificultatea evaluării lor cantitative în clinică. Odată cu hiperaciditatea și hipersecreția, se observă adesea și o creștere a producției de fermenți. Această *„hiperpepsinie"* (Günzburg) a fost socotită mai demult ca un element de diagnostic pentru ulcer. In cursul evoluției leziunilor mucoasei, producția de pepsină este interesată mult mai târziu decât cea a acidului clorhidric. In conținutul stomacului achilic se găsește aproape întotdeauna pepsinogen. Profermentul lipsește numai atunci când atrofia glandelor este foarte pronunțată. Importanța diagnostică a secreției de pepsină a scăzut considerabil de când dispunem de metodele moderne de explorare a stomacului.

In ultimul timp, secreția *de mucus* a stomacului a atras din nou atenția, în urma rezultatelor terapeutice favorabile obținute la bolnavii de ulcer prin administrare de mucină gastrică (Fogelson și alții). Hipersecreția de mucus din gastrita cronică e cunoscută de mult timp. Până s'a ajuns la diagnosticul morfologic al gastritei, a contat drept semnul cel mai sigur și aproape singurul semn de inflamație cronică a mucoasei. S'a arătat mai sus că o producție exagerată de mucus poate masca secreția acidă încă existentă. In ceeace privește inervația celulelor mucipare nu se știe încă nimic sigur. In timp ce Vinenberg-Babkin au reușit să obțină o secreție de mucus printr'o slabă excitare electrică a vagului, Loeper descrie același efect după paralizia parasimpaticului prin atropină. Evident, hipersecreția de mucus întâlnită la mulți achilici trebue să fie atribuită modificărilor anatomice ale mucoasei gastrice. In gastrita atrofică, nu rareori întregul epiteliu de acoperire al pliurilor și al depresiunilor este transformat în celule caliciforme (celule în cupă) („metaplazie celulară de tip caliciform"). Rămâne încă de văzut dacă în cazurile de ulcer există,— comparativ cu normalul — o diminuare a secreției de mucus. In orice caz, este demn de remarcat că în majoritatea cazurilor de ulcer duodenal secreția gastrică este foarte fluidă, apoasă.

Chimismul stomacului *operat* este în strânsă dependență de natura operației și de starea mucoasei.

Gastroenterostomia nu modifică mersul normal al secreției gastrice. Evacuarea stomacului se face însă mai rapid, din cauza inter

venţiei presiunii hidrostatice, lucru care se observă mai ales în ortostatism. Conţinutul intestinal alcalin refluează în stomac prin „gura" de gastro-enteroanastomoză provocând o oarecare scădere a aciditătii. In general însă această fixare a acidului nu reuşeşte să producă o scădere prea importantă a aciditătii gastrice, cu atât mai mult cu cât adesea este vorba de o hiperaciditate. In consecinţă, nici curba aciditătii nu e influentată decât foarte puţin. După *rezecţia gastrică*, care constă în ablaţia porţiunii antrale se observă deasemenea o evacuare accelerată, uneori atât de precipitată, încât se poate vorbi de o evacuare „în torent". Cum antrul reprezintă câmpul de atac al excitanţilor chimici, faza chimică a secreţiei dispare (Smidt-Goetze), pe câtă vreme faza psihică persistă. Evoluţia ulterioară depinde de capacitatea (starea) funcţională a mucoasei fundice, care prezintă adesea un proces de gastrită.

3. Fiziopatologia afecţiunilor gastrice mai importante.

a) Gastrita.

Inflamaţia ocupă astăzi locul cel mai însemnat în patologia gastrică. Marea importanţă a gastritei reiese din faptul că procesele de inflamaţie difuză sunt totdeauna prezente şi în celelalte două mari afecţiuni gastrice: ulcerul şi cancerul.

Gastrita acută de iritaţie exogenă este desigur cea mai frecventă afecţiune a stomacului. Ea ia naştere prin lezarea directă şi aproape totdeauna chimică a mucoasei gastrice. Se cunosc ca agenţi nocivi: alcoolul, condimentele, alimentele alterate, substanţe farmacologice iritante. In primul stadiu al afecţiunii are loc o încetinire a evacuării, paralel cu sistarea secreţiei. După eliminarea prin vărsături a elementelor nocive ingerate, care adesea apar nedigerate chiar macroscopic, secreţia se restabileşte adesea crescută în cantitate şi aciditate. Concomitent se observă, atât clinic cât şi radiologic şi o accelerare a evacuării. Conţinutul gastric cuprinde adesea foarte mult mucus. Turburarea de secreţie dispare în câteva zile. La gastroscopie se poate vedea în cazurile pronunţate o mucoasă hiperemiată şi acoperită cu mucus (Henning).

Intre gastrita acută „simplă" şi *gastrita acută corosivă (necrotică)* există numeroase forme de trecere. Sunt substanţe ca de exemplu alcoolul, care în concentraţii mai reduse provoacă o inflamaţie simplă, iar în concentraţiuni mai mari o inflamaţie corosivă. Gastrita corosivă se caracterizează prin apariţia de leziuni necrotice (escare de cauterizare). Aceste leziuni necrotice ale mucoasei pot fi provocate de o serie întreagă de substanţe heterogene. In primul rând vin acizii concentraţi şi sărurile bazice (leşii) ale metalelor grele; apoi: alcoolul, cloratul de potasiu, cloroformul, acidul salicilic în doze mari şi alte substanţe farmacologice.

Starea de umplere a stomacului, activitatea pilorului, natura şi cantitatea substanţelor caustice sunt factorii cari determină caracterele, localizarea şi întinderea crustelor. In urma iritaţiei puternice se produce deobiceiu o închidere pe cale reflexă a pilorului, din care cauză iau naştere în antru necroze întinse. E curios faptul că necrozele — afară de cazurile în care agenţii caustici sunt foarte concentraţi — nu sunt difuze ci totdeauna în focare, fapt pentru care nu s'a găsit încă o explicaţie satisfăcătoare. Sediul de predilecţie al leziunilor sunt crestele pliurilor mucoase.

In necrozele profunde pot fi erodate vase mai mari, producându-se sângerări abundente. Moartea poate surveni prin colaps vascular, intoxicaţie sau perforaţie cu peritonită.

In cazurile grave de gastrită acută corosivă secreția este întotdeauna mult diminuată. Când, în stadiul final se constitue o anadenie, achilia devine definitivă. In cazurile mai ușoare s'a observat o restabilire a secreției de acide (Kalk, Henning). Prin vindecarea cicatricială a leziunilor profunde se formează uneori stenoze cicatriciale. (Galdau și Pop).

Intervenția medicului vizează în primul rând fixarea locală a agentului nociv prin substanțe albuminoide. lapte, alcaline sau acizi organici, care se adaugă la lichidul de spălătură, iar în al doilea rând circulația și sedarea durerii.

O altă formă, mai rară, a inflamației gastrice acute este *gastrita flegmonoasă*, care ia naștere prin infectarea peretului gastric cu agenți patogeni, cel mai adesea cu streptococi.

Modul de producere al *gastritei cronice* nu a putut fi explicat decât în unele cazuri. Se deosebește o gastrită cronică exogenă și una endogenă. Pentru gastrita exogenă se incriminează deobiceiu agenți mecanici, chimici, termici, și bacterieni.

Un act masticator defectuos (lipsă de dinți, mestecare grăbită) impune stomacului o sarcină mai mare în funcția sa digestivă. Agenții nocivi chimici (alcool, nicotină, oleuri eterice) lezează mucoasa foarte probabil în mod direct prin resorbția lor. Alcoolul în concentrații mari (rachiu, licheur, etc) și utilizat în mod cronic duce cu siguranță la dispariția secreției și la leziuni atrofice importante.

Alimentele prea fierbinți sau prea reci au fost considerate încă de mult ca agenți etiologici. Utilizarea obișnuită de băuturi răcite la ghiață, poate produce cel puțin catare acute gastro-intestinale.

S'a vorbit despre o origină bacteriană a gastritelor exogene „banale". Ea nu a fost încă bine dovedită până acum.

O altă grupă de gastrite este datorită eliminării prin mucoasa gastrică a unor substanțe cu acțiune toxică („gastrită de eliminare". Bourget). Dintre agenții toxici exogeni citâm : sublimatul și plumbul, dintre cei endogeni-produși metabolici din cursul bolilor infecțioase. Așa numita „gastrită hematogenă" din bolile infecțioase a putut fi provocată și experimental cu toxine bacteriene (Enriquez, Hallion). Nu se știe încă sigur dacă și infecțiunile latente („infecția de focar"). pot produce o gastrită prin eliminarea substanțelor toxice prin mucoasa stomacului (Pässler, Rosenow).

In lumina cunoștințelor actuale este greu de explicat geneza gastritei care apare uneori în cursul turburărilor metabolice și în maladiile endocrine, ca maladia lui Basedow, maladia lui Addison, afecțiunile hipofizare, diabet, nefrită, leucemie. Gastrita din uremia de retenție reprezintă un fenomen analog inflamațiilor uremice ale intestinului gros și ale pericardului și trebue considerată ca o inflamație de eliminare.

Deasemenea gastrita care apare după arsurile cutanate s'ar produce prin eliminarea substanțelor toxice rezultate din distrucția țesuturilor și care sunt probabil înrudite cu tirozina, histamina și peptona (F. Kaufmann). In acelaș fel s'ar explica foarte probabil creșterea considerabilă a secreției gastrice care apare chiar după iradiațiile solare sau după acțiunea undelor scurte asupra tegumentelor (Diehl).

Modul de producere al gastritei din afecțiunile hepatice și ale căilor biliare nu a fost încă pe deplin explicat. Pentru o parte din cazuri trebue să se admită că este vorba de o infecțiune ascendentă a căilor biliare, din stomac-duoden (v. Aldor, Ohly, Henning).

b) Maladia ulceroasă.

Denumirea de „ulcer peptic"*) introdusă de *Quincke* subliniază faptul că sucul gastric activ ia parte la constituirea leziunii. Această noțiune concordă și cu localizarea. Ulcere tipice nu se întâlnesc decât

*) N. Trad. — Termenul de „ulcer peptic" este întrebuințat de școala germană pentru toate ulcerele gastrice și duodenale. In nomenclatura noastră această denumire este rezervată exclusiv ulcerului jejunal după gastro-entero-anastomoză.

în teritoriul de activitate peptică: în regiunea inferioară a esofagului, în stomac — mai ales pe curbura mică —, în regiunea suprapapilară a duodenului în imediata apropiere a pilorului, pe peretele anterior sau posterior al segmentului care este cunoscut în radiologie sub numele de „bulb". La acestea se mai adaogă ulcerul jejunal, care poate apare la nivelul gurii de gastro-enteroanastomoză și ulcerul rar al diverticulului lui Meckel (în vecinătatea insulelor de glande fundice).

In ceeace privește *morfologia* ulcerelor se deosebește în general două forme: forma recentă, respectiv „acută" și forma mai veche, ulcerul cronic. Ulcerul necent se prezintă ca o leziune rotundă cu margini netede, care progresează în profunziume oblic în formă de crater, cu o latură coborând sub forma de trepte și alta rămânând suspendată (Hauser). Ulcerul cronic „calos", are marginile îngroșate, sărace în vase, cicatriciale, cu tendință de a pătrunde în organele vecine și cu o capacitate de vindecare foarte redusă.

Asupra *genezei* ulcerațiilor peptice nu există încă o explicație definitivă. Există o întreagă serie de teorii. Virchow și Hauser atribuiau un rol cauzal *obstrucției vasculare*. După această teorie, țesutul lipsit de irigația sanguină este digerat de către sucul gastric. Această teorie a infarctului explică foarte bine forma specială de „pâlnie" a ulcerelor acute. Ea concordă și cu faptul că în sediile de predilecție ale ulcerului (pe curbura mică a stomacului și în apropierea pilorului) există foarte puține anastomoze vasculare. O modificare a acestei *teorii vasculare* a fost adusă de către v. Bergmann, care susține că e vorba nu atât de infarcte, cât de *spasme* ale vaselor nutritive, ceeace are de fapt același efect. Pentru explicarea genezei ulcerului au fost făcute un mare număr de cercetări experimentale pe animale. S'a văzut anume că influențele heterogene asupra sistemului nervos vegetativ (secționarea, respectiv paralizia vagului sau a simpaticului) ar duce la apariția de ulcer. Făcând abstracție de faptul că toate aceste lucrări experimentale reprezintă intervenții relativ grosolane, care se însoțesc de acțiuni secundare ce nu pot fi trecute cu vederea, s'ar putea admite teoria lui v. Bergmann care conchide că orice turburare mai importantă în echilibrul sistemului vegetativ are ca urmare producerea de spasme și turburări circulatorii locale(ischemie). In sprijinul *teoriei vasculare neurogene* au fost aduse ca argumente frecventele ulcere din tabes precum și hemoragiile gastrice acute (Hart) și ulcerele din afecțiunile cerebrale (Cushing).

Dimpotrivă, *inflamația*, pe care Konjetzny o pune totdeauna pe primul plan și care se găsește în mod regulat în ulcerul gastric, nu este suficient explicată prin teoria vasculară cu diversele ei modificări. Părerea că inflamația ar pătrunde prin poarta de intrare pe care o reprezintă ulcerul (adică ar fi secundară ulcerului) (Hauser, Hayem, Ewald și alții) e din ce în ce mai puțin admisă. Konjetzny, bazat pe un material nou de experiență, susține concepția formulată deja de către Cruveilhier că *gastrita ar fi o afecțiune primară*, pe fondul căreia se formează ulcerul prin progresarea micilor eroziuni superficiale. In sprijinul teoriei lui Konjetzny pledează în primul rând existența modificărilor inflamatorii și în regiunile mai îndepărtate de ulcerație, așa cum se întâmplă de exemplu în ulcerul duodenal, precum și datele radiologice și gastroscopice, care arată că gastrita stomacului ulceros rămâne aproape nemodificată, chiar atunci când ulcerația se vindecă. Insfârșit există unele observații care par să arate în mod sigur că ulcerul ia naștere dintr'o eroziune (Korbsch). Norpoth și Henning au putut dovedi — pe baza unor cazuri urmărite timp îndelungat atât radiologic cât și endoscopic — că *inflamația reprezintă leziunea primară*, cel puțin în mod trecător. In sensul strict al concepției lui Konjetzny se atribue un rol foarte puțin important sucului gastric. El ar lua parte numai la îndepărtarea țesutului care a fost inițial lezat și apoi eliminat de către procesul inflamator.

In completă opoziție cu această concepție a lui Konjetzny stă vechea *teorie a aciditățîi sau a causticității* (Grünsburg) care a fost reactualizată în ultimii ani. In forma sa cea mai doctrinară această teorie admite că sucul gastric hiperactiv poate digera mucoasa gastrică sănătoasă și poate produce astfel eroziuni și ulcere. Reactualizarea teoriei aciditățîi în ulcer se datorește lucrărilor lui Silbermann, care a putut să producă eroziuni și ulcere gastrice la câine prin prânzuri virtuale repetate timp îndelungat. Principiul era să se producă un suc foarte acid și activ care să poată acționa direct asupra pereților stomacului gol, fără să fie neutralizat de către alimente. Lucrările lui Silbermann au fost confirmate de către Puhl și Brodersen. Experiențele în care s'au obținut eroziuni și ulcere prin administrare de doze puternice și repetate de histamină, nu pot fi aduse în sprijinul teoriei aciditățîi, deoarece histamina poate produce leziuni de suprafață prin același mecanism pe care Konjetzny și Kauffmann l-au descris pentru origina inflamatorie: prin edem subepitelial, stratul superficial de celule este disociat și își pierde legăturile nutritive (Eppinger și Leuchtenberger). Teoria aciditățîi a câștigat o bază solidă prin lucrările experimentale sistematice făcute pe serii mari de animale de către chirurgul american Mann. Acest autor a cercetat în diferite condiții influența sucului gastric nativ asupra segmentelor de mucoasă intestinală al căror conținut alcalin fusese derivat în prealabil. Astfel a reușit să producă ulcer: a) în duoden, prin transplantarea papilei lui Vater în porțiunea inferioară a intestinului subțire, b) în jejun după gastro-jejunostomie, scoaterea din circuit a pilorului și înplantarea papilei lui Vater sub ansa jejunală anastomozată cu stomacul. — c) într'un segment izolat de jejun, care a fost întrebuințat pentru crearea unei fistule gastrice. Rolul etiologic al sucului gastric acid a fost dovedit în cercetările lui Mann în special prin faptul că ulcerațiile se vindecau atunci când se restabilea circuitul normal printr'o a doua operație, respectiv atunci când secrețiunile alcaline își recăpătau (reluau) accesul spre regiunea cu ulcer.

Din cele arătate mai sus se vede că fiecare din teoriile emise asupra ulcerului poate fi sprijinită pe argumente foarte serioase. Credem că interpretarea cea mai corectă a acestor teorii este de *a acorda fiecăreia dintre ele un anumit rol în geneza ulcerului.* Căci ar fi prea simplist și eronat să punem un același rezultat morfologic final întotdeauna pe seama unei aceleiași origini. Este surprinzător și încă neexplicat faptul că la nivelul mucoasei fundice, adică acolo unde se secretă acidul, nu se găsesc decât foarte rar ulcere (Aschoff) cu toate că gastroscopic se descopăr aci numeroase eroziuni netede. Trebue să admitem că există un mecanism încă necunoscut care împiedică formarea ulcerului în regiunea glandelor fundice.

Rolul sucului gastric activ în geneza ulcerului peptic este demonstrat clinic de faptul că nu s'a observat până acum apariția de ulcere peptice în stomacul achilic. Tot astfel, ulcerele jejunului se produc numai atunci când stomacul are o secreție acidă (după gastro-enteroanastomoză, sau o rezecție care nu a fost destul de largă).

Datele noastre asupra posibilităților pe care le are mucoasa stomacală de a se apăra împotriva unei autodigerări trebuesc revizuite în lumina noilor cunoștințe. In special Matthes admite faptul stabilit de autorii mai vechi că mucoasa gastrică intactă nu poate fi digerată de propria sa secreție. Ca mijloc de protecție servește epiteliul superficial, care este foarte rezistent și care în plus se acoperă cu un strat gros de mucus; deasemenea mai intervine „puterea tampon" a sângelui. Existența unei „antipepsine" specifică a rămas ipotetică.

Fără îndoială, trebue să acordăm în maladia ulceroasă o anumită importanță și *factorului constituțional.* Anamneza multor ulceroși tineri pune în evidență adesea o predispoziție hereditară. S'a ajuns astfel la conceptia unei *„constituții ulceroase"*, prin care v. Bergmann înțelege nu numai o dispoziție ereditară, ci și o disarmonie a sistemului vegetativ, care e legată de fenotip. La acești „stigmatizați vegetativi" se găsesc semne discrete ale maladiei lui Basedow, ca: ochi strălucitori, instabilitate psihică, tendință la tachicardie și transpirație și o constituție corporală astenică. Această concepție nu se aplică însă decât la o parte din cazurile de ulcer

deoarece numai o parte din purtătorii de ulcer prezintă caracterele „tipului B." (Basedow).

Durerile din cursul ulcerului gastric se localizează în special în regiunea stomacului. Ele se caracterizează prin dependența lor față de perioadele de alimentare. Turburările produse de ulcerele din apropierea pilorului se manifestă într'un mod cu totul caracteristic („syndrome pylorique" al lui Soupault). Ele sunt caracterizate prin periodicitate, dureri tardive și foame dureroasă nocturnă. Foamea dureroasă dispare prin ingerare de alimente. In perioadele dureroase se asociază și o constipație. In ceeace privește explicația durerilor din ulcer — acesta fiind singurul lucru care ne interesează din punct de vedere fiziopatologic — vezi capitolul asupra durerilor gastrice.

In ceeace privește *secreția* stomacului ulceros, cunoștințele noastre au devenit mai precise și mai largi grație noii metode a tubajului gastric fracționat. Schematizând puțin, se pot stabili anumite deosebiri, în ceeace privește secreția, între ulcerele din apropierea pilorului și cele depărtate de pilor. Primele prezintă deobicei tipul hiperacid și hipersecretor. Astfel *în ulcerul duodenal obținem deobicei valori acide mari.* Din contră în ulcerul micii curburi, în special al porțiunii ei descendente, hiperaciditatea e mai rară și predomină valorile acide mijlocii. Tubajul gastric fracționat ne-a arătat că „curba cățărătoare" („în scară") este aproape patognomonică pentru ulcerul duodenal. O altă turburare secretorie foarte semnificativă este „secreția permanentă nocturnă" (Henning și Norpoth) pe care o întâlnim în cazurile de ulcer duodenal. Dacă se ține seama că stomacul sănătos se găsește în timpul somnului de noapte într'o stare de repaos secretoriu, această activitate permanentă a unui stomac care nu conține alimente nu poate fi considerată ca un fapt de importanță secundară, mai ales dacă se ține seamă de cercetările mai sus amintite ale lui Mann și Silbermann. Stomacul ulceros hipersecretoriu își menține neschimbat tipul său de secreție. Se poate obține aceiaș curbă a aciditătii dela începutul și până la terminarea unui tratament care s'a arătat eficace și chiar după vindecarea cicatricială a ulcerului. Nu se pot stabili raporturi directe între înălțimea și forma curbei de aciditate pe deoparte și turburările clinice (sindromul dureros) pe de altă parte. In ulcerele mai vechi ale micii curburi, mai ales în leziunile din apropierea cardiei, se vede chiar o hipo-(an-) aciditate, lucru care nu se întâlnește niciodată în cazurile recente.

Radiologia ne-a adus deasemenea elemente noi în studiul patogenezei leziunilor peptice. Leziunile (pierderile de substanță) mai importante ale micii curburi se trădează prin semnul „nișei" (Haudeck). Mărimea, forma și adâncimea nișei depind în mare măsură de gradul de tumefacție (edematiere) al mucoasei inflamate din jurul ulcerului („Schwellungshof" — zonă de edem periulceros). La nivelul nișei se produce adesea un spasm inelar permanent, care apare radiolgic ca o înfundare în formă de deget a marei curburi („Ulkusfinger" — semnul „degetului arătător"). Procesele cicatriciale se trădează prin o dispoziție radiată convergentă a plicilor („Faltenstern" — imagine stelată dată de plici). Akerlund întrebuințând o tehnică nouă, a reușit să perfecționeze mijloacele de investigație radiologică a ulcerului duodenal. Și aici pierderea de substanță apare tot ca o nișă (cel mai adesea situată pe peretele posterior); uneori, acestela îi corespunde pe peretele anterior o a doua ulcerație („Kissingulcers" = ulcere, „care se sărută"). Atunci când ulcerul duodenal creează o stenoză cicatricială, deasupra ei se observă adesea unul sau mai mulți diverticuli: sunt așa numiții „diverticuli de pulsiune" (Hart). Examenul radiologic ne arată creșterea sau vindecarea craterului ulceros și — întrebuințând o tehnică potrivită — poate fi pusă în evidență deasemenea inflamația cronică a mucoasei, care se caracterizează prin îngroșarea și rigiditatea crescută a plicilor.

Gastroscopia ne permite o examinare directă a procesului morbid local, atunci când ulcerația este situată într'un loc accesibil (mica curbură). Se poate vedea participarea inflamatorie a mucoasei și modificările mai importante din vecinătatea craterului. Examenul gastroscopic constitue criteriul cel mai sigur pentru a stabili cicatrizarea unui ulcer.

In ceea ce privește *evoluția* bolii, se știe că multe ulcere se vindecă

prin cicatrizare. Când retracția cicatricială este mai accentuată se produce o stenoză, care atunci când este situată în regiunea pilorică (ulcer piloric sau duodenal) provoacă cunoscutul tablou al *stenozei pilorice benigne*. Prin creșterea peristaltismului se ajunge la o compensare. Lumenul gastric se dilată din ce în ce mai mult. Cu progresarea stenozei apare în cele din urmă și decompensarea: forța de expulsie nu mai este în stare să împingă conținutul gastric prin pilorul strâmtat. Se ajunge la o retenție de alimente de 6, 12, 24 ore și mai mult. Staza se poate vedea cu ușurință la examenul radiologic. Clinic, stenoza pilorică se manifestă prin vărsături abundente cu eliminarea unor mase alimentare nedigerate, cu reacție acidă și care au fost ingerate cu mult timp înainte, printr'o mare matitate gastrică, și prin mișcări peristaltice vizibile sau palpabile. Chimismul gastric arată prezența de acid clorhidric liber. La examenul microscopic se găsesc adesea grămezi de sarcine, dispuse în „baloturi". Prin repetarea vărsăturilor acide se ajunge la alcaloză, tetanie, turburări renale și deshidratare. Deshidratarea este cauzată în parte de rezorbția defectuoasă a apei la nivelul stomacului și în parte de imposibilitatea țesuturilor de a fixa apa, în urma pierderii de cloruri.

Retracția cicatricială provocată de ulcerele mai întinse ale corpului stomacului creează imaginea de stomac „în ceas de nisip" la care colaborează adesea și o componentă spastică.

Atunci când prin creșterea craterului ulceros se erodează un vas mai mare, se produce o abundentă hemoragie gastrică. Eliminarea de sânge prin intestin, *melena*, survine în special în ulcerul duodenal și anume în ulcerul peretelui posterior. Dacă sângerarea se produce în cavitatea gastrică se declanșează deobicei un reflex de vomă și bolnavul varsă chiaguri mari, negricioase sau, când hemoragia e mai masivă, chiar sânge roșu, lichid (hematemeză). Atunci când este lezat un vas arterial mai mare, hemoragia poate pune viața în pericol, fapt care nu se întâmplă în mod obișnuit.

Tratamentul hemoragiilor gastrice mari are ca principii fundamentale: repaosul absolut, hemostaza și înlocuirea sângelui pierdut.

In afară de hemoragiile mari, există hemoragii oculte cari nu pot fi recunoscute decât prin examenul chimic al scaunului, cu condiția ca regimul bolnavului să fie lipsit de carne. Reacțiile cu benzidină sau cu tinctură de gaiac apar pozitive.

S'a observat de mult timp *o rapidă încetare a durerilor imediat după o hemoragie gastrică mare*, fapt care apare surprinzător din punct de vedere fiziologic. S'a atribuit drept cauză a acestui fenomen modificarea pH-ului sangvin (Straub), sau rezorbția edemului periulceros, în urma căreia adesea, la scurt timp după sângerare, imaginea de nișă dispare (Berg). După o altă ipoteză prezența mai îndelungată a sângelui în cavitatea gastrică realizează o „acido-terapie" eficace: sângele care se scurge incontinuu din adâncul craterului apără suprafața leziunii de acțiunea sucului gastric, ceea ce favorizează procesul de reparație (Henning).

Când ulcerația persistă mai mult timp, ea se transformă încetul cu încetul, prin îngroșarea cicatricială a marginilor sale, într'un ulcer „calos"; această transformare se întâlnește mai ales în stomac. Tendința la vindecare a acestor ulcere este extrem de redusă și unii autori o neagă complet. Prin progresarea procesului inflamator în spre profunzime precum și prin continuarea procesului de autodigestie prin sucul gastric, ulcerul poate pătrunde în organele învecinate, sudate încă de mai înainte la regiunea ulceroasă a stomacului prin aderențe inflamatorii. Când ulcerul pătrunde în pancreas determină turburări în funcțiunea acestuia, manifestate prin: glicozurie, hiperglicemie, creșterea diastazei sangvine și urinare și creșterea lipazei sangvine rezistente la atoxyl.

Când perforația se produce nu într'un organ vecin ci în cavitatea peritoneală apar simptome dramatice. Perforația ulcerului este însoțită de o durere bruscă și violentă, „ca și cum s'a rupt ceva". Pătrunderea gazelor în cavitatea peritoneală face ca durerile să iradieze în umărul drept. *Durerea urmează calea frenicului (v. Bergman), deoarece aerul se îngrămădește deobicei între ficat și diafragm.* Chiar atunci când se găsește în cantități mici, el poate fi descoperit aici prin examenul radiologic, ceeace constitue

un semn important de perforație. Peritonita care se produce poate rămâne localizată, când propagarea ei este împiedecată de o rețea de aderențe (preexistente). In celelalte cazuri se instalează repede o peritonită difuză. Perforațiile sunt aproape la fel de frecvente în ulcerele gastrice și în cele duodenale, iar dintre ultimele se perforează mai des ulcerele peretelui anterior.

O complicație a cărei frecvență e foarte discutată este transformarea ulcerului în cancer. Se poate vorbi cu siguranță de o degenerare carcinomatoasă numai în cazurile în care neoformația malignă apare după o *lungă* evoluție de ulcer.

In ceeace privește *tratamentul* ulcerului peptic, vom da aci numai directivele generale și modul de acțiune al mijloacelor terapeutice. Tratamentul medical are drept scop menajarea stomacului din punct de vedere chimic, mecanic, secretoriu și motor.

Dintre metodele chirurgicale, cele mai eficace s'au dovedit a fi acelea care înlătură cât mai radical producerea de acid și totdeodată garantează un tranzit pe căi cât se poate mai fiziologice. Ideală din acest punct de vedere ar fi rezecția tip Billroth I, în care alimentele sunt îndrumate prin duoden. In multe cazuri însă, acest fel de anastomoză nu permite să se facă o rezecție suficient de largă deoarece bontul gastric nu ar ajunge la bontul duodenal. In asemenea împrejurări, rezecția tip Billroth II este preferabilă, deoarece ea înlătură radical regiunea antrală. In operația Billroth II, duodenul, furnizorul de fermenți, se găsește în afara circuitului alimentar. Prin gastroenterostomie se obține o continuă regurgitare de conținut intestinal alcalin, dar această „farmacie internă" nu ajunge totuși să neutralizeze aciditatea. In consecință, în urma acestei operații, conținutul acid al stomacului se varsă încontinuu peste mucoasa slab apărată a intestinului, astfel că într'un procent ridicat de cazuri se produc, după un timp, ulcere peptice ale jejunului. Ele prezintă o foarte redusă tendință la vindecare; singurul tratament efectiv este îndepărtarea pe cale operatorie a factorilor nocivi care le-au dat naștere.

c) Cancerul gastric.

In ceeace privește geneza carcinomului gastric, trebuesc luați în considerare toți factorii cari — după ce se știe până acum — pot juca un rol în patogenia tumorilor maligne. Localizarea gastrică a cancerului este una din cele mai frecvente. Circa 40 la sută din totalul carcinomelor se găsesc la nivelul stomacului. A fost invocată o predispoziție ereditară, în sensul unei inferiorități (meiopragii) congenitale a organului (J. Bauer). Factorul de iritație cronică intră în considerație în cazul ulcero-cancerului. In ultimul timp, teoria inflamatorie a cancerului gastric câștigă tot mai mult teren (Ménétrier, Nauwerck, Konjetzny). In sprijinul acestei teorii pledează faptul că în stomacul canceros se găsesc cu regularitate grave leziuni de gastrită (Konjetzny, Saltzmann). Unele proliferări atipice, cu caracter destructiv, ale glandelor și epiteliilor, vorbesc deasemenea pentru importanța primară a gastritelor (Hauser, Lubarsch și alții). Intr'adevăr, la examenul morfologic al gastritei carcinomatoase se descoper particularități care pledează în sensul unei neoformații maligne. E vorba de tendința la procese (reacții) regenerative hiperplastice, cari se observă mai ales la nivelul epiteliului pliurilor și fosselor precum și în țesutul interstițial (Konjetzny, Henning). Prezența acestor procese proliferative și atrofia glandulară, care apare întotdeauna în stadiile mai înaintate, caracterizează gastrita carcinomatoasă, deosebind-o de gastrita ulceroasă. Teoria originei gastritice a cancerului gastric este confirmată și de faptul — recent descoperit — că neoplasmul gastric se

produce destul de des la bolnavii cu anemie pernicioasă, care — după cum se știe — prezintă întotdeauna o gastrită atrofică. Modificările secretorii din cancerul gastric au fost bine studiate. In 60% din cazuri se găsește la tubajul gastric fracționat o lipsă de acid clorhidric.

Și în cazul neoplasmului gastric, localizarea pilorică se evidențiază clinic foarte precoce, deoarece ea duce curând la o stenoză pilorică, pe câtă vreme tumorile situate mai sus rămân adesea asimptomatice până la stadiul de inoperabilitate. Stenoza pilorică malignă prezintă o serie de manifestări clinice proprii. In primul rând, dilatația (ectazia) gastrică nu atinge în general dimensiunile care se întâlnesc în mod obișnuit în stenoza ulcerului. Cauza este desigur timpul mult mai îndelungat în care se produce aci stenozarea cicatricială. Conținutul stomacului carcinomatos prezintă modificări caracteristice: un mare deficit de HCl (anaclorhidrie), prezența de acid lactic și la examenul microscopic, bacili lactici (Boas-Oppler).

Lipsa de acid clorhidric ține de atrofia celulelor parenchimatoase. Atunci când tumora este localizată la nivelul antrului, secreția de acid este adesea păstrată sau chiar exagerată. In ceeace privește prezența marii cantități de acid lactic (Boas), s'au dat în ultimul timp noi explicații. Astfel, au fost citate lucrările lui *Warburg*, care a arătat că *țesutul tumoral produce prin fermentații anaerobe cantități însemnate de acid lactic*. Pe de altă parte, trebue să se țină seama și de cercetările lui Delhougne, după care mucoasa care a suferit modificări de gastrită produce acid lactic din glucoză. Insfârșit Norpoth și Kaden au găsit întotdeauna în cazurile de gastrită gravă cantități crescute de acid lactic în conținutul stomacal, și care uneori puteau chiar pozitiva reacțiunea relativ grosolană a lui Uffelmann. Trebue să admitem așa dar că la producerea de acid lactic ia parte pe lângă țesutul carcinomatos și mucoasa gastrică inflamată.

Bacilii lactici, numiți și „bacili lungi", se multiplică numai în cazurile când lipsește acidul clorhidric și când există și o stază. Ei nu par să producă cantități importante de acid lactic (Mendel). Stomacul canceros conține o bogată floră bacteriană. Prin culturi se pun în evidență masse de germeni ai intestinului gros, Gram negativi. (Bitter și Löhr, Henning).

Un aspect opus cancerului piloric stenozant, îl prezintă schirul gastric, care se întinde infiltrând peretele gastric, fără a forma o tumoră propriu zisă și transformă organul într'un tub rigid prin care se scurg alimentele. Retracția țesutului conjonctiv duce la o micșorare a întregului stomac (microgastrie).

Un alt semn clinic foarte important, descris de Boas, este prezența de hemoragii oculte în scaun. Trebue să considerăm drept caracteristic pentru carcinomul gastric faptul că există în permanență mici cantități de sânge în conținutul stomacal.

d) Stomacul operat.

Asupra fiziologiei motilității și a secreției diferitelor tipuri de stomac operat, s'a mai vorbit mai sus.

E de la sine înțeles că intestinul are de îndeplinit o sarcină mult mai mare atunci când lipsește activitatea regulatoare a pilorului, care în mod obișnuit prelungește timp de ore trecerea în intestin a alimentelor, în parte digerate și transformate într'un chim fin. In loc de aceasta, intestinul primește dintr'odată o massă de alimente complet nedigerate și nici măcar suficient de fărâmițate. Se mai adaugă la aceasta și o diminuare a secreției gastrice.

Intr'adevăr, după rezecțiile gastrice se observă adesea turburări digestive datorite lipsei activității gastrice. La nivelul porțiunii superioare a intestinului subțire se constată o digestie insuficientă atât a proteinelor și țesutului conjonctiv, cât și a amidonului din pâine (amiloliză defectuoasă). Cele mai mari deosebiri față de normal au fost găsite în ceeace privește digestia proteinelor (Hertel).

Această stare de lucruri este în parte compensată printr'o diminuare a motilității jejunului și mai ales a ileonului. Timpul de ședere al alimen-

telor în intestin se prelungeşte şi astfel posibilităţile de acţiune ale fermenţilor precum şi condiţiile de resorbţie sunt ameliorate.

Chiar dacă mulţi indivizi cu rezecţie de stomac se simt bine, trebue totuşi să admitem că ei sunt mai expuşi la turburări intestinale (inclusiv cele bacteriene).

In urma operaţiilor pe stomac se creează adesea aderenţe peritoneale. Aceste aderente sunt considerate din ce în ce mai puţin ca un tablou morbid aparte, de când s'a recunoscut că ele se produc în 80-90% din cazuri. Nu există nici o relaţie între această frecvenţă şi procentul cazurilor care se însoţesc de un sindrom dureros (Payr. Clairmont, etc.).

Gnaţie tehnicilor operatorii moderne se produc foarte rar obstacole mecanice în tranzit. „Cercul vicios" („Circulus vitiosus"), adică umplerea ansei intestinale aferente după gastro-entero-stomie, simulează prin simptomele sale grave un ileus înalt. Această complicaţie este evitată prin anastomoza lui Braun, adică prin unirea ansei aferente cu cea eferentă imediat dedesubtul gastro-enterostomiei.

Intre *tablourile patologice speciale* care pot apare după operaţiile gastrice citäm: ulcerul jejunal, dispepsia de putrefacţie, gastrita post-operatorie, angiocolita şi unele anemii.

Factorul principal în geneza *ulcerului peptic jejunal* este aciditatea sucului gastric, aşa cum reese şi din cercetările lui Mann. Ulcerul jejunal lipseşte întotdeauna în cazurile în care, în urma rezecţiei mari, se instalează o achilie. Se poate întâmpla ca ulcerul jejunal să se perforeze în colonul transvers, ceeace dă sindromul de fistulă gastro-jejuno-colică (vezi cap. „Fecale").

Mulţi bolnavi cu rezecţie de stomac prezintă o *diaree pronunţată*. Ea survine atunci când, în urma unei greşeli de regim alimentar, compensarea dată de porţiunea inferioară a intestinului subţire nu mai este suficientă şi cantităţi mari de proteine nedigerate ajung în colon, unde sunt supuse proceselor de putrefactie.

Astăzi se acordă un mare interes clinic *gastritei stomacului operat* (Clairmont), cunoscută mai bine abia dela utilizarea tehnicelor radiologice moderne şi a gastroscopiei. Gastrita, alături de ulcerul jejunal, trebue considerată drept cauza cea mai frecventă a turburărilor gastrice post-operatorii (Henning). Asupra originei acestei inflamaţii, adesea foarte pronunţată, nu putem spune încă nimic definitiv.

In unele cazuri, destul de rare, după rezecţia de stomac, germenii patogeni pot pătrunde prin sfincterul lui Oddi în căile biliare şi pot produce o inflamaţie acută a acestora, care se manifestă prin febră, icter şi mărirea ficatului.

S'au observat mai des în ultimul timp *anemii* după interventiile pe stomac (Moynihan, Ellis, etc.). In general ele apar după mai mulţi ani şi după rezecţii largi („anemie agastrică", Morawitz). Cel mai adesea este vorba de anemii de tip microcitar şi hipocrom. In unele cazuri s'au putut observa deasemenea tablouri sangvine tipice pentru anemia pernicioasă, aşa dar forme hipercrome megaloditare şi care reacţionau la hepatoterapie. Ne apar aici din nou relaţiile funcţionale intime dintre mucoasa gastrică şi măduva osoasă, recent descoperite de către Castle. Insuficienţa medulară este datorită lipsei mucoasei antrale (Henning, Meulengracht). Dacă admitem că şi atrofia (leziunile profunde) mucoasei poate realiza condiţiile de apariţie ale acestor anemii (Henning), înţelegem şi acele cazuri care urmează unei simple gastroentrostomii (Cosin şi Hurst).

e) Sensibilitatea dureroasă stomacului.

Cunoştinţele noastre asupra patogeniei durerilor gastrice prezintă încă lacune. Incă dela începutul secolului trecut, mulţi cercetători au încercat să deslege problema sensibilităţii dureroase a organelor interne. Cei mai mulţi admiteau atunci o lipsă de sensibilitate dureroasă la nivelul organelor abdominale (Piorry, Magendie, Bichat şi alţii). Alţi cercetători însă au emis încă de mult părerea că simpaticul răspunde la anu-

mite excitațiuni prin senzații dureroase (Wutzer, Johannes Müller, etc.). Astăzi mai știm că organele abdominale prezintă o sensibilitate proprie redusă în comparație cu marea sensibilitate a învelișului peritoneal (Lennander). Head a considerat senzațiile dureroase date de organele interne ca dureri reflexe proectate pe învelișurile corpului.

Conducerea senzațiilor dureroase se face prin căile vagală și simpatică și apoi prin cordoanele posterioare până la creer (L. R. Müller și alții).

Se deosebesc cu certitudine două tipuri de dureri la nivelul stomacului: durerea prin distensie și durerea provocată de fenomene motorii.

Gradul cel mai redus al durerii prin distensie este reprezentat de senzația de greutate (apăsare) sau plenitudine, pe care o încearcă chiar omul sănătos după o încărcare exagerată a stomacului.

Această senzație neplăcută de apăsare la nivelul stomacului o acuză și bolnavii cari prezintă simptomul „funcțional" particular de aerofagie, turburare care ascunde adesea o afecțiune organică a stomacului. Cantitățile mari de aer înghițite în mod inconștient balonează uneori întreg epigastrul. Camera de aer exagerat de mare a stomacului poate provoca turburări (funcționale) în activitatea inimii (Roemheld).

Organele perceptoare nu sunt încă bine cunoscute. Probabil că sunt însăși terminațiunile nervoase ale învelișului peritoneal, deoarece distensii (tracțiuni) ale acestui înveliș sunt percepute ca o presiune surdă și la nivelul organelor respective (splină, ficat). Sau organele de percepție sunt situate chiar în peretele stomacului. In orice caz este sigur că la stomacul bolnav — în special în gastrita acută sau în cursul unui puseu acut pe un fond de gastrită cronică — senzația de plenitudine apare cu mult mai precoce, adică la cea mai mică destindere a stomacului; fapt care poate fi utilizat, printr'o metodă simplă, și în scop diagnostic (Henning și Norpoth).

Această durere cauzată prin distensia peretelui este identică cu „durerea precoce". Dovadă este apariția ei imediat după umplerea stomacului și dispariția după evacuarea acestuia. Senzația de presiune dureroasă nu lipsește aproape niciodată în dilatația acută a stomacului. In schimb, ea lipsește în dilatațiile lente și progresive, consecutive unei stenoze pilorice. Durerea precoce, descrisă întotdeauna ca o presiune epigastrică surdă, „ca de plumb", este caracteristică pentru faza acută a gastritei.

Cercetarea mai precisă a anamnezei ulcerosilor (Moynihan) a arătat că pe lângă durerea precoce mai există și o *durere tardivă* sau „foamea dureroasă", care apare atunci când stomacul (bolnav) este gol. Unii autori au găsit în timpul „foamei dureroase" cantități crescute de acid în stomac; această hiperaciditate nu este însă indispensabilă, așa cum o dovedește apariția foamei dureroase în cazurile de hipo (an)-aciditate. Cercetările lui Faber și Christensen dovedesc că aceste crize dureroase tardive sunt sincrone cu contracțiile puternice de foame. Concepția mai veche a lui Bouveret a originei (genezei) spastice a durerilor gastrice este admisă astăzi de majoritatea autorilor, cel puțin în ceeace privește durerea tardivă. După cum o relatează bolnavii, durerea tardivă se deosebește foarte mult de durerea precoce. Mulți bolnavi o descriu ca o crampă, ca o durere de contracție spastică. Totuși ni se vor-

beşte deasemenea de dureri cu caracter de arsură sau de corosiune. Durerea tardivă sau foamea dureroasă este un simptom caracteristic pentru ulcerele situate în apropierea pilorului (juxta-pilorice).

S'a susţinut mult timp părerea că această durere este provocată de acţiunea iritantă a acidului clorhidric asupra elementelor nervoase situate în fundul ulceraţiei. O serie întreagă de autori au studiat acţiunea acidului clorhidric introdus în stomac (Boenninger, Palmer, etc.). Ei au ajuns la concluzia că introducerea de acid clorhidric în concentraţiuni fiziologice provoacă durerea *numai în perioada dureroasă a maladiei ulceroase*, independent de existenţa unei nişe (Strauss, Palmer). Pe de altă parte, cum durerea este de acelaş tip şi în inflamaţiile regiunii pilorice care nu prezintă obiectiv (radiologic) o ulceraţie, trebue să admitem că producerea acestei dureri este independentă de o pierdere de substanţă a mucoasei. Recent se consideră că *durerea tardivă este datorită inflamaţiei*, care se asociază întotdeauna cu ulcerul (Strauss, Konjetzny şi Henning). Durerea este declanşată de contracţii puternice ale musculaturii, provocate desigur de acidul clorhidric. Dar probabil că mai intervin şi alţi factori, aşa cum o dovedeşte faptul că această durere poate fi întâlnită şi la achilici.

Nu se cunoaşte mecanismul mai intim al percepţiei durerii. Trebue să ţinem însă seama că în toate organele cu musculatura netedă, contracţiunile spastice puternice provoacă senzaţii dureroase.

Hiperaciditatea singură nu produce nici o suferinţă, lucru dovedit prin descoperirea unor valori acide mari la indivizi cu stomacul aparent perfect sănătos. In orice caz, sindromul dureros din gastropatii nu este datorit hiperacidităţii sucului gastric; această hiperaciditate persistă şi în perioada de acalmie.

Prin *pirozis* se înţelege o senzaţie de arsură care urcă din epigastru înapoia sternului. Se admite că ea este provocată de refluxul sucului gastric în porţiunea inferioară a esofagului (Pal), în urma unei turburări de motilitate a cardiei. Pirozisul este independent de conţinutul în acid clorhidric al sucului gastric: s'a demonstrat că senzaţia de arsură apare şi atunci când pătrunde (se introduce) în esofag o soţie de NaOH sau alte lichide (Barsony şi Szemzö). Probabil că pirozisul ţine de o sensibilitate exagerată a esofagului, datorită probabil unei inflamaţii.

Senzaţiile dureroase pe care le acuză bolnavii cu carcinom gastric, recunosc cauze diferite. Parte din ele intră în categoria durerilor prin distensie, ştiut fiind că neoplasmul gastric se însoţeşte întotdeauna şi de un proces de gastrită. Pentru o parte din ele desigur că intervin şi fenomene motorii. Şi în fine putem să admitem şi faptul că tumora, desvoltându-se în peretele stomacului, provoacă durerea prin presiune asupra elementelor nervoase. Carcinoamele gastrice palpabile sunt mai mult sau mai puţin dureroase şi la presiunea manuală.

Un tip special de durere este *durerea penetrantă*, datorită pătrunderii procesului ulceros până la seroasă şi până la organele învecinate. Această durere este descrisă deobicei ca „sfredelitoare" sau „devorantă". *Durerea din perforaţia acută* este produsă prin ruperea seroasei. După descrierea bolnavilor mai inteligenţi ea este scurtă, puternică şi dă senzaţia că „s'a rupt ceva".

Crizele gastrice ale tabeticilor, descrise de bolnavi ca nişte dureri

insuportabile, sunt mai greu de explicat. La examenul radiologic s'a găsit în timpul acestor crize, uneori o exagerare pronunțată a fenomenelor motorii, alteori o atonie completă (Assmann, Helm). Alternanța rapidă a acestor dureri este caracteristică. Probabil că durerile sunt expresia iritării fibrelor senzitive ale sistemului vegetativ, a rădăcinilor posterioare și a fibrelor spinale (v. Krehl), așa cum par să o dovedească ameliorările obținute după intervențiile operatorii corespunzătoare. Trebue să ne gândim și la posibilitatea unor dureri arteriale, în sensul „crizelor vasculare" ale lui Pal.

Acțiunea sedativă a diferitelor mijloace terapeutice a fost discutată mai sus (vezi tratamentul ulcerului).

4. Fiziopatologia secreției externe a pancreasului.

După Boldyreff activitatea pancreasului se desfășoară *periodic* la fiecare 1½ până la 2½ ore, independent de ingerarea de alimente; cel puțin la aceste intervale de timp se varsă secreținea în intestin. După toate probabilitățile este vorba doar de o revărsare periodică a unei secrețiuni care se produce continuu (Babkin). Această activitate periodică este reglată probabil pe cale nervoasă; după secționarea vagului ea încetează. (Tomkich).

Ingerarea de alimente și excitarea mucoasei intestinale de către substanțele nutritive provoacă o puternică secreție pancreatică. In plus, majoritatea autorilor admit astăzi că prin acțiunea unor agenți chimici, în special a acidului clorhidric, asupra mucoasei intestinale, se eliberează o substanță numită *secretină*, care ajunge pe cale sangvină la celulele pancreatice și le stimulează (Bayliss și Starling). Acidul este tipul unei categorii de substanțe cu acțiune humorală. In opoziție cu el stau grăsimile, ca prototip al unei alte categorii de substanțe, a căror acțiune pare să fie trofică, în sensul vederilor lui Heidenhain. In experiențele pe animale se pot stabili deosebiri calitative între sucurile produse prin acțiunea celor doi excitanți.

Dar secreținea pancreatică poate fi provocată și pe cale nervoasă, așa cum a arătat-o Pawloff. Vagul și simpaticul sunt considerați ca nervii secretori.

Suc pancreatic uman pur s'a obținut uneori prin fistule accidentale (după răniri). El este clar ca apa, incolor și are gust sărat. Reacția sa e alcalină (pH-ul în jurul lui 8,0), densitatea cam între 1005—1009. Compoziția sa variază în limite largi, atât în ceeace privește substanțele organice cât și cele anorganice. Ea este în strânse relații cu felul alimentației. Astfel sarcinile impuse pancreasului unui eschimos, care are o alimentație compusă aproape exclusiv din grăsimi și proteine, sunt cu totul altele decât cele ale unui locuitor din regiunile ecuatoriale care se hrănește mai ales cu vegetale care conțin hidrați de carbon. Omul pare să secrete până la un litru de suc pur pe zi (Wohlgemuth și alții).

Dintre elementele constitutive, ne interesează aci doar fermenții pe care pancreasul îi produce pentru scindarea proteinelor, hidrocarbonatelor și a grăsimilor. Ei sunt eliminați sub forma premergătoare de zimogen inactiv.

Tripsina descompune substanțele proteice până la aminoacizi. Profermentul, tripsinogenul, își desfășoară acțiunea numai după ce este activat prin enterochinaza din sucul intestinului subțire. Digestia triptică a proteinelor are loc numai în mediu alcalin. PH-ul optim variază după substanța proteică între 7,5 și 9,0. Un alt ferment pancreatic, descoperit de curând de către Waldschmidt-Leitz, este *erepsina*. Ea acționează în aceleaș condițiuni ca și tripsina, dar nu asupra substanțelor proteice native; erepsina este o enzimă care aparține categoriei peptazelor, adică descompune numai peptidele.

Diastaza pancreatică hidrolizează amidonul și glicogenul până la stadiul de monozaharide și maltoză. Ea este probabil un amestec de mai mulți fermenți. Profermentul ei este activat în special de cloruri. PH-ul optim de acțiune este 6,8.

Lipaza pancreatică, descompune grăsimile neutre în acizi grași și gli-

cerină. Din acizii graşi se formează prin adăogare de alcali, săpunuri. Bila este activantul fiziologic al lipazei. Pentru diagnosticul clinic are o mare importanţă descoperirea lui Rona, care a arătat că lipaza pancreatică, spre deosebire de lipazele din alte organe şi deasemenea spre deosebire de lipaza serului, este rezistentă la atoxyl. Se poate astfel vedea dacă lipaza pancreatică este sau nu crescută în sânge. Optimul de acţiune variază după activator, între pH 8,0 şi 9,0.

Cunoştinţele noastre asupra *modificărilor secreţiei externe a pancreasului* sunt incomplete şi aceasta în primul rând din cauza metodei de recoltare, deoarece conţinutul duodenal extras pentru examinare nu reprezintă niciodată un suc pancreatic pur şi deoarece turburările pancreatice se întovărăşesc adesea de turburări funcţionale şi la nivelul altor organe, aşa cum a accentuat pe bună dreptate von Krehl.

Prin injectarea intraduodenală de 2—4 cc. ether (Katsch) sau de acid clorhidric n/10 (Delloch) se obţine o secreţiune pancreatică aproape pură conţinând o foarte redusă cantitate de bilă, suc intestinal, sau suc gastric.

Intreruperea scurgerii secreţiei în intestin, care e rareori completă, determină turburări digestive foarte evidente. Deobicei cauza este o tumoră pancreatică. Dacă bila mai poate ajunge în intestin, vom găsi în scaun mai mult de jumătate din grăsimile ingerate, dintre care cea mai mare parte nedescompuse, sub formă de grăsimi neutre (*Steatoree*). Pierderile de azot prin fecale sunt deasemenea importante; după Weintraub pot ajunge până la 60% (*Azotoree*). Deobicei şi descompunerea hidrocarbonatelor este mult turburată, dar această turburare nu este totdeauna evidentă, din cauză că hidrocarbonatele sunt descompuse de bacteriile intestinale. Dacă în acelaş timp este întreruptă şi scurgerea bilei în intestin (aşa cum se întâmplă în cancerul capului pancreasului) rezorbţia grăsimilor devine şi mai defectuoasă. Chiar rezorbţia grăsimilor emulsionate, care e posibilă atâta timp cât există bilă în intestin, diminuă acum în mod considerabil. Intreruperea completă a scurgerii sucului pancreatic în intestin se poate diagnostica în clinică prin examenul scaunului după prânzul de probă Ad. Schmidt: se găsesc la microscop numeroase picături de grăsimi neutre, fibre musculare cu striaţiunile transversale păstrate şi amidon nedigerat (colorabil cu iod). Când se interpretează examenul coprologic pentru aprecierea funcţiei pancreatice, trebue să se ţină seama şi de peristaltismul intestinal: în caz de tranzit accelerat, care se întâlneşte destul de des în „achilia pancreatică", turburările de digestie apar deosebit de pronunţate.

Digestia cărnii devine şi mai defectuoasă atunci când se asociază şi o achilie gastrică şi lipseşte deci şi digestia ţesutului conjonctiv cu efectul său disociant.

Intreruperea scurgerii secreţiei nu este întotdeauna completă. In acest caz turburarea este mai greu de evidenţiat. Se caută în acest scop fenomenul „difuziunii („deraierii") fermenţilor" (Fermententgleisung). Atunci când există o stază sau o inflamaţie a canalelor excretoare ale pancreasului, fermenţii apar în sânge, respectiv în urină, şi pot fi puşi în evidenţă şi titraţi pe baza acţiunii lor. O creştere a diastazei în sânge şi în urină, este deci semnul unei afecţiuni pancreatice (Wohlgemuth). Creşterea lipazei atoxilo-rezistente în sânge are aceeaşi semnificaţie (Rona-Michaelis). Din cauza cantităţii mai mici de secre-

ție care ajunge în intestin, posibilitatea de adaptare a acestuia la sarcini mai mari este mult redusă: dacă se administrează, de ex., o cantitate mai mare de grăsimi (150 gr. unt, după Salomon), apare insuficiența; bolnavul elimină un scaun gras („Butterstuhl" = „scaun de unt"), fluid, galben ca aurul și care se întărește curând ca o pastă. Există și cazuri în care predomină aproape exclusiv insuficiența de digestie a proteinelor sau insuficiența de digestie a grăsimilor (Gross).

In afecțiunile difuze ale pancreasului (inflamație) și în tumorile mai mari suferă deobicei și funcția insulară. Astfel în turburările grave apare glicozuria, în turburări mai ușoare numai o hiperglicemie moderată sau o creștere caracteristică a curbei glicemiei după proba hiperglicemiei provocate (proba lui Staub-Traugott).

Influența pe care o are achilia gastrică asupra secreției pancreatice a făcut obiectul a numeroase cercetări. Rezultatele nu au fost concludente. Astăzi admitem o predominență a factorilor nervoși în secreția pancreatică bună, fapt care este dovedit și de starea generală bună a lor și a fost confirmat prin cercetări mai noi (Okada). In aceste cazuri trebue să admitem o predominență a factorilor nervoși în secreția pancreatică, deoarece stimulul chimic principal, acidul clorhidric, lipsește.

Sucul pancreatic activat nu este inofensiv decât în lumenul intestinal: în toate celelalte țesuturi are o acțiune toxică. Astfel, pot apărea manifestări patologice dintre cele mai grave atunci când sucul pancreatic *activ* pătrunde în pancreas, în cavitatea peritoneală sau în alte țesuturi. Probabil că activarea secrețiunii poate fi făcută și de alte substanțe decât enterochinaza. Atunci când secrețiunea este activată chiar în interiorul glandei se produce o necroză acută a pancreasului (apoplexia pancreatică), însoțită de manifestări patologice acute foarte grave; fenomenul se întâmplă mai ales la indivizii grași și mai în vârstă, în urma unei mese bogate. Se presupune că e vorba de o pătrundere a conținutului duodenal în canalul lui Wirsung. Se găsesc adesea calculi biliari sau pancreatici. Cauza activării fermentului în glandă rămâne în multe cazuri obscură. Dacă sucul ajunge într'un țesut gras, celulele acestuia se mortifică. Din punct de vedere morfologic se găsesc necroze cu depuneri de săruri de calciu ale acizilor grași. (Necroza țesutului gras, citosteatonecroza, Balser). Nu se știe precis cum se produce această necroză (care e fenomenul primitiv). Formarea de săpunuri de calciu se datorește acțiunii secundare a lipazei pancreatice. Aceste necroze interesează nu numai țesutul gras care înconjoară pancreasul, ci se găsesc și la nivelul organelor mai îndepărtate: epiploon, ficat, țesut celular subcutan, unde sunt produse de secrețiunea pancreatică ajunsă aci pe cale sangvină și limfatică.

5. Fiziopatologia secreției biliare.

Bila se secretă continuu. Secrețiunea produsă de ficat suferă o concentrare cam de 10 ori la nivelul veziculei biliare. Se rezoarbe mai ales apa. Prin concentrare se obține în primul rând o creștere a conținutului în pigmenți și în acizi biliari. Rostul ușoarei diluări produsă de secrețiunea căilor biliare principale este încă neexplicat. Nu se cunoaște exact cantitatea de secreție zilnică la om. In condițiile nefiziologice de fistulă, ea variază între 500 și 1500 cc. Sub influența substanțelor alimentare se produce o creștere a secreției biliare: substanțe active sunt printre altele, grăsimile, gălbenușul de ou, carnea, albumozele și peptonele. Trebue remarcat că unele dintre acestea lucrează și printr'un reflex vezicular.

Bayliss şi Starling au susţinut că acţiunea stimulantă secretorie a acidului clorhidric ajuns în duoden s'ar putea explica humoral, prin producerea secretinei. Acizii biliari, care prin rezorbţie ajung din nou la ficat, trebuesc consideraţi ca stimulanţii fiziologici ai secreţiunii biliare (coleretici). Aşa se explică faptul că volumul bilei scade atunci când secreţiunea este derivată în afara corpului.

O acţiune mai puţin importantă asupra secreţiei biliare o au hidraţii de carbon (amidonul, glucoza şi zaharoza).

Bila conţine pigmenţi biliari acizi biliari, colesterină, grăsimi, săpunuri, mucină, lecitină, urme de uree, iar ca elemente minerale: clorur de sodiu, clorur de potasiu, fosfat de magneziu, fosfat de calciu. Fierul se găseşte mai ales sub formă de fosfat. Deasemenea au fost puse în evidenţă mici cantităţi de cupru.

O întreagă serie de substanţe farmacologice sunt eliminate prin bilă. Pe acest fapt se bazează diverse probe funcţionale hepatice (Cromocoloscopie), precum şi examenul radiografic al veziculei biliare după administrarea tetraiodfenolftaleinei (Graham).

Bila umană obţinută prin fistulă are o uşoară reacţie alcalină: pH-ul ei este cam în jurul lui 8,0. Punctul crioscopic al bilei corespunde celui al sângelui.

Bilirubina ($C_{33}H_{36}N_4O_6$) (pentru formula structurală şi caracterele chimice vezi pag. 15) este substanţa colorantă primară a bilei, din care derivă toate celelalte. Ea este identică cu hematoidina, o substanţă neferugi-noasă rezultată din transformarea pigmentului sangvin din revărsatele sangvine (Virchow, H. Fischer şi Reindel). Chestiunea mult cercetată a locului de formare a pigmentului biliar nu este încă definitiv lămurită. Şcoala lui Naunyn (Minkowski, Stadelmann) au localizat formarea bilirubinei în celula hepatică. Aschoff şi Lepehne atribue această funcţiune celulelor sistemului reticulo-endotelial şi socotesc că celula hepatică are numai rolul de eliminare. Prin celebra experienţă de hepatectomie la câine (Mann şi Magath) s'a putut dovedi că există şi o bilirubinogeneză extra-hepatică. Cantitatea de bilirubină din serul câinelui hepatectomizat este însă foarte redusă; coloraţia sa gălbue este dată mai ales de alte substanţe colorante (Thannhauser). Un fapt foarte important pentru stabilirea locului de formare a bilirubinei este că nu se poate provoca experimental un icter prin hemoliză (fenil-hidrazină, toluilen-diamină) la câinele hepatectomizat (Melchior, Rosenthal şi Licht). Aceasta confirmă cercetările clasice ale lui Naunyn şi Minkowski, după care nu se poate produce icter prin hidrogenarseniat la gâsca hepatectomizată. In stadiul actual al cercetărilor trebue să se tragă concluzia că principalul loc de formare fiziologică a bilirubinei este în celulele stelate ale lui Kupfer din ficat. In afara ficatului se produce bilirubină în hemoliza extracelulară (hematome, spirochetoză ictero-hemoragică, gangrena gazoasă). Formarea extrahepatică de bilirubină joacă din punct de vedere cantitativ un rol foarte redus faţă de producţia hepatică.

Acizii biliari se produc în mod normal în cantitate de 10—12 gr. Ei constituesc componenţi biliari specifici. La om se găsesc cele două grupe de acizi taurocolici şi glicocolici: ei sunt caracterizaţi prin combinarea (unirea) taurinei, respectiv glicocolului, cu un acid colalic (acid colic, acid desoxicolic şi alţii). Toţi acizii biliari derivă dintr'o substanţă comună, din grupul hidrocarburilor, cholanul ($C_{24}H_{42}$). Ei sunt acizi monobazici cu grupe de alcooli primari şi secundari. Prin oxidarea colesterinei, respectiv a hidrocarburei sale de origină, colestanul şi a izomerului său coprostanul-Windaus a obţinut acidul colanic, pe care Wieland l-a sintetizat din acidul colic. Din strânsa înrudire a acidului colic cu colesterina, se poate trage concluzia că *acizii biliari iau naştere în ficat din colesterină*. Punerea lor în evidenţă în urină este foarte importantă pentru diagnosticul diferenţial al icterelor (vezi mai jos).

Conţinutul bilei hepatice în colesterină este de 20—70 mgr.%; este deci inferior colesterinemiei. Bila veziculară poate să ajungă prin concentrare până la un conţinut de 900 mgr.%.

In starea de inaniţie cantitatea de bilă scade. Aşadar diminuarea secreţiei biliare în maladiile care determină sau impun o restrângere a

aportului alimentar, trebue să fie interpretată ca o consecință a stării de subnutriție. Cea mai accentuată scădere a secreției de bilă în intestin este observată în cursul inflamației hepatice (vezi icterul cataral).

In condițiuni fiziologice, nu s'a putut încă stabili cu certitudine existența unei hipersecreții biliare (polycholie). Este însă cunoscută creșterea pigmenților biliari în bilă (pleiocromie), care se produce totdeauna când din cauza unei distrucții sangvine exagerate, ficatul primește o cantitate mare de pigmenți, așa cum se întâmplă de ex. în icterele hemolitice, în anemia pernicioasă, în hemoglobinuria a frigore, în febra bilioasă, precum și în anemiile toxice experimentale (clorat de potasiu, hidrogen arseniat, fenilhidrazină, etc.).

Când canalul cistic este obstruat bila veziculară este resorbită încetul cu încetul și înlocuită printr'un exudat inflamator. In ocluzia mecanică a căilor biliare se produce deasemenea o „bilă albă", care apare numai atunci când vezicula biliară, care are rolul de a regla presiunea, nu intră în sistemul de stază (Rous și Mac Master). Probabil că acest fenomen este determinat de o creștere a presiunii care egalizează în cele din urmă presiunea din căile biliare cu presiunea de secreție intrahepatică și astfel bila este secretată în circulație.

Albumino-cholia este prezența de albumine coagulabile în bilă, care în mod normal nu conține dintre proteine decât mucină. In afară de injecția intravenoasă experimentală de albumină, albuminocholia apare în urma leziunilor hepatice provocate de intoxicațiile cu fosfor, arsenic și alcool (L. Brauer). In hiperglicemie (diabet zaharat) apare și zahăr în bilă (glicocholie).

In digestia intestinală, prezența bilei este necesară în primul rând digestiei grăsimilor. Lipaza pancreatică devine activă numai în prezența bilei. Pe lângă aceasta, sărurile biliare favorizează acțiunea lipazei pancreatice, prin emulsionarea fină a grăsimilor. Această emulsie fină mărește suprafața grăsimilor și oferă astfel lipazei, condițiuni optime de acțiune. De o importanță deosebită pentru digestia grăsimilor este și faptul descoperit de Wieland, anume că acizii grași superiori devin mult mai ușor hidrosolubili în prezența acidului desoxicholic. Această proprietate a acidului desoxicholic se manifestă și asupra colesterinei și a grăsimilor neutre. „Hidrotropia" acizilor biliari este datorită proprietății lor de a forma cu substanțele respective combinațiuni hidrosolubile. După teoria lui Verzar, confirmată de numeroase cercetări, acizii biliari sunt absorbiți de celulele epiteliale ale mucoasei intestinale și acolo, grație hidrotropiei lor, mijlocesc trecerea acizilor grași sub formă hidrosolubilă prin epiteliul intestinal. Nu se știe încă sigur dacă bila intervine și în digestia proteinelor și a hidraților de carbon.

Acizii biliari stimulează peristaltismul intestinului gros (Singer și Glaessner); dimpotrivă, asupra peristaltismului intestinului subțire se pare că exercită o acțiune inhibitorie (Asher și Schüpbach).

Prin lipsa bilei în intestin (compresiunea marilor căi biliare prin tumoră sau calcul), digestia grăsimilor este profund turburată; mai mult de jumătate din grăsimile alimentare sunt pierdute prin scaun (Fr. Müller și C. Voit). Dimpotrivă, atât la animalul de experiență cât și la om, digestia proteinelor și a hidraților de carbon nu suferă o turburare apreciabilă. Prin urmare, nutriția organismului este asigurată

chiar şi într'o lipsă prelungită a bilei în intestin. Desfacerea grăsimilor în acizi graşi şi glicerină se produce şi în absenţa acizilor biliari (Brugsch şi Umber), aşa cum o arată prezenţa numeroaselor ace de acizi graşi în scaunul ictericilor. Acizii graşi nu mai pot fi solubilizaţi însă (tocmai din cauza lipsei acizilor biliari) şi deci nici resorbiţi. Se înţelege deci că într'un icter mecanic consumul grăsimilor trebue să fie restrâns.

Dacă printr'un obstacol mecanic bila este împiedicată să ajungă în intestin, apare *icterul*, adică impregnarea ţesuturilor cu bilă, respectiv cu pigmenţi biliari *(icter de stază sau mecanic)*. Icterul mai poate fi provocat şi printr'o *alterare a parenchimului hepatic* (Eppinger) sau printr'un aport de pigment, care depăşeşte capacitatea de eliminare a ficatului *(icter hematogen, hemolitic, dinamic sau anhepatic)*.

In icterul mecanic presiunea din căile biliare creşte. Din această cauză celulele epiteliale ale căilor biliare se depărtează una de alta şi bila trece printre ele în vasele sangvine şi limfatice. Creşterea bilirubinemiei reprezintă primul semn obiectiv al unui icter incipient. Bilirubina prezintă în acest caz, totdeauna, reacţia directă (Hijmans van den Bergh *).

Pigmentul ajunge odată cu sângele în organe. Cele mai importante din punct de vedere clinic sunt ochii şi pielea. Coloraţia icterică devine vizibilă mai întâi la nivelul sclroticei. Coloraţia tegumentelor prezintă tonalităţi (nuanţe) diferite, care sunt determinate în parte de culoarea iniţială a pielei. In icterul mecanic apare la început o coloraţie galbenă cu nuanţă verzue *(icter verdinic)*, care în cazurile cronice grave devine din ce în ce mai închisă, până la negru cenuşiu *(icter melas)*. Pigmenţii biliari sunt eliminaţi prin rinichi şi glandele sudoripare; exudatele sunt şi ele colorate în galben; dimpotrivă pigmenţii nu apar în lichidul lacrimal, în salivă şi în sucul gastric. Bilirubina poate fi pusă în evidenţă în urină prin oxidare cu acid azotic (Gmelin) sau cu o soluţie de iod în alcool (Trousseau).

Dintre celelalte elemente constitutive ale bilei, pe care le găsim în ţesuturi în cursul icterului mecanic, acizii biliari prezintă un interes deosebit. Ei apar şi în urină putând fi identificaţi prin metoda lui Hay, cu floare de sulf. In sânge se găsesc în cantităţi foarte mici, astfel că acţiunea lor hemolitică nu este manifestă (Morawitz şi Bierich). Bradicardia care apare în cursul icterului mecanic după un anumit timp este atribuită tot acizilor biliari. Mecanismul ei de producere nu este încă precis stabilit. Prurităul penibil care însoţeşte icterul mecanic este pus şi el pe seama acizilor biliari, fapt dovedit în ultimul timp. După Eppinger ar interveni şi substanţe intermediare, încă necunoscute. Dacă obstrucţia completă a căilor biliare se prelungeşte multă vreme, apare tendinţa la hemoragii, atât de temută de chirurgi. Ea nu este în legătură cu colalemia, deoarece acizii biliari nu produc o alungire a timpului de coagulare decât atunci când se găsesc într'o concentraţie foarte mare. Diateza hemoragică a colemicilor este datorită în special leziunilor endoteliului vascular şi lipsei de trombină, consecinţa

*) Asupra diazoreacţiei după Hijmans van den Bergh, vezi cap. Sânge, pag. 15.

rezorbției defectuoase a vitaminei K, necesară formării de protrombină.

Colesterina din bilă trece și ea în sânge, astfel că nivelul colesterinei sangvine crește.

Din punct de vedere clinic, este foarte important de stabilit în orice caz de icter, dacă urobilina respectiv urobilinogenul se elimină sau nu prin scaun și urină. In ultimul caz înseamnă că bila nu ajunge în intestin.

Cea mai frecventă formă de icter este așa zisul icter cataral. In timp ce altă dată, cauza acestuia era atribuită, după Virchow, unei inflamații duodenale cu tumefacția sfincterului lui Oddi sau obliterarea acestuia printr'un dop mucos, astăzi s'a ajuns la concepția că turburarea inițială își are sediul chiar la nivelul celulei hepatice. Actualmente prin „icter cataral" se înțelege un proces hepatic degenerativ și inflamator, în care găsim manifestațiuni degenerative interesând în special celula hepatică, și manifestațiuni inflamatorii, interesând în special țesutul interstițial. Febra și mărirea concomitentă a splinei pledează îndeosebi pentru un proces inflamator, lipsa de febră mai mult pentru leziuni degenerative. Potrivit acestor constatări, se întrebuințează termenii de hepatită și hepatoză. După Minkowski, apariția icterului în aceste afecțiuni hepatice — ca și în maladia lui Weil, al cărei agent patogen este bine cunoscut — ar fi datorită faptului că celula hepatică lezată ar secreta bila și direct în sânge („parapedeză"). După Eppinger ar fi vorba de o obliterare a capilarelor biliare prin trombusuri. Cert este că în orice caz condiția primordială pentru producerea icterului rezidă în însuși ficatul bolnav. In hepatoza apiretică (degenerativă) afluxul bilei în intestin nu este în general complet suprimat, așa cum se întâmplă în forma inflamatorie (Eppinger).

„Icterul cataral" este caracterizat prin trecerea în sânge a tuturor componentelor biliare, dintre care, din punct de vedere clinic, interesează în primul rând acizii biliari. Simptomatologia generală se suprapune celei din icterul mecanic. Intre leziunile anatomice din „icterul cataral" și cele din atrofia hepatică subacută, există numai o diferență de grad. Astfel „icterul simplu" poate trece uneori în forma de evoluție gravă, mortală, a atrofiei hepatice galbene acute. Alte cazuri se termină prin vindecare, care este favorizată de enorma capacitate de regenerare a celulei hepatice. Insfârșit, alteori, după o vindecare aparentă de lungă durată se instalează o ciroză hepatică, indiferent, se pare, dacă icterul primitiv a fost de origină hepatocelulară sau colangitică. Perfecționarea metodelor de *diagnostic funcțional* a permis în ultimul timp ca ciroza hepatică să fie identificată din ce în ce mai frecvent. Altădată nu erau diagnosticate decât cazurile manifeste și al căror prognostic era deja fatal.

Prototipul icterului hematogen este icterul hemolitic familiar (Minkowski-Chauffard) *), o maladie hereditară, compatibilă cu o viață lungă și care se caracterizează prin icter variabil, anemie și splenomegalie. După Naegeli, cauza acestei maladii ar fi o distrofie congenitală a eritrocitelor. Această deficiență calitativă a ertirocitelor se traduce

*) Vezi cap. „Sânge", pag. 33.

printr'o micşorare a diametrului lor, prin creşterea indicelui de sfericitate (microsferocitoză) şi prin scăderea rezistenţei globulare.

Tot prin hemoliză se produce şi icterul din anemia pernicioasă din accesele de febră bilioasă, din hemoglobinuria a frigore, precum şi icterul cianotic din maladiile circulatorii.

Geneza *icterului nou-născuţi*, important din punct de vedere fiziologic, nu este încă explicată. El prezintă caractere şi de icter hepatic şi de icter hemolitic. Distrucţia sangvină exagerată se manifestă printr'o pleiochromie biliară; pe de altă parte urina conţine acizi biliari (Birch-Hirschfeld). Spre deosebire de alte forme de icter, creerul şi măduva spinării sunt colorate şi ele în galben. Bilirubina serică dă reacţia indirectă a lui Van den Berg; ea nu trece în urină (vezi mai sus).

Semnele de intoxicaţie (turburări psihice, agitaţie motorie, convulsii, „foetor ex ore" de origină hepatică) care apar în cursul icterelor mecanice prelungite, au fost atribuite mai înainte unei intoxicaţii cu bilă. Cauza acestor simptome grave, care deobicei se termină printr'o comă, este *insuficienţa hepatică:* aceleaşi manifestaţiuni (hepatargie, coma hepatică) se întâlnesc şi în atrofia galbenă acută a ficatului Produsele de desintegrare ale metabolismului nu mai sunt transformate mai departe de ficat şi exercită o acţiune toxică. Produsele de putrefacţie intestinală nu mai sunt detoxicate. Nu se poate spune cu preciziune, care anume toxine trebuesc incriminate. Putem afirma însă cu siguranţă că acţiunea comună a produselor toxice de metabolism joacă un rol important.

Geneza *concreţiunilor biliare* (calculilor), cu toate importantele achiziţii din ultima vreme, continuă să formeze încă subiectul unor discuţii.

Cam într'un sfert din toate autopsiile practicate se găsesc calculi biliari. Deşi chiar copiii sunt uneori purtători de calculi, totuşi curba frecvenţei calculozei prezintă a creştere abia în vârsta adultă. Sexul femenin arată o frecvenţă ceva mai mare decât sexul masculin. Influenţa graviditătii, invocată adesea, nu a fost dovedită până în prezent *(Lichtwitz)*.

Calitatea bilei veziculare pare să joace un rol esenţial în geneza litiazei, deoarece majoritatea calculilor se formează în vezica biliară. Bila veziculară conţine substanţe cum ar fi colesterina şi bilirubina, care, în concentraţia foarte ridicată în care se găsesc, sunt practic insolubile în apă, aşa că solubilizarea lor nu poate fi explicată decât prin acţiunea coloizilor de protecţie şi prin hidrotropia acizilor biliari. Concentraţia crescută a colesterinei din bilă nu poate fi considerată ca un factor determinant, deoarece în mod normal nu se produce o precipitare a ei nici chiar în soluţii suprasaturate. Dacă stabilitatea bilei scade, se poate produce totuşi o precipitare a componenţelor biliare aflate în soluţie sau în stare de dispersiune. Scăderea stabilităţii poate fi provocată prin apariţia unor coloizi încărcaţi cu sarcină electrică contrarie, cum sunt albuminele, care apar în bilă în cursul proceselor inflamatorii şi în infecţiunile bacteriene. Într'adevăr în aceste cazuri se găsesc foarte frecvente precipitate de colesterină, picături fine de grăsime şi bilirubinat de calciu (Naunyn).

Infecția căilor biliare a fost considerată încă dela Meckel von Hemsbach (1856) drept cauza calculilor biliari. Un alt factor incriminat de către Naunyn, este staza. Și anume, după Naunyn, formarea calculilor ar fi condiționată (favorizată) nu de o colecistită febrilă, acută ci de o „cholangie" (angiocolită) cu evoluție insidioasă.

In ultimul timp, rolul patogenetic al acestor doi factori, adică infecția și staza, este din ce în ce mai des constatat. O obiecțiune foarte serioasă împotriva importanței infecțiunii constă în faptul că mai mult de jumătate din veziculele calculoase sunt găsite sterile (Rowsing) și că în foarte multe cazuri, semnele anatomo-patologice de inflamație veziculară lipsesc. In orice caz se pare că nu s'a putut aduce întotdeauna dovada existenței unei infecțiuni, care să evolueze în acelaș timp cu formarea calculilor (v. Krehl).

Infecția căilor biliare se produce fie pe cale ascendentă prin pătrunderea germenilor din intestin, fie pe cale hematogenă. Oaspeții cei mai frecvenți sunt colibacilii și enterococii.; germenii din grupul tificilor sunt întâlniți mai rar.

Importanța factorului stază apare deasemenea redusă, prin faptul că tocmai așa zisele vezicule de stază (vezi mai sus) sunt deobicei lipsite de calculi. In orice caz, rolul stazei nu a fost încă dovedit.

Marea majoritate a calculilor biliari se desvoltă în mod *secundar*, în jurul unui „nucleu calculos". Acești nuclei sunt constituiți din rezidii biliare (vezi mai sus)formate din bilirubinat de calciu și albumină, colesterină și celule. Ei nu antrenează constituirea calculilor decât în cazul când sunt reținuți în vezicula biliară timp îndelungat. Intr'adevăr, dela introducerea colecistografiei ca metodă nouă de examen, s'a constatat că unele vezicule nu se golesc complet și că reziduul concentrat din interiorul lor nu se mai amestecă cu bila care pătrunde ulterior. In acest mod se explică persistența îndelungată a reziduilor în fundul veziculei biliare.

Constituirea calculilor în jurul acestor nuclei este datorită după Lichtwitz, acțiunii exercitată de această suprafață străină, care antrenează precipitarea sub formă de gel a substanțelor adsorbabile, în special colesterina și albuminele. Mai târziu, colesterina cristalizează luând o dispoziție radiară, apoi nucleul calculului se dizolvă, lăsând o cavitate, care în cele din urmă este și ea umplută de colesterină. (Naunyn). Prin modificările presiunii interioare calculul, la început sferic, poate lua forma de tetraedru sau hexaedru („calculi cu fațete"). Numărul calculilor variază dela unul la câteva mii. Mărimea lor este în raport invers cu numărul.

După compoziția, respectiv structura lor, se disting următoarele principale tipuri de calculi: calculi radiari de colesterină; calculi (cu fațete) de calciu, colesterină și pigment; calculi de bilirubinat de calciu, care sunt calculi mari; calculi de albumină și calculi de carbonat de calciu. Naunyn îi clasifică după vârsta lor, care ar explica diferențele structurale dintre ei.

După Naunyn, calculii radiari de colesterină (calculii solitari) se formează prin remanierea unui calcul stratificat. Aschoff consideră ca originală a calculului solitar, o turburare în metabolismul colesterinei. In

orice caz este cert că acești calculi se găsesc frecvent în veziculele care nu prezintă semne de inflamație.

După cercetările lui Fujimaki, confirmate de unii cercetători, carența alimentară în vitamina A determină la șobolan apariția litiazei biliare. Cu toate că geneza acestei calculoze nu este complet explicată, se poate admite că în cazul acesta nucleul calculos este format din epiteliul vezicular descuamat, consecință a avitaminozei.

După cercetări recente pare probabil că acei calculi pigmentari de dimensiuni microscopice care se găsesc atât în stare liberă în bilă cât și în centrul calculilor constituiți din bilirubinat de calciu și în calculii cu fațete, ar lua naștere în cursul afecțiunilor hepatice parenchimatoase acute și cronice (Lemmel).

Factorii, care determină apariția *sindromului dureros* la litiazici, nu sunt cunoscuți cu precizie. Cert este că la mulți dintre ei durerile pot lipsi tot timpul vieții. Probabil că apariția lor este favorizată de puseurile inflamatorii. Pe de altă parte se știe încă de multă vreme că excitațiile psihice și abaterile de regim acționează în același sens.

Sindromul dureros poate consta din d u r e r i necaracteristice în hipocondrul drept. Inclavarea calculilor în canalul cistic sau în coledoc dă naștere cunoscutului tablou al colicei hepatice. Calculul inclavat poate leza peretele canalului din cauza presiunii exercitate; când peretele este perforat, calculul trece în c a v i t a t e a abdominală sau în intestin. Obliterarea canalului cistic provoacă hidropizia veziculei biliare; obstruarea coledocului are drept urmare un icter de stază. In ceeace privește rolul calculilor coledocieni situați în preajma papilei, în producerea necrozei pancreatice acute, am vorbit mai înainte.

6. Probele funcționale ale ficatului.

Aproape pentru fiecare funcțiune a ficatului s'a imaginat câte o probă funcțională. Aci vom cita numai pe cele mai cunoscute.

Turburările survenite în formarea bilei și în prelucrarea substanțelor constituante ale bilei, se manifestă în primul rând prin *creșterea cantității de urobilină eliminată prin urină*, deoarece ficatul bolnav nu mai poate prelucra decât în parte urobilina provenită din intestin, spre deosebire de ficatul sănătos, căruia nu-i scapă decât un procent infim de urobilină. Această interpretare nu este valabilă în cazul unei producții foarte crescute de urobilină intestinală, așa cum se întâmplă în pleiocromia biliară. O evaluare justă a cantității absolute de urobilină formată, nu este posibilă decât prin examenul urinei și al scaunului.

In ceeace privește *metabolismul hidraților de carbon*, ficatul nu are exclusivitatea, ci intervin și alte organe, în special musculatura. Proba galactozei (R. Bauer), care este proba funcțională hepatică cea mai frecvent întrebuințată, poate pune în evidență turburările desintegării oxidative a zahărului la nivelul ficatului.

Se dă 40 gr. galactoză în 250 gr. ceaiu și se controlează urina din următoarele 4 ore. Cantitatea de galactoză eliminată este determinată prin dozarea ei la polarimetru și multiplicarea cifrei obținute cu factorul 0,7.

Eliminarea galactozei este considerată patologică atunci când cantitatea eliminată depășește 2 gr. Proba este pozitivă în icterul catarral, în atrofia galbenă acută a ficatului și adesea și în ciroza hepatică. Ea este expresia unei leziuni parenchimatoase difuze. In afecțiunile hepatice difuze este scăzută și toleranța la levuloză, așa cum o dovedește proba levulozuriei provocate (H. Strauss). Administrarea de glucoză nu este urmată de glucozurie nici chiar în afecțiunile hepatice grave, ci se înregistrează doar o creștere marcată și prelungită a curbei zahărului sangvin. Rezultatele probelor de supraîncărcare cu monozacharide, se explică prin faptul că ficatul bolnav suferă în funcțiile sale de fixare a glicogenului și de desintegrare oxidativă a zahărului.

In *metabolismul proteinelor*, procesul de desaminare trebue considerat ca o funcție specifică a ficatului. Astfel Bolmann, Mann și Magath au observat că la câinii hepatectomizați administrarea de aminoacizi nu mai este urmată de o producere de uree (nu se înregistrează o creștere a ureei); această observație explică apariția tyrozinei și leucinei în urină în cursul leziunilor hepatice grave, fapt constatat în clinică încă de multă vreme (Frerichs). Funcția de desaminare a acizilor aminați aparține exclusiv ficatului. Pe aceasta se bazează probele care provoacă o creștere a aminoaciduriei prin supra încărcare cu acizi aminați (Glässner, etc.). Cea mai utilizată este proba cu gelatină, care conține 25% glicocol (Mancke). In leziunile parenchimatoase această supraîncărcare (50 gr. de gelatină într'un litru de apă) este urmată de hiperaminoacidurie.

In maladiile hepatice se observă turburări și în *metabolismul grăsimilor*, care sunt în legătură evidentă cu epuizarea glicogenului. In aceste condițiuni la naștere așa zisul ficat gras „periferic". O turburare caracteristică este lipemia colemică latentă, caracterizată prin creșterea grăsimilor neutre și a lipoizilor, în special a colesterinei, dar în care lipsește aspectul lăptos al serului.

Rona a pus în evidență în ser o lipază rezistentă la chinină. O cetonurie, așa cum se observă în diabetul grav, nu există, deoarece acetona produsă în cursul afecțiunilor hepatice nu trece în urină. In sânge însă, se găsește o creștere a corpilor cetonici. (Snapper Stroebe). — In perioada de debut a icterului catarral, colesterinemia este deobicei crescută. In leziunile parenchimatoase grave se produce o creștere masivă a esterilor de colesterină în sânge (*„Estersturz"*. Thannhauser). Apoi, în cursul evoluției bolii nivelul colesterinei scade, ceeace se explică printr'un mecanism compensator (eliminare prin intestinul gros). Lucrurile se petrec într'un mod asemănător și în icterul mecanic. In ciroză și colangită rezultatele sunt variabile. Bürger și Habs au propus proba ou colesterină, a cărei valoare practică însă, este încă discutată.

Funcția excretorie a ficatului a fost utilizată și ea în diferite probe funcționale. Astfel s'a studiat eliminarea de roșu de Kongo, albastru de methylen, fenol-tetrabrom-sulfonat de sodiu, roz-bengal, în sucul duodenal sau persistența mai mult sau mai puțin îndelungată a acestor substanțe în sânge. Colecistografia se bazează deasemenea pe funcția excretorie a ficatului. Dintre toate aceste probe numai ultima s'a impus în practica diagnosticului funcțional. Proba eliminării de bilirubină este destul de frecvent întrebuințată (v. Bengmann).

In anumite cazuri, în special când este vorba de depistarea unei ciroze incipiente în care probele funcționale nu pot pune în evidență turburări nete, se poate asocia și *diagnosticul morfologic:* examenul direct al suprafeței ficatului prin laparoscopie (Kelling, Jakobaeus) sau căutarea varicelor esofagiene incipiente cu ajutorul esofagoscopiei (Henning). Aceste două metode de examen au fost ameliorate în ultimul timp grație unui instrumentar modern. Utilizarea lor este pe deplin justificată așa cum reese dintr'o comunicare a clinicei lui Mayo (Snell), după care, din 399 de cazuri de ciroză 1/3 au fost descoperite întâmplător cu ocazia unor intervenții abominale.

Diferitele turburări funcționale parțiale decelabile prin aceste probe nu evoluiază paralel ci se întretaie reciproc. Interesul capital al diagnosticului funcțional al ficatului constă evident în depistarea stadiului incipient al afecțiunilor hepatice, în special al cirozei, a

cărei perioadă de latență este de lungă durată. Se va putea interveni astfel într'un stadiu accesibil încă tratamentului.

7. Turburările secreției intestinale.

Avem puține date precise asupra secreției intestinale la om, din cauză că secreția intestinală pură nu este cunoscută. Ca material de cercetare nu avem la dispoziție decât *conținutul intestinal*, care reprezintă un amestec neseparabil de secreție bucală, gastrică, pancreatică, biliară și intestinală. Acest conținut poate fi recoltat din orice segment intestinal cu ajutorul sondelor lungi a căror poziție poate fi stabilită röntgenologic.

La animalul de experiență, secreția intestinală poate fi obținută în stare pură prin procedee tehnice adecvate (izolarea și fistulizarea unei anse intestinale) Sursele secreției intestinale sunt glandele lui Lieberkühn și celulele în cupă, iar în duoden, glandele lui Brunner.

Sucul intestinal este clar ca apa, ușor opalescent, fluid și cu un conținut variabil de mucus. Greutatea sa specifică este cam 1010, punctul crioscopic la 0,62°. Reacția este slab alcalină. La om, reziduul uscat al sucului intestinal reprezintă cam 1,5%, din care jumătate este constituit din elemente anorganice (clorur de sodiu, carbonat de sodiu) și jumătate din substanțe organice (albumine).

Fermenții secreției intestinale joacă un rol foarte important în digestie. In afară de enterokinaza deja menționată, care activează fermentul triptic al pancreasului, secreția intestinală conține fermenți, care dezintegrează proteinele, grăsimile și hidrații de carbon. *Erepsina* descompune produșii superiori ai digestiei proteinelor (peptidele) până la stadiul de aminoacizi liberi. *Arginaza (lipaza intestinală)* desface grăsimile emulsionate iar *diastaza*, amidonul. In sfârșit, *nucleaza* separă bazele purinice din acizii nucleinici (Abderhalden și Schittenhelm). La desintegrarea substanțelor alimentare mai participă și bacteriile, care se găsesc într'un număr foarte mare în intestinul subțire inferior și în intestinul gros.

Secreția intestinală este provocată pe cale humorală și nervoasă: excitațiile locale mecanice și chimice sunt deasemenea foarte active. Stimulii secretori pleacă din plexul situat în peretele intestinal. Secționarea vagului nu suprimă secreția (Glinski), însă excitarea lui mărește conținutul în fermenți. Atropina are aceiaș acțiune ca și asupra secreției gastrice; ea micșorează volumul secreției intestinale. Pilocarpina și cholina măresc cantitatea secreției și produc o scădere relativă a conținutului în fermenți.

In ceeace privește cantitatea sucului intestinal, nici experiențele pe animal nu ne pot furniza date sigure, deoarece secreția și resorbția merg totdeauna paralel. Din cauza aceasta încercările de a determina precis variațiile cantitative ale secreției intestinale, întâmpină dificultăți de neînvins.

Nu s'a putut pune în evidență până acum la om, o *diminuare* a secreției intestinale. Cu toate acestea trebue să conchidem că în inflamațiile intestinale cronice grave, care se însoțesc de atrofia glandelor, are loc cel puțin o scădere a conținutului în fermenți. Acumularea de lichid provocată de purgativele saline este de natură complexă, deoarece în cazul acesta colaborează acțiunea osmotică, exagerarea peristaltismului și încetinirea resorbției. In ceeace privește purgativele drastice, la exagerarea peristaltismului contribue și iritația datorită inflamației mucoasei. — In inflamațiile acute are loc o *creștere a secreției* care este reprezentată, bineînțeles în parte prin exudat inflamator și mucus. Când secreția este extrem de abundentă, conținutul intestinal nu mai poate fi concentrat în intestinul gros, scaunul devine diareic; aceste scaune diareice, cauzate de inflamația intestinală, conțin mucus

și albumină. Albumina este considerată ca semn al inflamației exudative (Ad. Schmidt). Inflamațiunile cele mai importante sunt de origină bacteriană (catarul intestinal, holera, febra tifoidă, disenteria, tuberculoza). Prezența albuminei în scaunul diareic nu poate fi totuși considerată ca un semn absolut singur de inflamație, deoarece se elimină albumină în intestin și în trasudatele abundente. Desintegrarea proteinelor de către germenii intestinului gros constitue un alt factor de incertitudine.

Pe lângă inflamațiunile bacteriene, mai există și alte cauze care provoacă o creștere a secreției și cu aceasta diareea. In această categorie intră tumorile, degenerescența amiloidă, enterita uremică, precum și diareele de origină nervoasă. Exagerarea secreției și a peristaltismului merg totdeauna mână în mână.

O *hipersecreție de mucus* se observă în așa zisa colică mucoasă (Nothnagel), un tablou patologic caracterizat prin dureri sub formă de colici, constipație și prin evacuări de membrane mucoase consistente, uneori având aspectul de mulaje intestinale. Această afecțiune a fost comparată cu astmul bronșic (Strümpell), deoarece în mucus se găsesc adesea numeroase celule eosinofile și cristale Charcot-Leyden. Probabil că o parte din aceste cazuri reprezintă fenomene de anafilaxie (Brugsch). Există desigur și inflamațiuni propriu zise cu hipersecreție de mucus (colita mucoasă), care nu pot fi totdeauna deosebite de colica mucoasă.

Foarte importante din punct de vedere practic sunt așa zisele *dispepsii intestinale*. Prin noțiunea de dispepsie în sensul strict al cuvântului se înțelege o turburare a digestiei intestinale, cu integritatea anatomică a mucoasei. Rămâne de văzut dacă această definiție va fi menținută. In orice caz, în practică, atunci când avem a face cu o evoluție de lungă durată, trebue să ne gândim și la procese inflamatorii ale peretelui intestinal.

In *dispepsia intestinală de fermentație* (Schmidt și Strassburger) este vorba de o turburare în digestia hidraților de carbon. In porțiunea inferioară a intestinului subțire și în intestinul gros, amidonul este fermentat de către bacterii și în special de colibacili. Din fermentație iau naștere o serie întreagă de substanțe, ca acidul butiric, acidul acetic, alcooli, aldehide, acidul carbonic, hidrogenul, metanul, care excită peristaltismul, ceeace împiedică o resorbție suficientă a apei în intestinul gros. Din această cauză bolnavii au scaune diareice. Aceste „scaune de fermentație" se caracterizează printr'un miros înțepător (acru), prin degajarea de gaze și reacție acidă. La examenul microscopic se constată granule de amidon nedigerate, colorabile cu iod, precum și floră iodofilă.

Nu avem până în prezent o explicație definitivă a acestor procese anormale de fermentație. Cel mai ușor de explicat sunt așa zisele diaree estivale, care sunt datorite unui abuz de alimente fermentescibile (fructe proaspete) și agenți de fermentație (levuri). Cât despre dispepsia cronică, ea a fost atribuită unei hipersensibilități a mucoasei intestinale față de produșii acizi ai fermentației (v. Noorden) sau unei lipse de ferment diastazic (Strassburger). Vechea concepție a lui Ad. Schmidt, după care dispepsia de fermentație este cauzată de scăderea capacității de digestie pentru celuloză, nu mai este astăzi acceptată, deoarece intestinul omului nu produce fermentul care dedublează celuloza. Pe

de altă parte, digestia membranelor celulozice nu este necesară în digestia hidraţilor de carbon, deoarece fermentul diastazic pătrunde prin membranele celulelor vegetale şi digestia amidonului are loc chiar în interiorul lor (Biedermann, Strassburger).

In orice caz, condiţia necesară desvoltării unei fermentaţii exagerate este ca în segmentul inferior al ileonului sau în colon să ajungă o cantitate mare de hidraţi de carbon nedigeraţi, care sunt supuşi acolo acţiunii agenţilor de fermentaţie. Accelerarea transitului intestinal joacă fără îndoială un rol foarte important. Se mai poate ca hidraţii de carbon alimentari să fie atacaţi chiar în porţiunea superioară a intestinului subţire de o floră microbiană (b. coli lactis, aerogenes), a cărei prezenţă este patologică la acest nivel şi să se producă astfel o accelerare a tranzitului intestinal. Pe lângă aceasta, în multe cazuri mai există şi o hipersensibilitate constituţională a intestinului faţă de abaterile de regim şi poate, deasemenea, o turburare în secreţia fermenţilor diastazici.

Putrefacţia, la individul sănătos, are loc aproape exclusiv în intestinul gros. Deobicei, procesele de putrefacţie sunt foarte reduse, deoarece materialul proteinic este resorbit în mod normal în intestinul subţire. Dacă în regiunea bacteriilor de putrefacţie ajung cantităţi mari de albumine, procesele de putrefacţie se intensifică. Scaunele devin fetide, reacţia lor devine alcalină, iar la examenul microscoscopic practicat după prânzul de probă a lui Schmidt, se găsesc numeroase fibre musculare cu striaţiunile transversale conservate. Indicanul apare în urină în cantităţi mai mari.

Geneza acestei dispepsii de putrefacţie este cunoscută, cel puţin în majoritatea cazurilor. Adesea, cauza este o achilie gastrică („diaree gastrogenă"). Deoarece topirea ţesutului conjonctiv se face numai sub acţiunea sucului gastric activ, rezultă că pregătirea cărnii în vederea digestiei nu mai este posibilă în stomac. Fermentul triptic nu mai poate acţiona decât incomplect asupra particulelor de carne, care prezintă o suprafaţă de atac foarte redusă, în raport cu volumul lor relativ mare. In dispepsia de putrefacţie gastrogenă, nu trebuie să coexiste deci şi o achilie pancreatică. Aceeaşi explicaţie este valabilă şi în cazul rezecţiei gastrice cu achilie şi evacuare accelerată.

Fără îndoială însă că la origina multor cazuri de diaree de putrefacţie se găseşte o veritabilă inflamaţie intestinală. In acest caz aportul exogen de substanţe putrescibile nu mai este necesar, deoarece din cauza inflamaţiei, sucul intestinal devine foarte bogat în albumine, şi furnizează el însuşi materialul necesar (de putrefacţie). Astfel se produc scaunele de putrefacţie din stenozele intestinului gros, unde, din cauza iritaţiei produsă de staza alimentară deasupra stenozei, se ajunge la inflamaţia peretelui intestinal. Deoarece în intestin există atât germeni de fermentaţie cât şi de putrefacţie, este suficientă o schimbare anumită de regim pentru a se produce în mod rapid o trecere dela o formă la alta. Astfel în enterocolita cronică, diareea de fermentaţie alternează cu diareia de putrefacţie, după regimul alimentar.

Tratamentul dispepsiilor de fermentaţie şi de putrefacţie trebue să fie deci în funcţie de cauza lor. In primul rând trebue să se instituie o dietă adecvată: în dispepsia de fermentaţie se vor evita hidraţii de carbon şi celuloza, iar în dispepsia de putrefacţie vor fi excluse tem-

porar din alimentație proteinile. In achila gastrică, cu sau fără participarea pancreasului, se va recurge la terapia de substituție (acid clorhidric și pepsină, preparate de pancreas).

Sprua tropicală și cea netropicală, ca și maladia lui Gee-Herter (celiachia, „coeliac affection", infantilismul intestinal) sunt afecțiuni foarte asemănătoare prin simptomatologia lor. Scaunele diareice cu un conținut foarte bogat în grăsimi constituesc simptomul lor principal. In afară de aceasta ele mai prezintă o anemie de tip hipercrom, hidrolabilitate, hipofosfatemie, hipocalcemie cu tetanie. Funcția pancreatică nu este interesată. Cauzele maladiei sunt necunoscute (de unde și denumirea de diaree „idiopatică"). Alimentația cu legume proaspete pare să aibă o acțiune favorabilă (Fanconi) asupra formei infantile (maladia lui Gee).

Se știe de multă vreme că în conținutul intestinal se găsesc *substanțe toxice*. Se înțelege că în primul rând este vorba de *infecțiunile intestinale* (febră tifoidă, disenterie, holeră), în care agenții patogeni dau naștere la produse toxice de metabolism, care sunt resorbite. Conținutul intestinului subțire injectat pe cale intravenoasă la animalul de experiență, produce moartea, ceeace nu se întâmplă dacă el este injectat în vena portă (Magnus-Alsleben). Acțiunea toxică este foarte netă cu o alimentație carnată. Rezultă deci că în intestin iau naștere substanțe toxice, care sunt detoxicate de ficat. Eliminarea lor se face prin rinichi. Concentrația lor în sânge crește în insuficiența renală (Becher) „Auto-intoxicația intestinală" survine atunci când are loc o hiperproducție sau o resorbție exagerată de toxine intestinale și când funcția de detoxicare a ficatului este insuficientă.

Toxinele intestinale iau naștere prin descompunerea hidrolitică (microbiană) a substanțelor albuminoide. Această desintegrare bacteriană nu merge însă până la stadiul de aminoacizi. Microbii care intervin în procesul de desintegrare sunt, pe lângă colibacili, bacillus lactis aerogenes și proteus, mai ales bacilul putrid a lui Bienstock și bacilul gangrenos. Din acizii aminați iau naștere, prin desaminare în mediu alcalin, acizi oxiaromatici, ca acidul p.-oxyfenolpropionic, acidul p.-oxyfenilacetic, acidul indolacetic (Baumann). Prin ruperea acizilor alifatici din catena laterală, iau naștere din aceștia toxinele intestinale indolul și fenolul. P-cresolul provine din acidul p-oxyfenilacetic. Decarboxilarea (acizilor-aminați) în mediu acid dă naștere la amine. Astfel se formează din histidină, histamina, din tyrozină tiramina, din glycocol metylamina, din triptofan indoletylamina. Din acțiunea bacteriilor asupra acizilor diaminați iau naștere diaminele toxice, putrescina și cadaverina. Din cistină și cisteină se formează metylmercaptanul, etilsulfitul și acidul tiosulfuric (Wohlgemuth).

Modul în care sunt detoxicate aceste toxine nu este decât parțial cunoscut. Procesul de detoxicare (conjugare) are loc în peretele intestinal, în ficat și deasemenea în sânge (Becher) și în rinichi (Embden). Scatolul, indolul, fenolul, cresolul și oxiacizii aromatici sunt legați cu acizii sulfuric și glycuronic. Corpii aromatici se pot uni și cu ureea (uramidoacizi). Prin oxidare și desaminare pot lua naștere din amine, alcool și acizi; aminele alifatice pot fi distruse.

Toxinele intestinale iau naștere exclusiv în intestin și nu din me-

tabolismul intermediar (Becher). Creşterea concentraţiei lor în sânge în cursul insuficienţei renale este extrem de importantă din punct de vedere clinic (Becher).

Nu avem încă date suficiente pentru a stabili precis dacă aceste toxine intestinale pot determina o stare de „autointoxicaţie intestinală" şi în alte împrejurări decât în ileus şi peritonită. Se poate presupune că ele dau o stare toxică şi în constipaţia cronică.

Procesele intime din *ileus* sunt încă necunoscute. S'a încercat să se explice intoxicaţia prin faptul că toxinele ar trece prin intestinul lezat în cavitatea peritoneală, de unde ar ajunge în circulaţia mare evitând ficatul. Se pare că toxicitatea conţinutului intestinal este cu atât mai mare cu cât ocluzia este mai înaltă. In afară de resorbţia de toxine mai sunt de temut şi turburările care apar în metabolismul substanţelor minerale. Deperdiţia de clorur de sodiu şi apă, provocată de exudaţia intestinală şi de vărsături, duce la alcaloză şi la creşterea azotului neproteic în sânge. Nivelul zahărului sangvin creşte, în timp ce glicogenul hepatic şi muscular scad (H. Lange). Adinamia profundă din cursul ileusului este datorită leziunilor suprarenalelor (Higashi, Staemmler).

Procesele de putrefacţie intestinală pot fi mult reduse printr'o alimentaţie săracă în albumine, care restrânge fabricarea toxinelor, la dispoziţia procesului de desintegrare ne mai rămânând decât proteinele din sucul intestinal. Se poate încerca o interceptare a toxinelor la nivelul intestinului prin administrare de adsorbanţi.

La individul sănătos, duodenul şi segmentul superior al intestinului subţire trebuesc considerate ca lipsite de germeni. Se găsesc cel mult, foarte rare bacterii Gram-pozitive (streptococi, stafilococi, enterococi). Acest lucru se constată atât la sugar (Moro) cât şi la adulţi (Mc. Neal). In segmentul inferior al intestinului subţire apar reprezentanţii florei Gram-negative a intestinului gros (coli, lactis aerogenes). In colon, pe lângă aceştia, mai există şi alte numeroase bacterii în special anaerobi. In achilia gastrică, duodenul este invadat de colibacili cam în 1/3 din cazuri, iar în anemia pernicioasă acest fenomen nu lipseşte niciodată. In inflamaţia căilor biliare se poate pune în evidenţă în conţinutul intestinal o floră foarte polimorfă. Este cunoscută „afinitatea organică" a multor bacterii faţă de bilă. Astfel, bacilul tific şi enterococul sunt eliminaţi prin bilă şi ajung pe această cale în intestinul subţire. In ultimii ani s'a acordat o atenţie din ce în ce mai mare unui protozoar, lamblia intestinalis, care a fost găsit ca oaspete patogen al intestinului subţire şi al căilor biliare.

Reprezentantul principal al agenţilor patogeni ai intestinului subţire este, evident, colibacilul (van der Reis). Pericolul prezenţei colibacilului în regiunea superioară a intestinului subţire, constă în posibilitatea infectării căilor biliare. Enterococii capătă şi ei proprietăţi patogene, atunci când părăsesc tractul intestinal şi se stabilesc în căile biliare sau urinare.

Cauza sărăciei în germeni a intestinului subţire superior nu trebue atribuită acidului clorhidric provenit din stomac, deoarece în achilia gastrică flora intestinală îşi păstrează aspectul normal. Fără îndoială, germenii care ajung în intestinul subţire sunt în mod obişnuit distruşi. Intestinul subţire normal posedă substanţe bactericide, care îl protejează contra invaziunii bacteriene. Natura acestor substanţe este încă necunoscută: nu pare să fie vorba de o acţiune fermentativă sau bac-

terfofagă. Dacă „autodesinfecția intestinală" slăbește, are loc o ascensiune de germeni Gram-negativi din segmentele inferioare ale intestinului.

Care este rolul bacteriilor intestinale? E o întrebare care s'a pus încă de la Pasteur. Nu s'a dovedit până acum în mod sigur că ele sunt folositoare organismului gazdă. E sigur că celuloza este desintegrată de către fermenții bacterieni, deși nu într'o astfel de măsură ca să poată servi ca substanță alimentară. S'a putut obține în repetate rânduri o creștere a animalelor tinere în condițiuni de sterilitate. E posibil că unele specii bacteriene au un rol în producerea vitaminelor (Scheunert).

Ca și stomacul, intestinul servește și ca organ de *excreție*. Față de rinichiu, care nu elimină decât substanțele solubile, intestinul excretă în special pe cele puțin solubile. Funcția excretorie este exercitată mai ales de intestinul gros.

Dintre minerale sunt eliminate în special calciul și acidul fosforic, mai ales sub formă de fosfat tricalcic. Diferitele metale care pătrund în organism, ca fer, magneziu, mangan, litiu, bismut, nichel, cobalt, bariu și stronțiu sunt eliminate tot prin intestinul gros. In intoxicația cu mercur (sublimat) se găsește la nivelul mucoasei colonului o inflamație gravă, cu hemoragii și leziuni de necroză și care e provocată de mercur în cursul eliminării sale. Deasemenea în saturnism, plumbul este eliminat în mare parte prin intestinul gros; colicele de plumb sunt în strânsă legătură cu acest proces.

Colesterina din materiile fecale provine în parte din mucoasa intestinului gros (Sperry, Bürger).

In insuficiența renală intestinul intervine vicariant, eliminând substanțe din grupul azotului neproteic, în special uree, care este transformată în amoniac prin acțiunea fermentativă a bacteriilor. Colita uremică este datorită în parte acțiunei iritative a amoniacului.

Prin intestin se elimină deasemenea medicamente și anume: iodul, bromul, acidul salicilic, antipirina, morfina, atropina. Acțiunea așa numitelor purgative colice (aloes, etc.) se datorește eliminării lor prin acest segment al intestinului. Deasemenea, multe substanțe colorante injectate parenteral sunt eliminate pe calea de excreție a intestinului.

8. Fecalele.

După ce a trecut prin intestin, conținutul este concentrat în colon și eliminat sub formă de *materii fecale*. Fecalele reprezintă un amestec de substanțe foarte variate: ele se compun din resturi alimentare neresorbite, din produsele de secreție și excreție ale tubului digestiv (inclusiv cele ale glandelor anexe) și din bacterii. Chiar în stare de inanițiе se elimină materii fecale; ele sunt constituite din produse de secreție ale organelor digestive și din bacterii. Reziduul uscat al fecalelor de inanițiе cântărește cam 3,9 gr. zilnic (Fr. Müller). Cantitățile de bacterii eliminate prin scaun sunt foarte mari și reprezintă la individul sănătos cam 1/4—1/8 din greutatea reziduiului uscat.

Cantitatea materiilor fecale prezintă variațiuni considerabile, fiind în strânsă legătură cu alimentația. Greutatea sa variază între 100—1.000 gr. pe zi; ea este mică într'o alimentație săracă în rezidii, dimpotrivă este mare în alimentația bogată în celuloză.

Consistența scaunului depinde mai ales de conținutul său în apă. Ea

este deasemenea în funcţie de rapiditatea tranzitului intestinal, precum şi de natura alimentaţiei. Alimentele vegetale determină în general o scădere a consistenţei, din contră regimul carnat, sărac în resîdii, o creştere.

Culoarea scaunului în alimentaţia mixtă este brun mijlociu. Ea este de un brun închis în regimul carnat, sărac în residii şi de o nuanţă deschisă în alimentaţia vegetariană. In regimul lactat scaunul are o culoare galbenă. Sugarul elimină un scaun galben auriu (care conţine bilirubină). Culoarea neagră apare după ingestia de cărbune, fer, bismut sau afine (în ceeace priveşte scaunele cu sânge, vezi mai jos).

Mirosul fecalelor ţine de conţinutul lor în produse de putrefacţie intestinală (scatol şi indol). In alimentaţia vegetariană, mirosul putrid poate lipsi complect; în regimul carnat, el este dimpotrivă, foarte accentuat. Scaunele „de lapte" ale sugarilor sunt aproape inodore.

Reacţiunea scaunelor este deasemenea dependentă de alimentaţie. In regimul mixt reacţia turnesolului este neutră. Când procesele de putrefacţie intestinală sunt mai accentuate este alcalină (din cauza amoniacului), în fermentaţie este acidă (din cauza acizilor graşi).

Dacă scaunul este *amestecat cu cantităţi apreciabile de sânge*, caracterele sale se modifică după natura hemoragiei. Dacă aceasta provine din regiunile superioare ale tractului digestiv (varice esofagiene, ulcer gastric sau duodenal) prezenţa sângelui se manifestă sub forma de scaune „ca păcura" („Teerstuhles"). Scaunul este negru, cu o nuanţă roşietică (hematină), de consistenţă văscoasă, cu miros putrid. Sângele poate fi identificat prin reacţia cu gaiac sau cu benzidină. —Dacă sediul hemoragiei este situat mai jos, sângele este evacuat sub formă mai lichidă. Dacă sângerarea are loc în segmentul terminal al intestinului (cancer rectal, hemoroizi) sângele este evacuat nemodificat.

Cantităţi mai mici de sânge nedecelabile macroscopic, apar în special în cursul tumorilor tractului gastro-intestinal. Punerea lor în evidenţă cu ajutorul reacţiei oxidazelor (Boas), a căpătat o mare valoare diagnostică (hemoragii oculte). Reacţiunea se bazează pe faptul că benzidina, rezina de gaiac şi alte substanţe, în prezenţa unui ferment acţionând ca transportor de oxigen (oxidaze, peroxidaze) sunt oxidate prin oxigenul în stare născândă dat de H_2O_2 şi transformate în substanţe colorate. Hemoglobina sângelui manifestă aici proprietăţile unei peroxidaze.

Dacă voim să cercetăm la *spectroscop* prezenţa sângelui în scaun, trebue ca alimentaţia să fie lipsită de hemoglobină şi clorofilă. La spectroscop pot fi identificaţi şi alţi derivaţi ai hemoglobinei ca hemocromogenul şi porfirina (Snapper, Schumm). Apariţia porfirinei demonstrează posibilitatea deferizării hemoglobinei în intestin. Dintre porfirinele din scaun nu este luată în considerare, ca derivat hemoglobinic, decât *deuteroporfirina* (copratoporfirina) descoperită de Schumm.

In diareele cu exagerarea *proceselor de putrefacţie* (dispepsia de putrefacţie, enterita cronică) scaunele sunt închise la culoare, alcaline, cu miros intens putrid, uneori cadaveric. După proba de digestie (Ad. Schmidt) se găsesc la examenul microscopic numeroase fibre musculare, cu unghiuri nete şi cu striaţiile transversale păstrate. Dacă există în acelaş timp şi o achilie gastrică („diaree gastrogenă"), „scaunul de probă" mai conţine şi numeroase resturi de ţesut conjunctiv.

Scaunele diareice din *„dispepsia de fermentaţie intestinală"* sunt deschise la culoare şi conţin mici bule de gaz. Mirosul lor înţepător caracteristic este datorit prezenţei acizilor acetic, butiric şi valerianic. Reacţia lor este acidă. Turburările digestiei hidrocarbonatelor sunt foarte uşor de pus în evidenţă la microscop după adăogare de soluţie Lugol. După proba de digestie Schmidt se observă numeroase celule de cartof pline cu granule de amidon (colorate în albastru) nedigerate. Tabloul este complectat de prezenţa a numeroase bacterii iodofile (granulate). Rezultatul, pozitiv la proba de fermentaţie cu ajutorul tuburilor de fermentaţie ale lui Schmidt se datoreşte marei cantităţi de hidraţi de carbon fermentescibili.

In inflamaţiile grave ale intestinului subţire, însoţite de o puternică accelerare a tranzitului, se observă adesea evacuări de scaune diareice colorate în verde sau galben (prin prezenţa biliverdinei, respectiv a bilirubinei) In aceste cazuri scaunele sunt deobicei abundente. Dimpotrivă în colite (disenterie, colită ulceroasă, cancer rectal) scaunele, însoţite întot-

deauna de tenesme violente, sunt reduse ca volum, amestecate cu mucus, iar în cazurile mai grave cu puroiu și sânge. Aceste scaune nu conțin deobiceiu resturi alimentare. *Conținutul lor este format exclusiv din produsele de inflamație ale peretelui intestinal.* Mirosul lor este fad, nu fecal.

In *febra tifoidă* se observă deobiceiu scaune necaracteristice, de constipație. Așa zisele „scaune cu aspect de supă de mazăre" nu apar decât rareori. Pentru holeră sunt caracteristice scaunele asemănătoare cu zeama de orez ,aproape inodore, alcaline.

Când scurgerea bilei în intestin este întreruptă, scaunele devin *acolice*. Ele se recunosc după culoarea lor, care merge dela cenușiu până la albicios. Caracteristic este conținutul lor bogat în grăsimi, care poate fi stabilit foarte ușor la examenul microscopic. Grăsimea se găsește mai ales sub formă de săpunuri de calciu. Resorbția grăsimilor se face insuficient, deoarece în intestin lipsesc acizii biliari necesari solubilizării acizilor grași.

Lipsa fermentului pancreatic în intestin se manifestă deasemenea prin scaune foarte bogate în grăsimi. Din cauza lipsei lipazei, desfacerea grăsimilor nu mai este posibilă : scaunul conține mari cantități de grăsime neutră. Dacă aportul de grăsimi este mai bogat, ele sunt evacuate sub formă lichidă și apoi se întăresc („scaune untoase"). Aceste scaune conțin adesea și proteine nedigerate, sub formă de fibre musculare intacte. In cazurile foarte grave, resturile de carne pot fi recunoscute chiar macroscopic. Digestia hidraților de carbon suferă cel mai puțin.

Cele mai grave turburări de digestie se observă în *fistulele gastrocolice*, în care o mare parte din alimente nu trec prin teritoriul important al digestiei, intestinul subțire. In scaunele acestor bolnavi se pot recunoaște cu ochiul liber particule alimentare întregi, aproape nemodificate (lienterie).

LITERATURA

ASSMANN, H., Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, ed. IV, Leipzig, 1929.

BABKIN, B. P., Die äussere Sekretion der Verdaungsdrüsen, Berlin 1914.

BECHER E. Intestinale Autointoxikation. Klin. Wschr. 1931, Nr. 22/23.

BERG H. H. Röntgenuntersuchungen am Innenrelief des Verdaungskanal. Ed. II, Leipzig, 1931.

v. DERGMANN G., KATSCH G., und KALK H., Erkrankungen des Magens. Hdb. d. inn. Medizin von v. Bergmann und Stachelin, Berlin 1939.

BETHE, A., v. BERGMANN G. EMBDEN G., und ELLINGER A. Hand. d. norm. u. path. Physiol. Berlin 1927.

BICKEL, A., Der nervöse Mechanismus der Sekretion der Magendrüssen und der Muskelbewegungen am Magendarmkanal. Erg. Physiol, 24 (1925).

BOAS J. Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten, ed. 8/9. Leipzig 1925.

CANNON, W. B., Bodely changes in pain, hunger fear and rage. Ed. II. New-York—London, 1920.

FANCONI F., Der intestinale Infantilismus und änliche Formen der chronischen Verdaungsstörungen. Berlin 1928.

GOETZE, O., Der operativ veränderte Magedarmtraktus, Groedels Lehrbuch der Röntgenologie, München, 1924.

GUBERGRITZ M., Fortschritte der funktionellen Pancreasdiagnostik. Sammlg. Abh. a. d. Gebiete d. Verdgs. u. Stoffwechselkrkh, 11 (1930).

HENNING, N., Die Entzündung des Magens, Leipzig 1934.

— Die Erkrankungen des Darmes, in v. Bergmann — Staehelins Handb. d. inn. Med. 1939.

v. KREHL L., Pathologische Physiologie, ed. 14-a, Berlin 1931.

MANGOLD, E., Physiologie der Speiseröhre, Handb. d. Hals-, Nasen-, Ohrenerkrankungen. Berlin—München 1929.

MÜLLER, L. R., Die Lebensnerven, Berlin 1924.

MÜLLER, M., Grundlagen und Aufbau des Artikulationsprobleme Leipzig 1925.

v. NOORDEN C., STRASSNER, H., Schmidts Klinik der Darmkrankheiten, ed. 2-a München—Wiesbaden 1921.

PAWLOW, J. P., Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898.

SCHMIDT, A., und STRASBURGER J., Die Faeces des Menschen 1903.

TERRACOL, J., Maladies de l'oesophage, Paris 1939.

WALLACE, J. C., Physiology of Mastication, London 1903.

D. RESORBȚIA IN TRACTUSUL DIGESTIV.

Resorbția, adică trecerea de substanțe în torentul circulator, se produce la nivelul tuturor segmentelor tubului digestiv, dar sediul principal al resorbției substanțelor alimentare este intestinul subțire. Celulele epiteliale sunt permeabile pentru toate substanțele disolvate, fără a face o selecție a substanțelor utile sau vătămătoare. Se pare deasemenea că nu există un dispozitiv care să regleze gradul resorbției. Când mucoasa este normală, și când acțiunea asupra conținutului este suficient de lungă, resorbția este în funcție numai de volumul aportului de substanțe. Ea este independentă de nevoile alimentare ale organismului (Starling). Reglarea se face numai prin senzația de foame și sete. Resorbția depinde de solubilitatea substanțelor, de durata contactului lor cu mucoasa și de proprietățile specifice ale fiecărui segment de mucoasă.

Resorbția substanțelor alimentare în cavitatea bucală este aproape neglijabilă. In timpul masticațiunii alimentele nu sunt încă disolvate, iar șederea lor în cavitatea bucală este de durată prea scurtă. Insfârșit, însăși structura histologică a mucoasei bucale, cu epiteliul său pavimentos stratificat și destul de gros nu permite o resorbție apreciabilă.

Există totuși anumite substanțe, care pot fi resorbite la nivelul mucoasei bucale, așa cum o dovedește intoxicația cu cocaină. Acelaș lucru a demonstrat Mendel pentru o serie de medicamente ca piramidonul, nitroglicerina, medinalul, atropina, morfina, pilocarpina și altele. Prin mucoasa bucală mai este posibilă și resorbția alcoolului, a soluțiilor de săruri anorganice, a acizilor organici, a soluțiilor de baze și de hormoni. In acelaș timp alcoolul accelerează resorbția altor corpi disolvați (Schuntermann). In ceeace privește resorbția prin mucoasa bucală inflamată nu avem încă date definitive. Probabil că ea este mai accelerată (vezi mai jos).

Esofagul-tapisat și el cu un epiteliu pavimentos stratificat — se comportă în resorbția alimentelor ca și cavitatea bucală.

In stomac, durata relativ lungă de ședere a alimentelor, ar realiza cel puțin în ceiace privește timpul, una dintre condițiile prealabile ale resorbției. Insă simpla observație clinică ne arată că resorbția gastrică este destul de redusă. Din deshidratarea intensă care survine în cursul stenozei pilorice, vechii autori au tras concluzia (verificată experimental pe animale) că nici măcar apa nu se resoarbe în cantități aperciabile la nivelul stomacului (von Mering, Edkins). De fapt, deshidratarea puternică din stenoza pilorică este datorită în parte pierderii de cloruri. Un fapt important a fost descoperirea rezorbției alcoolului și acidului carbonic prin mucoasa gastrică (von Mering). Alcoolul mijlocește resorbția și a altor substanțe la nivelul stomacului. Intr'un mod asemănător acționează și esența de muștar, esența de mentă piperată (pipermentul) și piperul (Brandl). Substanțele mucilaginoase ca gumarabica, amidonul și pectina inhibă resorbția. Experimental pe animale, s'a obținut resorbția pe cale gastrică a diverse substanțe ca monose, acizi aminați, fer, halogeni și alte substanțe farmacologice, prin realizarea unui contact mai prelungit cu mucoasa stomacală (ligatura pilorului). Polizaharidele, precum și produsele primare rezultate din desintegrarea proteinelor și grăsimilor nu traversează mucoasa gastică (Delhougne). Valoarea resorbției alimentare la nivelul stomacului este deci foarte redusă. Resorbția zahărului se produce deasemenea în cantități foarte limitate.

Inflamațiile mucoasei gastrice (gastrite) provoacă o accelerare a resorbției, — după cum a stabilit-o Henning cu ajutorul unei metode speciale. In concordanță cu aceste constatări, anumite substanțe iritante ca alcoolul și uleurile eterice exercită asupra mucoasei gastrice o acțiune asemănătoare. Acest proces rămâne deocamdată inexplicabil. Concepția lui Schade, după care permeabilitatea membranelor coloidale crește rapid prin imbibiția lor, pare să aducă o oarecare lumină. Intensificarea irigației mucoasei inflamate poate să joace și ea un rol.

Adevăratul teritoriu al resorbției alimentare este regiunea *intesti-*

nului subțire. Pentru aceasta pledează și faptul că el este singurul segment al tubului digestiv, care posedă un organ anatomic specializat în vederea resorbției: *vilozitățile*.

Vilozitățile își îndeplinesc funcția lor de resorbție în parte în mod mecanic. Ele sunt contractile (Hambleton). Fiecare vilozitate se contractă independent de cele vecine, la intervale neregulate, fără a-și modifica în mod apreciabil calibrul. Scurtarea este datorită contracțiunii musculaturii netede. Mecanismul alungirii vilozităților, fenomen care se desfășoară mult mai lent, nu este încă lămurit. In starea de post vilozitățile sunt imobile ; suprafața lor de secțiune este eliptică. Indată ce apare însă o picătură de lichid secțiunea lor transversală devine circulară, apa pătrunzând „instantaneu" în spațiul limfatic central (Verzar). Imediat după aceea încep mișcările. Centrii nervoși care comandă mișcările vilozităților sunt situați în plexul submucos.

Aceste „mișcări de pompă" realizează un transport mecanic de lichid. Verzàr a calculat că totalitatea vilozităților intestinului subțire, în plină activitate, pompează prin chiliferele centrale până la 30 cc. de lichid pe minut.

Stimulul natural al mișcărilor vilozităților pare să fie excitația chimică locală, provocată de substanțele alimentare. Aceste substanțe (substanțe extractive, acizi aminați, etc.) acționează asupra chemoreceptorilor vilozităților, care declanșează pe cale reflexă, prin intermediul plexului submucos, mișcările automate ale vilozităților.

Administrarea parenterală de acetylcolină rămâne fără efect asupra vilozităților. Fisostigmina provoacă mișcări de pompă foarte vii. Pilocarpina, adrenalina și nicotina produc contracțiuni tonice.

Sărurile, ca sulfatul de sodiu, clorura de calciu și de potasiu au o acțiune inhibitorie. Sistemele tampon acide paralizează mișcările, cele alcaline le stimulează. Oleurile (ricina, parafina, untura de pește) le accelerează. Purgativele (cu excepția sulfaților) au în parte un efect hiperemiant, în parte inhibitoriu.

Mișcările de pompă ale vilozităților accelerează resorbția. Sediul propriu zis al resorbției este situat la nivelul celulelor (epiteliale) de înveliș ale vilozităților.

Filtrația, osmoza și difuziunea ca și procesul de hidrotropie reprezintă factorii (forțele) cei mai impotranți ai resorbției. Procesele electrosmotice joacă deasemenea un rol important.

In resorbția hidraților de carbon predomină fenomenul de difuziune. Se resorb produșii finali de desfacere ai hidraților de carbon: monozaharidele difuzibile. Ei sunt complet resorbiți în intestinul subțire. In general se admite părerea emisă de von Mering, că resorbția zahărului în intestinul subțire se face pe cale sangvină. După această concepție, vena portă transportă zahărul la ficat, unde este depozitat sub formă de glicogen. In lumina unor cercetări mai noi, vechile teorii, după care zahărul trece mai întâiu în limfă în concentrație fiziologică, par să câștige din nou teren (R. Keller).

Resturile de hidrați de carbon, care trec de valvula lui Bauhin, vor fi în parte resorbite, în parte fermentate în intestinul gros.

Resorbția grăsimilor are loc numai după desfacerea și saponificarea lor (Pflüger). Resorbția unei emulsii de grăsime necesită prezența lipazei și a acizilor biliari (Verzàr). Resorbția grăsimilor nu se face însă sub formă de săpunuri alcaline, deoarece acestea nu sunt stabile în mediul intestinului subțire, unde predomină o reacție ușor acidă sau neutră. Se știe că acizii grași formează cu cei doi acizi biliari : taurocolic și glicocolic, combinațiuni hidrosolubile (principiul acidului cholеinic al lui Wieland). După ultimile cercetări, resorbția grăsimilor se explică prin această hidrotropie a acizilor biliari. Se pare că acizii biliari sunt absorbiți de epiteliul intestinal și aici mediază trecerea acizilor grași sub formă de compuși hidrosolubili (Verzàr).

Calea, pe care grăsimile o urmează mai departe este cunoscută. Chiar din interiorul celulelor epiteliale ele se prezintă sub formă de picături fine. De aici ele trec în spațiul limfatic central al vilozităților. Grăsimea este transportată prin canalul toracic în sânge ,unde poate fi pusă în evidență

la ultramicroscop sub formă de corpusculi extrem de fini. După o masă bogată în lipide, serul sangvin ia un aspect chilos (lipemie alimentară). Deoarece grăsimea chilului este constituită aproape exclusiv din grăsime neutră, trebue să admitem că epiteliul intestinal posedă proprietatea de a resintetiza grăsimea neutră din acizii graşi şi glicerina resorbită. Locul de resorbţie al grăsimilor este intestinul subţire. In intestinul gros (unde resorbţia zahărului este posibilă), se pare că nu are loc nici o resorbţie de grăsimi.

Proteinele sunt resorbite abia după ce au ajuns prin degradare la stadiul de acizi aminaţi. Aminoacizii trec în torentul circulator. Resorbţia lor are loc aproape exclusiv în intestinul subţire. Totuşi se pare că şi mucoasa intestinului gros este capabilă de a resorbi acizi aminaţi. — Pe de altă parte este neîndoios că există şi o resorbţie de proteine native, heterologe. Prezenţa acestor proteine străine poate fi identificată în sânge cu ajutorul serurilor precipitante specifice sau prin probele de anafilaxie. Resorbţia de proteine native poate fi demonstrată graţie acestor metode în special la sugari, al căror intestin este foarte permeabil (Moro).

Resorbţia apei începe în intestinul subţire. Apa trece mai întâi în spaţiul limfatic central al vilozităţilor şi abia de aici este resorbită în calea sangvină (Verzàr). Intensitatea resorbţiei de apă la nivelul intestinului subţire nu poate fi determinată, deoarece, în acelaş timp, se secretă în lumenul intestinal cantităţi considerabile de lichid. Din această cauză nu se poate face o apreciere a cantităţii de apă resorbită în intestinul subţire. Deabia în intestinul gros al cărui secreţie proprie este foarte redusă, resorbţia de apă aduce „îngroşarea" conţinutului intestinal. Se admite că regiunea unde resorbţia de apă atinge maximum de intensitate este segmentul iniţial al intestinului gros. Forţa activă este dată în special de presiunea hidrostatică, acţionând ca presiune de filtrare. Acidul carbonic favorizează resorbţia apei şi a soluţiilor saline (W. Straub şi Leo).

Resorbţia sărurilor alcaline se face pe cale sangvină. Viteza de resorbţie este după Höber în raport direct cu viteza de difuziune şi aceasta creşte în seria anionilor dela PO_4, către SO_4, NO_3, Br, Cl, iar în seria cationilor dela Mg către Ca, Na, K. Din această cauză resorbţia Mg SO_4 şi a Na_2 SO_4 este foarte dificilă, fapt care explică în esenţă acţiunea lor purgativă.

Sărurile care ocupă un loc favorabil în această serie, au o viteză de resorbţie foarte mare. Astfel, spre exemplu, iodul poate fi identificat în salivă la 2 minute după introducerea în jejun de NaI sau KI (Henning şi Jürgens).

Resorbţia *lipoidelor* (lecitină şi colesterină) este strâns legată de resorbţia grăsimilor. După Bokay lecitina este descompusă de sucul pancreatic în acizi graşi, glicerină, acid fosforic şi colină. In resorbţia acestor produşi de desfacere intervin şi acizi biliari. Resorbţia colesterinei pare să se efectueze în bune condiţiuni numai în prezenţa grăsimii sau a altor lipoizi. Şi aici locul de resorbţie este tot intestinul subţire. Inainte de a fi resorbită, colesterina este esterificată de sucul pancreatic, în prezenţa acizilor graşi şi sub acţiunea favorizantă a bilei. In orice caz colesterina se găseşte în mucoasa intestinală aproape numai sub formă de esteri colesterinici. Ea este solubilizată de către acizii biliari, conform principiului hidrotropiei. Sterinele vegetale se pare că nu sunt resorbite în intestin. (Schönheymer). Cea mai mare parte din colesterina resorbită ia calea canalului toracic. In intestinul gros sunt eliminate cantităţi atât de importante de colesterină (Sperry), încât bilanţul este totdeauna negativ, adică eliminarea depăşeşte totdeauna resorbţia.

Dintre elementele constitutive ale bilei, acizii biliari sunt resorbiţi ca atare, nemodificaţi, şi transportaţi din nou la ficat (Tappeiner). Deasemeni bilirubina şi derivaţii săi din intestin, sunt în parte resorbiţi din nou (vezi secreţia biliară).

Produşii de fermentaţie şi putrefacţie intestinală (acizi organici, indol, scatol, fenol, cresol, histamină, etc.) sunt resorbiţi în parte chiar în segmentul inferior al intestinului subţire. Detoxicarea toxinelor enterogene, din care fac parte şi produsele metabolismului bacterian, are loc în parte

chiar în peretele intestinal, apoi în sânge, ficat sau rinichi. In clinică, decelarea indicanului (indoxil sulfat de sodiu) în urină este expresia unor putrefacții intestinale exagerate. Indicanul ia naștere în ficat prin conjugarea indolului cu acidul sulfuric.

In intestin nu pare să aibă loc o resorbție apreciabilă de *fermenți*. Spre exemplu, după administrarea de mari cantități de amilază pe cale intestinală, nu se observă o creștere a diastazei sangvine sau urinare (Henning și Bach). Probabil că fermenții pe care îi găsim în sânge și în urină provin direct din glande. In concordanță cu acest fapt, după ligatura canalelor excretorii se observă o creștere a fermenților sangvini și urinari.

Resorbția *nucleoproteidelor alimentare* se face în intestinul subțire, după ce au fost degradate până la stadiul de nucleotid și nucleozid (London și Schittenhelm).

Hemoglobina și hematina sunt numai parțial resorbite în intestin. *Alcoolul* se resoarbe în toate segmentele tractului digestiv.

Gazele sunt absorbite în intestin într'o foarte mare măsură. Cel mai repede dispar—atât din intestinul subțire cât și din intestinul gros—CO_2 și acetylena. O_2 mai lent. Azotul și hidrogenul nu se resorb aproape deloc (Schoen). Viteza de resorbție a gazelor pare să depindă în primul rând de gradul lor de solubilitate în apă.

In ceeace privește elementele corpusculare, cea mai interesantă este resorbția bacteriilor. Este sigur că bacteriile pot traversa chiar mucoasa intestinală sănătoasă. După ce au străbătut epiteliul ele ajung în foliculii limfatici ai mucoasei și de acolo în ganglionii mezenterici.

Nu trebuesc considerate ca *turburări de resorbție intestinală* acele stări în care contactul între mucoasa integră din punct de vedere funcțional și materialul apt de a fi resorbit nu este suficient de lung. Resorbția poate fi astfel afectată prin accelerarea transitului intestinal sau prin turburări de digestie datorite de pildă lipsei de fermenți pancreatici sau suprimării secreției biliare. Prin turburări de resorbție intestinală, în sensul strict al cuvântului, trebue să înțelegem numai acele turburări care survin în urma unei funcționări defectuoase a însuși aparatului de resorbție. Această patologie proprie a resorbției intestinale este foarte puțin cunoscută.

In *inflamațiile* mucoasei intestinale, se pare că permeabilitatea sa față de diversele substanțe crește. Se observă astfel o resorbție mărită pentru zahăr și sare (Meyerhoffer și Pribram), pentru fermenți și în special pentru albuminele străine nedezintegrate. Când mucoasa este sănătoasă, resorbția proteinelor native heterogene este foarte redusă. Dimpotrivă, în condiții patologice resorbția de proteine este considerabilă. In experiențelle pe animale, de îndată ce se produce o stază a conținutului intestinal, mucoasa devine permeabilă față de proteinele streine (Hettwer și Kriz). Astfel se explică apariția multor stări de alergie adică de hipersensibilitate față de proteine animale și vegetale. Probabil că în multe stări alergice este vorba de o inflamație intestinală, însoțită de o creștere a permeabilității, care antrenează o resorbție mare de proteine și sensibilizarea consecutivă a organismului. Nu există nici o diferență principială între asemenea cazuri de alergie și anafilaxie (Verzar).

Cu ajutorul unei metode foarte fine: sensibilizarea pasivă (Praus-nitz-Küstner), s'a arătat că unele albumine nedesintegrate (ovalbumina, albumina de pește) sunt resorbite aproape întotdeauna, dar numai în urme. Aceste cantități infime nu sunt însă suficiente pentru a creea o stare de sensibilizare.

Constatarea că o iritație inflamatorie ușoară poate determina o

creştere a permeabilităţii intestinale şi-a găsit o utilizare practică în imunologie. Astfel în vaccinarea orală cu bacili tifici omorîţi, resorbţia acestora este favorizată prin administrarea concomitentă de bilă de bou, care creează un uşor grad de iritaţie intestinală (Besredka).

Intestinul gros sănătos protejează organismul faţă de produşii toxici intermediari şi finali ai desintegrării proteinelor şi hidraţilor de carbon, pe care nu-i absoarbe. La nivelul său, în afară de apă, săruri şi glucoză, se resorb foarte puţine substanţe. Inflamaţia intestinului gros determină şi ea o exagerare a resorbţiei şi în acest caz o parte din produşii toxici va trece în circulaţie. Se poate presupune însă că o parte din toxine pot fi fixate chiar de peretele intestinal.

Resorbţia toxinelor intestinale şi bacteriene este foarte intensă în oduzia intestinului subţire.

In inflamaţiile grave, în special în procesele atrofice trebue să ne gândim la o diminuare a resorbţiei. In general este foarte greu de a hotărî — în fiecare caz în parte — dacă scaunele diareice sunt consecinţa unor modificări anatomice ale mucoasei intestinale sau a unui tranzit accelerat. Ca exemplu menţionăm amiloidoza intestinală, care este însoţită de o scădere considerabilă a resorbţiei grăsimilor (Fr. Müller). Deasemenea, este cunoscută proasta resorbţie a grăsimilor la copiii cu tuberculoza ganglionilor mezenterici. Procesul inflamator tinde să oblitereze căile limfatice, care deservesc transportul grăsimilor. Diminuarea resorbţiei grăsimilor în carcinomatoza peritoneală este datorită şi ea tot unui proces de oblitérare a căilor limfatice.

Turburări în resorbţia grăsimilor au mai fost observate şi în maladiile însoţite de stază în circulaţia portală, mai alles în ciroza hepatică (Bürger şi Habs). Patogenia acestor turburări este încă nelămurită.

In sprue se pare că există o veritabilă turburare a resorbţiei grăsimilor. Scaunul acestor bolnavi conţine cantităţi masive de grăsime, sub forma de acizi graşi, săpunuri şi grăsimi neutre. Nu s'a constatat până în prezent turburări de secreţie pancreatică sau biliară. Cauza acestei afecţiuni este probabil o inflamaţie gravă a peretelui intestinal.

Mai puţin studiate sunt turburările *resorbţiei de gaze.* Chiar la individul sănătos, cantitatea şi compoziţia gazelor intestinale variază după natura alimentaţiei. Intestinul normal se liberează de conţinutul de gaze — dintre care unele îndeplinesc totuşi anumite funcţii, de ex. acidul carbonic, care favorizează resorbţia — în parte prin resorbţie, în parte eliminându-le prin anus. In afecţiunile intestinale ca şi în insuficienţa circulatorie se observă destul de frecvent o creştere enormă a gazelor intestinale, care din punct de vedere clinic se manifestă prin distensie abdominală cu timpanism la percuţie (meteorism). In unele cazuri este foarte greu de stabilit dacă e vorba de o resorbţie insuficientă sau de o producţie enormă de gaze greu de resorbit. Se pare totuşi că principala cauză a meteorismului este lezarea peretului intestinal, care determină o micşorare a resorbţiei de gaze. Dacă în acelaş timp, ca în peritonită şi în ileus, apare şi o atonie a musculaturii, intestinul va fi puternic destins de gaze. Din cauza acestei distensii a peretului intestinal, circulaţia sangvină va fi şi mai mult compromisă, iar resorbţia gazelor va scădea şi mai mult (Schoen).

Carenţa de vitamine pare să producă şi ea turburări veritabile de resorbţie. S'a constatat că avitaminoza B provoacă o încetinire a re-

sorbției grăsimilor (Cramer). Deasemenea resorbția de glucoză și proteine diminuă mult în carența de vitamină B. Explicarea acestor fenomene este dificilă, deoarece se constată în acelaș timp și o încetinire a motilității gastrice. Aportul de vitamină B (extract de levură) determină imediat o creștere a resorbției. S'ar putea ca vitamina B să acționeze prin stimularea mișcărilor de pompă ale vilozităților (Verzar).

In avitaminoza C. (scorbutul cobailor) s'a descris din contră o resorbție mărită de toxine (guanidină. curara) la nivelul intestinului (Spadolini și Domini). Ca substrat anatomic, în mucoasa intestinală se constată o degenerescență epitelială, exudate și hemoragii.

Turburările de resorbție ale grăsimilor pot fi puse în evidență prin stabilirea unui bilanț între grăsimea ingerată și cea eliminată prin scaun. Un alt mijloc de investigație este cercetarea lipemiei alimentare. Din cauza picăturilor foarte fine de grăsime, serul ia un aspect turbure lăptos — care nu lipsește niciodată la un individ sănătos după un prânz de grăsimi și care deobiceiu atinge punctul maxim la patru ore după ingerarea grăsimilor (Bürger și Habs). In colemie aspectul turbure poate lipsi, cu tot conținutul bogat în grăsimi, fapt care se explică prin disolvarea acestora de către acizii biliari din sânge. (Bürger).

Resorbția zahărului la om nu a putut fi studiată decât într'un mod cu totul incomplet, deoarece creșterea glicemiei declanșează imediat mecanisme regulatoare care fac să coboare destul de repede nivelul glucozei sangvine. Stabilirea unui bilanț este deasemenea irealizabilă, deoarece zahărul care scapă resorbției intestinale este distrus de bacteriile intestinului gros.

Ca indice al resorbției de proteine se utilizează dozarea aminoacizilor din sânge. După o alimentație bogată în proteine, conținutul în aminoacizi al serului crește. Creșterea concomitentă a consumului de oxigen, care a fost denumită „acțiune dinamică specifică", poate servi și ea la aprecierea resorbției de proteine (Verzàr).

Am văzut că la unii indivizi, proteinele nedesintegrate pot fi resorbite. Cercetarea poate fi făcută prin metoda precipitării cu seruri specifice, prin proba anafilaxiei, prin metoda fixării complementului sau cu ajutorul procedeului foarte precis al sensibilizării pasive.

LITERATURA.

BETHE, A., von BERGMANN, G. EMBDEN, G., und ELLINGER, A., Handb. d. norm. u. path. Physiologie Berlin 1927.

DELHOUGNE, F., Untersuchungen über die Resorbtion im Magen. Arch. exp. Pat., u. Pharma *159 (1931)*.

HENNING, N., Uber die Resorbtion der normalen und endzündeten Magenschleimhaut, Dtsch. Arch. Klim. Med. *166*, 205 (1939).

von KREHL, L., Pathologische Physiologie, ed. 14-a Berlin 1931.

SCHMIDT, A., und STRASBURGER J., Die Faeces der Menschen, 1903.

SCHOEN, R., Experimentelle Untersuchungen über Meteorismus, Dtsch. Arch. Klin., Med. *147*, 224, *148*, 86 (1925).

SCHUNTERMANN, G. E., Untersuchungen über das Resorbtionsvermögen der Mundhöhlenschleimhaut. Ztschr, ges. exp. Med. 87 (1933).

VERZAR, F., Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiete der Darmresorbtion, Erg. Physiol. *32* (1931).

WENDT, H. Die Fettersorption aus dem Darm und ihre Störungen. Erg. inn Med. Khlk. 42 (1932).

E. TURBURĂRILE NUTRIȚIEI.

1. Minerale și alimente energetice.

O alimentație suficientă trebue să furnizeze substanțele necesare nevoilor calorice*), reconstrucției și metabolismului mineral. In afară de aceasta ea trebuie să mai conțină substanțe care excită organele gustului și activitatea organelor digestive. Deasemenea trebue să se mai țină seama și de „valoarea de sațietate" a alimentelor. În ceeace privește conținutul în vitamine al substanțelor alimentare, i se acordă azi o importanță din ce în ce mai mare.

Alimentația furnizează caloriile necesare pentru metabolismul bazal, acțiunea dinamică specifică, activitatea musculară și cerebrală și pentru termoreglare. Cantitatea și compoziția alimentației depinde în cea mai mare măsură de tradiție, obișnuință, climă, activitatea musculară și resursele materiale.

Conținutul umorilor corpului în substanțe anorganice poate fi considerat constant, limitele variației fiind foarte apropiate In general organismul păstrează cu tenacitate compoziția minerală a humorilor Pierderile, care modifică această compoziție, duc la turburări grave. In general, alimentația curentă asigură menținerea constantă a componentelor minerale ale organismului; într'adevăr, analiza cenușii tuturor celulelor vii arată o compoziție aproape identică.

Cel mai ușor se produce lipsa de *sare*, pe care organismul o elimină în cantități mari prin urină, sudoare și scaune. In special prin sudorație (cu ocazia ascensiunilor pe munte, sub influența căldurii, la tropice), se pot pierde cantități mari de sare. Când rezervele organismului (piele, musculatură), sunt epuizate, apa simplă nu mai poate satisface setea, deoarece fixarea apei în țesuturi nu mai este posibilă. Nivelul clorurului de sodiu din sânge poate fi menținut un timp foarte lung. În deperdițiile intense, repetate (vărsăturile din stenoza pilorică, ileus, holeră) se ajunge totuși la o hipocloremie, cu creșterea azotului neproteic și cu apariția simptomelor de alcaloză (tetanie).

Din punct de vedere terapeutic, regimul declorurat favorizează resorbția edemelor tisulare, de ex. în afecțiunile renale și circulatorii. Un tip de alimentație, care conține foarte puțină sare este regimul de crudități vegetale. Pe dealtă parte, alimentația săracă în sare menajează funcția renală. Scăderea clorurului de sodiu din țesuturi aduce o preponderență relativă a calciului, care are o acțiune antiinflamatorie (Luithlen).

Aportul de *iod* din alimentația liberă prezintă variațiuni destul de apreciabile, deoarece conținutul în iod al plantelor depinde de cel al pământului. Fostele funduri de mări sunt cele mai bogate în halogeni, așa că și carnea și laptele animalelor nutrite cu iarba acestor regiuni vor conține cantități mari de iod. In gușa endemică tiroida con-

*) In ceeace privește datele relativ la: nevoile calorice, valoarea calorică a alimentelor, metabolismul bazal, acțiunea dinamică specifică, starea de inaniție, supra-alimentația, etc., vezi cap. Metabolism.

ține deobiceiu o cantitate redusă de iod. Sărăcia în iod a produselor solului și a apei potabile se pare că reprezintă unul din factorii etiologici ai gușei endemice. Deaceea pe coastele mărilor nu întâlnim această afecțiune.

Nivelul *calciului* sanguin este reglat de paratiroidă. Factorul alimentar nu determină decât variațiuni neglijabile. Sistemul osos reprezintă rezerva cea mai importantă de calciu a organismului. Într'un regim mixt, alimentele cele mai bogate în calciu sunt laptele și brânza. Carnea, pâinea și legumele conțin și ele calciu, așa că în condițiuni normale nu se poate ajunge la o carență de calciu. Deasemenea, într'o alimentație obișnuită este exclusă o carență de fluor, zinc, magneziu, potasiu, fer, mangan, aluminiu, acid fosforic sau acid silicic.

In cursul anumitor maladii poate apare o „sărăcire" a organismului în substanțe minerale (demineralizare). Deobiceiu este vorba numai de o demineralizare parțială, adică de un deficit care interesează cel mai adesea un singur mineral. In această categorie intră deficitul de iod din gușa endemică, deperdiția de sare din stenoza pilorică și din ileusul intestinului subțire, cu vărsături abundente. O demineralizare a sistemului osos apare în carența de vitamină D. (vezi mai jos), după o perioadă mai lungă de imobilizare (atrofie de inactivitate), în multe forme de artrită cronică, precum și în acidoza diabetică. O submineralizare alimentară este posibilă și la individul sănătos, în urma unui regim raționalizat, cu un conținut mineral insuficient. Astfel, regimul alimentar al ultimilor ani de război din Germania, consecința blocadei economice, conținea prea puțin acid fosforic și calciu (von Noorden), deoarece laptele, brânza și carnea erau distribuite în cantități insuficiente. In fine, regimurile bolnavilor (regimul lactat absolut, aproape complet lipsit de fer, regimul lacto-făinos, regimul zaharat, regimul de unt, toate sărace în minerale) prescrise timp îndelungat, duc cu siguranță la o submineralizare alimentară. La acest proces participă destul de des și o carență de vitamine (vezi mai jos).

Substanțele alimentare pure (proteine, grăsimi, amidon) sunt insipide. Produsele alimentare naturale, pe lângă săruri și vitamine, mai conțin și substanțe sapide și odorante, în constituția cărora intră în special esteri, eteri și amine. Alte substanțe care dau gustul plăcut al alimentelor iau naștere în cursul preparării lor culinare. Același rol îl au și condimentele. Importanța condimentelor constă și în faptul că ele excită secreția gastrică. Deaceea ele sunt utilizate în special de locuitorii dela tropice, ale căror secreții digestive sunt reduse din cauza climatului călduros. Din categoria substanțelor sapide, care stimulează secreția gastrică, fac parte și cafeina, alcoolul și nicotina.

Capacitatea de săturare (de saţietate) a unui aliment depinde de durata șederii sale în stomac (Kestner). Deaceea carnea (în special carnea friptă) și grăsimea posedă o valoare de săturare mare; hidrații de carbon, ca pâinea și cartoful, o valoare mică. Valoarea de saţietate a alimentelor nu este suficient explicată prin durata șederii lor în stomac, deoarece senzația de foame nu depinde exclusiv de starea de umplere a stomacului. Intensitatea secrețiilor gastrice, biliare și pancreatice, ca și nivelul zahărului sangvin, joacă probabil și ele un rol important. In alimentația indivizilor bolnavi, în special a febrililor și a

gastricilor trebuiesc evitate alimentele cu valoare de săturare mare, deoarece ele constituesc în aceste cazuri un balast inoportun pentru organele digestive. Dacă voim să cruţăm stomacul şi în acelaş timp să asigurăm un aport caloric suficient, trebuie să înlocuim carnea şi grăsimile, care sunt reţinute timp mai îndelungat în stomac (valoare de săturare ridicată), printr'o alimentaţie în care să predomine hidrocarbonatele. Valoarea calorică a regimului este totuşi redusă; numai rareori se poate aplica un regim suficient din punct de vedere caloric, dacă ţinem seama de metabolismul bazal mult crescut din cauza febrei şi de lipsa concomitentă de apetit.

Dintre factorii *climatici* care influenţează alimentaţia omului, cel mai important este ridicarea temperaturii mediului ambiant deasupra nivelului optim: ea determină o scădere a metabolismului bazal şi deci nevoile calorice se reduc. Din această cauză, la tropice alimentaţia cu proteine este în general evitată, deoarece ele provoacă o supraproducţie de calorii (acţiune dinamică specifică). — Dimpotrivă, scăderea temperaturii ambiante nu influenţează cantitatea alimentelor, deoarece ea nu determină o creştere a metabolismului bazal. Stimulii cutanaţi puternici—ca undele scurte ale luminii sau vântul—provoacă printr'un mecanism încă necunoscut o creştere a arderilor, care se traduce printr'o mărire a nevoilor alimentare. Are loc în acelaş timp o fixare mai intensă de azot (care se observă foarte net la copii).

Influenţa considerabilă a *travaliului muscular* asupra alimentaţiei este cunoscută de multă vreme. Nevoile calorice ale lucrătorilor care efectuează munci grele sunt cam de 3.000—4.000 calorii, în timp ce media reprezintă cam 2.500 (Kestner). Travaliul intelectual nu produce o ridicare apreciabilă a metabolismului bazal.

Intr'o *alimentaţie numai cu proteine*, organismul este obligat să-şi sintetizeze hidraţii de carbon necesari din proteinele alimentare. Deaceea, în aceste cazuri, cantitatea de proteine necesară este mai mare decât atunci când se dau în acelaş timp şi hidraţi de carbon. S'a demonstrat că omul poate suporta timp îndelungat o alimentaţie exclusiv carnată (Du Bois şi Tolstoi). Pe lângă rolul de furnizoare de calorii, pe care îl împart cu celelalte două purtătoare de energie, proteinele alimentare mai sunt utilizate ca material plastic în procesele de neoformaţie celulară, în secreţiile externe şi interne, precum şi în compensarea pierderilor de protoplasmă, cum se întâmplă în special după maladiile febrile. Acest rol al proteinelor alimentare nu poate fi îndeplinit de grăsimi şi hidraţi de carbon. Intr'un regim alimentar liber, cantitatea proteinelor alimentare variază în limite largi. Astfel cantitatea zilnică de proteine variază la Japonezi între 40 şi 70 gr., faţă de 70-150 gr. (şi mai mult) care constitue raţia zilnică a Europenilor şi a Nordamericanilor. Chestiunea minimului de proteine necesare n'a putut fi încă rezolvată, cu toate observaţiile precise care arată că greutatea corporală şi capacitatea de lucru pot fi conservate timp îndelungat cu un aport de proteine foarte redus. Cercetările moderne asupra alimentaţiei au stabilit că acest minimum de proteine este cam de 60—90 gr. faţă de 100 gr., valoare admisă mai înainte. Nu s'a putut încă dovedi că un consum excesiv de proteine şi în special de carne, ar putea determina apariţia unei boli (gută).

Pe lângă factorul cantitativ, *natura* proteinelor alimentare joacă un rol dintre cele mai importante. Astfel, una din proteinele din cereale, zeina, care este lipsită de triptofan, lizină și glicocol, nu poate asigura nici cota de uzură a proteinelor corpului, nici fixarea de proteine (creșterea). Proteinele esențiale, cari asigură înlocuirea și fixarea de azot în organism sunt acelea care conțin aminoacizi de o mare valoare biologică (triptofan, tirozină, lizină). Acești aminoacizi se găsesc în proteinele animale (lapte, carne, viscere) precum și în nuci. Ei nu pot fi sintetizați de organismul uman. Dacă alimentația este lipsită de aceste proteine extrem de prețioase, apar turburări serioase. Astfel *sindromul alimentației făinoase* al sugarului este consecința unei alimentații unilaterale cu făină fină, ale cărei proteine prin natura lor, sunt incomplecte. Deasemenea geneza *pelagrei* se explică în parte printr'o alimentație cu proteine a căror valoare calitativă este redusă, ceeace reese și din faptul că această maladie este relativ frecventă în ținuturile unde alimentația de bază o constituie porumbul a cărui proteină (zeina) este insuficientă din punct de vedere biologic. Acest viciu de alimentație poate fi combătut cu eficacitate prin utilizarea unei făini integrale, deoarece straturile superficiale ale cerealelor, care de obiceiu sunt înlăturate pentru a obține o făină albă, conțin proteine de mare valoare (Osborne și Mendel).

Când aportul proteine este foarte bogat, o parte din acestea sunt reținute în organism. Asupra importanței acestei *acumulări de proteine* vezi capitolul „Metabolism general". Vom menționa numai, că organismul poate înmagazina proteine, fără a avea loc o creștere a substanței protoplasmatice.

Importanța *hidraților de carbon* în alimentație constă în faptul că scad nevoia de proteine. Dacă hidrații de carbon lipsesc, organismul este obligat să-i sintetizeze el însuși din proteinele alimentare. Transformarea grăsimilor în hidrați de carbon n'a fost până în prezent precis demonstrată. Un travaliu muscular intens poate creia o carență acută de hidrați de carbon, cu scăderea zahărului sanguin (hipoglicemie). Manifestările hipoglicemiei și starea de epuizare profundă care se instalează după sleirea depozitelor de glicogen pot fi rapid înfrânate prin administrare de zahăr, pe câtă vreme sinteza acestuia din proteine necesită un timp mai îndelungat. Dacă alimentația conține hidrați de carbon în exces, aceștia sunt transformați în grăsime.

Importanța *grăsimilor* în alimentație constă pe de o parte în valoarea lor calorigenă foarte ridicată, iar pe de altă parte în marea lor capacitate de săturare. Grăsimile alimentare mai joacă și rolul prețios de transportori de vitamine. Creiarea unei carențe de grăsimi prin alimentație este practic imposibilă, deoarece organismul își poate elabora foarte ușor grăsimile sale proprii din hidrații de carbon alimentari. Nu se știe încă sigur dacă un regim alimentar sărac în grăsimi duce cu timpul la alterațiuni organice, totuși acest lucru este posibil. deoarece grăsimea sintetizată în organism din hidrații de carbon diferă de grăsimea din alimentație (Rosenfeld).

In starea de inaniție (cu menținerea rației de apă) greutatea corporală scade, deoarece organismul trăiește din propria sa substanță. Glicogenul este consumat cel dintâiu, apoi urmează grăsimile, care sunt mobilizate din depozite și transformate în ficat. Proteinele corpu-

lui sunt şi ele desintegrate. Consumul de substanţă proprie (procesul de autofagie) interesează în cel mai înalt grad ficatul, musculatura şi ţesutul adipos. Apar o serie de turburări în activitatea glandelor endocrine, ce se pot manifesta prin hipotensiune, tetanie, tendinţă la diabet, scăderea metabolismului bazal, amenoree. Osteoporoza şi edemul completează seria acestor turburări. Deoarece în ultimul timp s'a arătat că între vitamine şi glandele cu secreţie internă există o strânsă corelaţie, trebuie să admitem că o parte din aceste turburări sunt datorite lipsei de substanţe alimentare accesorii.

Subalimentaţia constitue o cauză frecventă a slăbirii. Ea apare când aportul alimentar este cantitativ prea redus sau când resorbţia este defectuoasă, — alimentaţia fiind suficientă. Importanta scădere în greutate care se observă după o febră de lungă durată, este consecinţa exagerării combustiunilor, care se fac în special pe seama substanţelor proprii. La pierderea în greutate contribue şi inapetenţa, care se opune la ingerarea unei cantităţi mai mari de alimente. Consumul de proteine proprii se evidenţiază în special prin topirea maselor musculare. Pierderile sunt compensate în timpul convalescenţei prin creşterea aportului alimentar şi a fixării de azot.

Dacă alimentaţia este abundentă, toate cele trei componente alimentare pot fi înmagazinate în organism. Pe aceasta se bazează curele de îngrăşare, al căror scop este de a îmbogăţi substanţa corpului în protine, grăsimi, glicogen, apă şi sare. Rezultatele obţinute sunt şi mai bune dacă se adaugă şi insulină, care, chiar în doze mici, provoacă sensaţia de foame prin scăderea glicemiei; în doze ceva mai mari, excită secreţiile digestive. Din cauza creşterii sensaţiei de foame, bolnavii vor ingera cantităţi mai mari de alimente, fapt care antrenează o creştere rapidă în greutate (cura insulinică de îngrăşare).

2. Vitamine şi maladii carenţiale.

Prin *vitamine* se înţeleg combinaţiuni organice a căror prezenţă în cantităţi minime este absolut necesară pentru a da unei alimentaţii caloric suficiente, valoarea nutritivă optimă. Dacă ele lipsesc, se produc maladii de carenţă, avitaminoze sau hipovitaminoze. Vitaminele intră prin excelenţă în constituţia organismelor vegetale şi participă la reglarea proceselor vitale ale acestora. Organismul animal primeşte vitaminele odată cu hrana fie în stare de provitamine, fie în formă definitivă. Unele organisme animale sunt capabile însă să-şi sintetizeze singure anumite vitamine (de ex. Vit. C.). Denumirea de „hormoni vegetali" nu convine deci tuturor vitaminelor, după cum nu este justificată nici o distincţiune netă între vitamine şi hormoni. Aceste substanţe active indispensabile vieţii, e mai bine să fie numite, după propunerea lui von *Euler*, *„catalizori naturali"*.

Prima maladie de carenţă cunoscută a fost scorbutul, care de secole era atribuit unei alimentaţii insuficiente. Maladia apărea deobiceiu printre echipagiile corăbiilor, a căror alimentaţie era constituită timp îndelungat numai din biscuiţi şi carne sărată.

Studiile moderne asupra vitaminelor încep cu Eijkmans, care a provocat pe calle experimentală o maladie de carență, polinevrita aviară. (1897). Primele observații fundamentale se datoresc lui Stepp, Hopkins, C. Funk și alții. Cercetările din ultimii ani au dat la iveală atâtea date noui încât studiul vitaminelor reprezintă astăzi un domeniu extrem de vast, deși este încă în plină desfășurare.

Diversele vitamine sunt indicate prin litere. Tabela alăturată ne dă o vedere de ansamblu asupra vitaminelor cunoscute până în prezent.

Tablou sinoptic al vitaminelor cunoscute până în prezent.
(După Stepp — Kühnau — Schroeder)

Denumirea alfabetică a vitaminelor	Numele chimic obișnuit	Denumirea vitaminelor după funcțiune	Observații
		I. *Vitamine liposolubile*	
Vitamina A**	Axerophtol	Vitamina antixeroftalmică, vitamina anti-infecțioasă, vitamina de protecție a epiteliilor	Se găsește în natură sub mai multe forme
Vitamina D*	Calciferol	Vitamina antirachitică	id.
Vitamina E*	Tocoferol	Vitamina contra sterilității	id.
Vitamina K*		Vitamina anti-hemoragică	Indispensabilă pentru păsări și importantă pentru sugar și om
—		Vitamina liposolubilă de creștere *(Coward-Key-Morgan)*	Indispensabilă pentru șobolan
		II. *Vitamine hidrosolubile*	
Vitamina B_1*	Aneurina Tiamina	Vitamina antinevritică	
Vitamina B_2*		Complex de substanțe active, constituit din următorii factori elementari:	
1.	Lactoflavina Riboflavina	Factor de creștere termostabil	
2.	Acidul nicotinic	Factorul antipelagros uman, factor anti-black-tongue	
3. Vitamina B_6	Adermina	Factorul antipelagros murin, factorul contra acrodyniei, eluat factor actorul I	Necesar pentru șobolan, câine: important poate și pentru om
4.	Hemogenul	Vitamina antianemică, factorul extrinsec *(Castle)*	
5.	Uropterina	Vitamina contra anemiei spru ei murine și a anemiei prin lapte de capră *(Tschesche-Wolf)*	Rol încă necunoscut pentru om

Vitaminele importante pentru om sunt marcate cu o stea (*).

Tablou sinoptic al vitaminelor cunoscute până în prezent.
(După Stepp — Kühnau — Schroeder)

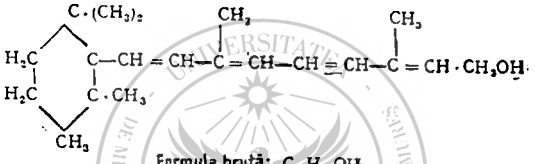
Denumirea alfabetică a vitaminelor	Numele chimic obişnuit	Denumirea vitaminelor după funcţiune	Observaţii
6.	Cozimaza	Factorul de creştere al şobolanului (v. *Euler*)	
7. Factorul W		Factorul de creştere al şobolanului *(Frost-Elvhejen)*	
8.		Vitamina antipelagroasă aviară, factor filtrant, factorul 2 *(Lepkowski-Jukes)*	Necesară şi purcelului de lapte
9. Factorul M		Factor anti-aleucic, factor de maturaţie	Importantă poate şi pentru om
10.		Factorul contra anemiei tropicale *(Wills-Evans)*	
11.		Factorul contra anemiei cu celule semi-lunare *(Hogan-Richardson-Johnson)*	Indispensabil pentru porumbel
12.		Factorul împotriva căruntirii (anti-grey-hair-factor, *Mogan-Cook-Davison)*	Indispensabil pt. şobolan.
Vitamina B_3		Factor de creştere termolabil *Williams-Waterman)*	Indispensabil pt. porumbei.
Vitamina B_4		Factorul antiparalitic *(Reader Keenan-Cline)*	Indispensabil pt. păsări şi poate şi pt. şobolan.
Vitamina B_5		Factor de creştere termostabil *(Carter-Kinnersley-Peters)*	Indispensabil pt. şobolan.
Vitamina B_7		Vitamina enterală *(Centanni-Montevecchi)*	Nu este unitară.
Vitamina C*	Acid ascorbic	Vitamina antiscorbutică	
Vitamina H*		Factor cutanat, vitamina antiseboreică (Győrgy), factor ovalbumino-detoxifiant, anty-egg-white-injury-factor *Győrgy, Parsons-Lecre-Kelly)*	La om, cu rol încă complect nelămurit.
Vitamina J		Vitamina antipneumonică *(von Euler)*	Indispensabilă pt. şobolan
Vitamina L		Factorul lactaţiei *(Nakahara)*	
Vitamina P*	Citrina	Vitamina permeabilităţii *(Szent-Győrgy)*	Pare a fi indispensabilă omului.

Vitaminele importante pentru om sunt marcate cu o stea (*).

Vitamina A (axerophtol, xerophtol).

Istoric. Descoperirea vitaminei A datează dela importantele lucrări ale lui W. Stepp (1909), care a arătat că șoarecii albi supuși unei alimentații caloric sufiiciente, mor dacă din aceasta se extrag în prealabil substanțele solubile în alcool-eter. Stepp a tras de aci concluzia că substanțele alimentare cunoscute (proteine hidrați de carbon, grăsimi și minerale) nu sunt suficiente pentru menținerea vieții, ci mai sunt necesare și alte substanțe, până atunci necunoscute, solubile în alcool și eter. Hopkins, Osborne și Mendell, Mc. Callum și colaboratorii săi Mellanby, Davis, Sherman, au confirmat și au extins lucrările lui Stepp. S'a dovedit că absența unei substanțe liposolubile în alimentația șobolanului duce la o afecțiune oculară gravă (Xeroftalmia și keratomalacia). Cercetări ulterioare au arătat că în așa zisa „vitamină liposolubilă" trebue să se mai distingă, pe lângă un factor antixeroftalmic și un factor antirahitic. În ultimul timp, Windaus, Pohl, Linseit, Rosenheim, Webster și alții au reușit să-l izoleze și să-i precizeze constituția sa chimică. La identificarea chimică a vitaminei antixeroftalmice au contribuit în special Stenbock, von Euler și Karrer.

Chimie: Vitamina A este un alcool și are — după Karrer — următoarea formulă:



Formula brută: $C_{20}H_{29}OH$

Vitamina A se găsește sub formă de provitamină (presubstanță) în substanțele colorate ale morcovului, substanțe colorate roșii, roșii-portocalii sau galbene, care din punct de vedere chimic sunt hidrocarburi cu 40 de atomi de C, în care atomii de C sunt legați între ei prin legături simple și duble. Ele aparțin grupei polyenelor. Printre substanțele colorante ale morcovului. β-carotenul ocupă un loc special, pentrucă dintr'o moleculă de β-caroten iau naștere două molecule de vitamină A. Deaceea el a primit denumirea de provitamină A. Transformarea are loc în ficat prin intervenția unui ferment care la rândul său este activat de tiroxină. Majoritatea xantophillelor, spre exemplu luteina (substanța colorantă a gălbenușului de ou) și lycopinul (un carotinoid care constitue substanța colorantă a tomatelor) nu se pot transforma în vitamina A. Provitaminele A întâlnite în natură sunt mai ales α-β-γ- carotenul și retinina retinei.

Origină. Carotenele sunt sintetizate în plante; în special sunt bogate în caroten părțile verzi ale plantelor, în timp ce rădăcinile conțin deobiceiu numai cantități foarte reduse. Organismul primește vitamină A gata formată și prin alimentele de origină animală. Astfel vitamina se găsește în gălbenușul de ou, în unt, lapte și în special în oleul de ficat de morun. Vitamina A îngerată odată cu alimentele este depozitată, mai ales în ficat.

Încălzirea prelungită, oxidanții puternici și iradierea cu raze ultraviolete distrug vitamina A.

Resorbție și mecanism de acțiune. Vitamina A fiind liposolubilă, nu este resorbită decât în prezența grăsimilor. Deaceea în turburările de resorbție a grăsimilor (de ex. în ciroza hepatică, în icterul mecanic și în insuficiența pancreatică) pot apare semne de avitaminoză A. —

După 2-3 ore de la ingestie, vitamina A poate fi indentificată în canalul toracic. Dacă aportul de caroten este foarte bogat, o parte din acesta este depozitat ca atare, probabil în sistemul reticulo-endotelial. Se produce atunci *xantomatoza*, caracterizată printr'o colorație specială a pielii, de nuanță roșietic-gălbuie și care apare după o alimentație bogată în legume sau ouă (la diabetici, la vegetarieni sau la copiii mici). Xantomatoza se deosebește de icter prin colorația sa roșie-gălbuie. Ea se observă în special la palme tălpi și în regiunea nasului și a obrajilor. Scleroticele sunt indemne. Această depozitare de caroten nu trebue considerată ca o boală. Nu se știe încă nimic sigur în ceeace privește mecanismul de acțiune al vitaminei A la nivelul celulei însăși. Substanța A este considerată ca antagonistul tiroxinei. Aceasta inhibă acțiunea trofică a vitaminei A și împiedică depozitarea sa în ficat. Vitamina A împiedică — la rândul său — intoxicația cu tiroxină. Cele mai importante funcțiuni ale sale nu pot fi definite, totuși, decât în mod indirect, prin diversele manifestări care se observă în cursul stărilor de carență. Modul de eliminare nu este încă lămurit



Fig. 8. — Caroten. Provitamina A.

Manifestări de carență. După o lipsă prelungită de vitamină A, se produc leziuni ale pielei și ale organelor care — din punct de vedere genetic — sunt înrudite cu ea. Deaceea avitaminoza A poate fi considerată ca o *maladie a sistemului ectodermic*. Din seria numeroaselor turburări care pot apare, nu vom menționa aci decât pe cele mai principale.

O turburare clasică este cecitatea nocturnă nehereditară (hemeralopia). Ea constituie o turburare precoce, care poate fi depistată cu ajutorul unui adaptometru, într'o perioadă în care individul nu acuză încă nici o turburare subiectivă (Nylund). Retina este organul cel mai bogat în vitamina A. Aceasta furnizează materialul — de neînlocuit — necesar regenerării purpurei retiniene. Hemeralopia de carență apare în mod endemic la populațiile alimentate defectuos, ca de ex. în vechea Rusie după lungile posturi rituale.

Alte turburări oculare consecutive carenței de vitamină A, sunt xeroza epitelială a conjunctivei bulbare și palpebrale, keratomalacia, uscăciunea ochilor datorită modificărilor epiteliului glandelor lacrimale, chalasioane frecvente, precum și o îngustare a câmpului vizual pentru albastru și galben.

Din categoria leziunilor cutanate fac parte hiper - și para - keratozele, diminuarea secreției sudorale, apariția frecventă de comedoane, keratoza pilară a feței externe a brațului, uscăciunea și încărunțirea precoce a părului.

In teritoriul *tractului digestiv* sunt de remarcat: pierderea luciului mucoasei bucale, stomatita, pioreea alveolară, turburări de creștere ale dinților, dispariția secreției acide a stomacului, tendința la diaree, care poate merge până la scaune muco-sanguinolente.

Participarea *căilor respiratorii* se manifestă prin ridicarea limitei cutaneo-mucoase la nivelul nasului, diminuarea mirosului, ozenă, laringită și bronșită cronică.

Aparatul urogenital prezintă o descuamare intensă — la început aseptică—a epiteliului basinetului, ureterului și vezicii. Aceste epitelii exfoliate formează nucleul calculilor vezicali și renali, care au putut fi realizați și în mod experimental la animale prin lipsa de vitamină A. (Fujimaki). Ca urmare a lipsei de vitamină A s'a mai descris și o uretrită mucoasă nespecifică.

La nivelul glandelor sexuale se produc modificări degenerative ale canaliculelor seminifere, ale epiteliului seminal, scăderea instinctului sexual, o maturație și o implantație defectuoasă a oului.

Cerințele zilnice la om sunt cam de 3-5 mgr. de caroten.

Hipervitaminoza. Dacă se administrează unui animal doze masive de vitamină A, apar leziuni de „hipervitaminoză". Astfel se observă procese de osteoporoză cu fracturi spontane, leziuni toxice degenerative la nivelul ficatului, rinichilor și testiculelor, hemoragii pulmonare și intestinale, ca și hipertrofia glandei tiroide. Animalele (șobolani și șoareci) slăbesc enorm, le cade părul și în cele din urmă mor. Din punct de vedere histologic se constată, între altele, o degenerescență grasă intensă a endoteliului și reticulo-endoteliului hepatic și splenic. La om posibilitatea unei hipervitaminoze A este practic exclusă.

Identificarea. Pentru recunoașterea vitaminei A, respectiv a carotenului, ne servim de proba de creștere pe șobolanii tineri. După consumarea depozitelor din organism, animalele supuse unui regim alimentar lipsit de vitamina A se opresc în creștere. Un alt procedeu de identificare constă în așa zisul test colpokeratosic, care se bazează pe apariția ușor evidențiabilă a unei keratoze a epiteliului vaginal al șobolanului sau al șoarecelui. Identificarea chimică a carotenului, respectiv a vitaminei A, se face prin reacția Carr-Price: coloratie albastră cu $AsCl_3$. Soluția albastră prezintă bande de absorbție la 620 μμ respectiv la 582. μμ Această metodă poate fi utilizată. după procedeul lui Eckelens și pentru determinări cantitative. In fine vitamina A mai poate fi identificată și prin spectrafometrie. Ea posedă o bandă de absorbție tipică la 328. μμ.

Aplicațiuni clinice. In afară de xerofitalmie și de celelalte turburări oculare amintite mai sus, vitamina A este utilizată cu succes și în tratamentul plăgilor, sub formă de pomadă cu oleum jecoris (Unguentolan, Desitin). Rezultatele obținute în malladia lui Basedow sunt încă discutate, ca și efectul de excitare a secreției gastrice (Boller). Deasemenea nu se poate trage o concluzie definitivă asupra utilizării ei în tratamentul colitei cu etiologie necunoscută. Ea a mai fost indicată și în tratamentul stărilor de slăbire care nu par să țină de un hipertiroidism. (Wendt, Fallta). Deoarece cercetările se găsesc încă în stadiul inițial, nu ne putem pronunța în mod definitiv asupra posibilităților sale terapeutice.

Preparate. Cel mai cunoscut preparat german este Vogantul (Merck). El este extras din oleul de ficat de pește și poate fi administrat fie per os sub formă de drageuri sau soluție uleioasă, fie pe cale parenterală. Mai sunt și alte preparate ca A-Vitamin (Degewop), Scottin Avoleum și Essogen (engl'ezești). Vitamina A intră deasemenea în constituția unor preparate mixte ca Detavit (Merck și I. G. Farben), Sanostol (Promonta), etc.

Vitamina A_2. De curând s'a stabilit că vitamina A are o substanță satelită, care posedă aceleași proprietăți. Importanța acestui corp denumit vitamina A_2 este mai mult de ordin teoretic. Ea prezintă la spectroscop o bandă de absorbție intensă la 345—350 μμ și una slabă la 285. μμ.

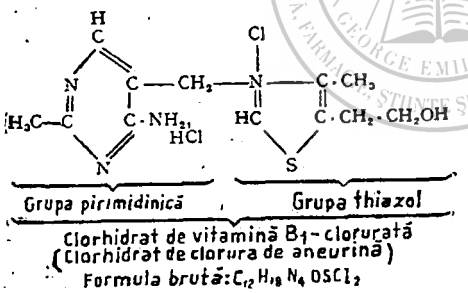
Grupa vitaminelor B.

Istoria vitaminelor B începe la 1897, când *Eijkman* a observat că păsările hrănite exclusiv cu orez decorticat se îmbolnăvesc de polinevrită. Pe baza acestor constatări, Grijens a recunoscut în Beri-Beri o maladie de carență. In 1911 C. Funk a izolat din drojdia de bere o bază azotată care evită apariția maladiei Beri-Beri și a creiat pentru aceste substanțe numele de „vitamine". După războiu s'a demonstrat că substanța de protecție existentă în levură și în plantele verzi, reprezintă un complex de substanțe greu separabile una de alta. Abia în 1925 s'a reușit să se separe o vitamină antipelagroasă (B_2), de factorul de protecție anti-Beri-Beri propriu zis (B_1). In sfârșit, s'a recunoscut în vitamina B_2 inițială un complex de factori de protecție (vezi mai jos).

Vitamina B_1 (vitamina antinevritică, aneurina).

Istoric. Vitamina B_1 a fost obținută sub formă cristalizată de Jansen și Donath (1927). Formula brută a fost stabilită de Windaus (1931), cea a constituției chimice de către Grewe și Williams (1936).

Chimie. Formula structurală a vitaminei B_1 este următoarea:



Această substanță se comportă ca o bază, dând săruri cristalizabile, e optic inactivă, ușor solubilă în apă și alcool, și este distrusă prin alcali și căldură. Aneurina conține sulf fixat sub formă de inel thiasolic, formă care până azi n'a fost încă întâlnită în natură.

Origină. Aneurina se găsește în natură în cereale, legume verzi și fructe. Germenii de cereale tărâțele de orez, lintea, alunele, nucile; carnea, rinichii, ficatul, gălbenușul de ou, sunt foarte bogate în aneurină. Legumele verzi sunt mai sărace în vitamine B_1. Foarte important pentru alimentația colectivă este faptul că pe când pâinea integrală este foarte bogată în vitamină B, pâinea albă fină are dimpotrivă un conținut foarte sărac. Toate organismele vegetale și bacteriile sunt capabile de a face sinteza vitaminei B_1, ceeace dă bacteriilor intestinale o importanță deosebită în economia organismului.

Resorbție și acțiune. Aneurina importată odată cu alimentele este resorbită în intestinul subțire, după ce a fost fosforilizată în mucoasa intestinală sub formă de cocarboxilază. Ea este depozitată în ficat, rinichi, inimă, țesut nervos și musculatură. Vitamina care nu a fost depozitată, este eliminată prin rinichi.

Aneurina intervine în special în metabolismul hidraților de car-

bon, în economia apei, în resorbția grăsimilor și în tonusul tractului gastro-intestinal.

Ea este necesară în procesul de ardere a glucozei în creer (în special în creerul mare și în centrii dela bază). Este indispensabilă și activității normale a miocardului. In absența sa, oxidarea zahărului se oprește la stadiul de acid lactic. Din cauza aceasta se ajunge la o acumulare de acid lactic, care în Beri-Beri provoacă o bradicardie chiar din stadiul inițial. Riegler a arătat că aneurina poate să provoace contracțiuni ale auriculului izolat. Carența de vitamină B_1 determină o creștere a glicogenului hepatic, ceeace se explică pe deoparte prin diminuarea consumului de glicogen al organului, iar pe de altă parte printr'o ardere incompletă și consecutiv o resinteză mai intensă.

Mecanismul acțiunii sale speciale asupra *metabolismului apei* nu este încă pe deplin elucidat. In stările de avitaminoză B_1 apar edeme, hidremie cu hipoproteinemie și revărsate seroase. Procesul de infiltrație edematoasă interesează și mușchiul cardiac. Deoarece edemul nu este nici de origină cardiacă, nici de origină renală, trebuie să admitem că este vorba de o turburare centrală, prin lezarea centrului diurezei. In cazurile de Beri-Beri, administrarea de vitamină B_1 provoacă o mare diureză și o creștere a eliminării de clorur de sodiu și de uree.

Vitamina B_1 favorizează *resorbția grăsimilor* în intestin prin activarea lipazei pancreatice.

In sfârșit, vitamina B_1 este necesară pentru menținerea tonusului gastro-intestinal. Ea întărește acțiunea acetilcolinei asupra contracției.

Manifestări de carență. Beri-Beri reprezintă afecțiunea clasică de carență a factorului B_1. Stadiul prodromal, care nu are nimic patognomonic, se manifestă prin inapetență, astenie, slăbiciune fizică și senzații dureroase vagi. Poate dura timp de luni de zile. Maladia odată constituită, se caracterizează printr'o polinevrită progresivă, cu turburări senzitive și motorii, dilatație cardiacă și edeme. In forma „uscată", tabloul clinic este dominat de o polinevrită ascendentă cu paralizii flasce. Reflexele tendinoase sunt abolite și se constată o reacție de degenerescență parțială sau completă. In sfârșit, tabloul este completat prin turburări de sensibilitate, parestezii în mâini și picioare, nevrită retro-bulbară cu scotom central, hiperestezie, hiperalgezie, diminuarea sensibilității profunde.

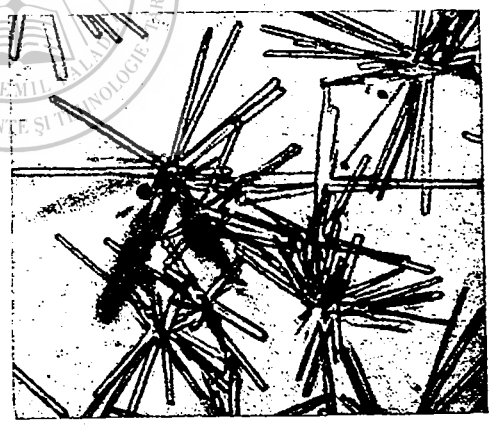


Fig. 9. — Vitamina B^1.

In forma „umedă" domină dela început turburările cardiace. Este vorba de o insuficiență de cord drept foarte accentuată provocată de leziuni ale miocardului și de creșterea exagerată a afluxului sanguin periferic. (Wenckebach). Din punct de vedere anatomo-patologic se constată o dilatație cardiacă cu edem al miocardului. Clinic, predomină

tachicardia şi hipotensiunea arterială cu un puls „celer et altus".

Edemele apar adesea chiar din stadiul incipient. Ele interesează numai extremităţile inferioare şi nu cedează la tratamentul cu cardiotonice. Se observă deasemeni o constipaţie precoce datorită turburărilor de motilitate ale colonului. Metabolismul bazal este scoborît.

La copil, maladia are o evoluţie acută, cu pierderea apetitului, vărsături şi scaune diareice de culoare verzuie. La acestea se asociază, adesea, accese de tetanie şi o afonie prin paralizia coardelor vocale. Turburările circulatorii — descrise la adult — pot antrena moartea prin insuficienţă cardiacă acută (Shöshin).

Toate aceste diferite simptome pot fi atribuite turburărilor metabolismului hidraţilor de carbon la nivelul sistemului nervos şi al inimii, precum şi turburărilor de origină centrală survenite în metabolismul apei.

Polinevrita aviară clasică se manifestă prin ataxie, crize convulsive giratorii, opistotonus.

Cerinţe. La om, cerinţele de aneurină sunt în strânsă legătură cu felul alimentaţiei. Ele sunt mari când predomină hidraţii de carbon şi reduse când alimentaţia este bogată în grăsimi. Aportul mărit de proteine se pare că determină şi el o creştere a nevoilor de aneurină. In practică s'a dovedit util coţientul stabilit de Williams şi Spies:

$$\frac{\text{Cantitatea zilnică de vit. } B_1 \text{ absorbită, exprimată în } \gamma}{\text{Consumul zilnic de calorii nelipidice}}$$

Pentru a evita apariţia Beri-Beri-ului, trebuie ca acest coţient să atingă cel puţin valoarea 0,3. Determinarea nevoilor zilnice în γ poate fi greşită de ex. în cursul unei hipertireoze, care exagerează cerinţele organismului în vitamină B_1. Din punct de vedere practic trebue să ţinem seama încă de faptul că consumul de vitamină B_1 creşte în cursul sarcinei, în activitatea fizică intensă, în perioada de creştere şi în marile deperdiţii de lichid prin diaree sau printr'o diureză abundentă. In sfârşit, ingestia de alcool provoacă deasemenea o creştere a consumului. Ţinând seamă de aceste constatări, este imposibil de a stabili o valoare absolut exactă a necesităţilor; totuşi experienţa ne-a demonstrat că în medie nevoia zilnică minimă este de 600 γ pe zi, iar cantitatea optimă de 1-2 mgr.

Hipervitaminoza. Nu se cunoaşte o hipervitaminoză B_1. In mod experimental se poate provoca moartea animalului prin administrare de doze masive, care întrec de mii de ori doza terapeutică. Animalul prezintă convulsii, paralizii şi oprirea respiraţiei.

Identificare. Pentru identificare se utilizează metode biologice şi chimice. In metoda biologică se utilizează acţiunea favorizantă asupra creşterii, acţiunea de protecţie sau de vindecare faţă de polinevrită (şobolan), sau acţiunea antibradicardică (şobolan). In experienţele de plante, substanţa activă este recunoscută prin efectul stimulant asupra creşterii unei culturi de mucegai (testul phytomycelelor) sau a unei rădăcini de tomată.

Pe cale chimică aneurina poate fi identificată prin colorimetrie: în contact cu acidul diazobenzol-sulfonic şi o soluţie de hidrat de sodiu carbonatat, apare o culoare roşie, care este stabilizată prin adău-

gare de formol (testul azoformaldehidic al lui Kinnersley-Peters). O altă metodă utilizabilă mai ales în clinică, se bazează pe oxidarea aneurinei prin $K_3Fe(CN)_6$, cu apariția unui thiocrom cu fluorescență albastră.

Intrebuințare clinică. Indicația clasică, Beri-Beri propriu zis, nu este întâlnită în Europa decât în mod excepțional. Totuși pericolul unei avitaminoze există și în regiunile noastre, când alimentația are la bază în special pâine albă, făinoase, aluaturi și dulciuri, mai ales când nevoile de B_1 sunt crescute dintr'unul din motivele expuse mai sus. Hipovitaminoza se manifestă printr'o adinamie musculară generală, parestezii edeme, hipotermie, scăderea tensiunii arteriale. Edemul de inaniție, respectiv de război, se explică printr'o carență de vitamină B_1. In sciatică, în polinevritele post difterice și în mieloza funiculară din anemia pernicioasă au fost obținute succese prin administrarea vitaminei B_1. In ultimul timp, psichoza lui Korsakoff este interpretată și ea ca un sindrom cerebral de carență de vit. B_1. Rezultatele obținute în alte domenii, sunt încă discutate.

Preparate. Aneurina cristalizată a fost preparată de diverse firme. Preparatele germane sunt: Betabionul (Merck), Betaxinul (I. G. Farben) și Benerva (Hoffmann-La Roche). Ele pot fi administrate per os sau pe cale intramusculară. Extractele concentrate de levură, cum ar fi Levurinoza (Blaes), Ovomaltina, Cenovis, Marmita, se administrează pe cale bucală.

Grupa vitaminică B.

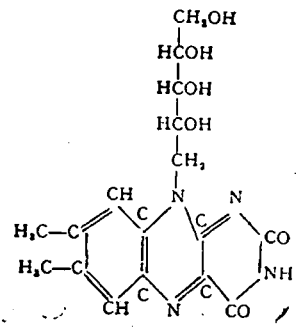
In 1926 Seidell, Smith și Hendrick au arătat că efectul de creștere al „vitaminei B" era în legătură cu doi factori hidrosolubili diferiți și au reușit să separe de vitamina antinevritică B_1, o substanță termostabilă, isolubilă în alcool și sensibilă la alcali. Cam în același timp Goldberger a reușit să provoace la șobolan, printr'o alimentație conținând numai fracțiunea B_1, o maladie cu anemie macrocitară, foarte asemănătoare cu pelagra umană; el a dat acestei substanțe nouă, care previne apariția pelagrei, denumirea de *vitamina antipelagroasă* (B_2). Mai târziu s'a arătat că chiar această vitamină B_2 reprezintă în realitate un complex de factori diferiți din punct de vedere chimic și biologic, dar a căror acțiune este optimă totuși atunci când ei se găsesc reuniți. Numărul factorilor din grupa B_2 cunoscuți până în prezent precum și acțiunea lor, apar schematic în tabloul precedent. Unii par să fie necesari numai pentru anumite animale, alții pentru om. Aici vor fi studiați numai aceștia din urmă, adică factorul de creștere propriu zis (lactoflavina sau riboflavina) sau vitamina B_2 în sens restrâns, vitamina antipelagroasă a omului (acidul nicotinic), adermina hemogenul, xanthopterina, vitamina M și factorul contra anemiei tropicale.

Factorul de creștere (Lactoflavina, Riboflavina).

Istoric. Plecând dela observația că toate preparatele de B_2, extrase din organe, ovalbumină sau lapte, care activează creșterea, prezintă o culoare galbenă, a cărei intensitate este paralelă cu intensitatea acțiunii exercitate asupra creșterii, o serie de cercetători (Ellinger și Koschara, Kuhn, György,

Wagner-Jauregg) au studiat aceste substanțe colorate denumite de ei lyochrome sau flavine, dintre care cea mai importantă s'a dovedit a fi lactoflavina, extrasă sub formă critalizată din zer, levură, ficat sau ovalbumină și care este identică cu factorul de creștere B_2.

Chimie. Din punct de vedere al constituției chimice lactoflavina este o 6,7 — dimetil — 9 (l'-d-ribityl') — izoalloxazină). Formula sa brută este $C_{17}H_{20}N_4O_6$. Formula desfăcută este cea alăturată.



Ea este ușor solubilă în apă, mai puțin în alcool și insolubilă în cloroform. La spectroscopie prezintă benzi de absorbție la 445, 372, 269 și 225 μμ. Lactoflavina a fost preparată pe cale sintetică în 1935 de către Kuhn și Karrer, fiecare aparte.

Origină. Vitamina B_2 se găsește în toate celulele vegetale și animale. Bacteriile și levura posedă și ele capacitatea de a sintetiza lactoflavina. Levura, ficatul, rinichii, gălbenușul de ou și algele marine sunt foarte bogate în vitamină B_2. Conținutul grăunțelor în lactoflavină crește mult în timpul perioadei de germinațiune.

Resorbție și acțiune. Lactoflavina provenită din alimentație este resorbită în intestinul subțire; ea este esterificată cu acid fosforic chiar în mucoasa intestinală. Mai departe, în celulele organismului, acest ester se combină cu o substanță albuminoidă coloidală. Sub această formă vitamina este depozitată apoi în organe, ca „ferment galben". In epiteliul pigmentat al retinei se găsesc cantități mari de vitamină B^2 sub formă liberă. Eliminarea se face prin scaun și urină; vitamina B_2 se găsește și în lichidul cefalorachidian, în lapte și în sucul gastric.

Acțiunea de creștere a vitaminei B^2 se explică probabil prin aceea că, făcând parte din fermentul galben, joacă rolul de catalizor al oxidațiilor celulare. Fermentul galben rezultă din esterificarea factorului B^2 cu acid fosforic și legarea lui apoi cu o proteină. Acest ferment, conținând vitamina B_2, poate fi considerat ca un veritabil ferment respirator. Vitamina B_2 liberă și dializabilă din retină este transformată sub acțiunea luminei într'un corp — până în prezent neidentificat — prin care se declanșează, poate, excitația nervului optic. Lactoflavina pare să fie necesară și funcțiunii normale a cristalinului. In orice caz, absența sa la șobolan, duce la cataractă. La om, cristalinul atins de cataractă nu conține deloc lactoflavină. Aceasta pare să demonstreze că nu există un factor special anticataractă, așa cum se admitea mai înainte. Pe lângă acțiunea de creștere, vitamina B^2 stimulează procesele de imunitate din organism, iar la animale poate provoca în mod experimental o regenerare rapidă a hemoglobinei.

Manifestațiuni de carență. Absența factorului de creștere determină la șobolanii și găinile tinere o încetare a creșterii. In afară de aceasta, se cunoaște o dermatită prin carența flavinică. Cauza acestei afecțiuni cutanate este totuși greu de determinat, deoarece factorul B^2 și factorul B_6 — despre care vom vorbi mai târziu — se completează unul pe altul în acțiunea lor. — Am semnalat mai sus apariția cataractei la șobolanii supuși unui regim alimentar lipsit de lactoflavină. Leziunile

nervoase degenerative, convulsiile, anemia și bradicardia, completează tabloul simptomatic al carenței experimentale.

Cerințe. La om cerința minimă este de 1-2 mgr., cea optimă de 2-4 mgr. Pericolul unei avitaminoze B_2 la om este foarte redus, deoarece alimentația curentă conține cantități suficiente de substanță activă.

Hipervitaminoza. N'au fost observate până acum turburări provocate de doze prea mari.

Identificare. Determinarea biologică a lactoflavinei se face pe șobolan (oprirea creșterii prin alimentație lipsită de factorul B_2; adăugare de substanță de cercetat). Fotometric se poate măsura intensitatea fluorescenței verzi-galbene. Există și metode colorimetrice. Lactoflavina poate fi eliberată din combinația sa albuminică, prin dializă.

Intrebuințare clinică. Cercetări foarte recente au stabilit și la om existența unei veritabile avitaminoze B_2, ariboflavinoza. Simptomele ei, cunoscute de multă vreme de dermatologi sub numele de „perlêche" („zăbăluță") și constau în roșeață, descuamare și ragade ale buzelor. Lipsa lacto-flavinei intervine desigur și la constituirea pelagrei (vezi mai jos). Deoarece lactoflavina previne apariția șocului anafilactic experimental, ea a fost utilizată cu mult succes în tratamentul astmului bronșial. Pe baza constatării că împiedecarea procesului de fosforilizare intestinală (prin intoxicație cronică cu acid iodacetic), necesar resorbției de B_2, antrenează la șobolani apariția unui tablou patologic analog celiachiei umane (Laszt și Verzár), s'a utilizat în tratamentul acestei afecțiuni (infantilismul intestinal *Gee-Herter*) drojdia de bere (care conține acidul flavin-fosforic) sau o altă substanță alimentară bogată în B_2. S'au publicat deasemenea cazuri de vindecare în sprua netropicală, prin administrare orală de vit. B_2. Putem conchide că aceste două maladii, care după cercetări recente par ar fi identice (Hess-Thaysen), reprezintă avitaminoze complexe.

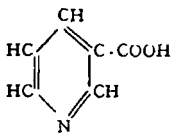
Preparate. Casele *I. G. Farban* și *Hoffmann — La Roche* au pus în comerț lactoflavină pură (fiole). Acidul lactoflavin-fosforic, important din punct de vedere terapeutic, se găsește din abundență în toate preparatele de ficat și de levură.

Vitamina antipelagroasă. (acidul nicotinic, amida acidului nicotinic).

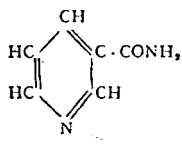
Istoric. Descoperirea vitaminei antipelagroase (factorul PP) datează dela observațiile lui Goldberger, care a reușit să provoace la șobolani, pe lângă oprirea creșterii, un tablou patologic asemănător pelagrei, printr'un regim care nu conținea din factorii grupului B, decât vitamina B_1. Mai târziu, alți autori au arătat că pentru a preveni apariția pelagrei șobolanului sunt necesari factorul de creștere B_2 și un factor antidermatitic special, anume factorul B_6. Pelagra murină și pelagra umană au fost considerate mai târziu ca două afecțiuni identice, deși ele prezentau deosebiri nete. Abia în 1937 s'a putut dovedi că factorul antipelagros propriu zis este identic cu un corp cunoscut de multă vreme, acidul nicotinic și amida sa (Elvehjem, Madden, Strong și Wolfe). Pe de altă parte s'a putut stabili că această substanță este independentă de factorul pelagrei murine și de facorul pelagrei găinilor, de curând descoperit.

Chimie. Acidul nicotinic, de mult cunoscut (acid β — piridincar-

bonic), exercită în organism aceiaşi acţiune ca şi amida sa. Ambele substanţe sunt termostabile şi alcali-rezistente.



Acidul nicotinic



Amida acidului nicotinic

Origină. Acidul nicotinic, respectiv amida sa, au fost puşi în evidenţă în carne, miocard, în ficat şi în peşte, în drojdia de bere, tărâţa de orez, legume şi cereale. Aceste date trebuiesc privite totuşi ca incomplete.

Resorbţie şi acţiune. Acidul nicotinic este resorbit în intestin, transformat în amidă la nivelul celulelor şi depozitat apoi ca nucleotid piridinic. Forma *activă* din organism nu este cunoscută încă. El este înmagazinat mai ales în cortexul suprarenal; cantităţi mai mici conţin şi viscerele toraco-abdominale.

Acţiunea acidului nicotinic este multiplă. Astfel, el este necesar creşterii organismelor vegetale şi bacteriene. In organismul animal, el intrevine împreună cu lactoflavina în metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor, sub forma de nucleotid piridinic (codehidraza I şi II). Codehidraza I (Cozimaza) oxidează produsele primare ale metabolismului glucidelor, iar codehidraza II acţionează în procesul de transformare a hidraţilor de carbon în proteine. El îndeplineşte funcţiuni importante şi în metabolismul substanţelor colorante. In pelagră se observă o porfirinurie intensă, care dispare rapid prin administrare de acid nicotinic. Se admite că sinteza heminei necesită prezenţa acestei vitamine. In fine, acidul nicotinic intrevine într'un mod încă neclarificat în asimilarea proteinelor de origină vegetală, de ex. substanţa albuminoidă a porumbului (zeina) şi substanţa albuminoidă a grâului (gliadina).

Manifestaţiuni de carenţă. Absenţa acidului nicotinic, asociată cu carenţa altor factori din grupul B_2 (lactoflavina şi adermina), provoacă pelagra umană. Turburările proprii carenţei de factor antipelagros sunt: gastro-enterită cu hemoragii, leziuni degenerative ale sistemului nervos central — exteriorizate prin paralizii, ataxie şi turburări de reflexe. Alte manifestări din partea tubului digestiv sunt: glosita şi pigmentarea mucoasei bucale. Nu se ştie sigur dacă infecţia cavităţii bucale cu floră Plaut-Vincent reprezintă şi ea tot un simptom specific de carenţă.

Cerinţe. Intr'o alimentaţie lipsită de factor antipelagros, 100 mgr. acid nicotinic sunt suficiente pentru a preveni apariţia maladiei.

Hipervitaminoză. Dozele masive determină un peristaltism exagerat, o poliurie de scurtă durată, hiperemia feţii şi prurit. O hipervitaminoză propriu zisă nu se cunoaşte.

Identificare. Metode biologice nu există, deoarece această substanţă nu este indispensabilă animalelor de experienţă obişnuite. Unele metode chimice se bazează pe faptul că combinaţiile piridinice conţinând un nucleu de azot trivalent, dau cu bromyzanul şi aminele aromatice derivaţi colorati ai glutaconaldehidei (König).

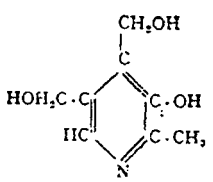
Intrebuințare clinică. Unele manifestări ale pelagrei: glosita, gastro-enterita, colita, vaginita, angina Plaut-Vincent dispar după 1-2 zile dela administrarea de acid nicotinic. Turburările nervoase dispar și ele. Pentru obținerea unei vindecări complete trebue să se adauge și ceilalți factori ai complexului B_2. — Porfirinuriile de diverse origini pot fi și ele vindecate. — Unele diarei rebele și cu etiologie neclară cedează deasemeni la tratamentul cu acid nicotinic. In ceeace privește utilizarea lui în psihiatrie nu avem încă o experiență suficientă.

Preparate. In comerț, amida acidului nicotinic se găsește sub formă de Endobion (Merck). Preparatele de ficat conțin și ele cantități mari de subsanță activă.

Vitamina B_6 (adermina, eluatfactor).

Istoric. Separarea aderminei de vitamina antipelagroasă a fost realizată abia în 1935 (Birch, György, Harris). Până atunci s'a crezut că așa zisa pelagră murină și pelagra umană sunt provocate amândouă prin lipsa acelei și substanțe anume factorul B_6. Adermina a fost obținută sub formă cristalizată de către Kuhn și Wendt, ș. a. Aceiași autori au reușit s'o prepare pe cale sintetică abia în 1939.

Chimie. Formula brută a aderminei este $C_8H_{12}NO_3Cl$ și este clorhidratul unei baze a cărei formulă structurală este următoarea:



Ea este solubilă în apă și în alcool, termo — și alcalo-rezistentă și optic inactivă. Este distrusă prin iradiere cu raze ultra-violete.

Origină. Răspândirea în natură a factorilor din grupul B_2 este diferită. Factorul B_6 se găsește în levură, legume verzi, germeni de cereale, carne de pește și în special în ficat. Spre deosebire de acidul nicotinic, B_6 se găsește din abundență și în porumb.

Resorbție și activitate. Vitamina B_6 se resoarbe la nivelul intestinului și este depozitată în ficat, rinichi și musculatură. Eliminarea se face prin urină.

Ca și ceilalți factori B_2, lactoflavina și acidul nicotinic, adermina exercită o acțiune stimulantă asupra creșterii bacteriilor, plantelor și animalelor. Ea mai prezintă relațiuni încă neclarificate cu funcțiunea normală a sistemului nervos central și cu eritropoeza.

Manifestațiuni de carență. La șobolanul supus unui regim alimentar lipsit de vitamina B_6, se observă apariția așa numitei pelagre murine, cu dermatită și căderea părului (simetric la extremități și la cap), precum și cu turburări nervoase, care la alte animale (câine și porc) domină tabloul clinic. La porc se constată și o anemie hipocromă microcitară.

Cerințe. Nu avem date sigure în ceeace privește nevoile omului în adermină.

Identificare. Pentru dozarea cantitativă a aderminei nu dispunem până acum decât de proba pe şobolan.

Intrebuinţare clinică. In clinică, adermina a fost întrebuinţată cu succes numai ca tratament adjuvant în pelagră, în care se pare că acţionează în special asupra simptomelor nervoase.

Preparte. Hexobionul (Merk), preparat injectabil, conţine adermină pură. Ca şi acidul nicotinic, adermina se găseşte din abundenţă şi în preparatele hepatice din comerţ.

Factorul antianemic (hemogenul).

Istoric. Pe lângă observaţia lui Guha şi Mapson, cari au arătat că anemia hipercromă din pelagra murină este provocată de lipsa unui factor special, cunoaşterea factorului antianemic se datoreşte mai ales descoperirii importante făcute de Castle. Acest cercetător a stabilit că pentru a evita apariţia unei anemii pernicioase trebuie ca un anumit factor provenit din alimentaţie („extrinsec") să se combine cu un alt factor elaborat în mucoasa gastrică şi anume în glandele antrale („intrinsec") (Henning şi Brugsch). Substanţa astfel formată este depozitată în ficat. Factorului extrinsec din alimentaţie i s'a dat numele de hemogen.

Chimie. In ceeace priveşte natura chimică se ştie numai că hemogenul este hidro — şi alcoolo-solubil şi termorezistent.

Origină. Hemogenul a fost identificat pentru prima oară de Castle în muşchi. El se mai găseşte în levură, cereale, albuş de ou, rinichi, creer şi ficat.

Resorbţie şi acţiune. Factorul „extrinsec" din alimentaţie se combină în stomac cu factorul „intrinsec" fabricat de mucoasa antrală. Din unirea lor—independentă de digestia peptică,—rezultă substanţa activă ce împiedică apariţia anemiei pernicioase. Această substanţă este transportată în ficat unde este depozitată. Eliminarea se face prin urină.

Manifestări de carenţă. Dacă hemogenul lipseşte din alimentaţie, formarea substanţei active complete nu mai este posibilă şi ca urmare se desvoltă o anemie hipercromă, care poate fi vindecată prin administrare de drojdie de bere. Anemia pernicioasă clasică ia naştere prin lipsa „factorului intrinsec", endogen (elaborat de mucoasa antrală). Aportul de hemogen (factor extrinsec) sub forma de drojdie de bere este, natural, lipsit de eficacitate, deoarece sinteza complexului antianemic nu mai este posibilă. Deaceea acest complex trebue dat sub formă de ficat.

Când substanţa activă lipseşte, procesul medular de maturaţie a elementelor tinere ale aparatului eritropoetic este paralizat. Eritrogoniile încep să se înmulţească nestingherite şi sfârşesc prin a umple întreaga cavitate medulară. Numai o mică parte din ele suferă un proces de maturaţie *patologică*, dând naştere la megaloblaste şi megalocite. Deoarece numărul eritrocitelor maturate este foarte redus, va rezulta o anemie periferică, o anemie hipercromă din cauza abundenţei relative a megalocitilor. Deoarece eritrocitele patologice sunt distruse cu uşurinţă, se observă o creştere a procesului de distrucţie sanguină, care

se manifestă prin hiperbilirubinemie, pleiocromia bilei, culoarea închisă a scaunului și urobilinurie.

Cerințe. Cantitatea necesară de hemogen este încă necunoscută.

Identificare. Clasic, recunoașterea se face la individul bolnav de anemie pernicioasă. Deoarece factorul intrinsec lipsește aci, se dă suc gastric normal, asociat cu substanța de încercat. Animalele de experiență nu sunt apte pentru aceste cercetări.

Intrebuințare clinică. Factorul extrinsec singur poate fi întrebuințat cu succes numai în anemiile hipercrome prin carență alimentară, s. ex. în anemiile hipercrome tropicale. Anemia Biermer europeană reacționează la administrarea de hemogen numai dacă mucoasa gastrică mai este capabilă să producă cel puțin o cantitate mică de factor intrinsec. In cele mai multe cazuri este nevoie însă de întreg complexul antianemic (ficat), sau altfel trebuie ca factorul intrinsec să se administreze concomitent cu factorul extrinesc (Henning și Keilhack). In câteva ore, eritrogoniile acumulate în măduva osoasă, sufăr o maturație normală sub influența complexului antianemic, transformându-se în eritro—și normoblaști. Se produce o expulsie masivă de eritrocite tinere (criza reticulocitară), iar distrucția sangvină încetează. Anemia dispare *).

Vitamina M (factorul anti-aleucic).

Neutropenia, respectiv agranulocitoza, care poate apare în cursul maladiilor produse experimental prin carența complexului B_2, a fost atribuită la început lipsei de hemogen. Deoarece însă, cercetări mai noi au putut realiza la animal o agranulocitoză experimentală alimentară, se crede că este vorba probabil de un factor special anti-aleucic, cu atât mai mult cu cât afecțiunea este curabilă prin drojdia de bere sau prin extract de ficat. Nu se poate aprecia încă în ce măsură agranulocitoza umană este comparabilă cu această afecțiune experimentală.

---

*) N. Trad. — De curând, autorii americani Mitchel Snell și Williams au descoperit un nou factor vitaminic, *acidul folic* (după unii, identic cu vitamina M.) și care constitue, alături de factorul hepatic, un important *principiu anti-anemic, necesar pentru metabolismul normal al tuturor tipurilor de celule medulare* (și poate pentru creșterea celulelor țesulare în general). Hematopoeza normoblastică se menține grație unui complex de factori: „factorul primar hepatic" + substanțe accesorii (printre care și acidul folic). S'a arătat că acidul folic este enzima sau coenzima necesară sintezei *thiminei*, bază pirimidinică intrând în constituția acizilor nucleinici. Lipsa acidului folic și deci și a thiminei ar avea drept consecință o perturbare importantă în producția și distribuția acizilor nucleici și deci mitoze anormale: procese anormale de maturație eritrocitară și granulocitară (La Cour). Autorii americani au obținut rezultate foarte bune prin administrarea acidului folic în toate anemiile umane macrocitare și megaloblastice (anemia pernicioasă și anemiile de tip pernicios: anemiile alimentare, agastrice, prin botriocefal, pelagră, graviditate, sprua tropicală, etc).

Acidul folic se găsește în ficat, drojdia de bere, foi de legume și plante. In 1946 Angiers a putut stabili formula sa stereochimică (conține pteridyl p. — aminobenzoyl și acid glutamic) și l-a obținut sintetic. — Au apărut chiar preparate comerciale („Flovite" — New York).

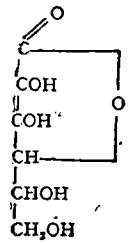
(*Harrison și White* — The Lancet. 30 Nov. 1946; *Rudeanu A.* — Med. Rom. No. 2, 1947; *Etévé*— Presse Méd. No. 50, Oct. 1946).

Vitamina C.

Istoric. Avitaminoza C, *scorbutul,* este cunoscută de sute de ani. Prima descriere datează dela E. Cordus (1534). Avitaminoza apărea la populaţia oraşelor aşediate şi în cursul lungilor călătorii pe mare şi al expediţiilor polare, din cauza lipsei de alimente proaspete. Efectul terapeutic al plantelor verzi (cochlearia) este şi el de mult cunoscut. Acţiunea antiscorbutică a sucurilor de fructe proaspete a fost observată încă din secolul al 18-lea (Lind).

In 1912, Holst şi Frölich au realizat scorbutul experimental la cobai prin suprimarea nutreţului proaspăt. In 1928, Szent-György a izolat vitamina C din suprarenală. Mai târziu, el a dat acestui corp numele de acid ascorbic.

Chimie. Acidul ascorbic este un 3 — ceto-hexonacidanhidrid (vezi formula alăturată). Formula brută este $C_6 H_8 O_6$. El se prepară astăzi aproape numai pe cale sintetică. Acidul l-ascorbic este o pulbere cristalizată albă, solubilă în apă şi alcool şi dializabilă. Punctul de fuziune este la 190°. Din punct de vedere optic este dextrogir; puterea sa rotatorie atinge în apă + 24°.



Acidul ascorbic este un reductor puternic, ceeace uşurează recunoaşterea sa. Astfel s. ex. el poate reduce chiar la rece o soluţie de nitrat de argint, în argint metalic. In natură, vitamina C se găseşte sub trei forme, anume: acidul l-ascorbic, forma reversibilă de oxidaţie (acidul dehidro-ascorbic) şi ascorbigenul, ca formă combinată. Acţiunea antiscorbutică o găsim la toate cele trei forme.

Origină. Acidul ascorbic se găseşte în legume şi în fructele proaspete. Măceşile, lămâile, portocalele, ardei, roşiile şi acele verzi de brad posedă un foarte bogat conţinut în vitamină C. In organele animale, cea mai ridicată concentraţie în vitamină C o găsim în suprarenală.

Resorbţie şi acţiune. La individul sănătos, vitamina C este resorbită prin tractul gastro-intestinal şi depozitată în organe. Organele cele mai bogate în vitamină C sunt: suprarenalele, hipofiza, corpul galben, ficatul, splina şi rinichii. In general se poate spune că celulele care desfăşoară o activitate foarte intensă, au şi o concentraţie mai ridicată în substanţă activă. Eliminarea cantităţilor în exces se face prin urină. Dozajul sanguin ne furnizează date asupra economiei vitaminei C în organism.

Vitamina C joacă un rol general prin *importanta funcţie pe care o exercită în procesele de oxido-reducţie ale metabolismului celular.* Au fost demonstrate în special acţiunile sale asupra fermenţilor lipolitici, asupra hormonilor precum şi intervenţia sa în procesul de coagulare, în formarea pigmenţilor şi în producerea anticorpilor. La nivelul capilarelor sanguine, ea acţionează asupra „cimentului intercelular", diminuând permiabilitatea pereţilor. Vitamina C activează trombina, accelerând astfel coagularea sângelui. *(Kühnau).*

Manifestările de carenţă. Carenţa vitaminei C în organism poate fi datorită fie unui aport insuficient, fie unei resorbţii insuficiente, fie unui consum exagerat.

Avitaminoza prin aport insuficient se mai observă uneori şi astăzi

la indivizii care, din comoditate, evită să consume legume verzi și cartofi (scorbutul celibatarilor). Scorbutul mai apare și în urma dietelor prelungite din cursul afecțiunilor gastro-intestinale (supe și piureuri de făinoase). Aportul diminuă deasemenea în timpul iernii și primăverii, din cauza cantității din ce în ce mai mici de legume proaspete și fructe. Pe de altă parte primăvara scade și conținutul în vitamină C al cartofilor, cari reprezintă pentru populația săracă, cel mai important purtător de vitamină C. Deaceea, așa zisa „astenie primăvăratecă" poate fi interpretată ca manifestare a unei carențe de vitamină C.

In gastrita anacidă resorbția de vitamină C devine deficitară, chiar dacă aportul rămâne suficient, deoarece în mediu alcalin acidul l-ascorbic este distrus rapid prin oxidare iar pe de altă parte în segmentele superioare ale intestinului are loc o invazie patologică de colibacili cari distrug vitamina C. Probabil că resorbția este turburată și din cauza inflamației mucoasei intestinale.

O creștere a consumului de vitamină C a fost observată în eforturile fizice mari (travaliu intens, sport, marșuri de antrenament), la bătrâni, în infecțiunile acute și cronice, în tumorile maligne, în maladiile de metabolism (diabet, maladia lui Basedow), în cursul graviditații și în perioada de lactație.

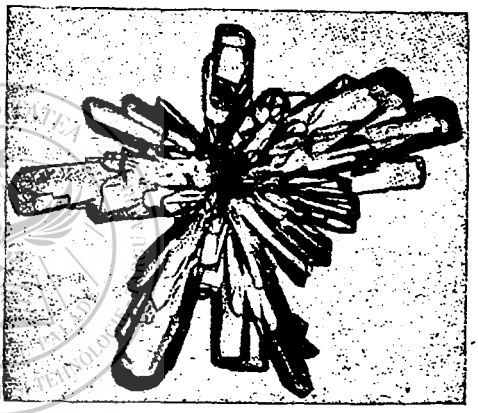


Fig. 10. — Vitamina C.

Maladiile clasice de carență sunt: scorbutul la adulți și maladia lui Möller-Barlow la sugari.

Simptomele cardinale ale scorbutului sunt: astenia, leziunile mucoasei bucale, diateza hemoragică și anemia.

Astenia amintește adinamia din maladia lui Addison. Leziunile bucale (stomatita scorbutică) apar numai dacă bolnavul are dinți, fapt de care trebue să ținem seama în diagnosticul maladiei la sugari și la bătrânii edentați. Se produce o tumefiere accentuată a papilelor interdentare, cu roșeață și coloratie albăstruie. Tumefacția cuprinde în cele din urmă toată gingia. Apare tendința la hemoragii gingivale. Dintii se clatină și apoi cad. Dentina devine poroasă și prezintă zone de neoformație patologică.

Diateza hemoragică interesează în special mucoasa bucală, pielea și musculatura. Dacă se pune un garou la brat, pielea dela nivelul antebrațului se acoperă de mici peteșii perifoliculare. Din cauza desvoltării exagerate a celulelor stratului cornos, foliculii devin proeminenți, astfel că pielea scorbuticilor dă senzația de „răzătoare" (lichen scorbutic, keratoză suprapapilară). Fața și pielea păroasă a capului rămân indemne.

La scorbuticii în curs de creștere (maladia lui Möller-Barlow) se produc și hemoragii subperiostale, în oase și în măduva osoasă. Studiul „factorilor hemoragici" (timp de sângerare, timp de coagulare, numărul trombocitelor, conținutul în fibrinogen, cantitatea de trom-

bină retracția chiagului) nu ne poate furniza nici o explicație a tendinței hemoragipare din scorbut. Deoarece staza venoasă artificială (ligatură) provoacă apariția peteșiilor, diateza hemoragică trebuie pusă în legătură în primul rând cu o *leziune a pereților vasculari*. Examenul sângelui ne arată de obicei o anemie hipocromă.

Cercetările din ultima vreme s'au ocupat cu studiul sindromului de hipovitaminoză, ale cărei simptome preced cu mult timp tabloul complet al maladiei carențiale. Astfel la adulți se constată o astenie intensă („astenia primăvăratecă"), inapetență, dureri reumatice, tendință la hemoragii cutanate și mucoase, receptivitate mărită la infecțiile aparatului respirator și ale căilor urinare. Stări prescorbutice (disergii) au fost observate și la copii, manifestate prin indispoziție și paloare, astenie, infecțiuni enterale și parenterale, în special ale căilor urinare.

Cerințe. Nevoia zilnică de vitamină C la adult este de un mgr. pe kilo-corp, la sugar de 2,6 mgr. pe kilo-corp.

Identificare. Pentru identificarea biologică a acidului ascorbic ne servim de cobaiul supus unui regim scorbutigen. La om nu avem la dispoziție decât *metodele care se aplică substanțelor reductoare în general.* Metoda cea mai uzitată este titrajul cu 2,6-diclorfenol-indofenol, o substanță colorată albastră care prin acțiunea reductoare a acidului ascorbic e transformată în leucoderivatul său. Creșterea eliminării urinare se produce abia după saturarea organismului. Dozarea în sânge, metodă mai dificilă, permite o apreciere a conținutului (bilanțului) în vitamină C, chiar după o singură determinare.

Intrebuințarea vitaminei C. Vitamina C este utilizată în primul rând în tratamentul scorbutului și al maladiei lui Möller-Barlow. Deoarece într'un regim rațional aceste maladii de carență gravă constituesc o raritate, vitamina C este mai des utilizată în tratamentul stărilor de carență relativă. In terapeutica acestora trebue să ținem seama de modul și durata administrării de vitamină C. Dacă resorbția gastro-intestinală este defectuoasă, trebuie s'o administrăm pe cale parenterală. Dacă consumul de vitamină C este mult crescut (maladii infecțioase acute, diabet, cancer, maladia lui Basedow, gravitate și lactație, eforturi fizice mari, bătrânețe), nevoile organismului trebuesc satisfăcute printr'un aport mărit și durabil. Alte indicații de tratament cu vitamină C sunt: cariile dentare, paradentoza și maladiile alergice.

In maladiile sângelui, vitamina C a fost întrebuințată de multe ori cu succes în stările hemoragice. Deoarece ea diminuă permeabilitatea vasculară și accelerează coagularea sângelui, se înțelege că va fi activă în hemoragii de diverse origini. Astfel, s'au obținut rezultate bune în peliioza reumatismală (Schönlein-Henoch), în trombopenia esențială (Werlhof), în hemofilie, precum și în hemoragiile viscerale de alte organi. Rezultatele obținute în aceste hemoragii sunt variabile și nu sunt comparabile cu cele din hemoragiile scorbutice.

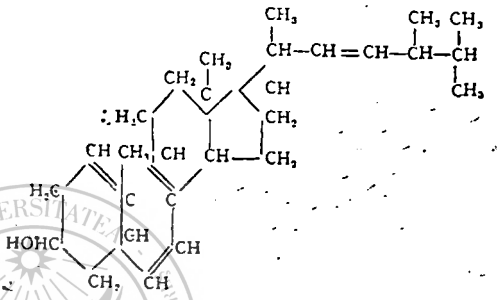
Preparate. Ca preparate comerciale amintim Cebionul (Merck), Cantanul (I. G. Farben) și Redoxonul (Hoffmann-La Roche).

Vitamina D.

Istoric. Rachitismul este cunoscut de sute de ani. Imediat după războiul mondial, Huldschinsky a descoperit acțiunea terapeutică a razelor ultraviolete în rachitism. In același timp, Mellanby a putut provoca rachitismul experimental la câinii tineri. A. F. Hess și Steenbock au observat că diverse substanțe vegetale și animale inactive capătă proprietăți curative pentru rachitism după iradierea cu raze ultraviolete. In sfârșit Windaus, Pohl, etc. au arătat că ergosterina, care este considerată ca provitamină, se transformă prin iradiere cu raze ultra-violete, în vitamină D, trecând prin formele intermediare de lumisterină și tachisterină.

Chimie. Formula brută (C_{28} H_{44} O) a vitaminei D este aceeași cu a ergosterinei.

Formula structurală este următoarea:



Se prezintă ca o substanță cristalizabilă solubilă în alcool, acetonă, cloroform și eter de petrol, termostabilă.

Origină: Vitamina D, respectiv presubstanța sa, se găsește în special în oleul de ficat de pește, apoi în lapte, unt, gălbenuș de ou și drojdie de bere. Nu se știe sigur dacă bogatul conținut în vitamină D al oleului de ficat este realizat prin sinteză în organismul peștelui sau prin aport exogen. Provitamina depozitată în pielea omului și a animalelor este transformată în vitamină D prin acțiunea razelor solare.

Manifestațiuni de carență. Rachitismul reprezintă maladia clasică de carență a vitaminei D. Din punct de vedere clinic această maladie se manifestă prin tumefacțiuni caracteristice ale extremităților epifizare ale antebrațului, ale gambei și îngroșarea articulațiilor condro-costale („mătănii costale"), Fontanela mare rămâne încă deschisă după primul an al vieții. Oasele craniului, sărace în calciu, se lasă deprimate prin presiune digitală (craniotabes).

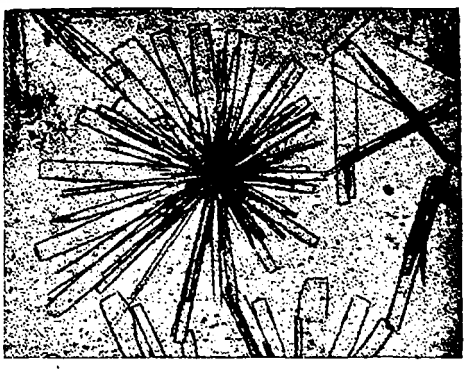


Fig. 11. — Vitamina D.

Rachitismul cavității bucale se caracterizează prin întârzierea dentiției, neregulat implantată, defecte ale smalțului și tendința la carii a dinților rămași. Dinții prezintă o direcție de creștere oblică din cauza înălțimii exagerate a bolții palatine și din cauza strâmtării maxilarului inferior, strâmtare provocată de tracțiunile musculare exercitate asupra unor oase moi.

Coastele sunt puțin rezistente și se lasă antrenate de tracțiunea diafragmului, astfel că partea inferioară a toracelui suferă o strangulare circulară.

Odată cu începutul mersului se instalează cunoscutele deforma-

ţiuni ale membrelor inferioare. Infundarea laterală a oaselor bazinului, lipsit şi el de rezistenţă, îi dă aspectul de „bazin în as de cupă". Slăbirea şi deformarea unui nucleu de osificaţie vertebral permite o creştere oblică a vertebrei, ceeace are drept urmare desvoltarea unei scolioze.

Metabolismul substanţelor minerale prezintă turburări: se observă în primul rând o scădere a fosforului sanguin, scădere care precede apariţia simptomelor manifeste de rachitism. Odată cu instalarea tabloului clinic, apare şi o hipocalcemie. Prima tendinţă la recalcifiere vizibilă roentgenologic este însoţită de o creştere a fosforului sangvin (vezi tabela de mai jos).

Caracteristica turburărilor metabolice în rachitism constă deci într'o demineralizare, în care demineralizarea în P precede demineralizarea în Ca. Remineralizarea corespunde procesului de reparaţie; remineralizarea în P este mai intensă decât remineralizarea în Ca.

Din punct de vedere anatomo-patologic, leziunile cele mai grave se găsesc la nivelul zonelor de creştere ale epifizelor. Se produce o lărgire a cartilagiului de conjugare. Substanţa intercelulară, care în mod normal este resorbită, persistă în stările de calcifiere defectucasă. Capsulele cartilaginoase şi celulele se calcifică (transformare osteoidă). Dispoziţia în coloane a celulelor cartilagiului dispare. Spaţiile medulare, care în mod normal se termină net la nivelul cartilagiului calcificat, depăşesc limitele normale sub formă de prelungiri neregulate. Oasele plate prezintă o rarefiere şi o decalcifiere a ţesutului osos, cu producere de ţesut osteoid necalificat.

Fazele turburărilor metabolice din rachitism
(După *Rominger-Meyer-Bomskov*).

	Metabolismul mineral		Semne clinice şi radiologice
	Bilanţul P_2O_5	Bilanţul CaO	
Faza I-a	profund turburat	normal sau aproape normal	Nici un semn sau primele semne de rachitism
Faza II-a	turburat	turburat	Clinic şi röntgenologic, rachitism manifest.
Faza III-a	pozitiv supranormal	turburat	Clinic, modificarea stării generale.
			Radiologic, calcificare incipientă.
Faza IV-a	pozitiv supranormal	pozitiv supranormal	Clinic, ameliorare progresivă.
			Radiologic, calcifiere incipientă în bande largi.

Vitamina D intervine în metabolismul calciului şi al fosforului prin intermediul paratiroidelor. Ea măreşte resorbţia de Ca şi P şi restrânge eliminarea acestor substanţe, care în rachitism este foarte crescută. În sfârşit, vitamina D menţine valoarea optimă a raportului dintre Ca şi P, valoare indispensabilă procesului de osificaţie normală.

Cea mai importantă dintre noxele rachitogene este lipsa de lumină, deoarece elaborarea de vitamină D la nivelul pielii nu este posibilă decât în prezența luminii. Deaceea rachitismul apare mai ales în timpul iernii. Observația clinică ne arată că fac rachitism în special sugarii hrăniți cu biberonul, ceeace — după *Rominger* — se explică prin faptul că alimentația artificială cu lapte de vacă și făină aduce o supra-mineralizare care provoacă o creștere a consumului de vitamină D.

Osteomalacia, care apare în special în cursul gravidității este considerată ca o turburare metabolică de natură rachitică, ca un rachitism al adultului. „Ramolirea" („înmuierea") scheletului este consecința sustragerii continui de Ca și vitamină D, necesare creșterii fătului.

O altă varietate de rachitism este așa zisul *rachitism tardiv.* Acesta se instalează în timpul *pubertății,* când creșterea rapidă în lungime a scheletului necesită un aport mai mare de vitamină D. Leziunile rachitice din *celiachie* (maladia lui Gee-Herter) sunt considerate ca datorite unei turburări în resorbția vitaminei D. Deperdiția exagerată de substanțe minerale din cauza diareei cronice, poate juca și ea un rol destul de important.

Nevoi. Nevoile copilului mic sunt acoperite cu 0.01 mgr. de vitamină D. Nevoia adultului nu este cunoscută. Cerința de vitamină D crește în timpul gravidității și al pubertății.

Hipervitaminoza. Dacă se administrează animalului de experiență vitamina D în doze cam de o mie de ori mai mari decât cele terapeutice, apar semne de hipervitaminoză D (scădere în greutate, diaree, pielea rugoasă, depozitări de calciu în artere), în timp ce oasele se decalcifică.

Identificare. Metoda clasică este pe șobolon și anume se cercetează dacă substanța respectivă (de experimentat) poate împiedica sau vindeca leziunile osoase specifice produse de o alimentație lipsită de vitamina D.

Intrebuințare clinică. In clinică, indicația maioră este tratamentul și profilaxia rachitismului. Se utilizează fie provitamina din piele, care prin iradiere cu raze ultraviolete este transformată în vitamină D, fie însăși vitamina D care se găsește în stare pură în preparatul comercial Vigantol.

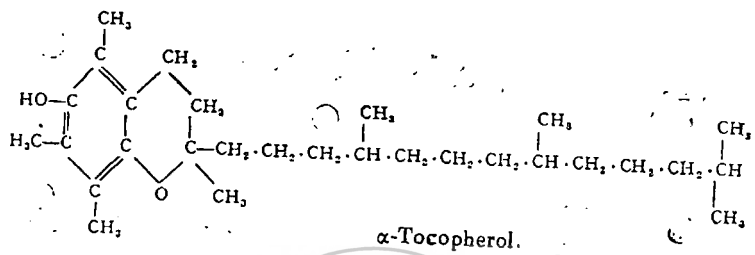
Există o formă specială de *tetanie,* care poate să apară în faza de vindecare a rachitismului: bilanțul Ca nu poate urma suficient de repede ritmul brusc al creșterii bilanțului P. Această turburare este tratată cu succes, ca și rachitismul, prin vitamină D, care restabilește rapid valoarea optimă a raportului dintre P și Ca. Rezultate foarte favorabile au fost obținute în tratamentul tetaniei paratireoprive cu preparatul A. T. 10 (Holtz), un alt produs de iradiere al ergosterinei. Administrat pe cale orală, el produce o creștere durabilă a calcemiei. Hormonoterapia tetaniei, foarte activă dar costisitoare, este mult ajutată prin administrare de vitamină D. Ea constitue un tratament adjuvant foarte prețios, explicabil prin relațiile strânse dintre vitamina D și glandele paratiroide.

Preparate. Vitamina D se găsește în comerț sub forma de Vigantol (oleu și dragee) (I. G. Farben și Merck).

Vitamina E (vitamina antisterilității, tocoferolul).

Istoric. Studiul vitaminei E datează dela observația lui Evans și Bishop (1922), anume că pentru reproducția normală a șobolanului este necesar un factor alimentar, care se găsește în oleul din grăunțe. In 1936 s'a realizat izolarea substanțelor active, a tocoferolului α și β (Evans și colaboratorii).

Chimie. Dintre tocoferolii prezenți în natură, forma α este cea mai răspândită. Se prezintă ca un oleu gros, gălbuiu, solubil în alcool, eter și grăsimi și este acido, alcalo și termorezistent. După constituția sa (stabilită în 1938 de către Fernholz, Iohn, Karrer), este un derivat cromonic cu următoarea formulă:



α-Tocopherol.

Origină. In alimentația mixtă, sursele de vitamină E sunt legumele verzi, salatele, grăsimile și oleurile vegetale, precum și pâinea integrală. Ea lipsește din făina fină.

Resorbția și acțiune. Vitamina E se resoarbe în intestin și anume, ca și grăsimile, numai în prezența acizilor biliari. Ea este depozitată în special în placentă și în lobul anterior al hipofizei. Cantitățile în exces sunt eliminate prin scaun și lapte.

Acțiunea vitaminei E se exercită numai atunci când glandele sexuale sunt normale. Factorul E întreține funcția normală a glandelor endocrine care sunt în legătură directă cu glandele sexuale. După cum reiese din turburările de carență descrise mai jos, vitamina E pare să funcționeze ca un catalizator al lobului anterior al hipofizei, ceeace explică influența sa asupra glandelor sexuale, ca și asupra tiroidei.

Manifestări de carență. Dacă șobolanul este supus unei alimentații lipsită de vitamina E, se constată în hipofiză apariția așa ziselor „celule de castrație" și dispariția granulațiilor celulelor eozinofile și bazofile specifice. Producția de hormon gonadotrop scade. La nivelul glandelor sexuale masculine se observă o atrofie a canaliculelor seminifere și în cele din urmă o atrofie ireversibilă a nucleilor spermatidici. La femelă, carența factorului E se manifestă prin simptomul tipic al așa zisei sterilități de resorbție, adică resorbția fătului și a placentei de către uterus. In afară de aceasta, se mai observă la ambele sexe, o degenerescență a cordoanelor medulare posterioare, cu ataxie și pareză, precum și o distrofie a musculaturei scheletice, curabile prin administrare de tocoferol α.

Cerințe. Cu toate rezultatele terapeutice favorabile, nu s'a putut stabili până în prezent dacă vitamina E reprezintă și pentru om un factor activ indispensabil.

Identificare. Dozarea conținutului în vitamină E a unei substanțe alimentare de cercetat se face prin proba pe șobolan. Există deasemenea și metode chimice, care — dat fiind că importanța factorului E pentru om este încă discutată — nu vor fi descrise aci.

Intrebuințare clinică. Până acum, indicația cea mai importantă este avortul spontan. Asupra altor întrebuințări nu există o experiență suficientă.

Preparate. Preparatul Ephynal (Hoffmann-La Roche) conține vitamină E în stare pură. Evion-ul (Merck), Evitrat-ul (Nordmark) sunt preparate concentrate extrase din oleul germenului de grâu.

Vitamina H.

Vitamina H. numită și factor X sau factor cutanat, este necesară în special copitelor. Ea reglează utilizarea normală a grăsimilor și a unor anumite proteine, printr'un mecanism care nu este cunoscut încă mai îndeaproape. Este o substanță insolubilă în apă, alcool, eter sau grăsimi. Ea este fixată probabil de proteinele alimentare și eliberată prin desintegrarea acestora la nivelul tractului gastro-intestinal. Vitamina H se găsește din abundență în ficat și în rinichi, apoi în drojdia de bere, în cazeină și în făina de cartofi (amidon).

Vitamina ingerată odată cu alimentele este resorbită în stomac și intestin și apoi depozitată în ficat și rinichi.

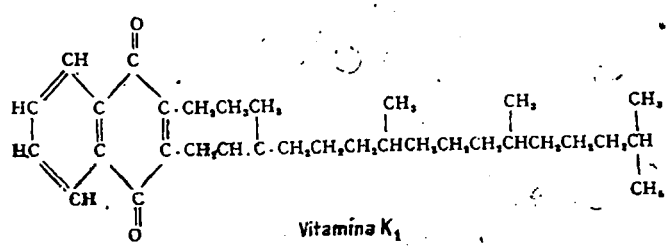
Carența de factor H provoacă la șobolan o stare seboreică, dermatită peribucală, intertrigo, blefarită, căderea părului și o descuamație generalizată. Din punct de vedere histologic se aseamănă cu seboreea umană *(Györgyi)*. Această stare seboreică este datorită unei hiperproducții și unei compoziții anormale a grăsimii cutanate, precum și unei degenerescențe grase a stratului cornos superficial. Aici, tulburările metabolismului grăsimilor din piele țin fie de o carență de vitamină H, fie de un aport alimentar prea bogat în ovalbumină.

In clinică este indicată în primul rând în seboreea sugarilor. Tratamentul cu vitamina H este eficace nu numai în seboree ci și în infecțiunile cutanate supurate secundare. Acțiunea favorabilă — cunoscută de multă vreme — a drojdiei de bere în furunculoză și foliculită este datorită vitaminei H. Nu se știe încă dacă psoriazisul intră în sfera de acțiune terapeutică a vitaminei H.

Vitamina K (vitamina antihemoragică)

Istoric. In 1930 Dam a observat că la puii de găină a căror alimentație este lipsită de lipoizi, apar hemoragii cutanate și mucoase. In 1935 s'a stabilit că această diateză hemoragică trebuie atribuită lipsei unei vitamine care se găsește în frunzele verzi (Dam și Schönheyder). In 1939 Karrer, Doisy ș. a. au reușit să izoleze vitamina K și să-i precizeze formula

Chimie. In natură vitamina K se găsește sub două forme: K_1 și K_2. Vitamina K_1 are formula următoare:

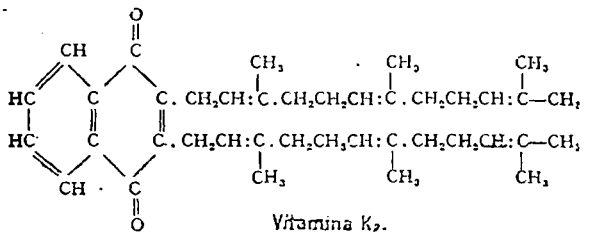


Vitamina K_1

Este o 2-etyl-3-phytyl-1,4 naftochinonă. Se prezintă sub forma unei

substanțe uleioase galben-deschis, solubilă în eter și benzină, termolabilă și sensibilă la lumină și alcali.

Vitamina K_2 are ca formulă:



Vitamina K_2.

După formulă este o 2-3 difarnesyl — 1,4 naftochinonă, care formează cristale galbene și prezintă aceleași particularități ca și vitamina K_1.

Origina. Vitamina K_1 și clorofila apar întodeauna împreună. Este foarte interesant din punct de vedere biologic faptul că bacteriile, în special bacteriile intestinale, sunt capabile de a face sinteza vitaminei K.

Resorbție și acțiune. Vitamina K este resorbită la nivelul intestinului. Resorbția este condiționată de prezența bilei. In condițiuni normale producția proprie de vitamină sintetizată de bacteriile intestinale este suficientă.

Prezența vitaminei K în organism este absolut necesară formării de protrombină de către ficatul integru din punct de vedere funcțional.

Manifestări de carență. La om, dacă bila nu este prezentă în intestin, vitamina K elaborată de flora microbiană nu poate fi resorbită, protrombina din sânge scade, timpul de coagulare crește. Consecința este cunoscuta tendință la hemoragii a colemicilor. Dozarea protrombinei permite diferențierea acestei forme de alte diateze hemoragice.

Identificare. Pentru identificare se utilizează puii de găină a căror hrană este lipsită de vitamina K și la care timpul de coagulare prelungit este readus la normal prin adăugare de vitamină K.

Intrebuințare clinică. Vitamina K este utilizată cu bune rezultate în tratamentul stărilor hemoragipare „colemice". In asemenea cazuri vitamina K trebue administrată parenteral. Pentru a se asigura resorbția vitaminei prezentă în intestin, este suficient a se da bilă pe cale bucală. Vitamina K este necesară și în tratamentul preoperator al colemicilor.

Preparate. Printre preparatele străine menționăm Klotogenul (Abbot North Chicago) și Cérophylul (Cerophyl Laboratories Kansas City).

Vitamina P (Citrina, vitamina permeabilității)

Szent-György și colaboratorii săi au găsit în fructele bogate în vitamină C, o substanță care pare să servească de *activator* al vitaminei C și care reglează permeabilitatea capilarelor.

Din punct de vedere chimic este un complex izomorf constituit din doi glicozizi flavonici, hesperidina și eriodictina. Până acum, vitamina P a fost pusă în evidență în lămâi, portocale, grappe-fruit și ardei.

Resorbția ei se face pe cale intestinală. Cât despre o eventuală depozitare, nu se știe încă nimic sigur. Ea se elimină în special prin urină. După cercetările de până acum, se pare că vitamina P împiedică ieșirea eritrocitelor și a proteinelor din capilare.

In ceeace privește rezultatele clinice obținute până în prezent, nu se poate trage încă o concluzie definitivă. Ea a fost utilizată în tratamentul purpurei vasculare, în inflamațiile seroase (pleurezie, pericardită, peritonită, poliartrită) și în glomerulo-nefrită. Preparate comerciale nu există încă.

LITERATURĂ

ABEDERHALDEN, E. Verh. d. Dtsch, Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1939 pag. 319.
DAMI Ztschr. f. Vitaminforschg. 1939 pag. 248.
FUNK, C. Die Vitamine, ediția 3-a, Berlin 1924.
KESTNER, O. și KNIPPING H. W., Die Ernährung des Menschen. ed. 3-a. Berlin 1928.
KÜHNAU, J., Verh. d. Dtsch. Ges f. inn. Med. Wiesbaden 1938, pag. 371.
KUHN, R., Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1938 pag. 369.
V. NOORDEN C. Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen. Wien-Berlin 1931.
— și SALOMON H., Handb. d. allg. Diätetik. Berlin 1920.
— și LANGSTEIN L. Handb, d. Ernährungslehre. Berlin 1920—1930.
NYLUND, C. E., Särtryck ur Nordisk Medicin 1939. H. 2 pag. 1745.
ROMINGER E., Verh. Ges. f. Verdauungs-u. Stoffwechselkrkh. Wiesbaden 1934.
SCHEUNERT, A., Hndb. d. Lebensmittelchemie Bd. 1 Berlin 1933. Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel. (3 Hefte). Berlin 1930.
SCHROEDER. H., Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1938, pag. 339
SHIMAZONO, J., Erg. inn. Med. u. Klin. Khlk 39 (1931).
STEPP und GYÖRGY Avitaminosen. Berlin, 1927.
— und KÜHNAU. Neue dtsch. Klin. 11 (1933).
— und SCHROEDER. Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, ed. 4-a. Stuttgart 1939.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
1945
GEORGE EMIL PALADE

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
1945
GEORGE EMIL PALADE

VI.

Metabolismul

de Alexander Sturm, Jena.

Cu 18 figuri în text

„Metabolismul reprezintă totalitatea fenomenelor care pe de o parte asigură întreţinerea, respectiv reconstrucţia substanţei organizate, (prin primirea şi transformarea substanţelor alimentare elementare, iar pe de altă parte, prin desfacerea combinaţiilor sau complexelor chimice, duce la produse de dezintegrare ce se elimină — făcând astfel posibile funcţiunile generale şi specifice ale substanţei vii" (Gottschalk). Metabolismul ar fi aşa dar bază, dacă nu chiar condiţia însăşi pentru viaţa materiei. El reprezintă activitatea globală a unui mecanism, ale cărui componente exercită funcţiuni deosebite, ce se asociază într'un tot pentru menţinerea vieţii într'o armonie desăvârşită. Descrierea formelor de manifestare ale metabolismului trebuie să pornească de la descrierea ansamblului şi să sfârşească prin analiza funcţiunilor parţiale ale celei mai mici unităţi a materiei vii, celula. Acest drum îl parcurge deasemeni şi istoricul cunoştinţelor noastre asupra fenomenelor metabolice din corpul uman. O privire asupra istoricului ne arată în mod peremptoriu strânsa legătură a problemei metabolismului cu constituţia chimică a materiei. Vechii maeştri ai chimiei au fost şi fondatorii fiziologiei normale şi patologice a metabolismului. In acest capitol al cărţii, va trebui aşa dar să se dea chimiei un loc de cinste.

Prima noţiune asupra fenomenelor de metabolism în corpul omenesc o găsim în teoria discraziei lui Galienus (131-200 după Chr.) care a dominat timp de secole medicina evului mediu. Este noţiunea amestecului în organismul bolnav a celor patru umori (sânge, limfă, bilă galbenă şi neagră). — Sartorio (1561—1636) a fost primul care a sesizat fenomenul de metabolism, din observaţia că greutatea cantităţii de urină şi fecale eliminate nu egalează greutatea alimentelor ingerate şi că greutatea individului scade uşor în timpul digestiei. Deficitul de greutate a fost explicat prin existenţa unei substanţe volatile, invizibile, având totuşi o greutate; eliminarea din organism a acestei substanţe a fost numită „perspiratio insensibilis". Un pas important în crearea fiziologiei ştiinţifice a metabolismului a fost făcut prin descoperirea în secolul XVIII a elementelor chimice: hidrogen, oxigen şi azot. Ele au fost găsite în cursul cercetărilor făcute pentru căutarea *„Phlogistonului"*, acea substanţă hipotetică a atmosferei, care face posibilă arderea. Incadrarea genială a acestor elemente ale aerului în fenomenul metabolic al organismului animal, o datoram chimistului Lavoisier (1743—1794) care a stabilit legea fundamentală a metabolismului: „Căldura animală rezultă în cea mai mare parte din transformarea oxigenului în bioxid de carbon". Tot Lavoisier a fost primul care a stabilit nevoia de oxigen a

omului în repaos, în stare de activitate, în stare de post şi a celui normal alimentat.

A doua etapă a cercetărilor de metabolism a fost inaugurată de chimistul Liebig (1803—1873) care, pe baza analizelor sale elementare a clasat substanţele alimentare în proteine, hidraţi de carbon şi grăsimi. Maeştrii celei de a treia perioade de cercetări au fost Karl von Voit şi Pettenkofer cari, pentru prima oară, au determinat cantitativ principalele valori ale proceselor metabolice ale omului în timpul respiraţiei şi au putut evalua substanţele combustibile desintegrate. Această activitate de pionier a lui C. v. Voit a prilejuit lui M. Rubner să inaugureze cea de a patra fază, astăzi încă neterminată, a cercetărilor de metabolism şi anume studiul substanţelor patologice rezultate în cursul fenomenelor de ardere — şi de aici pătrunderea în procesele metabolice intermediare, în funcţiunile parţiale ale metabolismului.

A. METABOLISMUL GENERAL

1. Date generale.

Viaţa fiecărei celule şi a fiecărui sistem celular este legată de un aport de *energie*. Substanţele alimentare, purtătoare ale energiei potenţiale (care poate fi măsurată prin căldura de combustie), cedează corpului această energie în cursul proceselor chimice care au loc în organismul viu. Metabolismul este aşa dar un *„schimb de substanţe energetice"* sau un *„schimb de energie"*. El se supune legilor fizice fundamentale ale schimburilor de energie şi anume mai ales „legii de conservare a energiei" a lui Robert Meyer: „O formă de energie se poate transforma în alta (echivalentul mecanic al căldurii: 1 Cal.=427 kgm.). Suma tuturor formelor de energie este constantă".

Inarmaţi cu aceste cunoştiinţe, vom putea calcula valorile energetice ale fenomenelor vitale, respectiv fenomenele metabolice ale organismului viu, când cunoaştem valoarea calorigenă a substanţelor alimentare ingerate — purtătoare de energie de mare valoare — şi pe cea a substanţelor reziduale, eliminate din organism după ce au pierdut o mare parte din energia lor potenţială. Aşa dar, determinarea metabolismului general nu este posibilă decât atunci când se poate stabili un bilanţ cât mai complet al aportului şi al eliminărilor. Pentru aceasta e necesar să avem unităţi de măsură a energiei, cu o valoare universală. Ca unitate de măsură a energiei metabolice a fost admisă în unanimitate *caloria* (1 Cal.), care reprezintă cantitatea de căldură necesară să ridice temperatura unui kg. de apă dela 14.5° la 15.5°C. Utilizarea practică a acestei unităţi de măsură în cercetările de metabolism se bazează pe legea izodinamiei, adică pe faptul că diversele substanţe alimentare—proteinele, grăsimile şi hidraţii de carbon—se găsesc într'un raport absolut constant una faţă de alta în ceeace priveşte valorile de ardere fiziologică şi pot să se înlocuiască reciproc în ceiace priveşte energia lor kinetică. Se dau următoarele valori:

1 gr. proteine	are ca	valoare	fiziologică	de	ardere	4,1	cal.
1 gr. grăsimi	„	„	„	„	„	9,3	cal.
1 gr. de hidrocarbonate	„	„	„	„	„	4,1	cal.

Sau: 100 gr. proteine corespund, în ceeace priveşte valoarea calorigenă, la 100 gr. hidrocarbonate sau la 44,1 gr. de grăsime.

Cea mai bună relaţiune pentru cunoaşterea metabolismului general la omul sănătos şi la bolnav, o dă analiza *detaiată* a metabolismului:

Mai întâiu câteva date preliminare asupra unei astfel de probe. Se socoteşte compoziţia regimului în ceeace priveşte proteinele, hidraţii de carbon şi grăsimile, după tabelele alimentare (ale lui Kőnig sau altele), fără să mai facem o analiză directă a substanţelor alimentare.

Procesele de utilizare ale proteinelor pot fi calculate cantitativ (după cercetările fundamentale ale lui Voit) pe baza cantităţii de substanţe azotate eliminate. S'a stabilit că un gram de azot eliminat corespunde la 6,25 gr. proteine, ţinând seama că analiza elementară a proteinelor a arătat un procent de azot de 16%. La om se iau în considerare drept căi de eliminare numai: urina, fecalele şi sudoarea. (Azotul din sudoare poate fi totuşi în general neglijat, din cauza micii sale cantităţi). Prin respiraţie azotul nu este nici eliminat nici absorbit. Pentru stabilirea cantităţilor de azot corespunzătoare proteinelor, poate fi luată în considerare eliminarea de sulf prin urină, deoarece în molecula proteinei raportul dintre azot şi sulf este constant.

Procesele de utilizare a hidraţilor de carbon şi a grăsimilor pot fi evaluate în condiţii exterioare determinate, prin cantitatea de carbon eliminată — după scăderea celei provenite din desintegrarea proteinelor — cantitate ce poate fi calculată pe baza raportului constant N : C = 1 : 3,28. Eliminarea de carbon poate fi stabilită cantitativ prin măsurarea cantităţii de bioxid de carbon din urină şi din aerul respirator (eliminarea de carbon prin piele este practic neglijabilă).

Dăm mai jos un exemplu în cifre al unei astfel de probe de metabolism (cercetările lui Pettenkofer-Voit).

Bilanţul metabolic al unui om în stare de post în cursul probei:

Greutate la începutul probei . .	71,09 kgr.	
Aportul de apă în timpul probei	1,0548 kgr.	
Total . . .	72,1448 kgr. (I).	
Greutate la sfârşitul probei . . .	70,160 kgr.	
Bioxid de carbon eliminat prin aparatul respirator	0,7585 „	= 201,3 gr. C.
Apă eliminată prin aparatul respirator	0,8289 „	
Urină	1,1975 „	
conţinând		5,81 gr. C; 11,33 gr. N.
Total . . .	72,9247 kg. (II)	207,11 gr. C; 11,33 gr. N.

N. B. In stare de post cantitatea de carbon din fecale poate fi neglijată.

Calcularea valorilor metabolice:

Utilizarea de proteine (16% N) = valoarea totală a azotului eliminat × 6,25 = 11,33 × 6,25 = 70,81 gr.

Această cantitate de proteine corespunde unei cantităţi de carbon de 11,33 × 3,28 = 37,16 gr.; deoarece N : C = 1 : 3,28.

Utilizarea de grăsime (cu 76,52% C) = (C total minus C-proteic) × 1,307 = 169,95 × 1,307 = 222,1 gr.

N. B. In primul timp al perioadei de post nu se ard deloc hidraţi de carbon, astfel că întreaga cantitate de carbon neprovenită din proteine, rezultă din grăsimi.

Consumul de oxigen = greutatea II minus greutatea I = 0,7799 kg.

Rezultat: Individul a ars în timpul probei de post 70,81 gr. proteine şi 222,1 gr. grăsime din substanţa sa proprie.

Aceste probe de bilanţ metabolic, al căror exemplu demonstrativ l-am văzut mai sus, pe lângă technica amănunţită şi durata lor lungă, au ca desavantaj faptul că oxigenul utilizat nu poate fi determinat cu precizie, astfel că efectele termice, respectiv energetice ale arderilor nu pot fi apreciate în mod exact, şi nu permit o evaluare justă a nevoilor

calorice ale organismului. Deaceea probele moderne de metabolism se fac pe bază de determinări cantitative ale oxigenului inspirat şi expirat de individ (în legătură cu utilizarea de oxigen şi formarea de bioxid de carbon), într'un aparat închis în care circulă continuu aer oxigenat. Graţie acestor procedee determinările calorice sunt mai exacte.

In clinică se întrebuinţează astăzi aproape exclusiv aparatele respiratorii ale lui *Benedikt* sau *Knipping*. Pacientul primeşte printr'un tub bucal (după întreruperea respiraţiunii nazale), cu fiecare mişcare respiratorie, oxigen dintr'un rezervor şi elimină bioxid de carbon în circuitul închis al aparatului. Deoarece bioxidul de carbon este fixat imediat şi integral într'un flacon umplut cu hidrat de sodiu sau cu hidrat de potasiu, consumul de oxigen se exprimă volumetric prin scoborîrea clopotului unui gazometru sau al unui spirometru, scoborîre care poate fi înregistrată grafic.

Bioxidul de carbon eliminat poate fi evaluat fie gravimetric — după Benedikt, — prin evaluarea creşterii în greutate a flaconului cu hidrat de potasiu, fie volumetric — în metoda lui Knipping ; după terminarea probei se deplasează bioxidul de carbon chimic legat, prin acţiunea acidului sulfuric. Bioxidul de carbon astfel eliberat determină o creştere de volum a spaţiului gazos din flacon, pe care o înregistrează spirometrul. Cu aceste apărate, durata probei poate fi limitată la 10 minute.

Pentru a putea deduce nevoile calorice ale omului din valoarea de ardere a oxigenului utilizat, trebuie să cunoaştem *efectul caloric al oxigenului*. O măsură utilizabilă a efectului caloric al oxigenului, ne-o dă aşa zisul „coţient respirator" (Q.R.), adică raportul volumetric dintre bioxidul de carbon eliminat şi oxigenul utilizat: $QR = \frac{CO_2}{O_2}$

Dacă se arde carbon pur, la fiecare volum de O_2 corespunde un volum de CO_2 : $C + O_2 = CO_2$. Q. R. este în acest caz egal cu 1.

Dacă se ard hidraţi de carbon, procesul de ardere se face după formula următoare: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O$. Deoarece şi aici volumele de CO^2 şi O^2 sunt egale, rezultă un Q. R. deasemeni egal cu 1.

Când se ard grăsimi, o parte din O_2 este utilizată pentru oxidarea hidrogenului, rezultând apă. Cantitatea totală de O_2 consumată e mai mare decât cantitatea care ar fi necesară formării de CO_2. Raportul $\frac{CO_2}{O_2}$ scoboară prin urmare sub 1. Pentru o alimentaţie grasă, care are o compoziţie mijlocie de 76,5% C, 12% H şi 11,5% O_2, Q. R. este numai de 0,707.

Când se ard proteine, se petrec fenomene chimice complicate, care duc la apariţia în urină şi fecale, a unor substanţe incomplet arse. La 100 volume de O_2 inspirat se elimină numai 78,1 vol. CO_2. Q. R. este aşa dar, în arderile de proteine pure, de 0,781%.

Q. R. are o importanţă dublă: 1. Din valoarea lui putem să conchidem proporţia în care diversele principii alimentare sunt interesate în procesele de ardere, dacă se scade cantitatea de carbon corespunzătoare azotului eliminat şi consumul de O_2 necesar pentru arderea proteinelor ; 2. Q. R. face posibilă calcularea numărului de calorii desvoltate de 1 litru de O_2. Tabela 1 ne dă o privire generală asupra acestor valori.

TABELA 1

Q. R.	Pentru un litru de O_2		
	Hidrocarb. arse in gr.	Grăsime arsă în gr.	Calorii desvoltate
0,7	0,0000	0,5027	4,795
0,75	0,1543	0,4384	4,829
0,80	0,3650	0,3507	4,875
0,85	0,5756	0,2620	4,92
0,90	0,7861	0,1753	4,966
0,95	0,,966	0,0877	5,012
1,00	,2071	0,0000	5,058

Dacă se determină utilizarea de O_2 şi eliminarea de CO_2 cu aparatul respirator al lui Benedikt sau al lui Knipping, la un individ în stare de post de cel puţin 12 ore, în repaos absolut; dacă se calculează astfel Q.R. şi cu aceasta valoarea energetică ce corespunde O_2 utilizat, atunci se obţine un număr de calorii care, raportat la un spaţiu de timp de 24 ore, dă aşa zisul

metabolism bazal

al persoanei cercetate. Această valoare energetică este după Knipping „expresia acelei cantităţi de căldură, care se desvoltă dintr'un minimum de procese metabolice necesare menţinerii funcţiunilor vitale normale ale organismului". Cercetările mai noui arată că noţiunea de „metabolism minimal" este numai aproximativ exactă. Ea corespunde numai unei anumite situaţii generale a unui organism de greutate constantă şi poate fi subestimat în fazele de creştere generală a greutăţii corporale.

Valorile normale pentru diversele categorii de oameni, în raport cu vârsta, talia şi greutatea, au fost stabilite empiric prin cercetări în serie. Valorile normale bine cunoscute ale metabolismului bazal stabilite de *Harris* şi *Benedikt*, corespund foarte exact factorilor fiziologici şi constituiesc deaceea astăzi un termen fundamental de comparaţie pentru studiul clinic al metabolismului. In general se socoteşte că metabolismul bazal al omului adult sănătos reprezintă *o Calorie pe kilogram de greutate şi pe oră*, sau 39,4 Cal. pe metru patrat de suprafaţă corporală şi oră. Suprafaţa corporală poate fi socotită fie după formula lui Meh: $S = 12{,}3 \sqrt[3]{\text{greutate}^2}$, sau după formula lui Du Bois: $S = \sqrt{\text{greutate}} \times \sqrt{\text{lungime}} \times 167{,}2$. Valorile metabolismului bazal la femee sunt cu 10—15% mai scoborîte ca la bărbaţi. Vârsta copilăriei se deosebeşte de cea adultă prin valori relativ mai mari de metabolism bazal, corespunzătoare activităţii de creştere comandată de sistemul endocrin; astfel un copil de 6 până la 10 ani utilizează cam 2,5 calorii pe kg. greutate şi oră, iar un sugar 3,3—4,1 cal. pe kg. greutate şi oră.

Când condiţiunile în care se face proba de metabolism se abat dela starea bazală (mişcare, ingerare de alimente), atunci numărul de calorii al metabolismului bazal creşte, fapt ce se interpretează ca o creştere funcţională (Leistungszuwachs).

Totuşi există şi faze negative, cu restrângerea trecătoare a schimburilor energetice, adică scăderea numărului de calorii sub nivelul metabolismului bazal, cu toată activitatea fizică. Astfel se întâmplă în anumite condiţiuni metabolice, în care joacă un rol hiperexcitabilitatea sistemului nervos parasimpatic, sau în procesele metabolice care au la dispoziţie un exces de oxigen provenit din metabolismul intermediar (ceeace aduce o cruţare a oxigenului exogen).

Creşterea funcţională a metabolismului, datorită activităţii musculare, are o importanţă energetică specială.

Arderea hidraţilor de carbon fixaţi în musculatură sub formă de glicogen furnizează energia necesară activităţii musculare. Prima fază a desfacerii glicogenului, care duce la formarea acidului lactic ca produs final, nu are nevoie de oxigen; abia faza următoare de ardere a unei părţi din acidul lactic format, în CO_2 şi H_2O necesită un consum de oxigen; deaceea abia în această fază se produce o modificare a metabolismului, în sensul creşterii. Gradul creşterii metabolismului după o activitate musculară, variază cu intensitatea efortului. In tabela 2 sunt date creşterile metabolismului energetic faţă de diversele eforturi ale vieţii de toate zilele.

TABELA 2

Metabolismul energetic al unui om de 70 kg. în timp de o oră (după Zuntz):

în repaus absolut la pat	70 cal.	= metabolism bazal normal	
în ortostatism	80 cal.	= m. b. creşte cu	14,3%
în mers pe plan orizontal (3,6 km. pe oră)	210 cal.	= „ „ „ cu	200 %
în marş pe plan orizontal (6 km. pe oră)	350 cal.	= „ „ „ cu	400 %
în ascensiuni (300 metri ascensiune pe oră şi 3,6 km. de drum)	360 cal.	= „ „ „ cu	414,3%
în ascensiuni (500 metri ascensiune pe oră şi 3,6 km. de drum)	500 cal.	= „ „ „ cu	614,3%
la biciclişti (15 km. pe oră)	380 cal.	= „ „ „ cu	443,0%
la înnotători	640 cal.	= „ „ „ cu	814,3%

Un travaliu de 1 kilogrammetru (adică ridicarea unui kg. la un metru înălţime) produce 7-10 cal.

Din comparaţia cu echivalentul mecanic al căldurii (o Calorie = 427 kgm., respectiv 1 kgm. = 2,33 cal.) reiese că 67-77% din căldura degajată de un om care lucrează serveşte pentru încălzirea corpului şi numai 23-33% reprezintă o muncă utilă. Acest randament al organismului întrece totuşi cu mult pe cel al unei maşini cu aburi, al cărei lucru util reprezintă numai 10-15% din materialul caloric întrebuinţat.

Ţinând seama de creşterile funcţionale datorite exerciţiului fizic, rezultă că un om adult de 70 kg. are următoarele nevoi alimentare zilnice, pentru acoperirea cheltuielilor energetice:

la 8 ore de somn şi muncă uşoară	2300 Cal.
la 8 ore de somn şi muncă mijlocie	2800—3500 Cal.
la 8 ore de somn şi muncă grea	3500—4000 Cal.
în repaus absolut la pat şi cu alimentaţie suficientă	1800—1850 Cal.

Pe lângă activitatea musculară, *aportul alimentar* poate provoca modificări caracteristice ale metabolismului energetic.

Rubner a observat că la scurt timp după ingerarea alimentelor se produce o creştere a metabolismului bazal şi a numit acest proces: *„acţiune dinamică specifică"*. Ea atinge maximum în alimentaţia cu proteine, producând o creştere a metabolismului bazal până la 40%. In alimentaţia cu hidraţi de carbon şi cu grăsime este mult mai redusă. Acţiunea dinamică specifică a hidraţilor de carbon se limitează la o creştere a metabolismului bazal cu 5—9%, iar a grăsimilor la o creştere de 3-4%. Dacă la un om în repaus se determină în fiecare oră metabolismul bazal, se obţine o curbă cu trei vârfuri care sunt în strânsă legătură de timp şi origine cu cele 3 mese ale zilei.

Fenomenul acţiunii dinamice specifice (a. d. ş.), care este în primul rând o *funcţiune* a proteinelor şi ţine de transformările intermediare ale moleculei proteice, se explică în felul următor: Grupa aminică NH_2 elibe-

rată prin dezaminarea acizilor aminați, exercită o acțiune stimulantă asupra proceselor oxidative, din care rezultă energia necesară pentru sinteza ureei. Sursele energetice necesare acestei creșteri a oxidațiilor sunt furnizate de surplusul de energie calorică născută din arderea glucozei, acidului lactic și a altor materiale ușor oxidabile. La cheltuiala de energie necesară sintezei de uree — care reprezintă 20% din acțiunea dinamică specifică, lucru contestat în ultimul timp — se adaugă cheltuială de energie necesară desaminării acizilor aminați, care a fost evaluată la 30% din acțiunea dinamică specifică. Pentru restul de energie a acțiunii dinamice specifice a fost făcut răspunzător faptul că un aport brusc și mare de material oxidabil provoacă și o creștere bruscă a proceselor de ardere. O mică parte din a. d. s. reprezintă probabil cheltuiala de energie necesară sintezei zahărului din acizii cetonici. A d. s. este așa dar un fenomen chimic complicat, constituit din mai multe componente și care fără îndoială este dirijat de sistemul nervos vegetativ și hormonal (hipofiză). Fenomenele metabolice care determină a. d. s. se petrec în cea mai mare parte în *ficat*, și cam 25% în *rinichi*. Inima, plămânii și musculatura nu participă.

A. d. s. a substanțelor alimentare joacă un *rol* deosebit de important în menținerea echilibrului ponderal, în condiții obișnuite de nutriție. Creșterea oxidațiunilor după ingerarea de alimente reprezintă un prețios sistem de apărare împotriva acumulării inutile a unor rezerve energetice care împovărează organismul sub formă de grăsime, evitând astfel obezitatea. Rolul regulator al a. d. s. se evidențiază în special prin faptul că utilizarea crescută de oxigen durează cu atât mai mult cu cât aportul de substanțe alimentare în exces este mai mare. Această capacitate a organismului de a răspunde cu o intensificare a proceselor de oxidație la un aport alimentar exagerat, a fost desemnată sub numele de *„consum de lux" (Luxuskonsumption)*.

Variațiunile mai sus amintite ale metabolismului la individul normal — în afară de dependența lor de vârstă, sex, talie, suprafața corpului și de travaliul suplimentar efectuat — mai sunt în strânsă legătură și cu *starea funcțională a sistemului endocrin*, ce are o mare importanță, atât pentru nivelul general al metabolismului bazal, cât și pentru influența acțiunii dinamice specifice a substanțelor alimentare asupra metabolismului bazal. Conducerea endocriniană a metabolismului este dominată de glanda *tiroidă*, al cărei hormon, tiroxina, posedă funcțiunea specifică de a accelera procesele de oxidație în organism. Intensitatea secreției de hormon tiroidian reglează nivelul metabolismului bazal. Un aflux crescut de tiroxină în sânge prin hipersecreție tiroidiană (boala lui Basedow) produce o creștere considerabilă a metabolismului bazal, uneori peste 100%. O diminuare a secreției de tiroxină — prin degenerare, atrofie sau exereză operatorie de țesut tiroidian (cretinism tiroidian, mixoedem, cașexie strumiprivă) — produce o scădere importantă și persistentă a metabolismului bazal și micșorează a.d.s. a proteinelor. Deși mecanismul de acțiune al tiroxinei asupra metabolismului nu este cunoscut încă în mod amănunțit, totuși pare puțin probabilă o acțiune pur periferică a hormonului ; dimpotrivă, în urma cercetărilor recente se admite că tiroxina ajunge la creerul intermediar pe calea hipofiză-infundibulum și exercită impulse speciale asupra centrilor metabolici de acolo.

Alături de tiroidă, mai prezintă o anumită importanță pentru metabolism, *hipofiza* și *gonadele*. Rolul lor în metabolism este cu totul de altă natură decât al tiroidei. Acțiunea lor se limitează la impulse trecătoare asupra secreției tiroidiene. Este foarte probabil că ele influențează pe această cale a.d.s. a substanțelor alimentare. Legătura hipo-

fizá — tiroidă a fost precis stabilită prin descoperirea hormonului tireotrop elaborat de lobul anterior al hipofizei, hormon care are o acţiune stimulantă specifică asupra secreţiei tiroidiene. Relaţiunea gonade-tiroidă-metabolism este evidenţiată prin apariţia obezităţii după castrare, fapt bine cunoscut chiar de către profani.

Metabolismul bazal normal şi a. d. s. normală a substanţelor alimentare sunt aşa dar rezultanta unei corelaţiuni fin acordate:

tiroidă
hipofiză ——— gonade

Turburarea acestei corelaţii printr'o afecţiune a tiroidei are drept consecinţă modificarea metabolismului bazal. Dacă afecţiunea interesează funcţiunea hipofizei sau a gonadelor, metabolismul bazal rămâne în general normal, însă utilizarea substanţelor alimentare este fundamental turburată.

2. Stări metabolice specia.e.

a. Supranutriţia (obezitatea).

Atunci când individul primeşte prin alimentaţie cantităţi de energie mai mari decât are nevoie, excesul de energie este depozitat sub formă de grăsime. *Obezitatea este aşa dar o turburare a bilanţului energetic şi nu a metabolismului intermediar al grăsimilor.* Cantităţile de grăsime depozitate în organism chiar în condiţiuni normale de alimentare, sunt foarte importante. La omul normal grăsimea reprezintă cam 18% din greutatea corpului. Această grăsime este fixată 2/3-3/4 în piele şi în ţesutul celulo-adipos subcutanat şi reprezintă o valoare calorică de 80—100.000 Cal. Graţie ei, omul normal poate suporta lungi perioade de post sau maladii consumptive, fără prea mari pierderi de proteine proprii.

La omul sănătos, o depunere exagerată de grăsime care ar putea duce la o depăşire a „greutăţii normale" *) este evitată graţie a trei mecanisme metabolice fundamental deosebite unul de altul:

1. Sensaţia de foame (aşa zisul apetit) şi sensaţia de saţietate, care reglează la omul normal nevoia de alimentare.

2. Exerciţiul fizic de fiecare zi, ce depinde de activitatea profesională, dar mai ales de „temperamentul" individului. El reprezintă un foarte important regulator metabolic, fiind cel mai mare consumator de energie.

3. Acţiunea dinamică specifică a substanţelor alimentare, care, mai ales sub forma consumului de lux, face ca la un aport alimentar crescut să corespundă arderi alimentare crescute. A.d.s. reprezintă cea mai bună garanţie pentru menţinerea unei greutăţi corporale constante.

Cauzele nefuncţionării mecanismului de protecţie sunt foarte diferite şi complicate. In multe cazuri de adipozitate pot fi incriminaţi factori exogeni: supra-nutriţie permanentă datorită pervertirii sensaţiei de săturare prin rafinarea modului de alimentare, prin sedentarism profesional, etc. Există totuşi o predispoziţie la adipozitate, chiar în cazul de

*) Greutatea normală după Broca = lungimea corpului (în cm.) — 100.
Greutatea normală după Bornhardt = $\frac{\text{lung. corpului} \times \text{circonf. toracelui}}{240}$
Greutatea normală după Oeder = 2 × lungimea vertex-simfiză — 100.

obezitate pură și anume o modificare intrinsecă și patologică a metabolismului care este preformată, hereditară sau, ca să întrebuințăm un termen mai vechiu, *constituțională*. Predispoziția organică la obezitate se datorește dereglării congenitale a unui centru coordinator situat în sistemul nervos central și anume în regiunea *hipotalamică*.

Smith a reușit să provoace obezitatea la animale de experiență (v. fig.

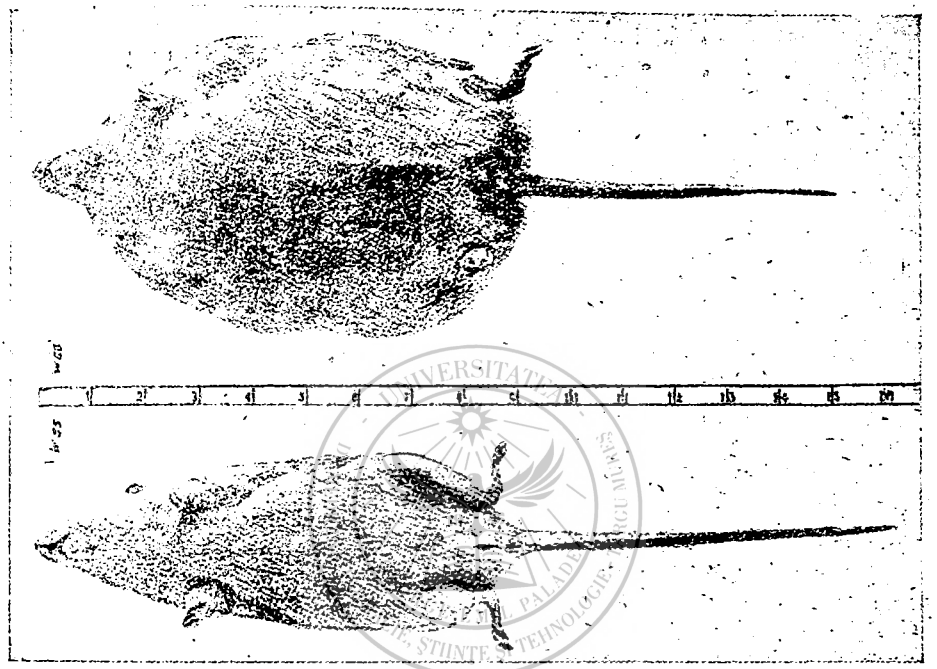


Fig. 1. a) Animal de control de 493 zile, 290 gr. greutate. b) Șobolan cu obezitate hipotalamică. Vârsta: 493 zile, greutate: 897 gr. Lezarea regiunii hipotalamice s'a făcut atunci când animalul avea 39 zile. (Experiențele lui *F. Smith)* (Din : *Falta :* Blutdrüsen)

1), prin lezarea circumscrisă a acestei regiuni, fără atingerea zonelor vecine, demonstrând astfel că leziunile acestei regiuni pot constitui singure cauza unică și suficientă a unei adipozități excesive.

Așa zisa *obezitate constituțională* prezintă o componentă nervoasă hotărîtoare; ea se poate considera ca o formă *hereditară* specială de obezitate cerebrală. Se poate admite că turburările de nutriție care duc la constituirea obezității, sunt declanșate—având ca punct de plecare sistemul nervos central — de anumiți intermediari hormonali. Factorii alimentari sunt în strânsă legătură cu o *creștere a funcțiunii asimilatorii a pancreasului endocrin*. Factorul motor este controlat de *tiroidă* care regează intensitatea proceselor oxidative. Depunerea de grăsime în aceste adipozități constituționale se face, așa cum reiese și în mod experimental, în special în regiunea abdomenului și în regiunea dorsală a toracelui și gâtului. Caracteristic este faptul că pe coapse și fese depunerea de gră-

sime este foarte redusă (fig. 2). O formă pronunțată a acestei obezități o constitue tipul „Falstaff".



Fig. 2. Obezitate constituțională

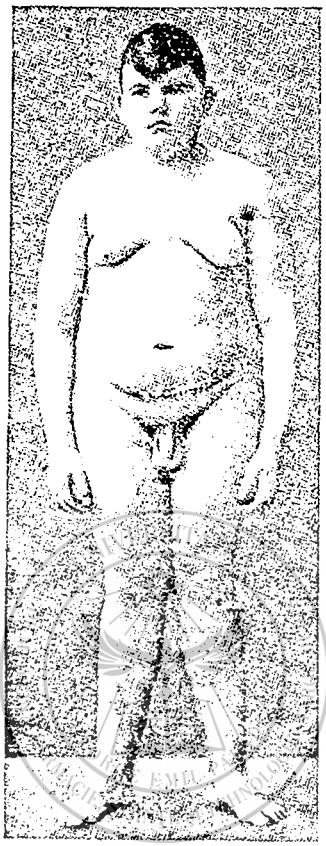


Fig. 3. Obezitate de origină cerebrală. Copil de 14 ani care a suferit de o encefalită. (Observație din clinica medicală Jena).



Fig. 4. Obezitate de origină genitală.

In afara formelor hereditar-constituționale, mai pot apărea în timpul tinereții și al maturității *obezități cerebrale* prin afecțiuni ale regiunii hipotalamice (encefalită, hemoragii cerebrale, etc.). Ele sunt însoțite totdeauna de alte turburări nervoase centrale ca: diskinezii, turburări ale metabolismului apei, turburări intelectuale sau etice, turburări asociate ale glandelor endocrine fără apariția unui tablou hormonal caracteristic (în special fără hipogenitalism și fără turburări de creștere) (fig. 3).

Alături de formele de obezitate „cerebrală pură" pot apărea forme în care se asociază manifestări de deficit a anumitor glande endocrine și care capătă prin aceasta un aspect clinic particular. Prin dispariția funcțiunii endocrine a glandelor genitale, apare, în special la femee, o depunere de grăsime, cu predilecție în regiunea centurii pelviene; aceasta poate prezenta toate gradele, dela modificările fiziologice ale menopauzei până la marile adipozități *„primitiv genitale"*. Caracteristic în aceste ca-

zuri sunt pliurile în formă de șorț ale peretelui anterior al abdomenului, pliurile de grăsime din regiunile supero-interne ale coapselor și brațele groase, față de mâini și picioare care sunt relativ subțiri. (Fig. 4). Tipul de adipozitate al castraților aparține tot acestui grup.

Atunci când la turburările hipotalamice se asociază o hipofuncțiune a lobului anterior al hipofizei, — în raport cu impulsele hipofizei asupra desvoltării genitale și asupra creșterii, — se desvoltă tabloul caracteristic al *distrofiei adiposo-genitale F r ö h l i c h,* în care hipogenitalis-



a b c

Fig. 5. Distrofie adiposo-genitală (Sindrom *Fröhlich*) la 3 frați (după *Ballmann*).— a: 15 ani, 1,62 m. înălțime,—b: 17 ani, 1.18 m. înălțime (înălțimea unui copil de 9½ ani),— c: 19 ani, 1,31 m. înălțime (înălțimea unui copil de 10½ ani).

mul și turburările de creștere se asociază cu o depunere de grăsime pe abdomen, șolduri, coapse, brațe și față (fig. 5). In acest caz obezitatea nu trebuie atribuită numai hipofizei, în sensul unei adipozități hipofizare pure, ci mai ales unei colnteresări în procesul patologic a creerului intermediar care împreună cu hipofiza constituie o unitate funcțională.

Deasemeni și noțiunea de *adipozitate tireogenă* trebuie să fie circumscrisă. Aici cauza adipozității nu este hipofuncțiunea tiroidiană ca atare, ci la forma de adipozitate foarte probabil centrală, se asociază manifestări hipotiroidiene ca: metabolism bazal scăzut, piele uscată, păr friabil, tendință la retenție de apă și sare în țesuturi.

S'a stabilit în mod experimental pe animale că și *cortico-suprarenala* joacă un rol important în apariția obezității, datorită influenței pe care o exercită prin intermediul procesului de fosforilizare (vezi

pag. 450) asupra resorbției intestinale a grăsimilor. S'au citat cazuri de adipozitate predominent suprarenală, prin hiperfuncțiunea cortexului suprarenal.

Forme speciale mai rare de obezitate sunt:

Așa zisa *„adipozitate regională"*, în care se observă depozite de grăsime în special la extremitățile inferioare, în contrast frapant cu părțile superioare ale corpului, slabe (urmarea unei disarmonii în mecanismul nervos central de reglare?) (vezi fig. 6).



Fig. 6. Obezitate regională (Observație din clinica medicală Jena).

Așa zisa *„adipositas dolorosa"* (Derkum) în care apar depozite izolate de grăsime în țesutul subcutanat, simetrice sau nesimetrice, foarte dureroase la presiune (neurolipomatoza).

Normele de conducere în *tratamentul obezității* se bazează pe originea diverselor forme de obezitate:

1. O limitare pe cât posibil strictă a aportului caloric printr'un regim sărac în calorii, pentru a evita noui depozitări sub formă de grăsime a valorilor energetice în exces.

2. Intensificarea proceselor de ardere și prin aceasta topirea depozitelor de grăsime: a) Printr'o muncă fizică rațional dozată (*„Terrainkuren"* după *Oertel*, băi, etc.); b) Prin folosirea acțiunii dinamice specifice a proteinelor alimentare (dieta de slăbire trebuie să fie relativ bogată în proteine); c) Prin stimularea acțiunii tiroidei asupra metabolismului. Aceasta poate fi realizată fie prin administrarea de preparate de tiroidă, fie prin excitarea tiroidei pe calea inofensivă a hormonilor tireotropi hipofizari (sub formă de *Preloban*, *Präphyson*, etc.), sau pe calea mai periculoasă a *medicațiunii* iodate, care cere o dozare strict individuală pentru a nu provoca la indivizii hipersensibili la iod o hipertireoză progresivă și de nestăvilit.

Pericole asemănătoare cu acelea ale terapiei iodate prezintă *tratamentul modern al obezității cu dinitrofenol*, care provoacă o desintegrare rapidă a glicogenului hepatic, iar în caz de supradozare duce la un tablou clinic foarte asemănător cu al tulburărilor tireotoxice prin iod.

b. Subnutriția

α) Starea de înaniție.

Atunci când alimentația este insuficientă din punct de vedere caloric, sau când lipsește complet, nevoile energetice trebuie să fie acoperite prin arderea substanțelor proprii. La om, combustibilul necesar este furnizat în primul rând de depozitele de grăsime și depozitele de glicogen din ficat și musculatură. Proteinele proprii sunt cruțate atât timp cât este posibil. In primele zile de post se observă adesea o ușoară creștere a utilizării proteinelor în urma consumării rezervelor de glicogen (care menajează distrugerea proteinelor). Aceasta scade însă apoi la valori foarte joase. Abea înaintea morții se produce iar o creștere a arderilor de proteine, ca și cum „flacăra vieții" ar vrea să mai licărească încă odată înainte de a se stinge definitiv. Este vorba

aici de o stare de autointoxicare, al cărei mecanism nu este încă lămurit.

Moartea prin inaniție se produce la om în 30—50 zile, în raport cu importanța rezervelor sale energetice. „Recordul de foame" este de 75 zile de carență alimentară completă. Dacă la carența alimentară se asociază și o lipsă de lichide, adică foamea se asociază cu setea, se realizează așa zisa stare de post absolut; în acest caz moartea se produce în câteva zile, cu manifestări de intoxicație, din cauză că organismul nu are la dispoziție o cantitate suficientă de lichid pentru eliminarea metabolitelor.

In perioadele de post de lungă durată (fără suprimarea apei) se observă o reducere a parenchimului tuturor organelor. Totuși gradul de atrofie a organelor depinde de *importanța lor vitală*. După Voit, țesutul grăsos diminuă cu 97%, ficatul cu 54%, musculatura cu 31%, creerul și inima cu 3%. Deasemeni odată cu atrofia crescândă a organelor, regresează și funcțiunea tuturor glandelor cu secreție externă și internă. *Frenarea secreției tiroidiene* se traduce printr'o micșorare a valorii proceselor de oxidație. In primele zile, metabolismul bazal al indivizilor în stare de post rămâne complet nemodificat față de normal. Apoi scade, mai întâiu numai în raport cu piederea de substanță vie, astfel că factorul caloric rămâne constant pe unitatea de greutate. Abea mai târziu, prin prelungirea stării de post, se ajunge la o ușoară scădere a arderilor chiar față de unitatea de greutate, fapt care își găsește o bună explicație în hipoactivitatea tiroidiană, și care a fost numit de *Pflüger*: „adaptarea metabolismului la necesitate".

Modificările regresive ale tiroidei joacă deasemeni un rol important în turburările de metabolism hidric care apar în starea de post. Insuficiența funcțională a glandelor genitale se evidențiază prin încetarea menstruației. cea a insulelor pancreatice, prin turburări în metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor (diabet de post, acidoză de post), iar cea a paratiroidelor printr'o tetanie de post, mai mult sau mai puțin pronunțată. Epuizarea secrețiilor externe face ca tegumentele să devină uscate și scuamoase; mucoasa limbei și a stomacului se atrofiază (absența HCl în sucul gastric); lipsa fermenților pancreatici provoacă diaree. Atrofia *hipofizei și a supra-renalelor* survine foarte tardiv, ultimele putând chiar să se hipertrofieze în stările cronice de post; acest fapt explică mobilizarea crescută de grăsime, care este dirijată de suprarenale.

La tabloul clinic al stării de post, în care domină deficitul funcțiunilor organice, se asociază manifestările unor maladii speciale de carență, astfel: *Osteopatia de inaniție*, care la tineri ia aspectul unui rachitism tardiv, iar la adulți aspectul unei osteoporoze senile precoce. Osteopatia de inaniție s'ar datori carenței hormonilor alimentari, în special a vitaminei B_1 și D. *Edemele de foame*, care constau în acumularea de lichid în țesutul celular subcutanat și în cavitatea abdominală, nu se produc în stările de carență alimentară completă, ci numai atunci când se ingerează mari cantități de supe subțiri fără grăsime, dar bogate în sare; ingerarea acestui „material de oedem" provoacă atunci, în asociație cu tendința la hidropizie care apare în starea de inaniție și care este datorită unor leziuni ale pereților vasculari, așa zisul oedem de foame.

Tratamentul inaniției trebuie să țină seama în primul rând de insuficiența glandelor digestive: se vor administra cu ceа mai mare prudență mici cantități de lapte, supe mucilaginoase, unt proaspăt și puțin vin. Pentru refacerea glandelor cu secreție internă e necesar să se adaoge proteine complecte, sub formă de carne slabă (cel mai de vreme a 5-a zi dela începutul tratamentului).

β) Slăbirea.

O stare cronică de subnutriție poate să apară și atunci când, cu toată alimentația îndestulătoare, valoarea oxidațiilor (modificată de anumite cauze, mai ales endogene), întrece valoarea calorică a alimentelor, a căror cantitate este, natural, limitată de posibilitățile de ingerare ale individului. Aici joacă un rol decisiv mecanismele de regulare a metabolismului citate la capitolul obezității și care în acest caz sufăr o turburare în sens invers. Intervenția anumitor glande cu secreție internă în mecanismele patologice care duc la slăbire, este mai importantă decât în obezitate. In primul rând *hipofuncțiunea lobului anterior al hipofizei*, organ central căruia îi este subordonată întreaga constelație endocriniană, joacă un rol hotărîtor în multe forme de slăbire *primitivă*. E vorba aici de toate formele de trecere, dela o *astenie hipofizară funcțională*, adesea prin predispoziție, până la *insuficiența hipofizară* (căpătată prin anumite afecțiuni), care se exteriorizează prin tabloul clasic al *cașexiei lui Simmonds*, cu o slăbire a întregului corp ajungând până la „scheletizare". Insuficienta lobului anterior hipofizar are ca urmare manifestări corespunzătoare în restul glandelor cu secreție internă, și anume: atrofia organelor genitale cu dispariția funcțiunii sexuale, adinamie, scăderea metabolismului bazal, căderea părului, piele seniă, fragilitatea dinților, etc. (v. fig. 7). Formele clinice rudimentare care nu ajung la cașexia Simmonds completă, se manifestă — pe lângă scăderea generală mai mult sau mai puțin importantă a panicululuj adipos — printr'o *hipersensibilitate specială față de insulină*, al cărei antagonist (hormonul hipofizar contra-insular) este deficitar (v. pag. 423). Așa zisa *„anorexie primitivă"* a lui Falta și *„astenia însoțită de slăbire"* din *habitusul lui Stiller* pot fi încadrate în grupul acestor tablouri clinice.



Fig. 7. Cașexie hipofizară. (Cașexia *Simmonds*). Femeie de 42 ani (după *Zondek*).

Forme de slăbire *secundară* de natură endocrină se întâlnesc în *hiperfuncțiunea tirodiană* (ca în maladia lui Basedov) și în tireotoxicoza iodică, prin anormala creștere a proceselor de ardere și prin turburări ale activității gastro-intestinale. Pe de altă parte *diabetul zaharat* grav provoacă o slăbire considerabilă din cauza pierderii excesive de zahăr și din cauza incapacității de a elabora glicogen.

In mod sigur există deasemeni influențe nervoase centrale care pot duce la starea de slăbire; totuși *formele cerebrale de slăbire* nu sunt tot atât de manifeste ca formele cerebrale de obezitate; acestui grup îi aparțin scăderile în greutate din stările post-encefalitice, paralizia progresivă, depresiunile endogene grave. Deasemeni se știe că afecțiunile organice ale măduvei spinării și ale neuronilor motori periferici pot duce la atrofia țesutului adipos în teritoriile nervoase interesate. Se poate vorbi de o *„slăbire neurală"*, cum se observă în tabesul dorsal, în atrofia musculară progresivă spinală și neurală și în polinevrită. In strânsă înrudire cu această slăbire neurală este atrofia țesutului gras din distrofia musculară progresivă și din miastenie. Aci e vorba probabil de *tulburări ale inervațiunii trofice*, ca și în cazurile foarte rare de dispariție strict localizată a țesutului gras, așa cum o întâlnim în lipodistrofia progresivă, afecțiune caracterizată printr'o topire



Fig. 8. Lipodistrofia progresivă.



Fig. 9. Lipatrophia circumscripta.

Fig. 2, 4, 8, 9 sunt luate din: *Thannhauser*, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München, Bergmann, 1929.

progresivă numai a grăsimii de pe față și brațe, în contrast cu prezența unui pamicul adipos normal în regiunea șoldurilor și a membrelor inferioare (v. fig. 8) — și în *„lipatrophia cincumscripta"*, atrofia țesutului gras în regiuni strict circumscrise ale pielei care atârnă în pliuri mari, peste regiunile subiacente atrofiate (cutis laxa) (v. fig. 9).

In intoxicaţiunile care ameninţă întreaga substanţă protoplasmică a organismului şi anume după maladii infecţioase grave (febră tifoidă, holeră, disenterie, malarie, septicemii, tuberculoză), după intoxicaţiunile voluntare cronice cu morfină şi cocaină, după intoxicaţiunile cu arsenic şi fosfor şi în cursul desvoltării tumorilor maligne (carcinome şi sarcome) apar forme mixte de slăbire exogenă şi endogenă ce pot ajunge până la starea de *caşexie*.

Combaterea stării de slăbire se poate face numai pe calea unei *cure de îngrăşare*, adică prin refacerea depozitelor de glicogen ale ficatului printr'un aport bogat de hidraţi de carbon. Pentru aceasta trebuiesc activate procesele de absorbţie a hidraţilor de carbon prin administrarea *complexului vitaminic B* şi a *corticosteronului* (v. pag. 421) şi funcţiunea asimilatorie a pancreasului prin *insulină* (v. pag. 422).

c) Febra.

Pentru înţelegerea modificărilor metabolice din cursul stărilor febrile sunt necesare câteva noţiuni asupra *reglării echilibrului ternic la om:*

Există două forme de termoregulare şi anume: una *fizică*, reglând *pierderea de căldură* şi una *chimică*, realizând *desvoltarea de căldură* prin creşterea oxidaţiilor. Termoregularea fizică se face prin conducere şi iradiere de căldură, precum şi prin evaporare de apă la nivelul pielei. După Benedikt şi Millner din pierderea totală de căldură a unui individ în stare de post, 74,6% se face prin conducere şi iradiere, 12,4% prin evaporare de apă la suprafaţa pielei, 9,6% prin evaporare de apă prin căile respiratorii, 2,3% prin încălzirea aerului respirator, 1,1% prin încălzirea urinei şi a fecalelor. Termoregularea chimică îşi are izvoarele de căldură în primul rând în uzinele chimice ale ficatului şi musculaturei.

Se admite existenţa unui centru nervos termoregulator situat în corpii striaţi; de aici pornesc căi spre tuber cinereum din diencefal, care comunică impulsele sale bulbului şi măduvei rachidiene; prin rami comunicantes segmentare ce unesc măduva cu marele lanţ simpatic, impulsele ajung pe calea fibrelor nervoase simpatice la organele de acţiune (ficat, musculatură vasele pielei); fascicolele parasimpatice corespunzătoare merg pe calea vagului. Separarea formelor fizice şi chimice de termoregulare nu este posibilă în creer, ci numai în teritoriul căilor spinale eferente: pe câtă vreme o secţiune făcută la nivelul celui de al V-lea segment cervical suprimă ambele mecanisme, o secţiune făcută cu câteva segmente mai sus suprimă numai mecanismul fizic. Suprimarea controlului nervos al mecanismului fizic duce, după Grafe, „la o creştere a oxidaţiilor, ca expresie a unei activităţi crescute a mecanismului chimic, care trebuie să compenseze marile pierderi de căldură; în acelaş timp creşte şi metabolismul protidelor, în aproximativ aceiaşi măsură ca şi arderile totale". Odată cu suprimarea regulării chimice prin secţiunea măduvei cervicale se produce un proces de ardere exagerată a proteinelor, fără o creştere corespunzătoare a valorii metabolismului general, ca şi cum pierderea controlului central ar interesa numai metabolismul proteinelor.

Centrii termici din corpul striat şi din creerul intermediar primesc la rândul lor impulse atât prin căile sensitive aferente, cât şi prin influenţele hormonale plecate din tiroidă, hipofiză şi suprarenale. Deşi trebuie să admitem că tiroida are o importanţă specială în regularea termică, totuşi astăzi se ştie că termoregularea chimică nu este legată de existenţa tiroidei şi că ea continuă să funcţioneze chiar în stările de atiroidism.

Când mecanismul de termoregulare este intact, pierderea şi producerea de căldură sunt astfel acordate, încât, independent de temperatura exterioară, temperatura corpului şi metabolismul bazal rămân constante. Modificările bruşte ale temperaturei exterioare (băi reci sau calde, etc.) duc la schimbări reacţionale ale metabolismului şi la modificări în irigaţia pielei cu scopul de a jugula sau de a mări pierderea de căldură. Dacă temperatura exterioară întrece un anumit punct critic, astfel că însăşi pierderea maximă de căldură nu mai e suficientă pentru echilibrare, atunci se produce o decompensare a mecanismului nervos de regulare care este ne-alterat, o „insuficientă a termoregulării" care se exteriorizează printr'o aşa zisă *hipertermie* sau *„stază calorică"*, stare care nu are nimic de a face cu febra. Foarte probabil aşa zisa *„febră de mâncare, de sete sau de sare"* a sugarilor şi a copiilor

mici aparţine acestui fenomen de stază termică şi nu febrei propriu zise. Ea se explică prin scăderea aportului de apă, sau prin ingerarea de prea multă sare, ceeace are drept consecinţă lipsa cantităţii de apă necesară pierderii de căldură, termoregularea fizică devenind astfel insuficientă. *„Febra de ţipăt"* observată tot la sugari este şi ea o „stază calorică".

Cunoaşterea fenomenului de coordonare nervoasă centrală a termoregulării a limpezit controversele care existau de zeci de ani asupra naturei febrei. Astăzi febra trebuie înţeleasă ca expresia unei *stări funcţionale anormale* a aparatului central din creerul intermediar. Rămâne încă nerezolvată problema dacă modificarea stării funcţionale a centrilor termoregulatori ţine de o „excitare crescută, mai bine zis de o excitabilitate mărită cu stare de hipertonie", sau de o „hipoexcitabilitate" cu „paralizie parţială" a acestora. Indiferent din ce cauză ia naştere febra — fie printr'un agent infecţios, fie prin produse de desintegrare a proteinelor proprii, fie printr'o acţiune directă de excitare a centrului termic („înţepătura" termică a corpului striat), fie prin injectare de soluţii saline sau glucozate, — în starea de febră e vorba în primul rând de o alterare a procesului de termoreglare chimică şi anume de o creştere a producţiei de căldură. (Nu poate fi totuşi contestat faptul că, pe lângă aceasta, la creşterea temperaturei contribue şi o micşorare a pierderii de căldură).

Creşterile patologice ale oxidaţiunilor urmează în general regula R. G. T. a lui Van't Hoff (regula accelerării termice a reacţiunilor = Reaktionsgeschwindigkeittemperaturregel), care spune că la o creştere de temperatură de 10° corespunde o dublare sau chiar o triplare a vitezei reacţiunilor, ceeace înseamnă că la o febră de 38° metabolismul creşte până la 20%, la 39° până la 40%, la 40° până la 60%, la 41° până la 80%.

Dacă febra durează mult timp, ca de exmplu în febra tifoidă, valorile absolute ale oxidaţiilor scad treptat, astfel că se apropie de normal. Dacă se ţine seama însă de *starea de subnutriţie* care apare între timp şi care are asupra metabolismului o acţiune inversă celei exercitate de creşterea temperaturii, se poate spune că în febră există totuşi o anumită constanţă a creşterei oxidaţiilor.

Metabolismul de febră trebuie considerat în principiu, ca *un metabolism de post cantitativ crescut.* (Grafe). Exagerarea proceselor de ardere se face mai ales pe seama grăsimilor şi a hidrocarbonatelor. Contribuţia proteinelor la metabolismul general atinge în medie 15—20%, la fel ca în starea de post.

Dacă la simplul fenomen de febră centrală se asociază şi un anumit factor infecţios, aşa cum se întâmplă în maladiile infecţioase acute grave cu temperaturi foarte mari, metabolismul de febră prezintă o particularitate care îl deosebeşte fundamental de toate celelalte turburări metabolice (post, maladia lui Basedow, etc.): se produce o creştere selectivă a desintegrării proteinelor. Naunyn, primul care a observat în urina febrililor o creştere importantă a eliminărilor de azot, a numit acest fenomen: „desintegrare toxogenă a proteinelor", în credinţa că agentul toxic lucrează *periferic* asupra protoplasmei celulare. Astăzi concepţiunile lui Naunyn trebuie să fie corectate din două puncte de vedere: 1. Concepţia punctului de atac periferic al agentului nociv e înlocuită astăzi prin admiterea unei leziuni a *centrului* (încă hipotetic) al *proteinelor*, asociată cu *turburări ale aparatului termoregulator* (v. pag. 388).

2. Creşterea aşa de mare a azotului urinar în timpul febrei este în cea mai mare parte pur şi simplu *urmarea stării de sub-nutriţie* în care se găseşte de regulă bolnavul febril; printr'un aport corespunzător de hidrocarbonate se poate limita în mare parte distrugerea de proteine din cursul febrei. Punctul central al teoriei lui Naunyn asupra destrucţiei toxogene de proteine rămâne însă neatins de aceste critici, de când Friedrich Müller şi şcoala sa au demonstrat că aşa zisul „minimum de proteine", adică pragul protidic sub care nu se poate coborî, ori cât de mare ar fi aportul de alimente neazotate, este crescut în stările febrile infecţioase, *proporţional cu gravitatea infecţiunii.*

Tot ca o *acţiune directă a infecţiunii* trebuie considerată şi glicoliza rapidă care apare chiar din primele ore ale ascensiunii febrile (fără a fi în raport cu intensitatea febrei) şi care are drept rezultat creşterea glicemiei.

Din expunerea metabolismului febrei reies următoarele *concluzii terapeutice:* bolnavului febril trebuie să i se administreze o alimentaţie bogată (în special în hidrocarbonate). Nu trebuie să ne temem de acţiunea dinamică specifică a alimentelor, deoarece aceasta nu e crescută în febră, ci din contră e chiar scăzută. Să nu se intervină inutil şi artificial în procesul metabolic al febrei cu medicamente care împiedică fenomenele celulare de oxidaţie (chinina), sau care paralizează centrul termoregulator (antipirina, salicilaţii), căci febra este un fenomen metabolic finalist, care fără îndoială îşi are importanţa sa în lupta contra agenţilor patogeni.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREŞ
1945
GEORGE EMIL PALADE

B. METABOLISMUL INTERMEDIAR

1. METABOLISMUL PROTEINELOR.

a) Date chimio-fiziologice preliminarii.

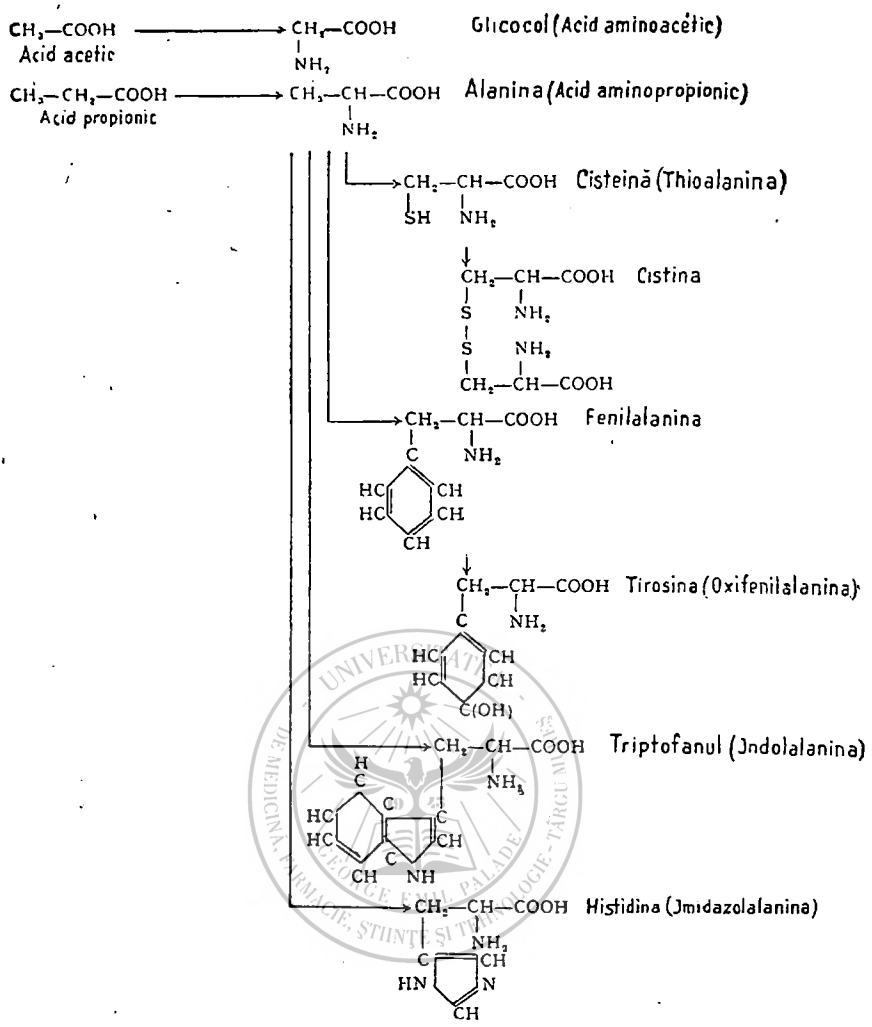
Primul loc printre componentele organice ale corpului animal, este ocupat de un grup special de substanțe care se caracterizează printr'o greutate moleculară enormă (10.000—200.000) și prin prezența constantă a azotului. Acest grup de substanțe poartă numele de *proteine* (προζενω =eu sunt primul) și reprezintă în sens mai restrâns albuminele. Pe bază de analize elementare s'a stabilit că aceste substanțe conțin aproximativ 50% C, 16% N, 22% O, 7% H, 1% S.

Clasificarea proteinelor nu se face pe baza constituției lor chimice, încă necunoscută, ci numai pe baza anumitor proprietăți chimice și fizice. Se deosebesc printre proteinele cele mai importante:

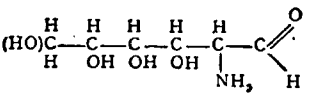
A. PROTEINE SIMPLE		
Sub-grupa	Reprezentantul cel mai important	Proprietăți
1. Albumine	Ovalbumina Serumalbumina	Solubile în apă, nu precipită prin semi-saturare cu sulfat de amoniu, cristalizabile în cea mai mare parte.
2. Globuline	Ovo-,serum-,lacto-globulina.	Insolubile în apă, solubile în acid clorhidric diluat, precipitabile prin semi-saturare cu sulfat de amoniu.
3. Proteine spontan coagulabile.	Miosina din mușchi și fibrinogenul din sânge.	In anumite împrejurări cuagulează spontan în organism.
4. Protamine	Sperma peștilor.	Lipsite de sulf, conțin diaminoacizi în mare cantitate.
5. Histone	Globina din hemoglobină.	Precipitabile prin amoniac, conțin diaminoacizi în mare cantitate.
B. ALBUMINOIDE: cheratina - elastina - colagenul		
C. PROTEIDE = combinațiile proteinelor simple cu alte substanțe: fosfoproteide, nucleoproteide, cromoproteide (= combinații cu substanțe colorante).		

In ceeace privește natura lor chimică, proteinele sunt acizi slabi și baze slabe și pot, ca adevărate *amfolite* (v. pag. 455), să formeze săruri fie cu bazele puternice, fie cu acizii puternici.

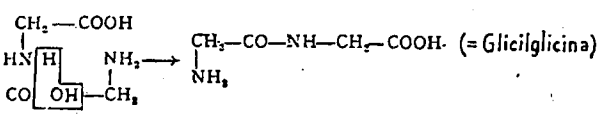
Pietrele de construcție ale proteinelor sunt aproape exclusiv aminoacizii, acizi organici în care un H este înlocuit prin grupul amino NH^2. Aminoacizii din corpul uman sunt mai ales derivate de acizi mono-carbonici și dicarbonici, care poartă totdeauna grupul NH^2 în poziția α. Aminoacizii cei mai importanți pentru înțelegerea metabolismului normal și patologic al proteinelor provin din aminarea acizilor acetic și propionic:



Singurul element din molecula de proteină, care nu aparţine grupului amino-acizilor este *glucozamina*, un zahăr aminat:



Construcţia moleculei proteice din amino-acizi este cunoscută numai în primele sale stadii. Ea se face prin reacţiunea grupei amino aparţinând unui amino-acid, cu grupa carboxil a altuia. Această reacţiune constă întotdeauna într'o *anhidro-sinteză*, cu pierderea unei molecule de apă. De exemplu:



Categoria de substanţe care iau naştere pe această cale se caracterizează prin grupa — CO—NH—. Ele se chiamă, după numărul amino-acizilor cuplaţi: di—, tri—, tetra—..... *polt* — *peptide*. Formula lor generală are următoarea configuraţie:

H_2N... CO—NH... CO—NH... ş. a. m. d.. COOH,

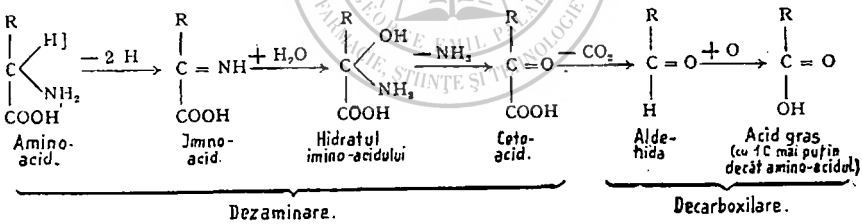
Polipeptidele își arată înrudirea lor cu proteinele prin *reacția biuretului*, (colorație violet-albastră prin adăugarea de hidrat de sodiu și câteva picături de soluție diluată de sulfat de cupru) și prin precipitarea lor cu soluțiuni de tanin.

Desintegrarea proteinelor se face invers față de procesul de sinteză, prin *hidroliză*. Marea moleculă protidică este desfăcută în molecule mai mici, așa zisele *peptone*, acestea mai departe în *peptide* și în sfârșit ultimele în *amino-acizi*. Procesele chimice de desintegrare sunt provocate de acțiunea unor fermenți proteolitici (v. capitolul Digestie). Separarea produselor de desintegrare care iau naștere prin desfacerea hidrolitică a proteinelor se face pe baza proprietăților lor diferite de solubilitate și precipitare. Astfel: pe măsură ce procesul de desintegrare înaintează, capacitatea de precipitare scade, în timp ce solubilitatea produselor crește. Proteinele străine din alimentație își pierd specificitatea prin desintegrare și, sub forma elementelor lor constitutive nespecifice, devin utilizabile pentru reconstrucția proteinelor proprii ale organismului. Trebuie să admitem că în afară de intestin, și celelalte țesuturi ale corpului au posibilitatea de a metaboliza proteinele (anabolism și catabolism), dacă au la dispoziție „pietrele de construcție" sub formă de amino-acizi provenind fie din procesele de digestie, fie din desintegrarea proteinelor endogene.

Transformarea mai departe a produselor de desintegrare ale proteinelor se face la vietuitoarele superioare în ordinea următoare: desaminarea acizilor aminați, decarboxilarea restului ne-azotat. In cadrul proceselor de metabolism intermediar, *Neubauer* a arătat că la vietuitoarele superioare *desaminarea* se face *prin oxidare* în ficat, după schema următoare:

$$\ldots \underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH + O = \ldots \underset{\underset{O}{\|}}{C}-COOH + NH_3.$$

Așa dar dintr'un amino-acid ia naștere *ceto-acidul* corespunzător; acesta este transformat prin decarboxilare, într'un *acid gras* cu un atom de carbon mai puțin. Diferitele faze ale acestei desintegrări pot fi formulate în modul următor:



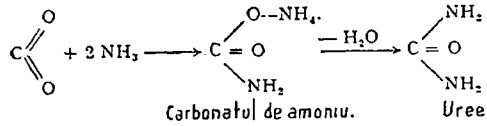
Față de principala cale de desintegrare arătată mai sus, simpla *hidroliză a amino-acizilor* nu joacă în metabolismul intermediar decât un rol de importanță redusă. Hidroliza duce la *acid-alcoolul* respectiv, cu formare de amoniac.

$$\ldots \underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH + H_2O \longrightarrow \ldots \underset{\underset{OH}{|}}{CH}-COOH + NH_3$$

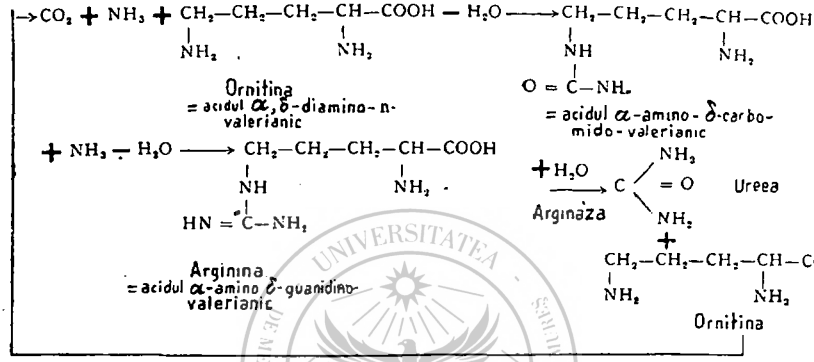
Restul neazotat care apare în procesul de desintegrare al amino-acizilor este ars (conform schemei dela capitolul „Metabolismul intermediar al grăsimilor"), trecând prin stadiul intermediar de acid acetic, până la CO_2 și H_2O. Ceto-acidul care se produce prin desintegrarea proteinelor constituie în acelaș timp *punctea pentru sinteza hidrocarbonatelor și a grăsimilor* din amino-acizii pe care îi furnizează metabolismul proteinelor. Pe de altă parte ceto-acizii, printr'un proces de aminare reductivă, pot resintetiza amino-acizii. Organismul uman poate sintetiza pe această cale aproape toți amino-acizii. Sunt exceptați numai amino-acizii ciclici ca: fenil-alanina, tirozina, triptofanul, histidina; apoi lizina, cistina, arginina, care trebue să nu lipsească deci din alimentație. Corpii chimici aromatici pot fi desintegrați de către organismul uman, dar nu pot fi reconstruiți. Această incapacitate de sinteză ciclică se numește *aciclopoeză*. Sursa acizilor cetonici necesari pentru sinteza amino-acizilor este procesul de desintegrare

al hidraţilor de carbon, care duce la acidul cetonic corespunzător alaninei adică la acidul propionic : $CH_3—CO—COOH$.

Amoniacul NH_3 rezultat din desaminarea amino-acizilor intră în cea mai mare parte în reacţiune cu CO_2 în ficat, servind la *sinteza ureei* şi fiind eliminat sub această formă prin rinichi. Această sinteză trece probabil prin stadiul intermediar de acid carbaminic :

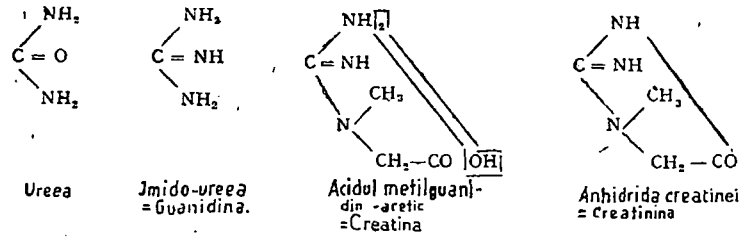


In ultimul timp problema ureogenezei a luat un aspect nou prin demonstrarea faptului că ureea poate fi sintetizată în ficat numai dacă acesta conţine *arginină* şi fermentul său hidrolitic, *arginaza*. Astfel că acum se admite următorul ciclu metabolic :



Amoniacul care n'a fost utilizat pentru sinteza ureei serveşte la detoxifierea acizilor care iau naştere în organism, cu *formare de săruri de amoniu*. Cu cât se produc mai mulţi acizi, cu atât se utilizează mai mult amoniac pentru neutralizarea acestora şi amoniacul este sustras astfel dela procesul ureogenezei (v. cap. „Metabolismul hidrocarbonatelor"). Reacţiile care duc la apariţia sărurilor de amoniu au loc în rinichi.

Cantitativ, ureea este cel mai important produs azotat de desintegrare a proteinelor dar nu este singura formă sub care se elimină azotul provenit din distrugerea acestora. Un produs metabolic azotat care este mult inferior ureei din punct de vedere cantitativ, dar care joacă un rol esenţial în metabolismul intermediar al proteinelor, este *creatinina*, anhidrida creatinei, un acid metil-guanidin-acetic. Pentru înţelegerea naturii chimice a acestui corp, dăm mai jos formulele elementelor sale constitutive ;



Despre acidul uric, un alt rezidiu metabolic azotat, vom vorbi la capitolul consacrat metabolismului nucleinelor.

Sulful provenit din desintegrarea moleculei proteice este fie eliminat prin urină ca ion sulfat SO_4'' sau serveşte sub formă de acid sulfuric $S\begin{matrix}—O\,H\\=O\\=O\\—O—\end{matrix}$ la esterificarea corpilor fenolici (care iau naştere prin putrefacţia proteinelor în intestin), dând aşa numiţii esteri sulfurici. O a treia formă sub care este eliminat sulful proteic este *„sulful neutru"*

din așa zișii acizi proteinici, complexe moleculare mari conținând sulf, care provin sigur din proteine.

Asupra altor posibilități de desintegrare a proteinelor, care au loc în corpul uman într'o măsură foarte mică, dar foarte importantă din punct de vedere biologic, vezi capitolul „Putrefacția proteinelor", la „Amine biogene".

b. Date generale asupra metabolismului protidic.

Pentru cerințele alimentare normale ale unui adult sănătos de 70 kgr. care efectuează o muncă moderată (respectiv o nevoie calorică totală de aprox. 3000 calorii), așa numita *rație Voit* stabilește o cifră standard, care reprezintă *optimum* de proteine — ceeace înseamnă cantitatea de proteine necesară menținerii unei stări de bună sănătate și a unei capacități funcționale suficiente. Voit socotește că e necesară o cantitate de 118 gr. protide zilnic, împreună cu o cantitate de 56 gr. grăsimi și 500 gr. hidrocarbonate. Experiența în masă făcută de către poporul german în timpul blocadei alimentare din războiul 1916—1918, a arătat că se poate rămâne mult timp la o rație mai mică decât cea preconizată de Voit fără să se aducă prejudicii serioase sănătății; dar în acelaș timp s'a ajuns la concluzia că e nevoie totuși de o cantitate minimă de 70—80 gr. proteine pe zi pentru a evita cu timpul o consumare a proteinelor proprii.

Din studierea bilanțului protidic (determinarea comparativă a cantităților de proteine ingerate și a cantităților de azot eliminate), se observă că prin reducerea treptată a aportului protidic, începând dela rația normală și mergând până la suprimarea completă a proteinelor din alimentație, se produc fenomene metabolice importante din punct de vedere fiziologic și ni se oferă în acelaș timp date interesante asupra metabolismului intermediar al proteinelor.

Dacă se micșorează progresiv cantitatea de proteine ingerate zilnic, cea de hidrocarbonate și grăsimi rămânând constantă, atunci *echilibrul azotat* — adică bilanțul aportului și eliminării de proteine — este la început mult timp păstrat. Apoi se ajunge la o limită sub care eliminarea de azot este mai mare decât cea care ar corespunde cantității de proteine primite. Așa dar aportul de proteine devine insuficient pentru a putea înlocui cantitățile de proteine proprii care se pierd prin metabolism. Dacă se crește însă acum cantitatea de hidrocarbonate din alimentație și odată cu aceasta și aportul caloric, echilibrul azotat poate fi din nou restabilit. Hidrocarbonatele au așa dar rolul de a *cruța proteinele;* efectul maxim se obține prin aport de amidon, zaharoză și glucoză. Cruțarea proteinelor este realizată într'o măsură mult mai mică și prin grăsimi. Printr'o restrângere și mai accentuată a aportului de proteine se atinge în cele din urmă un punct la care, chiar printr'un aport maxim de hidrocarbonate, echilibrul azotat nu mai poate fi menținut. Acest prag reprezintă așa zisul *„minimum de proteine"*, adică acea cantitate de proteine alimentare care poate acoperi exact pierderea azotului excretat. Azotul eliminat la minimum de proteine, așa zisul *azot minimal*, este o expresie *a procesului de uzură* (a coțientului de uzură, Abnutzungsquote), adică o măsură a cantității de proteine care se pierde prin destrucția celulară și prin materialul celular necesar secrețiilor endo — și exocrine. Această

noţiune nouă evidenţiază în acelaş timp un dualism al metabolismului protidic şi anume: o desintegrare de proteine exogene, care provin din alimentaţie şi care, absorbite prin intestin, circulă în organism sub forma elementelor lor constitutive (proteine circulante) şi o desintegrare de proteine endogene, care este identică cu aşa numita „coţă de uzură". In locul noţiunei de „proteine circulante" se întrebuinţează deasemeni termenul de „proteine de rezervă", „proteine labile" sau „proteine de trecere".

Sensul acestor noţiuni apare foarte clar în special atunci când ne aflăm in faţa unei carenţe de proteine instalată in mod brusc: dacă se trece direct dela un regim normal în ceeace priveşte proteinele, la starea de post, eliminarea de azot în primele zile de post este încă apreciabilă, datorită desintegrării proteinelor circulante provenite din proteinele alimentare din perioada anterioară; abia după mai multe zile se ajunge la un minimum constant care reprezintă valoarea destrucţiei de proteine endogene (şi care e mai ridicat decât minimum de proteine propriu-zis al individului respectiv, deoarece în starea de post o bună parte din proteinele utilizate trebuie să servească la menţinerea echilibrului energetic).

Minimum de proteine depinde în oarecare măsură, în afară de aportul de hidrocarbonate şi grăsimi, de starea de echilibru acido-bazic, de starea generală de nutriţie şi de vârsta individului respectiv. Totuşi el se arată uimitor de constant în stările patologice cele mai variate. Chiar în bolile cu proteoliză masivă, cum ar fi cancerul, leucemiile, anemia pernicioasă, atrofia galbenă acută a ficatului, maladia lui Basedov, diabetul zaharat, echilibrul substanţelor azotate poate fi menţinut — dacă se ţine seama de nevoile energetice speciale din aceste boli — cu aceleaşi cantităţi de proteine ca la un individ normal. Numai febra reprezintă o excepţie, aşa cum am arătat la pag. 389.

Pentru a compensa eliminarea minimă de azot corespunzătoare minimului de proteine — care în mod normal este de 0,055 gr. azot (corespunzător la 0,35 gr. proteine) pe kilocorp şi pe zi — este necesar un aport de proteine care să întreacă această eliminare de azot şi anume, într'o măsură cu atât mai mare cu cât proteinele ingerate se îndepărtează mai mult, prin compoziţia lor, de proteinele proprii. Cu alte cuvinte, diversele substanţe proteice au o valoare alimentară diferită. Raportul dintre cantitatea de proteine necesară menţinerii echilibrului azotat minimal şi eliminarea minimală de azot, reprezintă *„valoarea biologică"* a proteinei alimentare respective. Din studiul valorii biologice s'a văzut că proteinele animale sunt de 2—3 ori mai valoroase decât cele vegetale; dintre acestea, proteina cartofului întrece cu mult în valoare proteinele pâinii. Astfel la un aport caloric total de 2400 Cal., echilibrul azotat poate fi realizat cu 25 gr. proteine provenind din carne, sau lapte, cu 33 gr. proteină de cartofi, şi abia cu 82 gr. proteină de pâine.

Deosebirea netă dintre desintegrarea de proteine endogene şi exogene reiese nu numai din evaluarea eliminării totale de azot, ci acest dualism al metabolismului protidic este şi mai net evidenţiat prin analiza chimică a metaboliţilor azotaţi şi sulfuraţi ce se elimină. Determinarea comparativă a ureei, amoniacului, creatininei acidului uric,

sulfaţilor, esterilor de acid sulfuric şi a sulfului neutru într'un regim normal şi într'un regim lipsit de proteine, arată că: eliminarea de uree şi amoniac, ca şi producerea de săruri de acid sulfuric, sunt dependente în cea mai mare parte de alimentaţie şi ca atare suferă variaţii mari, în timp ce eliminarea de creatinină şi sulf neutru arată o constanţă aproape independentă de aportul protidic alimentar şi trebuiesc deci considerate ca o expresie a „cotei de uzură".

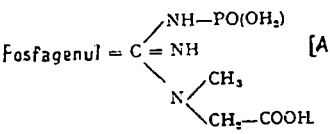
Un aport exagerat de proteine provoacă în primul rând — pe baza acţiunii dinamice specifice a proteinelor — o creştere a producţiei de căldură. Proteinele în exces sunt aşa dar utilizate în cea mai mare parte în scop *energetic* (v. „Consumul de lux" pag. 379). O mai mică parte este reţinută în umorile corpului ca „proteine de rezervă" sau „proteine circulante", pentru ca în caz de lipsă de proteine să fie pusă la dispoziţie imediat pentru utilizare. Surplusul protidic desintegrat este utilizat deasemeni pentru resinteza grăsimilor şi a hidrocarbonaţilor (prin intermediul resturilor neazotate care sunt acizii cetonici) şi serveşte astfel la completarea depozitelor de grăsime şi de hidraţi de carbon. O acumulare veritabilă de proteine, adică o mărire a cantităţii de proteine din protoplasma vie nu poate fi obţinută, oricât de multe proteine am administra.

Pe lângă funcţiunea pur energetică şi rolul lor structural, proteinele organismului mai posedă o funcţie fizico-chimică foarte importantă, aceia de vehicul pentru numeroase substanţe străine şi propriu organismului, care trebuiesc aduse celulelor („funcţiunea de vehicul" a lui Bennhold (v. pag 64).

c. Stări metabolice speciale.

α) Metabolismul creatinei.

Creatina, acidul metil-guanidin-acetic, are o importanţă specială în metabolismul intermediar al muşchiului. In musculatură se găseşte cuplată cu acidul fosforic, în aşa zisul *fosfogen*:



Fosfagenul este desfăcut în timpul contracţiei musculare şi este resintetizat apoi în faza de repaus. Desintegrarea fosfagenului reprezintă un foarte important izvor de energie pentru contracţia musculară (o moleculă de acid creatin-fosforic eliberează, dedublându-se în creatină şi acid fosforic, 1200 cal). Energia necesară pentru resinteza fosfagenului este furnizată de desintegrarea adenil-pirofosfaţilor (Meyerhoff; v. pag. 413). Procesul de fosforilizare este catalizat de *hormonul cortico-suprarenal*. Cortico-suprarenalei îi revine aşa dar un rol important în metabolismul muscular.

Există o strânsă legătură între desintegrarea fosfagenului şi valoarea-timp a excitabilităţii musculare, aşa zisa *cronaxie*: intensitatea procesului de desintegrare a acidului creatin-fosforic determină viteza cu care este eliberată energia rezultată din desintegrarea glicogenului muscular, cu formare de acid lactic.

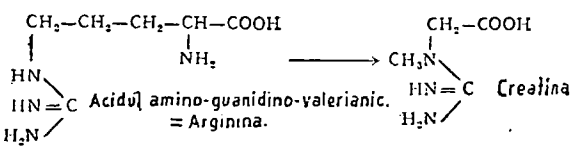
Asupra relațiunilor dintre creatină și metabolismul hidrocarbonatelor, respectiv efectul insulinic, vezi pag. 423.

Dacă se administrează în mod artificial creatina, aceasta este utilizată în procesele metabolice normale și nu apare în urină (atâta timp cât cantitatea administrată nu întrece un anumit prag). Trebuie să admitem așa dar că există în rinichiu un mecanism care—sub un anumit prag—împiedică eliminarea creatinei din sânge, la fel cum se întâmplă pentru alte substanțe (glucoză, sare, albumină) care au și ele de îndeplinit anumite funcțiuni în organism și ca atare nu trebuiesc pierdute.

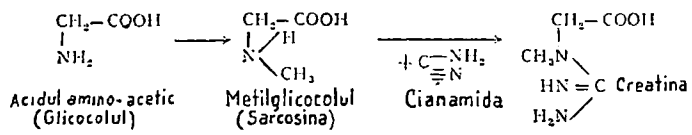
O eliminare de creatină în urină, o *creatinurie*, înseamnă așa dar o turburare de metabolism. Ea se întâlnește în starea de inaniție (mai ales în cursul unui regim lipsit de hidrocarbonate), în diabetul zaharat, după castrare, în hipertiroidism, în cașexiile canceroase, în maladia lui Addison, în bolile grave ale sistemului muscular, în febră, în cursul graviditățiî și deasemeni în mod normal la copii, până la pubertate. Cauza creatinuriei poate fi: o scoborîre a pragului renal, incapacitatea mușchiului de a fixa și depozita creatina, o hiperproducție de creatină prin destrucție tisulară, incapacitatea organismului de a transforma creatina în creatinină. Glandele genitale joacă aci un rol decisiv: când funcțiunea lor este neatinsă, ele împiedecă creatinuria care apare atunci când funcțiunea lor este turburată *(creatinuria castraților)*. După gradul creatinuriei se pot trage concluzii asupra stării funcționale a glandelor genitale, după ce s'a eliminat posibilitatea unei maladii musculare degenerative; eficacitatea unui tratament cu preparate de hormon sexual (Progynon) în cazurile de insuficiență a gonadelor, poate fi apreciată prin dispariția creatinuriei.

Asupra originei creatinei musculare există două teorii:

1. Ipoteza că ar proveni din *desintegrarea argininei*, care nu a putut fi verificată până astăzi prin cercetări experimentale.



2. Dimpotrivă, teoria după care creatina ar fi produsul unui proces de *sinteză* a căpătat un important sprijin experimental prin studiul modificărilor metabolice din cursul maladiilor musculare. Sinteza creatinei se face cu foarte mare probabilitate din *glicocol*, și anume prin combinarea metil-glicocolului sau sarcosinei, cu cianamida.



Că glicocolul este în strânsă legătură cu sinteza creatinei o dovedește nu numai experiența in vitro, cât mai ales *tratamentul cu glicocol* preconizat de Thomas în *distrofia musculară progresivă*, maladie musculară care după ultimele cercetări ar fi datorită incapacității mușchiului de a utiliza creatina. Glicocolul administrat per os face să crească în acest caz de câteva ori creatinuria inițială; el influențează așa dar cantitatea de fosfa-

gen muscular, care până la sfârșit prezintă semne clinice nete de refacere. Tabloul patologic mai rar al *miasteniei grave* este foarte probabil și el datorit unei turburări de metabolism muscular; ea poate fi deasemeni mult ameliorată clinic prin tratamentul cu glicocol (glicină).

Asupra raporturilor creatinei cu *metabolismul corpilor purinici*, vezi pagina 416.

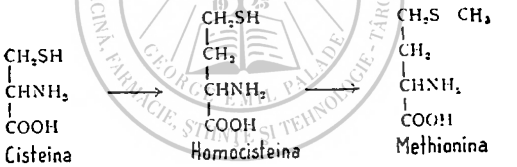
Spre deosebire de creatină, care din cele spuse mai sus trebuie considerată ca un produs de mare valoare al metabolismului intermediar, creatinina (anhidrida creatinei) este un adevărat rezidiu metabolic ce provine din transformarea creatinei, probabil printr'un proces metabolic complicat și de lungă durată.

Caracterul de rezidiu al acestui corp este demonstrat de faptul că aproape toată creatinina ingerată este eliminată prin urină. Asupra importanței cretininei în ceeace privește „cota de uzură" a metabolismului azotatelor, vezi cap. „Date generale asupra metabolismului" (pag. 397).

β) Metabolismul cistinei.

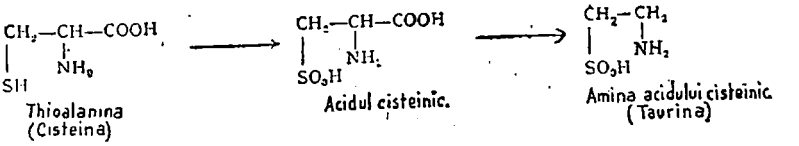
Importanța fiziologică a cistinei (disulfit de cisteină) în organism, reiese din următoarele proprietăți:

1. Cistina este *principalul purtător de sulf în molecula proteinelor*. Ea nu este totuși — așa cum se credea până acum — singurul amino-acid sulfurat din organism; pe lângă ea mai există și așa zisa *methionină*, derivatul metilat al homologului superior al cisteinei, homocisteina.



2. Grupul cistină-cisteină reprezintă un *sistem oxido-reductor de o importanță biologică excepțională*: grație funcției sale de *acceptor de hidrogen*, el joacă un foarte important rol de catalizor în metabolismul celular. Prin administrarea sa în stările patologice caracterizate printr'o deficiență catalitică multiplă consecutivă unei insuficiențe corticosuprarenale, se poate ajunge la o stare *eucatalitică*, prin stimularea metabolismului celular. Preparatul *Detoxin*, care este un derivat proteic bogat în cistină, exercită în septicemii și intoxicațiuni, o acțiune favorabilă de „regenerare și desintoxicare" prin reactivarea proceselor de oxido-reducție celulară.

3. Cistina, respectiv cisteina, iau parte la sinteza chimică a *taurinei*, un constituient normal important al bilei.



Patologia metabolismului cistinei cuprinde în primul rând *diateza cistinică*, un „viciu de metabolism" uneori familial, dominant

congenital, în care cistina este eliminată în urină fără a fi suferit procesul de desaminare şi decarboxilare. Ea apare în urină sub formă de cristale ca nişte plăci hexagonale asemănătoare nucleului ciclic al benzenului (v. fig. 10), sau ca nisip amorf. După gradul turburării metabolice, al cărui sediu este probabil în *rinichi*, diateza cistinică apare fie sub forma inofensivă, — adesea necunoscută în tot timpul vieţei — de *cistinurie*, fie sub forma unei *litiaze urinare*, atunci când cistina — greu solubilă — este eliminată în cantitate mare şi precipită chiar în căile urinare, fie în fine sub forma unei *„boli cistinice"*, care pune viaţa în pericol, deoarece cistina, care rămâne neutilizată în organism, se acumulează în cantităţi aşa de mari

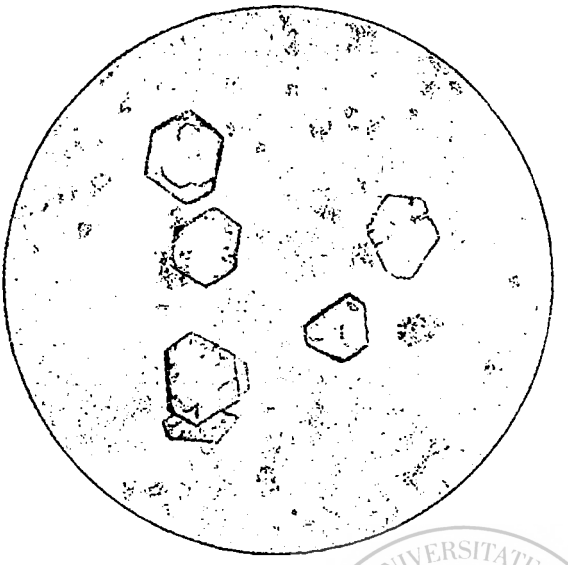


Fig. 10. Cistina (din : Lenhartz-Meyer, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett)

încât iau naştere leziuni grave nu numai în rinichi, dar şi în ficat, splină, timus, etc., prin depozitarea de cristale de cistină în ţesutul perivascular. Boala, care este rară, duce destul de repede la moarte prin vărsături, anorexie, sete, febră, albuminurie (eventual şi glicozurie renală), oprirea totală a creşterii şi atrofii.

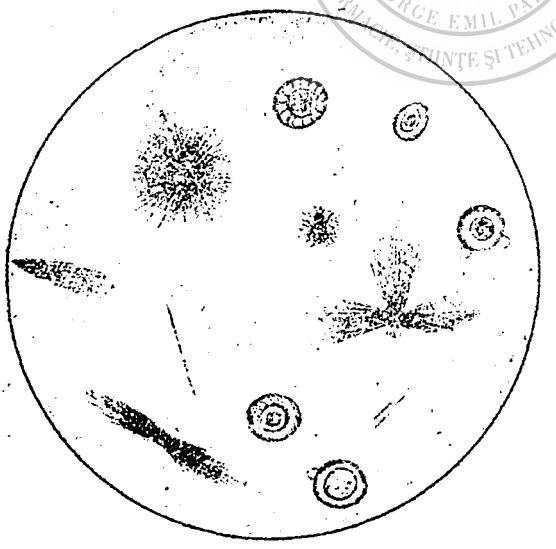


Fig. 11. Leucina (cristale sferice) şi tirozina (cristale „în snop") (din: *Lenhartz-Mayer*, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett)

Diateza cistinică interesează mai puţin cistina însăşi, cât methionina, din care ia naştere cisteina prin desfacerea grupului metil. Descoperirea methioninei explică observaţiunea, până acum neînţeleasă, că cistinuricul poate desintegra total cistina pură ingerată, în timp ce un aport crescut de proteine determină o eliminare crescută de cisteină prin urină. Turburarea metabolică din diateza cistinică rezidă aşa dar în primul rând în desintegrarea cisteinei, care implică existenţa unor mecanisme metabolice speciale şi diferite pentru oxidarea legăturilor -SS- şi -SH-.

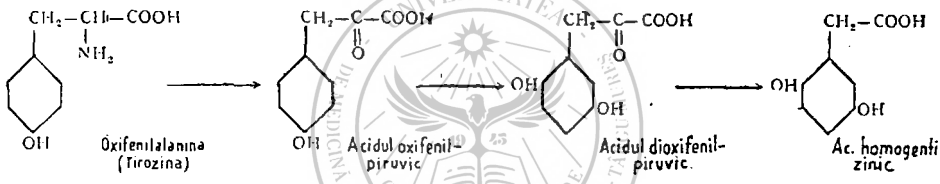
Cistinuria constituţională se poate asocia deasemeni cu o aminoacidurie şi diaminurie *latentă* sau *spontană*, adică, pe lângă cistină, se mai poate găsi în unele cazuri în urină şi : lizină, arginină şi diaminele acestora: cadaverina şi putrescina (v. pag. 407), fie în cursul unei alimen-

ţii normale („aminoacidurie spontană"), fie numai în urma administrării artificiale a acestor aminoacizi („aminoacidurie latentă").

O cistinurie pur *simptomatică* există în *atrofia galbenă acută a ficatului*, în icterul salvarsanic grav şi în intoxicaţia cu fosfor. In afară de cistină, în aceste cazuri se mai găsesc în urină şi: leucină (acid amino-izocapronic) şi tirozină (vezi pag. 392) sub formă de cristale caracteristice (v. fig. 11). Aceşti acizi aminaţi apar în urină din cauza incapacităţii ficatului, grav atins, de a-i desintegra.

γ) Alcaptonuria (ochronoza).

O altă turburare a metabolismului proteinic constă în faptul că anumiţi acizi aminaţi, şi anume fenil-alanina şi tirozina — pot fi desaminaţi prin oxidaţie, decarboxilaţi şi transformaţi astfel în acidul gras corespunzător, dar nu pot fi desfăcuţi mai departe. Desintegrarea normală a acestor amino-acizi se opreşte aşa dar la un anumit stadiu, din cauză că inelul benzolic nu poate fi rupt. Acidul *homogentizinic*, care ia naştere, se elimină prin urină.



Acidul homogentizinic din urină fiind un corp puternic reductor, are proprietatea de a fixa oxigenul din aer, cu formarea unor compuşi oxidaţi de culoare brun-închisă. Adăugarea de alcali grăbeşte oxidaţia şi odată cu aceasta, apariţia coloraţiei brune. Fenomenul prin care o urină de culoare deschisă proaspăt emisă ia repede o culoare închisă prin adăugare de alcali, a dat boalei numele de „alcaptonurie" (alc=alcali; ἅπτειν = a fixa).

Alcaptonuria, care este o anomalie metabolică familială şi probabil recesiv hereditară, se caracterizează din punct de vedere clinic prin faptul că urina bolnavilor, expusă la aer, ia o culoare brun-închisă; deasemeni rufele stropite cu o astfel de urină capătă pete brune dacă sunt spălate cu săpunuri alcaline.

Acidul homogentizinic se găseşte de sigur nu numai în urină ci şi în sângele acestor bolnavi şi, ca un veritabil corp fenolic (analog acidului salicilic) are un *tropism special pentru articulaţii*, adică are tendinţa să se depună în substanţa cartilaginoasă a articulaţiilor. Urmarea acestei depuneri este faptul că la autopsie, în cartilagiile articulare se găsesc produsele brune de oxidaţie ale acidului homogentizinic; acest aspect anatomo-patologic a fost numit de Virchow „*ochronoză*" (ὠχρός= culoare „ocre", νόσος = boală). In cursul vieţii, aceste depozite de acid homogentizinic din articulaţii pot provoca, prin lezarea substanţei cartilaginoase, fenomene inflamatorii de reacţiune care duc la o „ar-

trită alcaptonurică" (v. fig. 12) şi care se exteriorizează prin dureri „reumatice". Deasemeni glandele sebacee axilare şi cerumenul apar net colorate la alcaptonurici.



Fig. 12. Artrită alcaptonurică a genunchiului. (Din: *Lichtwitz, Handbuch f. innere Med. Mohr-Staehelin).* (N. trad. Culoarea închisă a suprafeţelor articulare e dată de depunerea produselor de oxidaţie ale acidului homogentizinic).

Această alcaptonurie care apare aşa de rar, prezintă mai ales un mare interes pentru cercetările în legătură cu metabolismul proteinelor; astfel au putut fi studiate în amănunt etapele desintegrăririi acizilor aminaţi şi s'a ajuns la concluzii de valoare generală. Neubauer a dovedit prin studiul alcaptonuriei procesul de desaminare *oxidativă* a acizilor aminaţi.

δ) „Diazo"—urina.

In febra tifoidă, limfogranulomatoză, rugeolă, tuberculoza miliară şi tuberculozele grave exudative, în trichinoză, uneori în septicemii, malarie şi cachexii canceroase, urina — în prezenţa amoniacului, după adăugarea reactivului diazo (preparat din acid sulfanilic şi nitrit de sodiu)—ia o culoare roşie închisă. P. Ehrlich a descoperit această reacţie în 1882 şi a numit-o *„diazo-reacţie"*, după substanţa reactivă, care conţine grupul diazo: —N=N—. Cromogenul care stă la baza reacţiei trebuie considerat, după cercetările lui P. Sachs, ca un *derivat al triptofanului* (înol-alanina). El este probabil un produs metabolic normal, care există sub formă de urme şi în urina indivizilor sănătoşi, şi anume sub formă legată, adică incapabil de a se combina cu diazo-reactivul. In maladiile mai sus citate — din cauza unei desintegrări cresoute de proteine, cromogenul se elimină în cantităţi considerabile şi aproape exclusiv în stare liberă (capabil de a se combina).

ε) Proteine patologice.

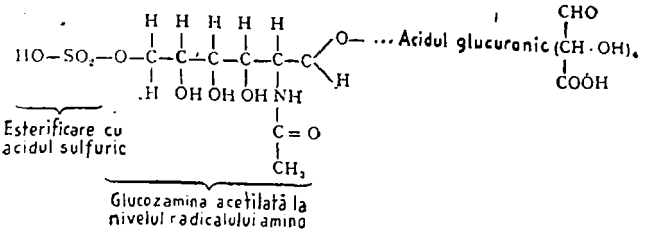
Transformarea proteinelor tisulare poate prezenta şi ea modificări patologice. Cunoştinţele noastre asupra proteinelor patologice care în multe afecţiuni joacă cu siguranţă un rol mult mai mare decât se admite astăzi, sunt încă foarte reduse. Cele ale căror proprietăţi sunt ceva mai bine cunoscute sunt:

1. *Amiloidul*

In supuraţiile de lungă durată, precum şi în lues şi neoplasme, poate apare o proteină patologică ce circulă în sânge sub formă de sol coloidal şi care, după ce străbate peretele vasului, trece în stare solidă — în stare de gel — şi este depusă în adventicea vaselor. Prezenţa în ţesuturi a acidului sulfuric combinat are probabil o mare importanţă pentru această trecere în stare de gel. Se admite că amiloidul, a cărui compoziţie chimică nu e cunoscută, conţine un aşa zis acid condroitin — sul-

furic. In acidul condroitin — sulfuric se găsește un zahăr amînat în legătură glucozidică cu acidul glicuronic.

Schema acidului condroitinsulfuric



Amiloidul depozitat este o substanță omogenă vitroasă, care, după cum îl arată numele, dă reacțiuni foarte asemănătoare *amidonului* (de ex. coloraţia brună cu soluţia *Lugol*). Foarte caracteristic pentru amiloid este aspectul roşu după coloraţia cu violet de metil. Sunt atinse de degenerescenţa amiloidă în special splina, ficatul, rinichii şi intestinul. Pe omul viu se poate evidenţia existenţa unei amiloidoze prin proba lui Bennhold, adică prin rapida dispariţie din sânge a unei soluţiuni de roşu de Congo (introdusă intra-venos) care e fixată cu aviditate de amiloid.

2. Albuminele Bence-Jones.

In cazurile de *mielom multiplu* (transformarea tumorală pe mare întindere a măduvei osoase), se modifică nu numai compoziţia proteinelor serului, dovadă că măduva osoasă trebuie considerată ca un *loc de formare a proteinelor din ser*, dar apare deasemeni şi o proteină patologică ce este caracterizată printr'un procent mare de tirozină şi triptofan şi care la eliminarea sa prin urina bolnavilor prezintă caracteristica proprietate fizică de a coagula la 56° C şi de a se redizolva aproape complet la 100° C. Această albumină patologică a fost numită după descoperitorul său, *albumina Bence-Jones*. Punerea în evidenţă a albuminelor Bence-Jones în urină are în primul rând o importanţă diagnostică; această importanţă este totuşi limitată de faptul că pe de o parte albumina nu este strict specifică pentru mielom, iar pe de altă parte ea lipseşte adesea, chiar în mielomele adevărate.

Existenţa turburărilor de metabolism proteinic în mielom o indică — în lipsa albuminelor Bence-Jones în urină — creşterea mare a proteinelor totale ale serului, care poate să atingă valori până la 16 gr.% (faţă de 7 gr.%—8 gr.% în mod normal).

3. Proteinele tumorilor maligne.

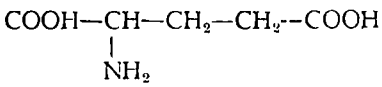
Amino-acizii care iau naştere prin hidroliza proteinelor, prezintă un atom de carbon asimetric şi au, pe baza acestei dispoziţiuni, proprietatea de a devia planul luminei polarizate (vezi „Activitatea optică" a hidrocarbonatelor, pag. 418). După poziţia celor patru valenţe ale atomului de carbon, există o formă *levogiră* şi una reflectată, *dextrogiră*.



Fig. 13. Depunere de amiloid la nivelul unei vene din măduva osoasă.

Procesele de desintegrare sau de reconstrucţie normală a proteinelor utilizează aproape numai formele levogire, sau l-amino-acizii. Kögl a făcut descoperirea excepţional de importantă că prin desintegrarea proteinelor din tumorile maligne iau naştere amino-acizi *optic inactivi*, adică *racemici*, în urma a-

mestecului formei *levogire* cu o formă *dextrogiră*, anormală. In special, *racemizarea acidului glutaminic* (acidul monoamino-dicarbonic):

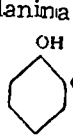


întrece cu mult pe a celorlalţi acizi aminaţi. Conform acestei constatări, *caracterizarea chimică a proteinelor din tumorile maligne poate fi concepută ca o deviere a specificităţii stereochimice în cursul procesului de sinteză enzimatică*. După această teorie, celulele canceroase au pierdut posibilitatea pe care o au celulele normale de a-şi sintetiza proteinele lor structurale numai din l-amino-acizii naturali. Pierderea selectivităţii stereochimice — respectiv a *„purităţii optice"* — a proteinelor tumorale explică faptul că *aceste proteine nu pot fi atacate de fermenţii proteolitici ai celulelor normale*, apţi pentru desintegrarea proteinelor obişnuite. Aceasta ar putea constitui o explicaţie a faptului că celulele normale nu pot opune nici o stavilă expansiunii celulelor tumorale. Stimulii cancerigeni ar fi aşa dar acele cauze exterioare care produc o schimbare totală în structura sterică a substanţelor proteice. Asupra substanţelor cancerigene, vezi pag. 450.

4. Deasemeni în „maladia de tezaurizare a glicogenului" a lui von Gierke, se pare că ar fi vorba tot de o turburare a proteinelor tisulare, prin crearea unei legături anormal de strânse, de natură adsorbtivă sau chimică, între glicogen şi o substanţă vectoare de natură proteică.

ς) Pigmenţi proteinogeni.

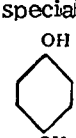
Anumite celule de origină ectodermică şi anume: celulele pigmentare ale pielei, ale retinei, unele celule ganglionare ale creerului (substantia nigra), celulele medulo-suprarenalei au proprietatea de a desintegra acizii aminaţi fenilalanina şi tirozina, în derivate ale pirocatechinei (ortodioxibenzol):



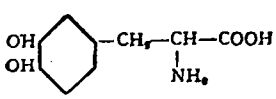
şi nu cum se întâmplă în mod obişnuit în derivate ale hidrochinonei (paradioxibenzol)



(vezi acidul homogentisinic pag. 401). Aceste celule conţin un ferment special, *pirocatechinaza*. Derivatele de pirocatechină: acidul pirocatechin-acetic

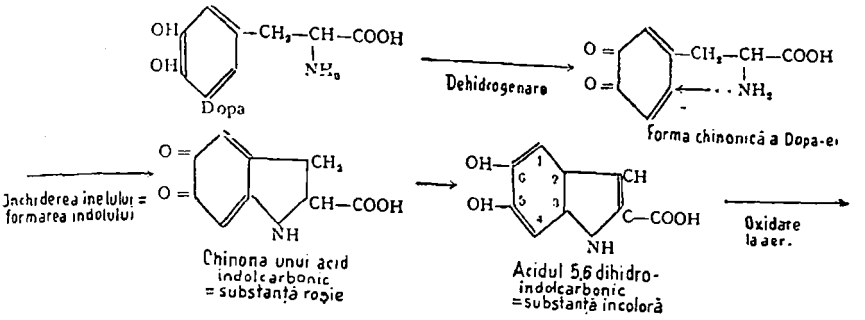


şi *dioxifenilalanina*, pe scurt „Dopa"



. sunt substanţele mamă ale pigmentului normal al pielei, al părului, al ochilor — aşa numita *melanină*. Ea ia naştere din substanţa

mamă prin intermediul formei chinonice şi transformarea în indol prin închiderea inelului, după cum urmează :



Producerea melaninei de către celulele pigmentare este stimulată în special de lumină şi căldură ; deaceea după expunerea la soare se produce o pigmentare a pielei. Probabil că stimulii neuro-vegetativi (simpatici ?), care sunt sub controlul unui *hormon melanofor* special al *hipofizei*, exercită o mare influenţă asupra procesului de pigmentare.

Intensitatea pigmentării diferă după individ şi după rasă: ea este dependentă de capacitatea (familială şi congenital rasială) a celulelor pigmentare de a sintetiza derivaţii pirocatechinei. Omul nordic, din regiunile reci, are o capacitate de pigmentogeneză cu mult mai mică decât cel din zonele calde, tropicale.

Turburările pigmentogenezei constau :

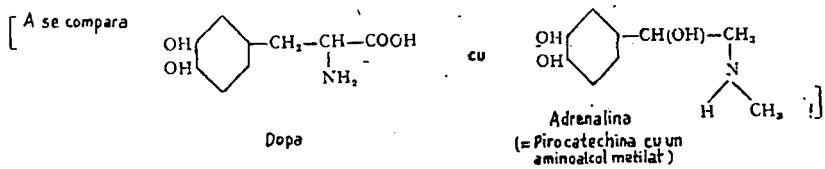
a) într'o insuficienţă generală congenitală a funcţiunii de pigmentare. Această stare se numeşte *albinism* ;

b) într'o stare de depigmantare în focale : *leucoplakie, sau vitiligo*. Aci joacă un mare rol turburările sistemului nervos vegetativ.

c) într'o supra-producţie de melanină prin proliferarea patologică a celulelor pigmentare, care pot degenera în *tumori melanice*. O tumoră melanică benignă şi congenitală este *naevul* ; din contră, *melanosarcomul* este o tumoră extrem de malignă care inundă organismul cu celule melanofore şi produce astfel uneori o melanoză difuză a pielei şi o eliminare de melanină prin urină.

d) într'o hiperproducţie de melanină a celulelor pigmentare normale ale pielei, prin turburări de secreţie internă.

Suprarenala în special, are legături strânse cu metabolismul pigmentului melanic. In acest sens pledează şi strânsa înrudire chimică dintre substanţa mamă a melaninei („Dopa") şi *hormonul suprarenalei, adrenalina* :



Oxidarea substanţei Dopa în melanogen, respectiv melanină, este împiedecată în mod normal de *o substanţă din cortexul suprarenal, probabil prin intervenţia vitaminei C* (vezi pag. 421), *în favoarea producerii de adrenalină*. Dacă acest regulator metabolic dispare — în urma unei afecţiuni suprarenale — rezultă o lipsă de adrenalină, şi consecutiv un exces de melanină, care are drept rezultat o pigmentare a tuturor pliurilor cutanate şi a locurilor unde îmbrăcămintea exercită o presiune continuă, precum şi a mucoaselor; ia naştere complexul simptomatic al *maladiei lui Addison*.

Deasemeni în *maladia lui Basedow* există adesea turburări de pigmentare ale pielei, de care trebuie făcuţi răspunzători stimulii simpatici asupra sistemului suprarenal.

In ceeace priveşte substanţa colorantă asemănătoare melaninei din *ocronza* alcaptonuricilor, vezi pag 402.

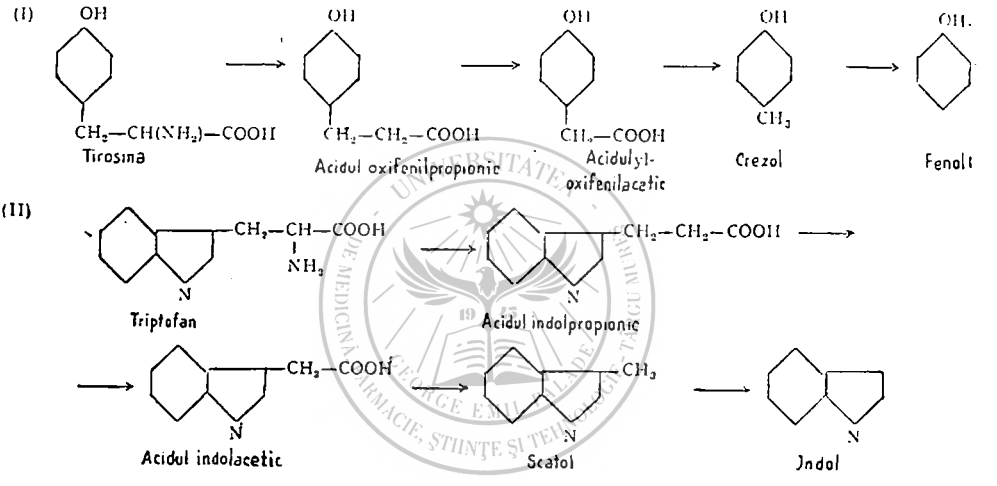
Referitor la pigmenţii de altă origine: din substanţa colorantă a sângelui, din substanţele lipoide, vezi paginile 451 şi 476.

η) Putrefacția proteinelor.

Desintegrarea proteinelor după tipul descris în capitolul introductiv este o funcțiune proprie organismului viețuitoarelor superioare. In organismul uman se petrece, într'o măsură mai mică sau mai mare, pe lângă aceste fenomene, și un alt proces metabolic, în special sub acțiunea germenilor din intestin, anume procesul de putrefacție proteinică.

In acest proces de putrefacție, desintegrarea aminoacizilor aromatici *nu se face* prin mecanismul obișnuit al desaminării oxidative, adică pe calea ceto-acizilor, ci prin simpla desprindere a grupului NH_3 rezultând acizi grași aromatici.

De exemplu din fenil-alanină sau din tirozină ia naștere un acid fenil-propionic, care apoi se transformă în acidul fenil-acetic și în cele din urmă într'un nucleu fenolic simplu (I). In același mod triptofanul este transformat în indol (II) :



Produsele de desintegrare provenite din aceste procese de putrefacție intestinală: fenol, crezol, scatol și indol, sunt rezorbite prin peretele intestinal și, fiind corpi străini toxici, *trebuie să fie făcuți inofensivi* (detoxifiați), prin fenomene metabolice intermediare. Există mai multe *„stațiuni de detoxifiere"* dispuse succesiv :

1. *In peretele intestinal* însuși, se realizează o detoxifiere prin legarea fenolului cu acidul sulfuric care ia naștere din desintegrarea hidrogenului sulfurat în intestin. In ceeace privește detoxifierea histaminei în intestin, vezi pag. 407.

2. Funcțiunea de detoxifiere cea mai importantă revine *ficatului*, care cuplează produsele de putrefacție ale proteinelor cu acidul sulfuric, în esteri sulfurici (v. pag. 394) și cu acidul glicuronic (vezi pag 420), făcând astfel posibilă eliminarea lor prin rinichi. *Factorul detoxifiant al ficatului* este considerat astăzi ca o funcțiune fermentativă a fracțiunei *nucleotid-amidă a acidului nicotinic* (v. pag. 413).

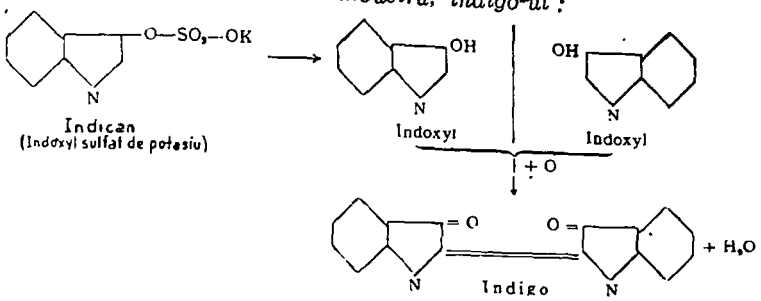
3. Deasemeni și în *rinichi* se produc procese de cuplare cu acidul sulfuric, respectiv cu acidul glicuronic.

4. *Sângele* însuși conține substanțe fermentative, așa zisele indolaze și fenolaze, care distrug produsele de putrefacție intestinală.

Produsele de putrefacție proteinică apar în urină într'o cantitate foarte mare atunci când procesele de putrefacție intestinală sunt exagerate în urma unei stenoze intestinale (ileus), în urma parezelor intestinale din peritonită, în urma inflamațiunilor intestinale grave (holeră), sau în procesele gangrenoase (gangrena pulmonară).

In aceste cazuri punerea în evidență a eliminării crescute de corpi in-

dolici proveniți din putrefacția triptofanului, are o mare importanță pentru diagnostic. Aceasta se poate face prin așa zisa *probă a indicanului:* indolul rezorbit din intenstin este oxidat în organism sub formă de indoxil și este eliminat în urină mai ales sub formă de indoxil-sulfat de potasiu (indican); prin fierbere cu acid clorhidric concentrat, indoxilul este eliberat din esterul acidului sulfuric și prin oxidare în prezența clorurului de calciu este transformată într'o *substanță colorată albastră, indigo-ul :*

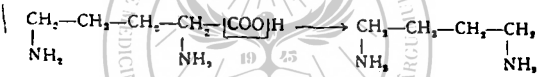


O altă modalitate a procesului de putrefacție a albuminelor este *formarea de amine.* In acest caz decarboxilarea are loc înaintea desaminării, după următoarea formulă generală :



Iată câteva amine mai cunoscute care iau naștere prin decarboxilarea amino-acizilor:

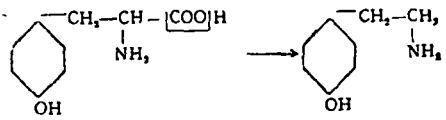
Putrescina, produsul de putrefacție al ornitinei :



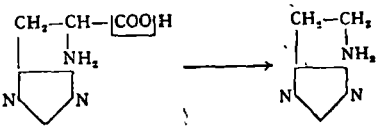
Cadaverina, produsul de putrefacție al lizinei :



Tiramina. produsul de putrefacție al tirozinei:



Histamina, produsul de putrefacție al histidinei :



Dintre acestea, *putrescina și cadaverina* sunt considerate ca toxine cadaverice, deoarece apar în primul rând prin putrefacția cadaverică. Ele iau naștere însă și în afecțiunile intestinale grave (holeră, dizenterie), în intestin și apoi sunt eliminate prin fecale. Deasemeni într'o cantitate mai mică pot apare în cistinurie, adică în acea turburare a metabolismului intermediar care se caracterizează prin absența unor anumite desaminări și decarboxilări (v. pag. 400), și pot fi evidențiate în urina cistinuricilor.

Pentru desintegrarea histaminei, peretele intestinal posedă un ferment specific, *histaminaza,* care dislocă grupul NH_2 din catena laterală și sparge nucleul.

Dacă detoxifierea substanțelor de putrefacție proteică din organism este insuficientă, ca de exemplu în insuficiențele grave hepatice, renale și

suprarenale, apar stări grave de *autointoxicaţie intestinală*. Pentru combaterea lor farmacopeea modernă încearcă să suplinească în mod artificial principiile de desintoxicare cu ajutorul preparatelor: *Glyconorm* (co-fermenţi complex de enzime oxido-reductorii, asociat cu grupul vitaminic B extras din ficat şi suprarenală) şi *Torantil* (un preparat de mucoasă de intestin subţire).

Pentru anumite nevoi biologice, organismul uman poate să transforme — chiar fără ajutorul bacteriilor de putrefacţie — amino-acizii în amine, aşa numitele

amine biogene.

Astfel, *histamina endogenă* joacă un rol deosebit de mare în mecanismul *colapsului acut al vasomatorilor* şi în mecanismul *dermografismului*. Diversele leziuni celulare din cursul maladiilor infecţioase toxice, sau datorite plăgilor grave — respectiv operaţiunilor —, pun în libertate în circulaţia generală histamina din celule, ceeace are drept consecinţă — prin acţiunea vazodilatatorie a histaminei asupra micilor vase periferice —, o acumulare a sângelui la periferie, o scădere a presiunii arteriale, o „bătaie în gol a inimei" şi o anemie cerebrală, adică un colaps circulator. Roşeaţa, oedemul, eventual chiar veziculele care pot apare pe piele în punctele unde am aplicat o excitaţie mecanică sau termică (dermografism, urticaria factîcia) sunt datorite punerii în libertate a histaminei din celulele cutanate uşor lezate mecanic sau termic; ea provoacă o vazodilataţie şi o permeabilitate crescută a pereţilor vasculari la nivelul locului excitat. Trebuie aşa dar să admitem că histamia se găseşte ca atare în celulele vii *(Dale)*.

Deasemeni şocul anafilactic şi unele stări alergice sunt atribuite astăzi acţiunei histaminei. Aici joacă un mare rol *ficatul* ca loc de formare a acestor substanţe de şoc de natură histaminică; sensibilizarea enterală faţă de alergenele alimentare este dependentă de valoarea funcţională a ficatului.

Deasemeni există o înrudire chimică între aminele ce apar în organism ca derivate ale proteinelor şi unii hormoni. Astfel, adrenalina aparţine clasei aminelor (vezi pag. 405).

Tiramina şi histamina, ca şi amina vegetală *secala* (amina din secara cornută) şi *efedrina* (amina din extractul de ederă) au deasemeni o mare importanţă *farmaco-toxicologică:* chiar în concentraţiuni foarte mici au o acţiune foarte puternică asupra vaselor şi asupra muscularuri netede (stomac, intestin, uterus).

2. METABOLISMUL NUCLEINELOR.

a) Date chimio-fiziologice.

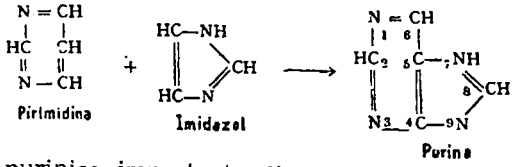
In nucleii celulelor există unele substanţe de o compoziţie chimică specială care constituesc partea cea mai importantă a substanţei cromatice: *nucleinele* sau *nucleo-proteidele*. Aceste nucleine sunt substanţe complexe formate din proteine legate cu un acid de natură neproteică, acidul nucleinic. Prin hidroliză, nucleinele pot fi desfăcute în cele două componente.

Natura proteinelor este adesea necunoscută; uneori este vorba de proteine intens bazice — ca histonele şi protaminele (v. pag. 391)—care sunt foarte bogate în di-amino-acizi, în lizină, arginină, histidină.

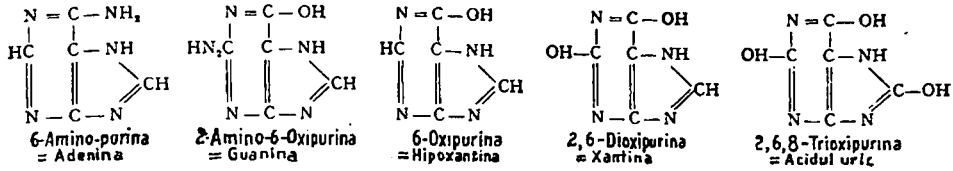
Acidul nucleinic e compus din diferite pietre de construcţie, şi anume din:

a. *Derivate purinice*.

Caracteristica acestor corpi este nucleul purinic, a cărui constituţie chimică a fost precizată de E. Fischer. Nucleul purinic este construit dintr'un nucleu pirimidinic şi un nucleu imidazol, în aşa fel că pe un schelet de 3 atomi de carbon se articulează două resturi ureice:



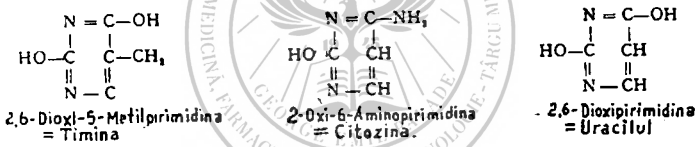
Derivatele purinice importante din punct de vedere fiziologic, sunt:



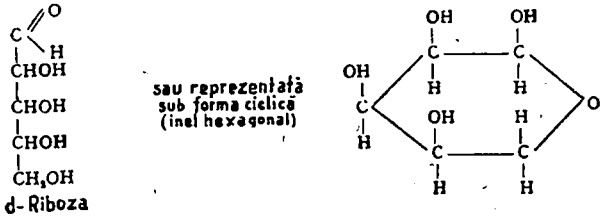
In toate oxipurinele, grupul N=C—(OH) se poate transforma în grupul HN-C=O; prima formă se numeşte *laktim*, ultima *laktam*. Aceste două forme se deosebesc în special prin solubilitatea lor: laktimul este mai puţin solubil şi mai stabil decât laktamul.

Oxipurinele formează săruri, datorită reacţiei lor bazice. Astfel sunt cunoscute două serii de săruri derivând din acidul uric: săruri primare sau acide (mono-uraţi) şi săruri secundare sau neutre. Solubilitatea mono-natrium-uraţilor, care prezintă o importanţă metabolică specială, este pentru laktam 2,13 gr. la un litru de apă, iar pentru laktim 1,408 gr. la un litru apă, aşa dar foarte mică.

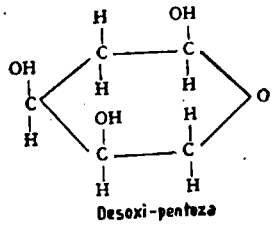
b. *Derivaţi pirimidinici.* Pentru scheletul nucleului hexagonal, vezi mai sus. Derivatele importante din punct de vedere fiziologic sunt:



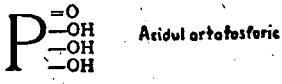
c. *Hidrocarbonate.* Acidul nucleic vegetal conţine o pentoză, adică un zahăr cu 5 atomi de carbon: *d-riboza*, dextrogiră:



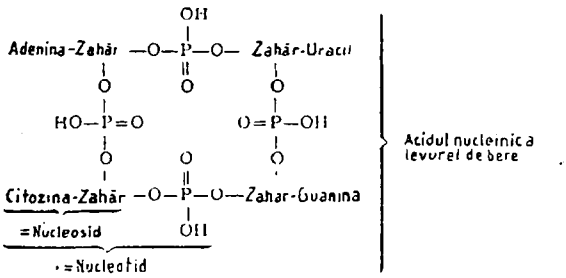
Natura zahărului care există în acidul nucleic animal a fost mult timp necunoscută; el e considerat astăzi ca o *desoxipentoză*, adică un zahăr cu 5 atomi de carbon, după modelul ribozei, în care la al doilea atom de carbon lipseşte grupul oxidril, acesta fiind înlocuit prin hidrogen:



d. *Acidul ortofosforic.* La o moleculă de purină sau pirimidină corespunde o moleculă de acid ortofosforic.



Felul în care elementele fundamentale a—d se dispun şi se sudează pentru a constitui acidul nucleinic este încă necunoscut în toate amănuntele sale. Se ştie numai că sinteza trece prin următoarele faze: derivatul purinic, respectiv cel pirimidinic formează cu hidrocarbonatul un *nucleosid;* după adăugarea acidului fosforic, la naştere un *nucleotid.* Mai mulţi nucleotizi formează acidul nucleinic care aşa dar poate fi considerat ca un *polinucleotid.* Astfel acidul nucleic din drojdia de bere este constituit din doi nucleotizi purinici şi doi nucleotizi pirimidinici. Se admite următoarea formulă ciclică a acidului nucleinic din drojdia de bere:



Nucleotizii importanţi din punct de vedere fiziologic, izolaţi din acizii nucleinici, sunt:

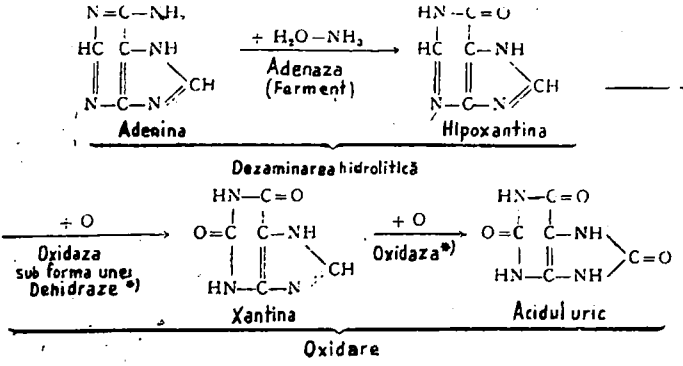
— *acidul inosinic:* acid hipoxantin-d-ribozo-fosforic
— *acidul guanilic:* acid guanin-d-ribozo-fosforic
— *acidul adenilic:* acid adenin-d-ribozo-fosforic
— *acidul timinic:* acid timin-hexozo-fosforic
— *acidul citidinic:* acid citosin-hexozo-fosforic
— *acidul uridinic:* acid uracil-hexozo-fosforic.

Prototipul acizilor nucleici vegetali e acidul nucleic din drojdia de bere; al acizilor nucleici animali este acidul timo-nucleic din timus.

Organismul mamiferelor şi al omului are, în special în timpul creşterii, capacitatea de a sintetiza purina şi pirimidina şi de a construi mai departe nucleina. Aşa dar organismul uman nu depinde de aportul exogen de nucleine. Pentru sinteza purinei, din amoniac şi din scheletul de 3 carboni, sunt necesare anumite procese chimice care au loc în ficat şi rinichi; produsele intermediare ale sintezei sunt necunoscute.

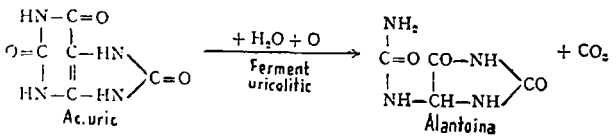
Desintegrarea nucleinelor se face printr'o serie de procese inverse celor citate mai sus: mai întâiu se obţine prin hidroliză componenta neproteinică, acidul nucleinic; acesta este apoi descompus sub acţiunea unui ferment în nucleotide simple; din ele iau naştere nucleoside, prin eliberarea acidului fosforic sub acţiunea unui ferment; nucleosidele la rândul lor sunt dezintegrate printr'un alt ferment în zahăr şi purină, respectiv pirimidină. Mai departe desintegrarea componentelor acidului nucleinic (a—d) se face în modul următor: derivatele purinice sunt mai întâiu *dezaminate fermentativ prin hidroliză,* apoi *oxidate cu formare de acid uric.* Desaminarea se face fie pe derivatul purinic liber, aşa dar după desintegrarea nucleosizilor, fie chiar pe nucleotidul nedescompus, respectiv pe zahărul purinic (nucleosidul) intact. Ultima cale a desaminării ar fi cea mai obişnuită în organismul viu. Pentru fiecare formă specială de desaminare se admite ca foarte probabil şi un ferment special.

Exemplul unei descompuneri purinice:

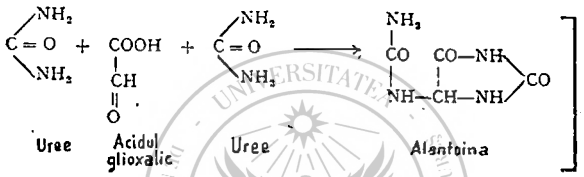


*) Fermentul activează hidrogenul, astfel că acesta iese din moleculă şi se leagă cu un acceptor de hidrogen (oxigenul), deasemeni prezent în reacţie (teoria lui Wieland vezi pag. 481).

La om, acidul uric este principalul *produs final al metabolismului purinic*. O parte mai mică din corpii purinici este eliminată sub forma unor produși mai puțin oxidați: xantina și hipoxantina. Desfacerea nucleului purinic însuși, prin *fermentul uricolitic*, nu are loc în organismul uman, sau se produce numai în proporții infime. *Schittenhelm* admite că la om nu există decât posibilități reduse de uricoliză, fenomen catabolic atât de vechiu din punct de vedere filogenetic, iar *Thannhauser*, care contestă complet o asemenea posibilitate la om, explică apariția unei părți din azotul purinic în fracțiunea ureică a urinei umane, ca o urmare a acțiunii uricolitice a bacteriilor intestinale. Posibilitatea uricolizei într'o măsură mai mare există la toate celelalte mamifere (cu excepția omului și a maimuțelor antropoide). La acestea acidul uric este oxidat mai departe în *alantoină*:



[Alantoina este diureida acidului glioxalic și aparține deci fracțiunei ureice.



In ceeace privește raporturile dintre desintegrarea purinei și *creatină*, vezi „teoria creatinică a gutei", pag. 416.

Derivatele pirimidinice sunt desaminate prin hidroliză (la fel ca și derivatele purinice) în stadiul de zahăr pirimidinic (nucleosid) intact. Nucleul pirimidinic liber este apoi desfăcut și transformat în uree, la om, ca și la celelalte mamifere.

Componenta hidrocarbonată este deobiceiu arsă până la bioxid de carbon și apă (vezi „Metabolismul hidrocarbonatelor").

Acidul fosforic este eliminat în urină sub formă de fosfați.

In ceeace privește locul de desagregare a nucleinelor, se admite că toate țesuturile importante ale organismului pot realiza desintegrarea hidrolitică a lor. Aproape în toate organele se găsesc fermenți oxidativi care pot desamina purinele. Nucleinele, care ajung odată cu alimentele în intestin, sunt mai întâiu deproteinizate prin digestie triptică. Desintegrarea ulterioară în intestin nu depășește stadiul de nucleotizi sau nucleosizi, care sunt absorbiți și trec în sânge. Bacteriile intestinale, în special bacterium coli, pot elibera bazele purinice din acizii nucleinici și pot desăvârși desintegrarea uricolitică a acestora.

b) Date generale asupra metabolismului purinic.

Ca și la metabolismul proteinelor, există și în metabolismul nucleinelor un dualism, în sensul unui metabolism nucleinic *exogen* și unui metabolism nucleinic *endogen*.

Printre alimentele obișnuite există unele care din cauza bogăției lor în substanțe nucleare, constituiesc *sursele exogene de acid uric*:

	proporția de purine		proporția de purine
Extract de carne	2–5 %	Carne de vițel	0,16 %
Timus, pancreas de vițel . . .	1,27%	Linte, carne de vacă	0,15 %
Sardele	0,35%	Carne de porc	0,146%
Ficat de vită	0,3 %	Somon	0,14 %
Carne de pasăre, crap	0,18%	Mazăre, fasole	0,095–0,13%

Corpii purinici metilați, cum ar fi *cafeina* (trimetilxantina) din cafea și ceaiu, se transformă numai într'o măsură foarte redusă în acid uric; ei sunt eliminați prin urină în cea mai mare parte *nedescompuși.*

Într'un regim alimentar mixt, se elimină zilnic în urina umană cam 0,6—1,2 gr. acid uric. Dacă purinele lipsesc complet din alimentație, eliminarea de acid uric prin urină nu dispare. Ea devine expresia desintegrării nucleinelor endogene rezultate din destrucția celulară. Pentru determinarea (în urină) a *minimului de azot purinic*, ceeace reprezintă „metabolismul bazal al nucleinelor celulare", este necesar — ca și la stabilirea minimului de proteine — un regim alimentar bogat din punct de vedere caloric (și anume o alimentație cu grăsimi și hidrați de carbon). In stare de post complect, metabolismul purinic, ca și cel al proteinelor, ar da valori minime ridicate. Cotei constante de acid uric endogen din urină îi corespunde *o uricemie* care variază între 2,5—5 mgr. acid uric la 100 cc. ser.

Cantitatea de acid uric eliminată prin urină este dependentă în mare măsură de *mecanismul de reglare neurovegetativ*, care la rândul său este controlat de *hipofiză și supra-renală.* Se admite că *lobul posterior al hipofizei* ar avea o acțiune inhibitorie asupra metabolismului purinic, iar lobul anterior (prin intermediul tiroidei și suprarenalei), o acțiune stimulantă. Această acțiune se exercită în primul rând asupra *rinichiului*, principalul organ de eliminare a acidului uric.

Toate alimentele care conțin purine reprezintă un stimul pentru o eliminare crescută de acid uric, ceeace se explică mai ales prin stimularea diurezei. Cantitatea de acid uric eliminată prin urină după un aport de purine, se compune din acidul uric provenit din metabolismul bazal (cota endogenă) plus acidul uric alimentar (cota exogenă), plus așa zisul *„acid uric de stimul"*, provenit din sursele endogene de purine. Rezultatul acestei incitații nu este proporțional cu creșterea dozei de purină alimentară, și după administrări repetate de purină exogenă, devine din ce în ce mai slab; acidul uric „de stimul" dispare până la sfârșit complet, sau se produce chiar o scădere a eliminării de purină endogenă.

Efecte stimulante asemănătoare au cofeina și diuretina, adrenalina și ergotamina. Acțiunea acestor ultime substanțe dovedește natura neuro-vegetativă a impulselor care dirijează excretarea acidului uric: excitarea simpaticului produce o creștere a concentrațiunii acidului uric în urină, iar paralizia simpaticului, o scădere a acestei concentrațiuni.

O importanță cu totul specială o are *atophanul*, acidul fenil-chinolein-carbonic, care, chiar după o zi, poate face să crească eliminarea acidului uric endogen de 3-4 ori față de normal. Desigur și aici se aplică legea epuizării rapide a acțiunii stimulante. Mecanismul creșterii eliminării este considerat astăzi în general ca un mecanism pur renal; adică atophanul poate (probabil pe calea sistemului nervos) *să influențeze în mod izolat* funcțiunea parțială urico-excretorie a rinichiului, în sensul că la un nivel constant de acid uric în sânge, *travaliul de concentrare al rinichiului crește* și odată cu aceasta și cantitatea procentuală de acid uric din urină.

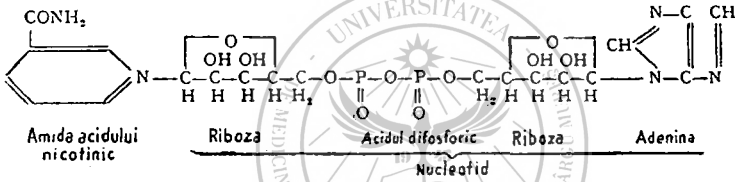
Nucleinele și produsele lor de desagregare au în organism un rol multiplu și deosebit de important din punct de vedere biologic.

1. Acidul adenil-piro-fosforic din mușchi joacă un rol important ca *sursă de energie* în activitatea musculară (alături de lactacidogen și de fosfagen) și ca furnizor de acid fosforic. Astfel o moleculă de adenil-pirofosfat produce prin descompunerea în acid inosinic, amoniac și acid fosforic, 33.000 cal.)

2. Adenil-pirofosfatul reprezintă o componentă indispensabilă a unui *complex fermentativ* care produce importanta cuplare cu acidul fosforic, necesară utilizării hidrocarbonatelor.

3. Substanțele adenosinice au o importantă *acțiune vasculară și cardiacă;* ele scoboară tonusul arteriolelor, capilarelor și venelor și explică hiperemia din cursul activității musculare, hiperemia reactivă din stările asfixice, creșterea irigațiunii organelor în activitate, precum și hiperemia inflamatorie. Nucleotidele puse în libertate prin distrugerea celulară care are loc în plăgile accidentale și operatorii sunt poate — alături de histamină — răspunzătoare de hipotensiunea post-operatorie și de colapsul toxic. Starea de șoc din arsuri are o patogenie asemănătoare. Preparatele de *hormon cardiac* conțin ca principiu activ toți substanțe adenozinice.

4. Un nucleotid este suportul *vitaminei anti-pelagroase* (care aparține grupului vitaminic B_2), și care din punct de vedere chimic este *amida acidului nicolinic. Complexul nicotin-amidă — acid difosforic — nucleotid*



acționează după cuplarea sa cu o moleculă de proteină ca o *codehidrază* care mijlocește reacțiunea atomului de hidrogen din molecula de substanță alimentară cu oxigenul provenit din aerul respirator. Legarea amidei acidului nicotinic cu nucleotidul se face în *mucoasa intestinului subțire și în ficat*, prin intermediul *hormonului cortico-suprarenal.* Asupra rolului său ca principiu detoxifiant în ficat, vezi pagina 406.

5. *Thannhauser* atribuie acizilor nucleinici și o funcție biologică specială *de tampon hipersensibil* pentru gradarea reacției mediului la locurile de transformări metabolice din organism, contribuind astfel la menținerea constantă a condițiunilor optime de concentrație a H-ionilor. Caracterul acid al grupului hidrocarbonat-acid fosforic din complexul nucleinic este deviat spre alcalinitate de amino-purine și pirimidine; tendința de alcalinizare poate fi amortizată prin dezaminări fin gradate.

c) Stări metabolice speciale.

Organismul uman poate duce totdeauna până la capăt transformarea purinelor în acid uric. O desintegrare crescută de substanțe purinice, așa cum se întâmplă într'un regim bogat în purine, sau într'o distrugere exagerată de celule nucleate,—ca de exemplu în topirea marilor infiltrate pneumonice, în leucemie, sau după roentgenterapie, — duce la variații ale uricemiei (creștere), care sunt compensate rapid printr'o eliminare corespunzător crescută de acid uric, prin urină. Organismul posedă așa dar, chiar în cazul unei sarcini crescute, o cantitate suficientă de fermenți, pentru a menține în echilibru metabolismul intermediar normal al nucleinelor.

Numai la porc a fost observată o adevărată maladie a metabolismului purinic, așa numita *gută guaninică,* în care desintegrarea guaninei nu e posibilă din cauza lipsei unui ferment, guanaza. Guanina este eliminată în parte prin urină, iar în parte se depune în articulațiile animalului.

Acidul uric, produsul metabolic terminal, poate juca un rol patologic foarte important prin depozitarea sa în anumite părți ale organismului. Bolile prin depozitare de acid uric sunt: guta și litiaza urică a căilor urinare.

α) Guta.

(Artrita urică, podagra, chiragra).

Deși cercetările de metabolism de peste 150 ani s'au străduit să aducă o clarificare în patogenia acestei afecțiuni cunoscute încă din vechime, totuși datele bine stabilite și în general admise asupra formelor de manifestare și asupra naturei acestei maladii sunt încă foarte reduse. Ele se limitează în general la următoarele puncte:



Fig. 14. Artrită urică (depozite de urați sub stratul superficial al cartilagiului) (din *Brogsitter*, Dtsch. Arch. f. klin. Med., vol. 154)

1. Se observă în gută depozitarea de cristale de urat monosodic, în special în cartilagiile articulare (v. fig. 14). Sediul primitiv și de elecție este articulația metatarsofalangiană a degetului mare (dela picior), în cartilagiile auriculare, uneori și în tendoane, țesutul conjunctiv al mușchiului și rinichi.

Dacă acumulările de cristale uratice în țesuturi ating o anumită mărime, atunci ele apar clinic sub forma unor mici proeminențe circumscrise, respectiv a unor noduli albicioși periarticulari, sau situați pe marginea cartilagiului auricular; în acest caz s'a format un așa zis nodul gutos sau *tophus*, din care se scurge după incizie o masă cremoasă, lărâmicioasă. Natura urică a acesteia este demonstrată prin proba *murexidei*: se iau câteva cristale, peste care se toarnă puțin acid azotic diluat; se lasă până la evaporarea completă a lichidului; se adaugă câteva picături de amoniac. Rezultatul pozitiv constă în apariția unei colorații roșii — purpurii caracteristice.

2. Depozitele de urați produc de regulă din timp în timp accese dureroase în legătură cu reacțiunile inflamatorii din articulații și țesutul peri-articular, așa zisele *atacuri de gută*. Această foarte frecventă formă clinică a gutei care apare brusc, fără a fi precedată de alte manifestări organice, a fost numită *guta acută recidivantă*, în opoziție cu tabloul patologic mult mai rar, în care depunerile de urați nu dau accese dureroase.

3. Accesul gutos poate fi declanșat de un regim supra-încărcat cu

purine (astfel de exemplu după o masă foarte bogată în carne), printr'un abuz de alcool, printr'un traumatism, printr'o stare de mare excitaţie psichică.

4. Predispoziţia hereditară joacă un rol foarte mare în apariţia gutei. O intoxicaţie cronică cu plumb favorizează apariţia bolii.

5. Guta apare foarte deseori la bărbaţii adulţi de profesiune restauratori sau măcelari, la care factorul exogen (abuz de carne şi alcool) este evident.

6. Caracteristica *metabolismului purinic* la gutoşi constă într'o creştere mai mult sau mai puţin importantă, în cele mai multe cazuri constantă, a uricemiei, cu o scădere concomitentă a concentraţiei acidului uric în urină. Eliminarea acidului uric exogen este incompletă şi mult mai lentă decât la oamenii sănătoşi. Accesul gutos se anunţă printr'o mare şi bruscă hiperuricemie (10 mgr. la sută şi mai mult) cu scăderea concomitentă a concentraţiei acidului uric în urină. După acces uricemia scade odată cu creşterea importantă, concomitentă, a concentraţiei acidului uric în urină.

Discuţiile asupra naturei gutei nu sunt încă terminate.

După Thannhauser, guta este o *turburare a funcţiei renale de eliminare a acidului uric*. Este vorba aci de o turburare *izolată* a secreţiei de acid uric, faţă de o capacitate de eliminare normală pentru celelalte substanţe urinare; avem de a face aşa dar cu o *gută constituţională primitivă*, în care turburarea nu ţine de o alterare morfologică evidentă a structurei ţesutului renal, ci e de natură pur funcţională, provocată probabil prin modificări ale influenţei sist. nervos vegetativ asupra secreţiei renale. Dacă această turburare apare ca un simptom însoţitor al unei afecţiuni renale cronice care are un substrat anatomo-patologic bine definit, ca de exemplu într'o scleroză renală inflamatorie sau arteriolo-sclerotică, — e vorba atunci de o aşa zisă gută *secundară* care are comun cu guta primitivă doar simptomele de hiperuricemie şi scăderea concentraţiei acidului uric în urină.

Retenţia acidului uric în umorile organismului, provocată printr'o turburare a secreţiei renale, are drept urmare o cristalizare a acidului uric în anumite ţesuturi care au o afinitate specială pentru acidul uric. Faptul că depunerea de acid uric se face cu mare predilecţie în ţesutul cartilaginos se poate explica pe de o parte prin circulaţia extrem de încetinită a umorilor între straturile de fascicole dense ale substanţei cartilaginoase lipsită de vase. Pe de altă parte trebuie să admitem cu mare probabilitate, că ţesutul cartilaginos bogat în ioni de sodiu reprezintă un mediu chimic şi coloidal special, fapt care provoacă precipitarea acidului uric din serul sanguin, unde se găseşte în soluţie supra-saturată, dar stabilizată prin coloizii de protecţie.

Accesul de gută este considerat astăzi ca o „furtună în sistemul nervos vegetativ". Este vorba de stări de hiperexcitabilitate a sistemului neuro-vegetativ, mai ales a celui simpatic, care apar în accese şi provoacă variaţiuni în travaliul de secreţie al rinichilor. Inhibiţia secreţiei de acid uric apărând sub forma de crize are drept consecinţă hiperuricemii acute şi cu aceasta accese de gută. Sistemul nervos, care a fost scos din starea de echilibru, trece apoi într'o fază opusă care are drept consecinţă o exagerare a funcţiunii renale de secreţie a acidului uric şi prin aceasta încetarea accesului de gută. Accesul de gută provocat prin traumatisme îşi găseşte explicaţia în şocul nervos produs de traumatism. In afară de factorii nervoşi — endogeni — ai accesului de gută, cu acumulare consecutivă de acid uric în sânge, există de asemeni factori exogeni şi anume brusca supra-încărcare cu acid uric a sângelui după o masă bogată în carne, acţiunea toxică acută a alcoolului, sau acţiunea nocivă cronică a plumbului asupra funcţiunii parţiale urico-excretorii a parenchimului renal.

Crizele neuro-vegetative care produc accesul de gută reprezintă *anumite forme de reacţiune* ale organismului uman, care pot fi comparate cu stările alergice, cum ar fi spre exemplu astmul bronşic sau urticaria.

Această concepție, care privește guta ca o maladie alergică, a fost susținută mai ales de clinicienii francezi și englezi, care situează guta în grupul „artritismului". Admiterea unei stări alergice speciale la bolnavii de gută explică deasemeni faptul că la mulți bolnavi de scleroză renală, cu toată scăderea capacității de eliminare a rinichilor pentru acidul uric și cu toate cantitățile crescute de acid uric din sânge, nu se produce mai niciodată o gută secundară, ceeace se datorește faptului că deobiceiu bolnavii cu scleroză renală gravă nu sunt niște „alergici".

Pe lângă această teorie a gutei emisă de *Thannhauser*, care admite o turburare funcțională în eliminarea normală a acidului uric, — teoria fermentativă, adesea combătută, care vede cauza primitivă a gutei într'o turburare fermentativă a metabolismului purinic (o încetinire în producerea și distrugerea acidului uric) sau teoria „anomaliei mezenchimale primitive" a anumitor țesuturi care pot reține primitiv acidul uric, sunt mult mai puțin convingătoare.

Perspective noui în problema gutei au fost deschise de cercetările lui *Abderhalden* și *Buadze*, care au făcut descoperirea că desintegrarea acizilor nucleinici și a purinelor în organismul uman poate duce și la *creatină*. In gută acest drum poate fi parțial blocat în favoarea acidului uric. Deci în gută ar fi vorba de o *supra-producție* de acid uric; guta ar fi așa dar o maladie pur metabolică *(teoria creatinică a gutei)*.

Din cele spuse mai sus asupra naturei bolii se pot deduce trei norme importante de *conduită terapeutică*:

1. *Interzicerea tuturor alimentelor bogate în purine* (vezi tabela dela pag. 411) și anume mai ales a supelor de carne, măruntaie, ficat și rinichi; limitarea pe cât posibil a întregii alimentațiuni carnate; o dietă de grăsimi și hidrocarbonate, mai ales de origină vegetală, cu restrângerea leguminoaselor, relativ bogate în purină. Utilizarea ceaiului și a cafelei este dimpotrivă permisă.

2. Menajarea celulelor secretorii renale, prin *interzicerea alcoolului* (în special sub formă de bere).

3. Stimularea funcțiunii urico-secretorie a rinichiului; aici avem în *atophan* un medicament specific. (Vezi pag. 412).

Colchicina, extrasă din colchicum autumnale sau brândușa de toamnă, care este un medicament de multă vreme utilizat în combaterea acceselor acute de gută, are o acțiune farmaco-dinamică încă neclară.

β) Litiaza urică.

Urina de noapte a omului normal reprezintă o soluție *supra-saturată* de acid uric, respectiv urat mono-sodic, cu alte cuvinte în urină se găsește mai mult acid uric decât permite solubilitatea lui în apă. Supra-saturarea soluției este posibilă prin prezența unor anumiți „coloizi de protecție", care sunt secretați de celulele renale. Acești coloizi de apărare floculează la un anumit pH acid. In lipsa lor, acidul uric și sărurile sale cristalizează. Cristalele de acid uric iau formele tipice de piatră de gresie și de butoiașe. Așa dar sedimentarea și concretarea acidului uric nu ține atât de concentrația acestuia în urină, cât de următorii factori: *acidifierea anormală a urinei și floculareа coloizilor de protecție*. Deoarece acidifierea urinei este înainte de toate urmarea impulselor neuro-vegetative asupra secreției renale, apariția calculilor uratici trebuie pusă în strânsă legătură și cu sistemul nervos vegetativ. Nu există nici o legătură directă între formarea de calculi uratici și depunerile de urați mono-sodici din gută. Mecanismul depunerii de acid uric este fundamental deosebit în cele două afecțiuni. Comună ambelor manifestări patologice este numai legătura cu sistemul nervos vegetativ.

Așa numitele *infarcte urice ale nouilor născuți* constau în formarea de concrețiuni în căile urinare și iau naștere probabil prin stagnarea urinei foetale, floculația coloizilor urinari și consecutiv cristalizarea acidului uric în tubii uriniferi.

Tratamentul calculozei urice trebuie să urmărească în primul rând o modificare a reacțiunei urinei — în sensul alcalinizării — printr'o alimentație vegetariană bogată și prin ape alcaline ca: Fachinger, Vichy, Giesshübler, etc.

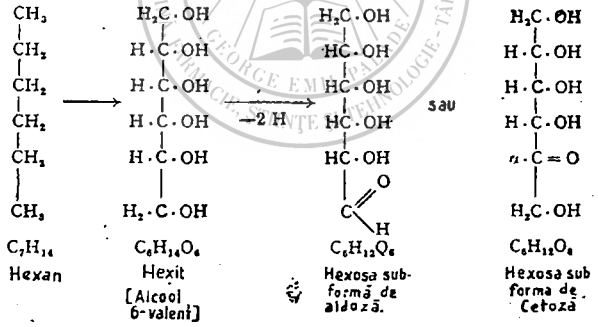
3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR.

a) Date chimio-fiziologice preliminarii.

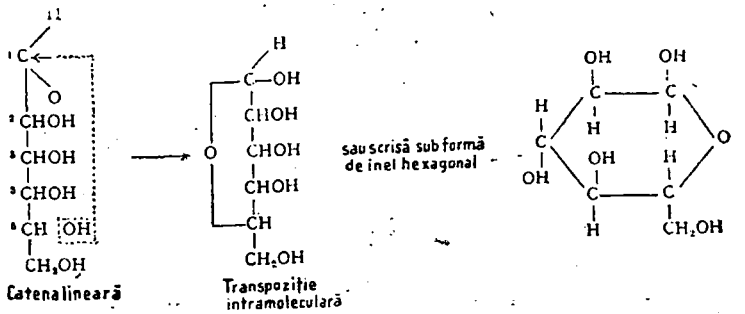
Hidrocarbonatele reprezintă o categorie de corpi chimici al căror nume derivă din faptul că la un atom de carbon corespund 2 atomi de hidrogen și un atom de oxigen (în aceleași proporții ca în apă). După cum se înlănțuesc 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon într'o catenă continuă, deosebim: bioze, trioze, tetroze, pentoze și hexoze.

Dintre acestea, *hexozele* $C_6(H_2O)_6$ prezintă de departe cea mai mare importanță fiziologică. După constituția lor chimică, ele sunt primele produse de oxidație ale alcoolilor hexavalenți, obținute fie prin oxidarea grupului alcoolic terminal în aldehidă $-C\overset{O}{\underset{H}{<}}$ fie prin oxidarea atomului de carbon din poziția α a catenei hidrocarbonate, în radical cetonic $\begin{matrix}|\\C=O\\|\end{matrix}$

După cum hexoza e purtătoare a unui grup aldehidă sau a unui grup cetonă, ia numele de *aldoză* sau *cetoză*.

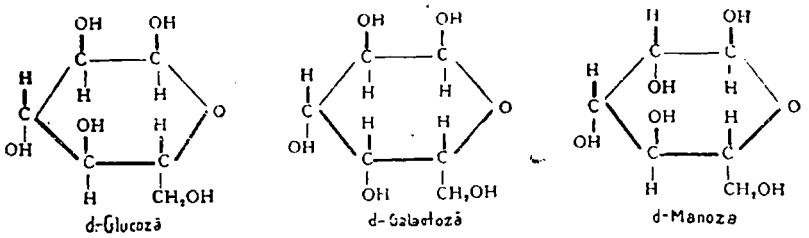


Catena lineară a hexozei trece ușor prin transpoziție intra-moleculară, în forma ciclică. Astfel grupul aldehid al aldozelor reacționează cu grupul alcool al celui de al 5-lea carbon din catena hexozei, luând naștere forma ciclică:



Aldozele cele mai importante din punct de vedere biologic sunt *glucoza ((dextroza), galactoza și manoza,* care se pot deosebi ușor prin con-

structia lor sterică, adică după dispoziția grupelor oxidril și hidrogen față de atomul de carbon asimetric. Dacă vrem să ne facem o imagine *plastică* asupra formulelor constituționale ale acestor aldoze izomere, atunci luăm forma de inel hexozic ca un plan, față de care valențele hidrogen și oxidril sunt situate *când deasupra când dedesubtul* planului :

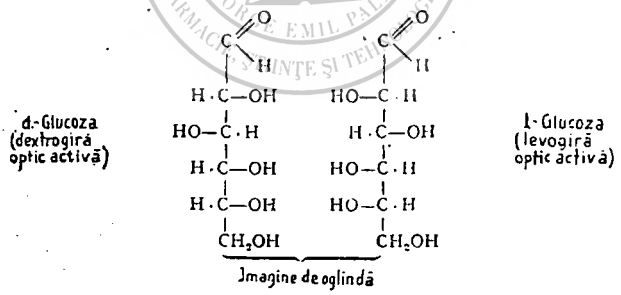


N. B. Liniile de valență trasate gros imaginează *marginile anterioare* ale hexagonului și valențele care merg în sus.

Cetoza cea mai importantă din punct de vedere biologic este *fructoza sau levuloza.*

Proprietățile cele mai importante ale hexozelor, cu aplicațiuni în metodele de cercetare clinică, sunt :

1. *Activitatea optică,* adică proprietatea de a devia planul luminei polarizate. Gradul deviației poate constitui un indiciu al concentrației zahărului. Activitatea optică este legată de existența unui *atom de carbon asimetric.* E vorba de substanțe care din punct de vedere chimic au aceeași formulă brută, dar care se deosebesc prin aceea că valențele atomului de carbon asimetric se găsesc unele față de altele în poziția de imagini în oglindă — ceeace se numește *stereoizomerie* — astfel că cei doi izomeri deviază lumina polarizată în direcții opuse, dela dreapta la stânga, respectiv dela stânga la dreapta. Aranjarea *în spațiu* a valențelor se poate reprezenta într'un plan, astfel :



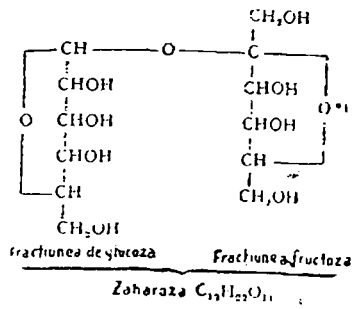
2. *Proprietăți reductoare :* grupa aldehidă, respectiv cetonă, fixează oxigenul cu aviditate. Pe această proprietate se bazează metodele obișnuite de căutare și dozare a zahărurilor prin reducerea hidroxidului cupric $Cu(OH)_2$ în hidroxid cupros — galben — Cu (OH), respectiv în oxid cupric roșu Cu_2O (proba *Trommer),* sau prin reducerea reactivului Nylander în bismut metalic negru.

3. *Fermentațiunea* în prezența drojdiei, adică descompunerea hexozei printr'un ferment — din celulele drojdiei de bere, — în alcool și acid carbonic: $C_6H_{12}O_6 = 2CO_2 + 2C_2H_5OH$.

Prin legarea hexozelor cu alt corp nezaharat (de ex. cu un alcool sau fenol), iau naștere substanțele numite *glucozide.* (Asemenea glucozide se găsesc mai ales în digitală). Prin combinarea a două zaharuri simple (monozaharide) într'o singură moleculă, cu producere de apă, iau naștere *dizaharidele,* cu formula generală $C_nH_{2n-2}O_{n-1}$ Cele mai importante dizaharide sunt următoarele :

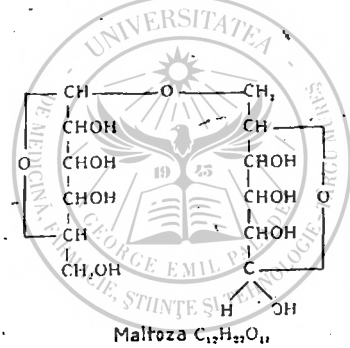
Glucoză + fructoză = *zaharoză (zahăr de trestie, zahăr invertit).* Cuplarea se face între grupele aledhidă și cetonă. Odată cu pierderea acestor grupe dispar și proprietățile reductorii. Prin fierbere cu acid clorhidric diluat

se produce o desfacere hidrolitică în cele două componente, cu revenirea proprietății reductorii și *inversiunea* activității optice



*) N. B.! In molecula de zaharoză, fructoza alcătuiește un inel pentagonal, spre deosebire de nucleul hexagonal, obișnuit monozelor.

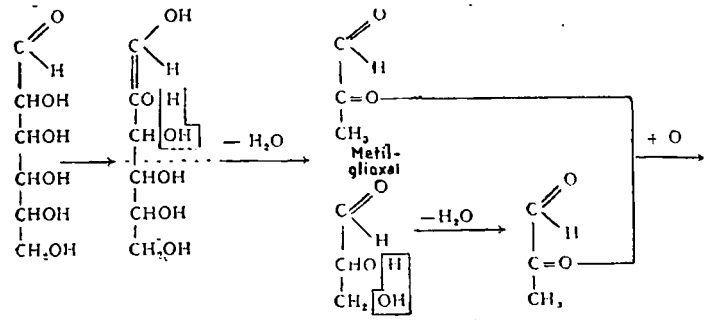
Glucoză + glucoză = *maltoză (zahăr de malț)*. Aci cuplarea se face între un grup aldehid și un grup alcool, așa că în molecula de maltoză mai rămâne încă un grup aldehid liber care dă probele de reducție corespunzătoare:



Glucoză + galactoză = *lactoză (zahăr de lapte)*. Și aci e vorba de un zahăr aldehid, așa dar de un fenomen de cuplare asemănător cu cel din maltoză.

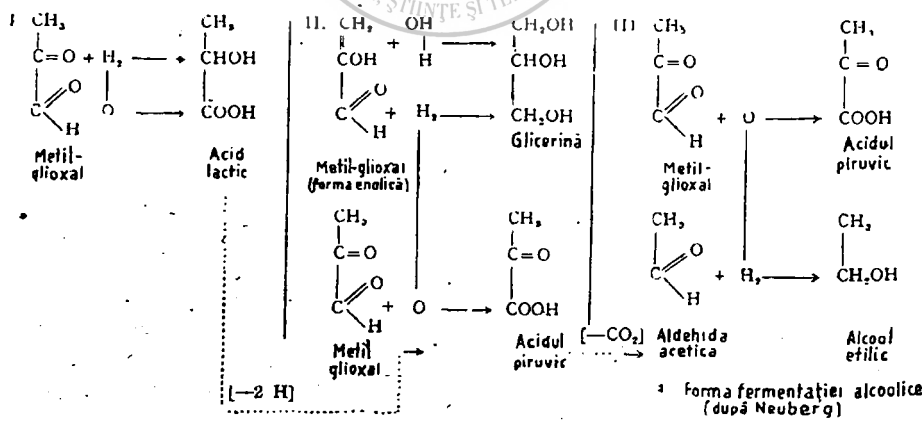
Dacă mai multe hexoze formează o moleculă comună, atunci iau naștere *polizaharidele*, ai căror reprezentanți mai importanți sunt: amidonul plantelor *(amylum)*, amidonul animal *(glicogenul)* și *celuloza*. Componenta fundamentală a acestor polizaharide este d-glucoza. Numai polizaharidul vegetal *inulina* e constituit din cetoze (și anume din fructoze).

Desintegrarea hidrocarbonatelor în organismul animalelor și al omului începe prin desfacerea hidrolitică a polizarhidului glicogen cu ajutorul fermenților diastasici. Glucoza liberată prin acest proces suferă o transpoziție moleculară (în forma enolică ?) și e hidrolizată sub acțiunea unui fenomen fermentativ complicat (în care cuplarea cu acidul fosforic este de o importanță esențială) în *aldehidă glicerică* și *metil-glioxal*. La acest proces *anaerob* se adaugă o fază *aerobă (oxidativă)*, al cărei produs intermediar cel mai important, este *acidul piruvic*. Din acesta, după pierderea (fermentativă) a bioxidului de carbon, se ajunge prin stadiile intermediare de aldehidă și acid acetic, la produsele finale CO_2 și H_2O. Asupra desintegrării speciale a acidului acetic, vezi pag. 439.



Pe lângă fazele anaerobă şi oxidativă arătate în schema fundamentală a desintegrării hexozelor, în organismul animal mai joacă un rol important şi aşa zisa *oxidaţie corelativă* a lui *Cannizzaro*, un fenomen chimic, în care o parte din moleculă se oxidează pe socoteala celeilalte părţii, graţie desintegrării moleculei de apă în elementele sale constitutive (H_2 şi O).

Astfel de oxidaţiuni de tip Cannizzaro au loc în special în stadiul de *metilglioxal*, care este situat în *centrul metabolismului intermediar*. Metilglioxalul este punctul de plecare pentru producerea de acid lactic (I), de glicerină şi acid piruvic (II), de alcool etilic (III); vezi formulele de mai jos.



Datorită capacităţii sale de reacţiune, metil-glioxalul este factorul de legătură cel mai important din punct de vedere fiziologic, pentru resinteza hidrocarbonatelor, proteinelor şi grăsimilor, respectiv pentru formarea de hidrocarbonate din proteine şi grăsimi (v. pag.).

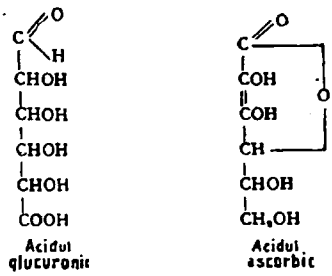
Schema *sintezei hexozelor* e reprezentată în general de inversul schemei desintegrării.

Dintre *produsele de oxidaţie* ale hexozelor, următoarele două au o importanţă specială în organism:

1. *Acidul glicuronic*, care ia naştere prin oxidarea în carboxil a atomului de carbon terminal al glucozei; aşa dar reprezintă un acid aldehid-hexonic (v. formula).

Acidul glicuronic are *funcţia de a detoxifia* substanţele străine (v. pag. 406).

2. *Acidul ascorbic,* anhidrida unui acid cetohexonic, în forma enolică (v. formula).



Acidul ascorbic este *vitamina C (antiscorbutică);* el se găseşte răspândit nu numai în toate legumele verzi (în special în ardei, varză albă, varză roşie, pătrunjel şi mai în toate fructele (în special în lămâi şi portocale), dar şi în însuşi organismul uman. Graţie proprietăţilor sale reductoare, el intervine ca ferment în metabolismul celular intermediar. Acidul ascorbic are un rol important în fiziologia *cortico-suprarenalei,* care conţine deosebit de multă vitamină C, şi în procesul de *apărare împotriva infecţiunilor.*

Alături de hexoze, *pentozele* (zaharuri cu 5 atomi de carbon) joacă în organism un rol special. Pentozele naturale sunt toate zaharuri aldehidice, şi apar sub formele izomere de *arabinoză, xiloză* şi *riboză.* In ceeace priveşte importanţa d-ribozei ca element constitutiv al anumitor acizi nucleinici, vezi pag. 409. Tot o pentoză este constituentul important al vitaminei B_2. (v. pag. 413). Pentozele sunt optic active, nu fermentează, sunt reductoare şi se transformă prin încălzire cu acidul clorhidric concentrat, după pierderea a 3 molecule de apă, în *furfurol,* care dă cu anilina o culoare caracteristică.

Desintegrarea pentozelor este analogă cu a hexozelor.

b) Date generale asupra metabolismului glucidelor.

Hidrocarbonatele sunt *cei mai importanţi factori energetici* ai organismului. Pentru a-şi putea desfăşura funcţiunile lor energetice şi pentru a putea interveni în metabolismul intermediar, ele trebuiesc întâiu aduse într'o *formă unitară* şi anume într'un produs de polemizare, *glicogenul.* Marile depozite de glicogen din ficat şi din muşchi se formează prin polimerizarea glucozei provenite în primul rând din hidrocarbonatele alimentare. Polizaharidele organismelor străine (animale şi vegetale), care ajung odată cu alimentele în tubul digestiv, sunt mai întâiu descompuse în monozaharide prin fermenţii diastazici ai salivei şi mai ales ai sucului duodenal. Pierderea specificităţii astfel realizată, este condiţia preliminară pentru producerea glicogenului. Monozaharidele sunt absorbite prin peretele intestinal.

Deoarece absorbţia necesită *cuplarea monozaharidelor cu acidul fosforic,* zaharurile care se pretează mai uşor la acest proces de cuplare sunt mai bine şi mai rapid asimilate de organism; astfel se explică faptul că hexozele, cu toată molecula lor mare ajung mai uşor la ficat decât pentozele. Această resorbţie *selectivă* a hidrocarbonatelor prin fosforilizare, stă la baza fenomenului de difuziune, care favorizează absorbţia. *Procesul de fosforilizare însuşi e catalizat de hormonul cortico-supra-renal, corticosteronul, şi poate fi împiedicat prin acidul monoiodacetic. Cortexul suprarenal joacă deci un rol capital în metabolismul hidrocarbonatelor.*

Monozaharidele care ajung pe cale sanguină până la ficat sunt transformate acolo într'o *formă reacţională unitară (glucoza enolizată ?),* apoi sunt polimerizate sub formă de glicogen şi depozitate ca atare. Ficatul uman poate depozita până la 150 gr. glicogen, respectiv până la 14% din greutatea sa. In timp ce proprietatea de transformare sterică a monozaharidelor într'o formă

generală de reacţiune aparţine numai ficatului, proprietatea de a polimeriza monozaharidele sub formă de glicogen, o mai au şi alte numeroase ţesuturi. Deaceea când aportul de hidrocarbonate întrece posibilităţile de primire ale ficatului, are loc o depozitare de glicogen şi în alte ţesuturi, în special în musculatură. Cantitatea totală de glicogen a organismului a fost evaluată la cca. 300 gr. Odată umplute toate depozitele de glicogen ale corpului, la noile aporturi de glucoză exogenă (alimentară) organismul răspunde prin transformarea glucozei în *grăsime* şi depunerea acesteia ca atare.

De îndată ce există undeva în organism o nevoe de zahăr, glicogenul e imediat descompus prin fermenţii diastazici, şi pus la dispoziţie pentru anderi, sub formă de glucoză. Ţesutul sărăcit în glicogen primeşte imediat din depozite şi în special din ficat o nouă cantitate de glucoză pentru refacerea depozitului său propriu. Substanţele zaharate din sânge (transportate dela locul de depozit la locul de utilizare) circulă totdeauna sub formă de glucoză simplă — care provine din dezintegrarea depozitelor de glicogen, — şi sunt resintetizate în glicogen la locul de utilizare. Metabolismul hidrocarbonatelor este aşa dar dominat de *procesul reversibil* neîntrerupt al formării de glicogen, sau glicogeneză, şi al dezintegrării glicogenului, sau glicogenoliza:



Ambele procese metabolice, care se petrec în aceeaşi celulă, sunt reglate printr'un complicat mecanism hormonal şi neuro-vegetativ, în care sistemul endocrin şi sistemul nervos vegetativ formează o unitate.

α) Glicogeneza.

Sinteza şi depozitarea glicogenului în ficat şi musculatură se fac sub controlul unui hormon, *insulina*, secretat de *aparatul insular al pancreasului*. Insulina a fost semnalată pentru prima oară în 1908, de cercetătorul german *Zülzer*, însă adevărata ei importanţă a fost arătată abia în 1921 de americanii *Banting* şi *Best (Toronto)*, care au extras-o în stare pură. Din punct de vedere chimic insulina este un derivat proteinic, un polipeptid de structură complexă, ale cărui componente sunt încă necunoscute. Se pare că cistina (v. pag. 392) deţine un loc de o importanţă specială în complexul molecular al insulinei.

Stimulul insulino-secretor este dat de *creşterea glicemiei* şi probabil că este transmis dela sistemul nervos central la pancreas pe calea *parasimpaticului*.

Mecanismul de acţiune al hormonului este încă nelămurit; probabil că prin insulină, în urma creşterii permeabilităţii celulare, se produce în ficat şi în organele periferice (muşchi) un fenomen fermentativ de polimerizare.

După *Bürger*, punctul important de atac al insulinei ar fi *în mus-*

culatură. După această teorie insulina conține substanțe accesorii (ca așa zisul *glukagon)* care stimulează mobilizarea de zahăr în ficat.

Asupra relațiilor cu metabolismul clorurului de sodiu, vezi pag. 464.

Acțiunea propriu-zisă a insulinei este caracterizată prin *scăderea zahărului sanguin*, indiferent dacă acesta este crescut în mod patologic sau este normal (vezi figura 16, pag. 431). Zahărul sanguin este polimerizat și astfel nivelul lui în sânge scade. Locul polimerizării ar fi în ficat și, într'o măsură mai mică, în musculatură.

Acțiunea insulinei asupra glicemiei și asupra depozitelor de glicogen nu este însă o funcțiune pur pancreatică, ci este dependentă de multe alte influențe care constituesc un *complex* hormonal, fermentativ și vitaminic :

Un rol special îi revine *antagonistului* cel mai important al insulinei, *hormonul contra-insular* (vezi pag. 424) din lobul anterior al hipofizei, care frenează efectul insulinei. Dacă lipsește această frenare fiziologică, așa cum se întâmplă în anumite maladii hipofizare, insulina poate provoca, chiar în doze mici, scăderi periculoase ale glicemiei.

2. *Vitamina* B_1 întărește efectul insulinei. Ea stimulează, probabil pe calea parasimpaticului, secreția aparatului insular al pancreasului. Vitamina B_1 reglează în special *cantitatea de glicogen pe care o conține ficatul*. Când depozitele de glicogen ale ficatului sunt epuizate, în urma lipsei sau insuficienței funcțiunii pancreatice, vitamina B_1 favorizează acțiunea insulinei pentru umplerea acestor depozite, *crescând prin aceasta toleranța la hidrocarbonate*. Deaceea cantitățile mari de glucoză nu pot fi utilizate de către organism decât prin asocierea de vitamină B_1.

Dacă ficatul conține o cantitate normală de glicogen, atunci vitamina B_1 împiedică o supra-încărcare a ficatului cu glicogen sub acțiunea insulinei.

Deaceea la indivizii normali, efectului hipoglicemic al insulinei nu-i corespunde o creștere paralelă a glicogenului de depozit ; probabil că polimerizarea hidrocarbonatelor este îndreptată pe alte căi metabolice (esterificare cu acid fosforic ?). In asemenea cazuri vitamina B_1 poate desfășura chiar o acțiune *contra-insulară*, adică anti-hipoglicemică, stimulând desintegrarea glicogenului hepatic.

3. Vitamina C întărește în mod indirect efctul insulinei, prin inhibarea acțiunei simpatico-tonice a tiroxinei. Este posibil chiar ca vitamina C să fie un *activator* al insulinei.

4. *Creatina* musculară (v. pag. 397) mărește capacitatea mușchiului de a fixa glucoza și întărește astfel acțiunea hipoglicemică a insulinei.

Dacă hipoglicemia provocată prin insulină ajunge sub un anumit prag, care diferă dela individ la individ, apare o stare convulsivă gravă, însoțită de sudori profuze, care poate merge până la comă *(coma hipoglicemică)*. Probabil că lipsa de zahăr din sânge aduce după sine turburări grave în metabolismul celular, și prin aceasta apariția de substanțe intermediare patologice, convulsivante. Administrarea intravenoasă de glucoză poate întrerupe imediat această stare gravă. Deasemeni *vitamina* B_1 are în acest caz o acțiune anticonvulsivă.

Deși „sensibilitatea la insulină" este foarte variabilă din cauza influenței factorilor mai sus citați, totuși la animalele sănătoase, — în anumite condițiuni experimentale, — se observă că efectul convulsivant al insulinei este atât de constant legat

de anumite doze, încât poate fi utilizat pentru *standardizarea* preparatelor de insulină. Se socoteşte drept *unitate de insulină*, triplul cantităţii de insulină care poate provoca în decurs de 3 ore o hipoglicemie convulsivantă la un iepure normal în greutate de 2 kgr., şi în stare de post de 24 ore.

Deoarece în ficat (şi în parte deasemeni în musculatură) arderea şi utilizarea hidrocarbonatelor se face numai pe calea glicogenului, se poate conchide că o producţie suficientă de insulină a pancreasului este *condiţia necesară* pentru menţinerea în ordine a metabolismului hidrocarbonatelor.

β) Glicogenoliza.

Ca şi glicogeneza, glicogenoliza necesită anumite impulse hormonale, transmise prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

In timp ce pentru glicogeneza insulinică nu se cunoaşte încă bine calea de conducere nervoasă centrală, pentru glicogenoliză, aceste căi sunt mult mai bine cunoscute. *Centrul mecanismului de desintegrare a glicogenului este sistemul diencefalo-hipofizar.* Stimulul care declanşează intervenţia acestui sistem este scăderea valorii normale a zahărului sanguin, produsă de insulină. După *Lucke, punctul de plecare al stimulului este periferic*, şi anume la nivelul marilor glande abdominale (ficat, pancreas). Conducerea stimulului spre creerul intermediar se face pe calea *vagului stâng*. Creerul intermediar provoacă *descărcarea în lichidul cefalo-rachidian* a *hormonului contrainsular*, produs în lobul anterior al hipofizei. Fenomenul începe în mod normal la o oră după injecţia de insulină, atinge punctul maxim după 2 ore şi încetează după 5 ore.

Hormonul contra-insular din lichidul cefalo-rachidian *stimulează secreţia internă a medulosuprarenalei* prin intermediul centrilor nervoşi vegetativi din bulb; stimulul urmează calea nervilor *simpatici*, care merg din regiunea cervicală a măduvei prin rădăcina anterioară a celei de a VII-a perechi cervicale în lanţul ganglionar simpatic şi ajung în sfârşit la suprarenală. *Adrenalina astfel produsă* provoacă *glicogenoliza* care se manifestă prin creşterea glicemiei şi prin eliminarea de zahăr în urină. Stimulul care declanşează glicogenoliza hepatică ajunge la ficat pe calea nervilor simpatici ai plexului hepatic. Integritatea plexului simpatic este aşa dar condiţia necesară pentru producerea efectului glicogenolitic în ficat. Mecanismul intim este încă ipotetic şi se crede că ar consta într'o modificare a mediului ionic celular (deviere spre partea acidă ?), care ar provoca astfel o activare a diastazelor din celulele hepatice. Intensitatea efectului adrenalinic este în funcţie de tonusul sistemului nervos vegetativ: la indivizii simpaticotonici se observă o hiperglicemie şi o glicozurie adrenalinică foarte accentuată. In acţiunea glicogenolitică a adrenalinei, *cuprul* joacă rolul de catalizator (v. pag. 476).

Faptul că fenomenul de mobilizare a glicogenului declanşat de creerul intermediar poate fi provocat deasemeni, în anumite condiţiuni,

şi de centrii cerebrali superiori (cortexul cerebral, etc) sau de *tiroidă* e dovedit de existenţa formelor de diabet extra-pancreatic (v. pag. 435). Astăzi nu se mai admite existenţa unui centru glico-regulator bulbar independent. Acţiunea aşa zisului „centru glicoregulator" descoperit de Claude Bernard încă din 1855, prin faimoasa sa înţepătură făcută la nivelul vârfului calamusului scriptorius (planşeul ventriculului IV), este privită astăzi ca efectul excitării fibrelor nervoase aferente care merg prin regiunea subtalamică la nucleii cenuşii ai creeruiui intermediar.

Corelaţiunea între pancreas şi lobul anterior al hipofizei (inclusiv sistemul adrenalinic) este foarte importantă pentru menţinerea unui echilibru în metabolismul hidrocarbonatelor: o glicemie crescută. de origină endogenă sau exogenă (alimentară), stimulează producţia de insulină, în timp ce o scădere a glicemiei provoacă, prin intermediul hormonului contra-insular, o secreţie crescută de adrenalină. *Din jocul acestor interacţiuni reciproce transmise pe cale neuro-humorală rezultă constanţa glicemiei*, care la omul normal variază în cadrul unor limite foare restrânse şi anume între 70 şi 100 mgr.%. –

7) Glicoliza.

Arderea glucozei provenite din mobilizarea glicogenului se face prin mecanisme metabolice speciale, ce diferă după locul unde se produce arderea şi după scopul energetic sau metabolic intermediar al arderii

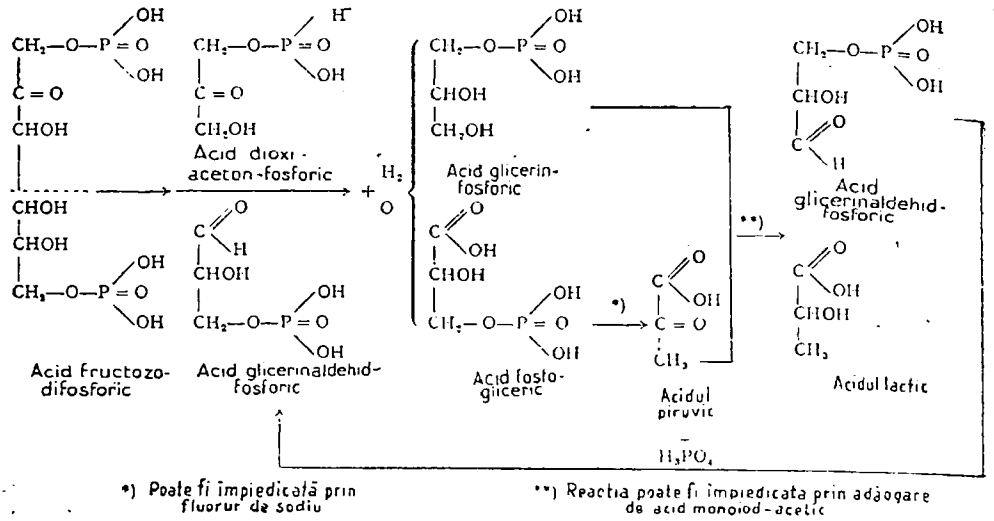
In musculatură desintegrarea glucozei reprezintă cel mai important*) *izvor de energie*. Procesul metabolic de glicoliză din muşchiu se petrece în două faze: o primă fază anaerobă şi o a doua aerobă, oxidativă.

Faza anaerobă începe cu *procesul de fosforilizare*, adică esterificarea glucozei cu acidul fosforic, rezultând *lactacidogenul (Embden)* — „substanţa formatoare de acid lactic".

Procesul de fosforilizare poate fi subdivizat într'un proces metabolic care are drept scop transformarea moleculei de hexoză într'o formă activă. şi într'un proces de esterificare propriu-zisă, în care rolul important îl joacă un *sistem co-fermentativ special*. La baza co-fermentului stă un corp chimic propriu-zis, un *acid adenozin-fosforic* (v. pag. 413), care în prezenţa fosfatului şi a ionilor de magneziu, catalizează combinarea acidului fosforic cu hexoza. Fosforilizarea duce mai întâiu la acidul hexozo-monofosforic; acesta este în parte desfăcut sub acţiunea fosfatazei — şi odată cu aceasta începe o nouă fază a glicolizei, — iar în parte este transformat (printr'o nouă fixare de acid fosforic) într'un ester al acidului hexozo-difosforic, care este socotit ca produs de stabilizare. Dealungul drumului care duce dela acizii hexozo-fosforici la *acidul lactic*, produsul final al fazei anaerobe de dezintegrare a glicogenului muscular, distingem următoarele etape:

---

*) Cercetările lui Lundsgaard au arătat că glucoza nu reprezintă *unicul* izvor de energie musculară, aşa cum se credea mai înainte. El a demonstrat că contracţia este posibilă chiar în muşchiul intoxicat cu acid iod-acetic, care împiedică glicoliza. Pe lângă glicoliză mai există şi alte surse de energie: desintegrarea fosfagenului (v. pag. 397) şi a acidului adenilic muscular (v. pag. 413), precum şi oxidarea grăsimilor (v. pag. 439).



Faza anaerobă reprezintă *faza de activitate* a mușchiului. Viteza cu care e pusă în libertate energia rezultată din formarea acidului lactic este dictată de desintegrarea fosfagenului (v. pag. 397).

In faza *aerobă* (oxidativă), care reprezintă *faza de refacere* a mușchiului, o parte din acidul lactic este ars, iar o altă parte este transformat — prin stadiul intermediar de acizi hexozo-fosforici — din nou în glicogen. Fibrila musculară primește astfel din nou material energetic, și devine aptă pentru o nouă activitate. Nu se știe încă sigur dacă energia necesară pentru resintetizarea zahărului din acid lactic provine din arderea acidului lactic însuși, sau din alte surse de energie.

Pe de altă parte este foarte posibil ca în mușchi fenomenul de glicoliză să nu fie totdeauna condiționat de polimerizarea glucozei în glicogen, ci în anumite condițiuni se pare că pentru formarea de acid lactic este suficientă o simplă esterificare a glucozei cu acidul fosforic, *fără* o glicogeneză și o glicogenoliză prealabile.

Glicoliza din mușchi este fără îndoială un *caz particular* al fenomenului de dezintegrare a glucidelor, care, în celelalte celule ale organismului se petrece *altfel* decât în schema de mai sus. In catabolismul obișnuit al glucidelor nu apare ca produs intermediar acidul lactic; acidul fosfopiruvic ce ia naștere prin scindarea inițială a hexozelor fosforilizate, este ars *direct* (după desprinderea radicalului fosforic). Acidul lactic apare *numai atunci când procesele de oxidare se întrerup*, așa dar în mod patologic, printr'o lipsă de oxigen în celule.

Glicoliza hepatică are mai puțin scopuri energetice, cât mai ales metabolice intermediare. Astfel arderea zahărului în ficat este legată de procesul de desintegrare a acizilor grași și a anumitor aminoacizi (v. pag. 431). Glicoliza hepatică se deosebește de glicoliza musculară prin următoarele puncte:

1. In opoziție cu ceeace se petrece în mușchi, glicoliza hepatică nu se produce decât după o prealabilă glicogeneză.

2. In ficat, fosforilizarea glucozei nu este întotdeauna stadiul intermediar necesar pentru dezintegrarea ei.

3. Și în ficat au loc diferitele resinteze ale produselor de dezin-

tegrare a glucozei ; totuşi aceste procese de resinteză nu au rolul important din musculatură. De regulă dezintegrarea zahărului se face complet, până la bioxid de carbon şi apă.

4. Pe lângă procesul de dezintegrare a glucozei prin de-polimerizare în două molecule cu trei lanţuri de carbon, aşa cum se întâmplă în glicoliza musculară, mai există o a doua cale a desintegrării zahărului hepatic şi anume oxidarea catenei hexozice nedesfăcute, cu formarea de *acid glicuronic* (v. pag. 420). Acest corp apare numai atunci când este necesar proceselor de conjugare, pentru eliminarea prin urină a substanţelor străine toxice. El se cuplează cu substanţa străină, de exemplu cu fenolul, într'un glucozid şi antrenează această substanţă pe calea eliminării renale.

Procesul glicolitic din ficat şi musculatură este dirijat de *corticosteron* (v. pag. 450) şi *vitamina* B_1 (v. pag. 466). Aşa dar în metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor se intercalează din nou un hormon şi o vitamină.

Corticosteronul mijloceşte *procesele de fosforilizare* (vezi pag. 425 şi 426) necesare pentru dezintegrarea şi resinteza glucidelor. Vitamina B_1 combinată cu acidul di-fosforic constituie *co-fermentul carboxilazei*, care descompune acidul piruvic — produs al metabolismului intermediar — în acet-aldehidă şi bioxid de carbon (vezi pagina 420), asigurând astfel desfăşurarea normală a metabolismului hidrocarbonatelor. Importanţa sa hotărîtoare în economia hidrocarbonatelor apare mai ales în *stările carenţiale* (în maladia *Beri-Beri*) : acumularea de acid piruvic şi metil-glioxal în ţesuturi lezează în primul rând sistemul nervos, care este cel mai sensibil, şi produce grave turburări polinevritice ; acumularea de acid lactic în miocard duce la o insuficienţă cardiacă de origină miocardică.

Deasemeni *amida acidului nicotinic* (v. pag. 413) care aparţine complexului vitaminic B_2, are probabil un rol de catalizator în metabolismul intermediar normal al hidrocarbonatelor.

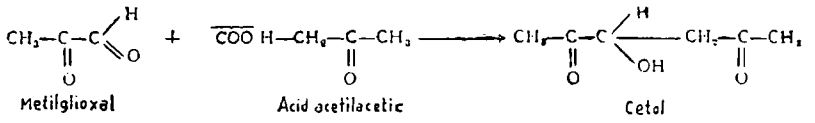
δ) Gliconeogeneza.

Din cele expuse până acum, am văzut că hidrocarbonatele necesare metabolismului intermediar provin din alimentaţie şi că organismul este în stare ca, pe calea polimerizării glicogenului, să-şi construiască un zahăr de structură proprie, pe care să-l aibe la dispoziţie pentru ardere, în metabolismul intermediar. Când hidrocarbonatele alimentare lipsesc complet (stare de post), sau când lipseşte insulina necesară sintezei glicogenului, depozitele de glicogen existente nu pot acoperi nevoia de glucoză a organismului decât *pentru foarte puţin timp*. Organismul este nevoit atunci să-şi procure glucoza *din alte surse*. Această proprietate de sintetizare a zahărului din substanţe ne-hidrocarbonate se numeşte *gliconeogeneză*.

Cea mai importantă sursă de zahăr este *grăsimea*. In caz de nevoie, adică atunci când lipsa glicogenului acţionează ca un stimul asupra sistemului nervos central prin intermediul *căilor nervoase simpatice* se produce o descărcare de *adrenalină*, care mobilizează grăsimea din depozitele sale. Aceasta circulă în sânge sub forma de complex fosfa-

tidic şi ajunge pe această cale la ficat. Grăsimea este dezintegrată în ficat, iar produsele sale de dezintegrare sunt utilizate apoi pentru sinteza glucozei.

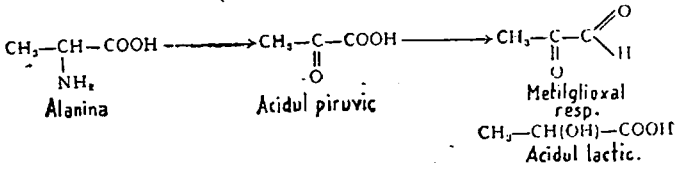
Mecanismul metabolic al gliconeogenezei din grăsime este încă discutat. Ca punţi de legătură pentru transformarea hidrocarbonatelor în grăsime, respectiv a grăsimei în hidrocarbonate, erau socotite până acum aldehida glicerică ce se transformă uşor în glicerină, fiind în acelaşi timp şi un produs intermediar al hexozei, — precum şi aldehida acetică şi acidul acetic, care pot duce, prin stadiul intermediar de acid acetil-acetic, la acizii graşi superiori, şi în acelaşi timp sunt şi produse de dezintegrare ale acidului piruvic (v. pag. 420). Cercetările noui consideră ca punte de legătură între metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor şi metabolismul grăsimilor, o asociaţie a metil-glioxalului cu acidul acetil-acetic, aşa zisul *cetol (Henze)*.



Aşa dar organismul are două posibilităţi de a obţine glucoza: *calea directă*—din hidrocarbonatele alimentare—şi *calea indirectă*—din grăsime. Atât timp cât aparatul insular al pancreasului este integru din punct de vedere funcţional şi controlează metabolismul hidrocarbonatelor, este utilizată numai calea directă. Pe măsură însă ce glicogeneza scade, apare o predominenţă a funcţiunii adrenalinice, care deschide calea indirectă a sintezei zahărului din grăsime. Depozitele de glicogen şi grăsime din ficat se găsesc unul faţă de altul *în raport invers*, adică un ficat bogat în glicogen exclude un ficat gras, şi invers.

Pe lângă sinteza glucozei din grăsime, mai este posibilă deasemeni o *gdliconeogeneză din proteine*. Proporţia de proteine care ia parte la gliconeogeneză în caz de nevoie, este totuşi mult mai redusă decât cea de grăsime.

Deoarece cele mai multe proteine conţin acidul aminat alanina, se consideră că puntea de legătură pentru sinteza zaharurilor este acidul piruvic, care ia naştere din dezaminarea *oxidativă* a alaninei. Din acidul piruvic se ajunge, prin stadiul intermediar de acid lactic, la glucide.



Alţi acizi aminaţi, de exemplu tirozina, se pot transforma în zahăr pe calea acizilor graşi.

Cantitatea de zahăr rezultată din proteine nu este încă precis cunoscută; mulţi cercetători admit că din 100 gr. albumină s'ar forma cel mult 112 gr. zahăr. In realitate, în organism numai o cantitate mult mai mică de zahăr poate proveni din proteine, şi anume cam 64 gr. zahăr din 100 gr. albumină.

c) Stări metabolice speciale.

Metabolismul hidrocarbonatelor, care depinde de un ansamblu de mecanisme regulatorii bine coordonate, poate fi turburat —

prin dereglarea acestui ansamblu — într'una sau mai multe din diversele sale componente. După cum dereglarea primitivă ține de sistemul nervos central, sau de secreția internă a pancreasului, a hipofizei, a suprarenalei sau a tiroidei, sau de aparatul de secreție al rinichiului, sau de aportul alimentar de hidrocarbonate, apar modificări caracteristice în metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor. Toate aceste abateri dela starea normală au drept factor comun fenomenul de eliminare a glucozei prin urină, respectiv a produselor metabolice patologice care rezultă din „deviațiile metabolismului glucidic". Valoarea glicemiei are o importanță esențială pentru caracterizarea acestor turburări.

α) Diabetul pancreatic.

(Diabetul veritabil, diabetul zaharat.)

Patogenia „boalei de zahăr", afecțiune cunoscută de mai multe secole, a fost fundamental clarificată prin cercetările experimentale ale lui *Minkowski* și *von Mering*, care în 1889 au reușit să provoace la câini, prin extirparea totală a pancreasului, un tablou patologic foarte asemănător cu diabetul uman. Astăzi se știe că marea majoritate a bolnavilor care prezintă glicozurie și tabloul clinic al diabetului, prezintă și o *insuficiență funcțională a aparatului insular al pancreasului*. Așa dar *în centrul fenomenului patologic al diabetului zaharat este lipsa de insulină*. Consecințele metabolice *generale* ale lipsei de insulină: insuficiența depunere de glicogen, stimularea gliconeogenezei, au fost menționate la paginile 422 și 427. Dintre turburările metabolice *speciale* ce caracterizează diabetul zaharat, cităm:

1. *Sărăcirea depozitului de glicogen hepatic*, ce se produce în diabetul zaharat *extraordinar de repede*, deoarece pe de o parte glicogen nou nu se mai formează decât în cantități minime sau deloc, — iar pe de altă parte glicogenoliza hepatică este mult crescută din cauza acțiunei antagoniștilor hormonali ai insulinei (dintre care cel mai important e adrenalina), deveniți predominenți prin insuficiența aparatului insular. *Glicogenoliza mai este încă exagerată* și prin activitatea musculară.

Unele substanțe proteice alimentare, cum ar fi caseina, albumina din carne și albumina din leguminoase sunt rău suportate de diabetici. Acest lucru se explică prin faptul că ele conțin *multă tirozină*, care prin grupul său oxi-fenil furnizează materialul de sinteză pentru adrenalină și tiroxină, hormoni care provoacă activarea combustiilor și care întrețin starea de excitație glicogenolitică a ficatului diabetic.

(Depozitele extra-hepatice de glicogen, și anume cele din miocard și din musculatură se mențin nealterate, spre deosebire de cele din ficat. Numai în cazurile foarte grave de diabet acest glicogen muscular sufere o ușoară scădere).

2. Hexozele nepolimerizate se acumulează în sânge, producând astfel o creştere a concentraţiei zahărului sanguin, o *hiperglicemie*; aceasta este cu atât mai accentuată, cu cât sângele portal transportă la ficat o cantitate mai mare de hexoze alimentare. Glicemia este aşa dar dependentă, în cea mai mare măsură, de alimentaţie.

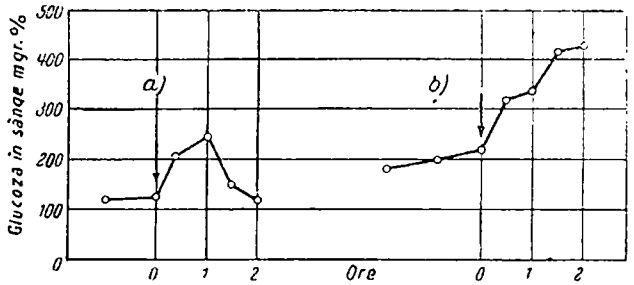


Fig. 15. Curba glicemiei după administrarea unei cantităţi de 100 gr. glucoză per os. a) la individul normal, b) într'un diabet de gravitate mijlocie (după *Thannhauser*).

Efectul hiperglicemiant al hidrocarbonatelor alimentare *diferă* după natura lor. Cea mai mare acţiune hiperglicemiantă (şi de asemeni glicozurică) o are *glucoza* (vezi figura 15). *Amidonurile* sunt mult mai lent absorbite la nivelul tubului digestiv şi din această cauză sângele nu suferă o aşa de mare şi bruscă invazie de glucoză. Cea mai mică influenţă asupra glicemiei diabeticilor o are *levuloza:* e posibil ca levuloza să favorizeze sinteza glicogenului la diabetici, prin faptul că fiind un zahăr cetonic, e foarte apropiată din punct de vedere chimic de forma enolică a glucozei, care, după cum se ştie, e considerată ca forma reactivă, servind ca punct de plecare pentru sinteza glicogenului.

Deoarece, după suprimarea fazei iniţiale a metabolismului hidrocarbonatelor, adică după încetarea sintezei glicogenului, ficatul nu mai este în stare să ardă normal hexozele, se produce o hiperglicemie *de durată*, cu tendinţa la o creştere continuă a valorii zahărului sanguin (bine-înţeles atâta timp cât măsurile dietetice nu împiedică această creştere). Imposibilitatea de a sintetiza glicogenul este aşa dar urmată de *incapacitatea ficatului de a forma acid lactic din dextroze.* Ficatul este aproape singurul interesat în acest proces patologic; în muşchiu, glicoliza nu comportă neapărat o glicogeneză prealabilă.

Faptul că hiperglicemia diabetică este *rezultanta turburării tuturor corelaţiunilor metabolismului glucidic,* reiese clar din modul de comportare al glicemiei faţă de administrarea de insulină. Efectul insulinei la diabetic este *mult deosebit* faţă de cel observat la individul normal şi anume se observă că maximum de scădere a glicemiei apare mult mai târziu la diabetic şi diferenţa între valoarea iniţială şi punctul cel mai scăzut al glicemiei este considerabil de mare. Tratamentul insulinic la diabetici trebuie să ţină seama de aceste fapte (fig. 16).

3. Marea concentraţie a zahărului sanguin are drept consecinţă eliminarea de zahăr prin urină, *glicozuria.* Aici nu e vorba de o simplă filtrare de zahăr din sânge, prin depăşirea unui anumit prag de concentraţie, — ci de o *secreţie activă a celulelor glomerulare renale* („einer sekretorischen Leistung der Glomeruluszellen der Niere"), care elimină în urină glucoză în cantitate aşa de mare, încât *celulele tubilor nu mai sunt în stare să facă rezorbţia completă a zahărului* (v. pag. 435). Raporturile dintre glicemie şi apariţia glicozuriei pot fi puse în evidenţă prin „proba hiperglicemiei provocate": glicozuria nu apare decât după atingerea, sau uneori chiar după depăşirea valorii maxime a glicemiei, şi se menţine încă mult timp după ce

glicemia începe să scadă ; e nevoe așa dar de un anumit timp pentru ca aparatul renal de secreție a glucozei să fie excitat prin hiperglicemie și pentruca, apoi, prin scăderea glicemiei, starea de excitație să dispară.

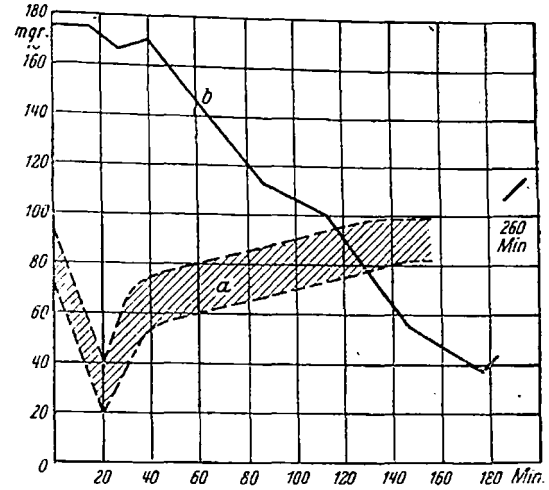
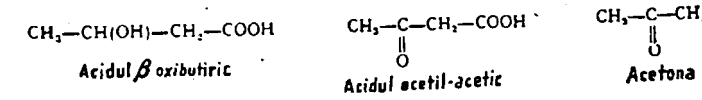


Fig. 16. Curba glicemiei după administrare de insulină (o unitate la 6.5 kgr. — corp. injectată intravenos, pe nemâncate) *a)* zona normală ; *b)* într'un diabet grav (după *Heilmeyer* și *Salewski-Schulz)*

O urmare a glicozuriei este *poliuria*, care la rândul său, prin provocarea unei sensații de sete intensă are drept consecință o ingerare masivă de lichide *(polidipsie)* și care, de cele mai multe ori, este prima manifestare care atrage atenția bolnavilor. Poliuria evoluează paralel cu glicozuria ; cu cât cantitatea zaharurilor — substanțe cu greutate moleculară ridicată — este mai mare, cu atât este nevoe de mai mult lichid pentru diluarea urinei, a cărei greutate specifică nu poate crește decât într'o măsură relativ redusă. Creșterea greutății specifice concomitent și paralel cu cantitatea de urină, este așa de caracteristică pentru diabetul zaharat, încât adesea este suficient numai acest fapt pentru a stabili diagnosticul de diabet.

4. *Gliconeogeneza din grăsime*, devenită necesară în urma lipsei glicogenului hepatic, determină la diabeticii gravi un transport foarte activ de grăsimi și deci o creștere considerabilă a grăsimilor din sânge. Din această cauză serul sanguin devine turbure, lactescent, ia un aspect „chiliform", cu un cuvânt devine *lipemic*. Ficatul însuși se trasformă în ficat gras. Pe lângă grăsimea alimentară, proteinele ce conțin tirozină sunt și ele foarte bune „surse de zahăr".

5. Din cauza lipsei procesului de glicogeneză și de glicoliză normală, ficatul nu-și mai poate îndeplini funcțiunile sale în metabolismul intermediar al proteinelor și al grăsimilor și ca urmare a acestui fapt apar în urină *corpi cetonici*. In așa zisa *„cetonurie"* e vorba de eliminarea următoarelor substanțe :



Dintre acestea, acidul β — oxibutiric reprezintă din punct de vedere cantitativ cel mai important corp cetonic ; el se elimină într'o cantitate de 3 ori mai mare decât acidul acetil-acetic. Apariția corpilor cetonici în urina diabeticilor poate fi explicată astfel :

Anumite elemente constitutive ale proteinelor și anume amino-acizii aromatici leucina, tirozina și fenil-alanina, ca și acizii grași inferiori cu un nu-

măr par de atomi de carbon proveniți din dezintegrarea grăsimilor, au nevoe pentru arderea lor de un depozit corespunzător de glicogen hepatic. Dacă acesta nu există, atunci arderea produselor de desintegrare menționate se oprește într'un stadiu metabolic intermediar, și anume în faza de corpi cetonici. Aforismul lui *Rosenfeld:* „grăsimile ard la focul hidrocarbonatelor" este socotit astăzi ca inexact în accepțiunea sa generală. (Chiar la diabeticii gravi s'a observat că deși la periferie au loc arderi intense de hidrocarbonate și deci ar exista suficient „foc de hidrocarbonate" pentru arderea grăsimilor, totuși corpii cetonici apar în cantitate mare). Dacă limităm însă legea lui *Rosenfeld* la metabolismul hepatic, ea își păstrează valoarea, și anume se poate spune că atunci când există glicogen hepatic se produce și o glicoliză normală, și prin aceasta pot fi arse în același timp și substanțele cetogene.

Pentru înțelegerea „cetogeniei", pe lângă procesul *pur oxidativ* din ficat, trebue să mai luăm în considerație și următorii doi factori: 1. *Sinteza* corpilor cetonici este în raport cu cantitatea de glicogen din ficat; aldehida acetică și acidul acetic — substanțe ușor oxidabile atunci când ficatul conține o cantitate normală de glicogen — nu mai sunt arși când această cantitate e mult scăzută și pot servi ca puncte de plecare pentru sinteza corpilor cetonici. 2. Posibilitatea sintezei corpilor cetonici a făcut pe mulți cercetători să-i considere ca elemente intermediare normale în procesul de sinteză a glucozei din grăsime; punerea în evidență a unei cantități crescute de corpi cetonici la diabeticii gravi n'ar fi decât semnul unei gliconeogeneze hepatice crescute, însă incomplete, din grăsimea circulantă.

Deoarece ficatul trebuie considerat ca *singurul loc* de formare a corpilor cetonici, cu cât acesta e mai bogat în glicogen, cu atât apariția corpilor cetonici e mai puțin posibilă; cu cât acesta e mai bogat în grăsime, cu atât producția de corpi cetonici este mai favorizată.

Față de diversitatea și importanța covârșitoare a turburărilor directe și indirecte provocate de lipsa de insulină (citate mai sus dela punctul 1 până la punctul 5) trebuie relevat faptul că *arderile de hidrocarbonate ținând de activitatea musculară nu sunt interesate nici chiar în diabetul cel mai grav*: bilanțul energetic general, metabolismul bazal, nu apare modificat față de normal, sau se modifică foarte puțin. In ceeace privește schimburile energetice ale diabeticilor, nu trebuie să se uite că în stadiile grave ale bolii, proteinele nu mai pot fi socotite ca sursă de calorii (sau numai într'o foarte mică măsură), deoarece o parte din ele sunt transformate în glucoză, iar o altă parte părăsesc organismul incomplet arse, sub formă de corpi cetonici.

Marele pericol *care amenință* viața diabeticior îl constituie acumularea de corpi cetonici. Natura acidă a corpilor cetonici crează o stare metabolică specială, cunoscută sub numele de *acidoză. Acidoza actuală,* adică devierea concentrației în H-ioni a sângelui de partea acidă (v. pag. 453) nu apare însă decât în *stadiile preletale.* De obiceiu în diabetul cetogen există o stare de *„acidoză compensată"* de anumite mecanisme de regulare.

Organismul uman se silește în toate împrejurările să mențină constantă concentrația în H-ioni a sângelui. Dacă considerăm sângele ca o soluție simplă de acid carbonic liber și CO_3HNa, atunci constanta concentrației în H-ioni rezultă din constanța raportului dintre concentrația acidului carbonic și concentrația bicarbonatului:

$$[H^+] = 3 \times 10^{-7} \times \frac{[CO_2]}{[NaHCO_3]}$$

Când în organism apare o cantitate mare de acid β-oxibutinic și acetil acetic, acești acizi sunt neutralizați cu ajutorul amoniacului rezultat din dezaminarea proteinelor (care astfel e sustras dela procesul de sinteză al

ureei) și a sodiului din bicarbonatul sângelui. Urmările directe ale neutralizării corpilor cetonici sunt:

1. Eliminarea sărurilor de amoniu în urină crește enorm, odată cu scăderea cantității de uree din urină.

2. Cantitatea de bicarbonat din serul sanguin, așa zisa *rezervă alcalină*, scade. Capacitatea sângelui de a fixa acidul carbonic este deaceea mult scăzută. Marea concentrație în acid carbonic a sângelui (în raport cu scăderea mare a concentrației de bicarbonat) provoacă imediat o *excitare* a centrului respirator, care, la rândul său, provoacă prin *hiperventilație* o eliminare crescută de CO_2 prin pulmon, ceeace realizează o *scădere a acidului carbonic din sânge*, suficientă pentru aducerea la normal a raportului $\frac{CO_2}{Na\ H\ CO_3}$ (vezi echilibrul acido-bazic, pag. 45).

Pericolul care amenință viața bolnavului nu constă numai în acidifierea sângelui, care este bine compensată prin mecanismele de apărare. Pericolul constă mai ales în *toxicitatea* acidului β—oxibutiric și a *acelor substanțe* (încă necunoscute), care — în urma încetării mai mult sau mai puțin brusce a glicogenezei hepatice — apar ca produse de metabolism intermediar. Ele exercită o acțiune *pur toxică* asupra respirațiunii celulare, inhibă fenomenele fermentative celulare, provoacă o paralizie a vasomotorilor și prin aceasta un grav colaps circulator, cu o mare scădere a „volumului pe bătaie", în urma „sângerării în vasele periferice". Această turburare metabolică pre-letală produsă printr'o cetogenie exagerată, se numește *comă diabetică*, deoarece tabloul clinic este dominat de starea de inconștiență și somnolență a bolnavului.

Pentru diagnosticul clinic al comei, care este caracterizată, pe lângă lipsa de cunoștiință, mai ales prin abolirea reflexelor tendinoase și prin marea scădere a tensiunii intra-oculare*), este de o importanță hotărîtoare așa numita *„marea respirație" a lui Kussmaul*, în care amploarea mișcărilor respiratorii este în contrast izbitor cu starea de slăbiciune generală. Asupra modificărilor metabolice ne orientează puternicul miros de acetonă al aerului expirator și punerea în evidență a acidului acetil-acetic în urină prin proba cu clorură de fer care atunci când este intens pozitivă ne lasă să presupunem o cantitate de cel puțin 3 ori mai mare de acid β oxibutiric. Deasemeni este necesar să se determine tensiunea CO_2 în aerul alveolar, care corespunde concentrației în CO_2 a sângelui și care în comă și pre-comă este mult scăzut. In clinică se face determinarea cantității de CO_2 al ultimului aer eliminat printr'o expirație forțată, cu aparatul lui *Haldane*. Proba de aer recoltat este lăsată în prezența unei soluții de hidrat de sodiu, până când CO_2 este fixat de către bază. Prin calcularea diferenței de presiune poate fi socotită cantitatea de CO_2 pe care o conține proba de aer.

Ca origine a insuficienței aparatului insular, cauza diabetului pancreatic, se admite aproape întotdeauna o *predispoziție congenitală meiopragică a organului*. Dacă această insuficiență funcțională a pancreasului se manifestă încă din copilărie, prognosticul acestei afecțiuni este extrem de nefavorabil, deoarece organismul cedează foarte repede turburării metabolice. Cu cât manifestarea clinică a diabetului este mai tardivă, cu atât evoluția este în general mai benignă. *Factorii determinanți* pentru apariția bolii sunt deobiceiu *abuzurile alimentare*. Nu e vorba numai de un abuz de hidrocarbonate, ci de solicitarea exagerată a unui aparat insular deficient, printr'o alimentație conținând în același timp cantități mari de

---

*) Spre deosebire de aceasta, în *coma hipoglicemică* reflexele osteotendinoase și cutanate sunt vii, iar globii oculari sunt fermi, elastici.

proteine, grăsimi şi hidrocarbonate. Aşa dar diabetul este mai cu seamă o boală a traiului bun şi a marilor mâncăcioşi prin profesiune (restauratori, cofetari, berari). Astfel se explică şi apariţia lui frecventă la *obezii alimentari*. Deasemeni *influenţele nervoase* asupra aparatului insular pot provoca o inhibiţie a secreţiei de insulină; astfel emoţiile (de ex. frica), şocurile traumatice, stările de epuizare nervoasă, surmenajul psihic, pot provoca un diabet sau îl pot agrava brusc. Afecţiunile toxi-infecţioase care pot interesa şi aparatul insular al pancreasului provoacă o pancreatită cronică şi joacă un rol important în apariţia unei tulburări metabolice de tip diabetic. La bătrâni *procesele de scleroză ale vaselor pancreatice* sunt răspunzătoare de alteraţiunile ţesutului insular şi de apariţia diabetului. Stările de post de lungă durată pot provoca şi ele turburări diabetice prin atrofia pancreasului *(diabetul de inaniţie; v. pagina 435)*.

Simptomatologia clinică a diabetului se caracterizează, pe lângă polidipsia şi poliuria citate, pe lângă sensaţia de slăbiciune generală, mai ales prin compoziţia viciată a umorilor organismului. Suprasaturarea cu zahăr a umorilor duce la manifestări de *excitaţie a sistemului nervos*, care se asociază cu *turburări trofice* şi provoacă o *lipsă de rezistenţă faţă de agenţii infecţioşi*. Iau naştere astfel cele mai variate turburări: prurit, eczeme, piodermite, furunculoză; carii dentare, pioree alveolară; cataracta diabetică, afecţiuni ale nervului optic şi ale retinei; trofo-neuroze ale vaselor, gangrene ale extremităţilor; osteoporoza sistemului scheletal; atrofia glandelor genitale, diminuarea funcţiunii sexuale; tendinţa la tuberculoză (în special tuberculoză pulmonară) etc.

Clasificarea clinică a formelor de diabet se bazează pe gradul de gravitate al turburărilor metabolice şi dă totdeodată *norme de tratament*:

Se socoteşte ca *„diabet uşor"* forma în care, prin simpla limitare a hidrocarbonatelor alimentare (cu continuarea unei alimentaţii normale în ceeace priveşte proteinele şi grăsimile), se ajunge la dispariţia glicozuriei şi a hiperglicemiei. Întâlnim aci toate stadiile de trecere până la individul normal, care deasemeni poate deveni glicozuric printr'o alimentaţie excesivă cu zahăr (glicozuria alimentară). Limita de toleranţă, la care hidrocarbonatele apar în urină, este determinată de valoarea funcţională a pancreasului.

In *„diabetul mijlociu"*, prin suprimarea totală a hidrocarbonatelor, se poate ajunge deasemeni la dispariţia glicozuriei. In cursul lui se elimină totuşi corpi cetonici, şi deaceea e necesară o modificare dietetică a întregului regim alimentar. Alcătuirea regimului se bazează pe o limitare generală a tuturor alimentelor (cu introducerea de *zile de post* şi *de legume*). Scăderea cantităţii de proteine şi grăsimi cruţă glicogenul hepatic. Un regim de cruţare în deosebi utilizat este aşa zisul *regim alternant* în care se alternează zile sărace în carne cu zile sărace în hidrocarbonate. Pentru a asigura o alimentaţie suficientă din punct de vedere caloric pentru o activitate obişnuită, e nevoe, la un diabetic mijlociu, de mici doze de insulină.

In cazurile de *diabet grav*, cu toată carenţa completă de hidrocarbonate, există o glicozurie şi o cetonurie continuă care se accentuează mult printr'o alimentaţie cu proteine. Aici *insulinoterapia* este *indispensabilă* pentru menţinerea vieţii şi a unei activităţi limitate. Insulina este mijlocul suveran în lupta împotriva gravelor turburări ale diabetului. Ea *singură* este în stare, printr'o dozare corespunzătoare, şi asociată cu administrarea parenterală de glucoză, să înlăture toate complicaţiunile metabolice ale diabeticilor şi în special producerea de corpi cetonici în ficat, retransformând ficatul gras, lipsit de glicogen, al diabeticilor gravi, într'un ficat cu depozitul de glicogen refăcut. Desavantajul unei acţiuni prea rapide a insulinei, obişnuite la diabeticii gravi cu evoluţie neregulată, a fost înlăturat prin introducerea *„insulinei-depozit"*, a cărei rezorbţie e încetinită prin cuplarea cu o substanţă proteică şi cu un metal *(protamină, zinc* etc.) şi prin aceasta efectul hipoglicemic al insulinei poate fi prelungit pe întreaga zi. *Hagedorn*, primul care a făcut cunoscută insulina de depozit, a deschis cu aceasta *o nouă eră în terapia insulinică*.

Diabetul bronzat.

In unele cazuri (rare) se asociază într'un complex simptomatic o pancreatită cronică, cirotică — ce are drept consecinţă o turburare metabolică de tip diabetic — cu alteraţiuni în ficat, cu splenomegalie şi depozite de

pigment în aproape toate organele. Acest sindrom a fost numit din cauza colorației caracteristice a pielei, *diabet bronzat*. Culoarea bronzată este expresia unei *hemocromatoze*, adică a unei colorațiuni brune prin hemosiderină, pigment de uzură. E vorba aici de o eliminare defectuoasă a ferului care ia naștere din destrucția globulelor roșii: prin depozitarea ferului în ficat și pancreas, se produc procese de scleroză conjonctivă și prin aceasta grave turburări funcționale ale acestor organe. Asupra hemocromatozei vezi pagina 476.

β) Diabetul „renal".

(Glycosuria innocens, diabetul florizinic).

Faptul că în mod normal urina e lipsită de zahăr, deși celula renală primește destul din partea sângelui, ne face să admitem că există un anumit mecanism care are drept scop să *readucă în țesuturi zahărul* acumulat în celula renală și să resoarbă zahărul eliminat în tubi. Și aici e vorba de un *proces de fosforilizare*, dirijat de *cortico-suprarenală* și de *acidul lacto-flavin-fosforic*. Capacitatea de fixare, respectiv de resorbție a zahărului în rinichi, *este foarte diferită dela individ la individ*. Creșterea glicemiei duce, — așa cum am arătat la diabetul pancreatic — mai mult sau mai puțin repede la o stimulare a activității secretorii renale sau la o insuficiență a mecanismului de resorbție a zahărului și astfel la glicozurie. Această sensibilitate individuală a rinichiului față de nivelul zahărului sanguin aduce o componentă *renală* și în tabloul patologic al diabetului propriu zis (veritabil). Factorul renal poate avea o mare importață în mecanismul bolii, mai ales în *diabetul de inanițe*.

Intâlnim uneori stări patologice cu o glicemie absolut normală și totuși cu eliminare de zahăr în urină. Aceste stări se caracterizează prin *independența lor față de factorii alimentari exogeni* și prin faptul că sunt *foarte puțin influențate de insulină*. Completa lipsă a poliuriei și polidipsiei, ca și a acetonuriei, pledează pentru *natura extra-insulinică* a *acestei afecțiuni*, care apare mai ales familial și care a fost numită *„diabet renal"* sau, — din cauza caracterului său clinic inofensiv, — *„glycosuria innocens"*. Din faptul că „glycosuria innocens" poate fi ușor exagerată prin adrenalină și poate fi din contră frenată prin corticosteron și lactoflavină (acțiune de frenare ce este încă discutată), reiese că *între diabetul renal și suprarenale există relațiuni importante*.

O strânsă înrudire cu diabetul renal prezintă glicozuria care apare după injectarea unui glucozid extras din rădăcina diverselor rozacee (măr, păr), așa zisa *florizină*. Ca și în diabetul renal propriu zis, glicozuria apare într'o *stare normoglicemică*. Se admite astfel că florizina intervine paralizând *procesul de fosforilizare* necesar resorbției zahărului în rinichi (după ce s'a demonstrat acțiunea specifică florizinei de a frena procesul de fosforilizare necesar absorbției intestinale a glucidelor).

Particularitatea diabetului florizinic constă în faptul că în acelaș timp cu glicozuria se produce și o intensă *topire a glicogenului* din ficat și din celelalte organe, aproape în criză, și astfel apar în cursul bolii toate turburările metabolice în legătură cu lipsa de glicogen a ficatului, ca gliconeogeneza și cetonuria.

γ) Glicozurii prin acțiune stimulantă nervoasă sau toxică asupra ficatului.

Stimulul glicogenolizei hepatice, pornit dela creerul intermediar și transmis prin intermediul suprarenalei și al sistemului nervos simpatic, provoacă în numeroase stări patologice și în distonii neuro-vegetative, o *glicopoeză crescută*, adică o descărcare de zahăr din ficat care duce la *hiperglicemie și glicozurie*. In acest caz aparatul insular al pancreasului este intact și asigură o glicogeneză suficientă. Eliminarea de zahăr în urină este numai simptomul *unei stări de excitabilitate anormală a mecanismului neuro-endocrin de producere a glicogenolizei:*

1. *Traumatismele cerebrale* — comoții cerebrale, fracturi de bază — *afecțiuni cerebrale* (tumori cerebrale, encefalite, epilepsia în timpul accesului, apoplexii, eventual chiar luesul cerebral) *pot provoca glicozurii pronunțate.*

2. Relațiile humorale ale *lobului anterior al hipofizei* cu metabolismul glucidelor (vezi hormonul contrainsular, pag. 424) explică faptul că afecțiunile lui produc turburări în metabolismul hidrocarbonatelor: hiperactivitatea patologică a hipofizei are drept consecință o exagerare a stimulilor glicogenolitici și odată cu aceasta hiperglicemie și glicozurie.

Hiperglicemiile și glicozuriile din *maladia lui Basedow* sunt foarte probabil și ele de natură *hipofizară*; ca și însăși maladia lui Basedow, ele sunt urmarea unei hiperfuncțiuni a lobului anterior al hipofizei.

3. La fel se întâmplă și pentru *agenții medicamentoși* care acționează asupra sistemului nervos central *simpatic*. Menționăm aci *narcoticele* (eter, cloroform, cloral hidrat, uretan), morfina, cafeina, etc. Deasemeni pentru glicozuriile care apar după mari perfuzii cu *clorur de sodiu*, după mari sângerări, după leziuni toxice ale ficatului prin *săruri de metale grele* sau prin *oxid de carbon*, trebuie să admitem mecanisme nervoase centrale.

4. *Strieck* a demonstrat pe animale că anumite leziuni nervoase centrale (lezarea hipotalamusului) pot inhiba pentru multă vreme secreția de insulină a pancreasului, într'o asemenea măsură, încât *poate lua naștere chiar tabloul morbid al diabetului pancreatic, cu toate că pancreasul este normal.* Nu rareori, cu ocazia unei expertize medico-legale, găsim explicația unui astfel de diabet *(diabet central, traumatic).*

In *glicozuria gravidică* lucrurile apar deosebit de complicate: aci se asociază mecanisme pur renale cu influențe suprarenale și turburări metabolice hepatice. Tabloul clinic se caracterizează prin glicozurie și acetonurie cu glicemie normală. Uneori acest sindrom de glicozurie gravidică inofensivă se poate transforma într'un diabet pancreatic veritabil.

δ) Levulozuria, lactozuria, pentozuria.

Ingestia de alimente bogate în fructoză duce în unele cazuri la eliminarea prin urină a *levulozei* provenite din dezintegrarea fructozei. Această turburare metabolică inofensivă în sine capătă uneori importanță prin relațiile de ordin familial cu diabetul pancreatic veritabil.

In perioada de lactație a lehuzelor și în timpul graviditățiii, apare în mod obișnuit o *lactozurie*, deoarece organismul nu poate metaboliza lactoza.

Pentozuria, adică eliminarea prin urină a pentozelor (vezi pag. 421) provenite din dezintegrarea multor polizaharide vegetale, reprezintă o anomalie metabolică inofensivă a organismului, care deobiceiu poate arde integral pentozele.

ε) Maladia de înmagazinare a glicogenului (von Gierke) (tezaurismoza).

Există o turburare în metabolismul hidrocarbonatelor, izolată, congenitală, uneori familială, care se caracterizează prin *mari acumulări de glicogen în ficat, rinichi și inimă*. Aceste depozite de glicogen au particularitatea că nu pot fi utilizate în metabolismul intermediar al glucidelor și grăsimilor, adică ele nu pot fi mobilizate prin adrenalină. Din această cauză, cu toate depozitele mari de glicogen, există o pronunțată *lipsă de glucoză* care se manifestă printr'o mare scădere a glicemiei (fără turburări hipoglicemice speciale), printr'o mare sensibilitate la insulină, printr'o mobilizare compensatorie de grăsimi cu hiperlipemie (pentru gliconeogeneză ?) și printr'o pronunțată cetonurie fără glicozurie). Toleranța la zahăr este aproape normală ; la proba hiperglicemiei provocate, curba glicemiei este ridicată și prelungită, ca în diabet. Această afecțiune observată aproape exclusiv la copii se caracterizează din punct de vedere clinic, în primul rând printr'o *hepatomegalie importantă* și printr'o turburare de desvoltare generală *(infantilism hepatic)*. Viața copilului este foarte amenințată din cauza lipsei de rezistență față de infecțiuni.

Originea acestor turburări metabolice, care nu pot fi explicate în mod simplu printr'un hiperinsulinism, se crede că ar consta într'o inhibiție de cauză necunoscută a acțiunii glicogenolitice a fermenților diastatici normali, sau într'o stare de protecție neobișnuită a glicogenului, care de altfel s'ar putea totuși dezintegra (o anormal de strânsă legătură cu suportul său proteic ?).

In legătură cu patologia metabolismului hidrocarbonatelor mai sunt :

1. CETONURIA NE-DIABETICA din starea de inaniție, din stările postoperatorii, din cursul vărsăturilor acetonemice, din graviditate.

Origina acetonuriei de inaniție este epuizarea depozitului de glicogen hepatic, prin lipsa de hidrocarbonate alimentare. Pentru menținerea bilanțului normal de hidrocarbonate în mușchi, este mobilizat întregul depozit de glicogen al ficatului. In urma lipsei de glicogen hepatic se ajunge la un proces de cetogeneză din grăsimi și din acizii aminați aromatici (vezi pag. 433).

Chiar și simpla lipsă de hidrocarbonate într'un regim de grăsimi și proteine suficient din punct de vedere caloric, poate să ducă la acetonurie. In special copiii sunt foarte sensibili la limitarea hidrocarbonatelor alimentare și reacționează deaceea mai repede decât adulții, prin cetonurie.

In acetonuriile care apar uneori în legătură cu *operațiile chirurgicale* ar putea fi vorba de o turburare nervoasă endogenă a mobilizării de glicogen hepatic.

La copiii nevropați în primul an de vârstă, se întâlnesc uneori așa zisele *vărsături acetonemice*, în care accesele frecvente de vărsătură sunt însoțite de acetonemie și acetonurie. Adevărata origine a acestei afecțiuni este încă necunoscută ; probabil este vorba de o turburare neuro-vegetativă care survine în orize și care, printr'o hiperfuncție a suprarenalei, provoacă descărcări de glicogen hepatic ; faptul că aprovizionarea ficatului cu hidrocarbonate din sursele alimentare este imposibilă din cauza vărsăturilor, înlesnește cetogenia.

Mecanisme asemănătoare intervin probabil și în *accesele cetonurice care apar uneori la femeile gravide* (asociate cu vomitus gravidarum).

(Deasemeni în așa zisele stări alcalozice — în care există o deviere a reacțiunii sângelui de partea alcalină și în care se produc în mod secundar fenomene metabolice pentru compensarea alcalozei, se instalează o cetonurie. Ca origina se admite o atingere a ficatului prin lipsă de oxigen *Cetonuria alcalozică* are o importanță practică prin faptul că poate apare în sindromul hipoglicemic datorit supradozării de insulină — care e însoțit de alcaloză — și prin aceasta îngreuiază diagnosticul cetonuriei diabetice veritabile, care e de origine acidozică.

3. OXALURIA. Eliminarea fiziologică de oxalat de calciu $\begin{matrix}COO\\COO\end{matrix}>Ca$ prin urină este alimentată de trei surse : Sursa principală pentru oxalatul urinar e reprezentată de *oxalații alimentari* din regimul vegetarian (în special prin ingerarea de măcriș, spanac, revent, tomate, țelină). La aceștia se adaugă o cotă endogenă provenită în mod normal din metabolismul te-

sufului conjunctiv şi al substanţelor colagene. Marea creştere a cotei endogene la diabetici dovedeşte *legături încă nelămurite cu metabolismul viciat al hidrocarbonatelor;* paralelismul observat în aceste cazuri între cantitatea de acid oxalic din sânge (care în mod normal este de 1-5 mgr.%) şi glicemie, precum şi faptul că oxalemia este influenţată de insulină, demonstrează legătura intimă dintre producerea endogenă de acid oxalic şi fenomenele metabolice de glicoliză.

O mică parte din oxalatul urinar provine dintr'un *proces metabolic microbian:* anumite micro-organisme din intestin (bacterium oxalatigenum) pot produce acid oxalic din diferite hidrocarbonate alimentare (cartofi, castane, leguminoase). El este apoi rezorbit prin peretele intestinal şi deoarece nu ia parte la procesele de metabolism intermediar este eliminat cu atare prin rinichi. Astfel în anumite împrejurări — în enterite — pot lua naştere mari cantităţi de oxalat, care invadează organismul. Un alt producător de acid oxalic este Aspergillus niger, care utilizează ca material de producţie zahărul.

Importanţa clinică a oxalurieî constă în faptul că modificările mediului coloidal (floculări ale coloizilor de protecţie, v. pag. 416) provoacă în soluţiile suprasaturate o precipitare a oxalaţilor, sub formă de cristale caracteristice „în plic", care, din cauza marginilor lor tăioase, pot produce mici hematurii în căile urinare şi în unele cazuri pot forma chiar nucleul cristalin al calculilor oxalici.

4. METABOLISMUL GRĂSIMILOR.

a) Date chimio-fiziologice.

Grăsimile animale şi vegetale din natură sunt esteri ai trialcoolului *glicerina cu acizii grasi.* Grăsimile iau naştere din componentele lor prin pierdere de apă în modul următor (acidul gras fiind reprezentat prin formula generală R-COOH, în care R ţine locul unui lanţ lung de atomi de carbon):

$$\begin{array}{l} CH_2OH + HOOC-R_1 \\ | \\ CHOH + HOOC-R_2 \\ | \\ CH_2OH + HOOC-R_3 \end{array} \underset{\text{Saponificare}}{\overset{\text{Esterificare}}{\rightleftharpoons}} \begin{array}{l} CH_2-OOC-R_1 \\ | \\ CH-OOC-R_2 + 3\ H_2O \\ | \\ CH_2-OOC-R_3 \end{array}$$

Glicerină Ac. graşi Grăsime

Acest fenomen de sinteză este reversibil; prin hidroliză iau naştere din nou constituenţii grăsimei. Dacă se continuă hidroliza prin fierberea grăsimii cu hidrat de potasiu sau hidrat de sodiu, apare glicerina şi sărurile de potasiu ale acizilor graşi (săpunuri lichide şi semilichide — Schmierseifen), respectiv sărurile de sodiu ale acizilor graşi (săpunurile solide — Kernseifen). Fenomenul chimic e numit *saponificarea grăsimilor.*

Cei mai importanţi acizi graşi care intră în constituţia grăsimilor naturale sunt: *acidul palmitic, acidul stearic şi acidul oleic.* In timp ce acidul palmitic ($C_{15}H_{31}COOH$) şi acidul stearic ($C_{17}H_{35}COOH$) aparţin *acizilor graşi saturaţi* cu formula generală $C_nH_{2n+1}COOH$, acidul oleic ($C_{17}H_{33}COOH$) reprezintă un *acid nesaturat* şi se deosebeşte de acizii graşi saturaţi prin faptul că el conţine 2 atomi de H mai puţin şi prezintă o dublă legătură în mijlocul lanţului de atomi de carbon:

$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH.$

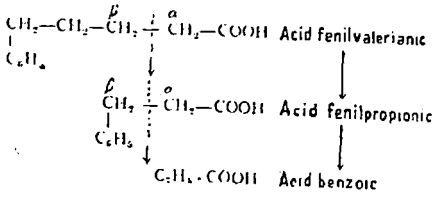
Această dublă legătură reacţionează în special cu halogenii:

$$\begin{array}{l} CH \\ \| \\ CH \end{array} + J_2 = \begin{array}{l} CH-J \\ | \\ CH-J \end{array}$$

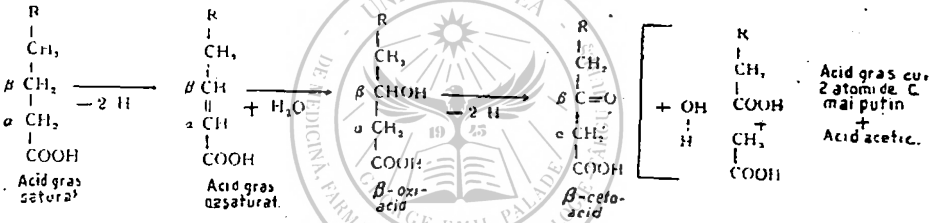
Cantitatea de iod elementar care este fixată de o anumită cantitate de grăsime arată proporţia de acizi graşi nesaturaţi într'un amestec de grăsimi; aşa zisul *„indice de iod al grăsimei"* este deci un test pentru acizii graşi nesaturaţi.

Proprietățile comune ale tuturor grăsimilor vegetale și animale sunt: *solubilitatea* în eter, cloroform, sulfură de carbon și benzol, *insolubilitatea* în apă, în care grăsimile fluide formează prin agitație emulsiuni fine care se separă când nu mai sunt agitate (entmischbar). Cel mai important caracter distinctiv al grăsimilor este *punctul de fuziune*, care este situat între 17° și 49° Celsius.

Procesul de *dezintegrare al grăsimilor* în organismul viu începe cu o hidroliză produsă de fermenți. Componenta glicerică este complet desintegrată de către celule, adică oxidată până la CO_2 și H_2O, dacă bine înțeles nu este întrebuințată pentru noui sinteze în organism. Descompunerea acizilor grași cu catenă lungă se face în special pe calea așa zisei β-*oxidațiuni*, adică prin oxidarea atomului de carbon din poziția β. β-*oxidațiunea* ducè totdeauna la o *catenă cu 2 atomi de carbon mai puțin (Regula lui Knoop)*. De exemplu:



Mecanismul intim al β-oxidațiunei este conceput de către *Wieland* ca un fenomen de deshidrogenare:



Când acizii grași au un număr par de atomi de carbon, acest proces de β-oxidație duce la importantul produs intermediar, acidul β-*oxibutiric*

$$CH_3\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}COOH,$$

care este în strânsă relație cu *acidul acetil-acetic* $CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH$ și cu *acetona* $CH_3\text{-}CO\text{-}CH_3$.

Dezintegrarea mai departe a acizilor butirici și acetici care iau naștere în cantități mari prin β-oxidația grăsimilor, *urmează căi diferite* după locul dezintegrării *(Toennissen)*:

In ficat acidul butiric este oxidat în acid β-oxibutiric și mai departe în acid acetil-acetic. Acidul acetic este transformat integral în acid acetil-acetic.

Musculatura atacă exclusiv acidul acetil-acetic și acidul acetic. Acidul acetil-acetic este fie transformat prin cuplarea cu metil-glioxalul în „ceto!" (vezi pag. 428), fie descompus în două molecule de acid acetic. Acidul acetic însuși este transformat direct în *acid formic* (H-COOH), și acesta este apoi oxidat în CO_2 și H_2O.

Deasemeni *rinichii* au posibilitatea de a oxida acidul acetil-acetic și acidul β-oxibutiric și prin aceasta își au importanța lor în metabolismul intermediar al grăsimilor.

b) Date generale asupra metabolismului grăsimilor.

Grăsimea din organism provine în primul rând din grăsimea alimentară. *Folosirea grăsimilor alimentare* se face în modul următor:

Grăsimea alimentară este hidrolizată cu ajutorul *lipazei* secretăte de glandele stomacului și ale pancreasului. Bila joacă un rol important

şi multiplu în procesul de hidroliză al grăsimilor din intestinul subţire: 1. Sărurile acizilor biliari produc o *activare a fermentului pancreatic* şi intervin astfel în procesul diastazic de descompunere a grăsimilor. 2. Carbonaţii alcalini din bilă formează cu acizii graşi liberi săpunuri solubile, care la rândul lor *asigură formarea de emulsii stabile*, şi astfel, prin mărirea considerabilă a suprafeţei substanţei grase, oferă lipazei pancreatice un câmp de atac foarte întins (deoarece emulsionarea este condiţia necesară pentru o hidroliză complectă a grăsimei, se înţelege că acea grăsime care are punctul de fuziune cel mai coborît, va fi şi cea mai rapid digerată). 3. Bila are o *acţiune puternic solubilizantă faţă de acizii graşi liberi* şi astfel face posibilă absorbţia acestora.

Aşa dar grăsimile, ca şi hidraţii de carbon şi proteinele, sunt desfăcute în componentele lor pentru a putea trece prin peretele intestinal. Pentru ca absorbţia să devină posibilă, acizii graşi împreună cu glicerina sunt transformaţi în fosfatide (v. pag. 443) prin *fosforilizarea glicerinei*. După resorbţia prin epiteliul intestinal, fosfatidele sunt desfăcute în grăsime neutră, acid fosforic şi *colină*. Aceasta din urmă reprezintă „fermentul" motilităţii intestinale. Sinteza grăsimilor este catalizată de către *lipază*, printr'o acţiune inversă **) celei de hidroliză. Grăsimea odată resorbită este vehiculată de curentul limfatic spre canalul toracic şi este distribuită apoi la organe. Calea limfatică este mai importantă pentru transportul grăsimilor decât calea sanguină.

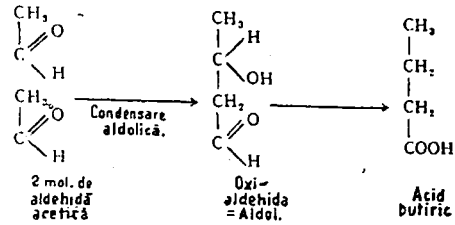
Pe nemâncate, sângele conţine cam 500—700 mgr.% grăsime totală, deci o cantitate relativ importantă (care de ex. egalează concentraţia Na Cl din ser. După ingerarea de alimente care conţin grăsimi, lipemia creşte repede, atinge punctul maxim cam la 2 ore după ingerare, pentru ca apoi să scadă din nou în mod lent. Această *hiperlipemie alimentară* nu apare, sau se produce numai într'o mică măsură, când regimul cuprinde pe lângă grăsime şi multe hidrocarbonate; probabil că prin creşterea depozitului de glicogen din ficat, acesta poate sustrage mai repede grăsimea din sânge. Deasemeni viteza absorbţiei este un factor hotărîtor pentru valoarea lipemiei alimentare: cu cât absorbţia este mai lentă, cu atât lipemia creşte mai încet. Nu se ştie încă sigur dacă lipsa hiperlipemiei alimentare în *ciroza hepatică* este datorită acestui fapt, sau dacă este vorba de alte cauze.

Pe lângă grăsimea alimentară, organismul mai posedă şi alte surse importante de grăsime şi anume sintetizarea grăsimilor din hidrocarbonate şi proteine.

Sinteza grăsimilor din hidrocarbonate joacă fără îndoială un rol extrem de important. Am stabilit la capitolul gliconeogenezei (v. pag. 427) că produsele de dezintegrare ale hidrocarbonatelor: metilglioxalul şi acidul pîruvic, ca şi substanţele care rezultă din descompunerea acestora, aldehida acetică şi acidul acetic, reprezintă punţile de legătură între metabolismul grăsimilor şi al hidrocarbonatelor. Sin-

**) Se admite că în general catalizatorii — şi în această categorie intră şi fermenţii — pot accelera viteza unei reacţii în ambele sensuri. Sensul în care evoluează reacţia depinde de concentraţia substanţelor care iau parte. Dacă în relaţia: grăsime $\rightleftarrows$ glicerină+acizi graşi, predomină de ex. concentraţia grăsimilor, fenomenele fermentative vor fi dominate de procesul de dedublare. Dacă din contră predomină produsele de descompunere, — glicerina şi acizii graşi, — lipaza va accelera sinteza grăsimilor.

teza grăsimilor din aceste substanţe intermediare se face probabil în cea mai mare măsură prin aşa zisa „*condensare aldolică*“ (Aldolkondensation):



Pe această cale, caracterizată prin sudarea mai multor molecule de acetaldehidă în oxi-aldehide sau aldoli şi transformarea în acizi graşi prin reducere şi oxidare în puncte diferite, sinteza lungilor catene de atomi de carbon apare foarte posibilă.

Condensarea aldolică duce aşa dar la un acid gras *cu doi atomi de carbon în plus* şi reprezintă deci un fenomen opus β-oxidării din procesul de desintegrare, în care iau naştere cum am văzut, acizi graşi cu doi atomi de carbon mai puţin.

Sinteza grăsimilor din proteine se poate face numai prin intermediul acizilor cetonici, — proveniţi din dezaminarea oxidativă a acizilor aminaţi — şi care, mai departe, dau naştere prin decarboxilare, unui acid gras cu un atom de carbon mai puţin (v. pag. 393). Sinteza acizilor graşi superiori nu se face de obiceiu direct, pornind dela acidul gras de dezaminare, printr'o condensare de acet-aldehidă de tip aldolic, ci mai întâiu are loc *transformarea proteinei în hidrocarbonate*, şi *abia după aceea sinteza grăsimei*.

Grăsimile apar în organism *sub două forme:* 1. *Ca grăsime de depozit:* Celulele conjonctive din ţesutul celular subcutanat, din mezenter, din marele epiploon, din loja renală, au capacitatea de a fagocita grăsime şi de a o depozita în interiorul lor. In acest caz natura grăsimei de depozit este *dependentă în cea mai mare măsură* de natura grăsimei alimentare. La omul normal, grăsimea de depozit reprezintă până la 18 la sută din greutatea corpului. In stare de inaniţie grăsimea de depozit este în cea mai mare parte topită şi reprezintă cea mai importantă sursă de energie. 2. Ca *grăsime structurală:* toate celulele organelor conţin o mică cantitate de grăsime care se caracterizează printr'un procent relativ considerabil de acizi graşi nesaturaţi şi care are o compoziţie complet independentă de grăsimea alimentară, probabil chiar specifică organului. Această grăsime de constituţie este păstrată cu mare stricteţe chiar în stare de inaniţie. Ea este deci „stabilă“, în contrast cu grăsimea de depozit, labilă.

Depozitarea grăsimei este favorizată de *insulină* (care poate mări permeabilitatea membranei celulare). *Mobilizarea grăsimei* din depozite, în caz de nevoe, este o funcţiune a *adrenalinei; impulsele nervoase centrale* pregătesc şi mijlocesc procesul de mobilizare. Secţiunea măduvei poate suprima transportul grăsimei din depozite la ficat.

Arderea grăsimilor se deosebeşte de metabolismul hidrocarbonatelor şi al proteinelor mai ales prin faptul că se face într'un *tempo mult mai lent*. Ea se poate compara cu „arderea înfundată şi lentă a unui fitil“. Deoarece grăsimile au în compoziţia lor puţin oxigen şi având

în vedere că arderea completă necesită foarte mult oxigen, Q. R. (raportul între CO_2 rezultat și oxigenul utilizat) scade mult sub 1, anume la 0,707 (v. pag. 376).

c) Stări metabolice speciale.

Turburarea cea mai obișnuită a procesului de dezintegrare a grăsimilor alimentare este dată de lipsa bilei necesare digestiei duodenale. In acest caz, grăsimea poate fi încă în parte hidrolizată în intestin, dar lipsește emulsionarea fină necesară hidrolizării și saponificării *complete*, iar pe de altă parte, pentru absorbția acizilor grași rezultați nu se găsește nici un mijloc de solubilizare. Din cauza aceasta în scaun se găsesc, pe lângă globule de grăsime neutră nedescompusă, și cristale de acizi grași în formă caracteristică de „lance". Ocluzia căilor biliare (prin calculi sau prin tumefierea inflamatorie a mucoasei căilor biliare și a duodenului) precum și insuficiența secreției biliare au drept urmare apariția așa ziselor *scaune grase*, care prezintă un aspect tipic lutos (alvin), gras strălucitor și un miros foarte urît din cauza prezenței acizilor grași volatili. Un tranzit anormal de rapid al alimentelor prin porțiunile superioare ale intestinului subțire sau o alterare a sucurilor intestinale prin procese inflamatorii ale mucoasei, pot pricinui deasemeni apariția scaunelor grase. Astfel, au fost observate scaune grase în dizenterie și în diareea tropicală (sprue). Tot astfel o insuficiență a secreției externe a pancreasului și insuficiența cortico-suprarenalei (care asigură procesul de fosforilizare în absorbția grăsimilor) pot duce la apariția scaunelor grase.

Prezența unei mari cantități de grăsimi în sânge, *hiperlipemia*, înseamnă totdeauna un transport de grăsime anormal crescut (grăsime luată din depozite pentru a fi dusă la locurile de utilizare). Asemenea hiperlipemii de transport, cu grăsime în cea mai mare parte neutră, sunt întâlnite în primul stadiu al stării de inaniție, în diabetul zaharat grav (v. pag. 431), în anumite afecțiuni renale (nefroze) și la gravide. *O lipemie considerabilă* apare de asemeni după mari sângerări; ca origine a acestei hiperlipemii, se admite o deplasare a grăsimei din măduva osoasă (mobilizare crescută de grăsime), sau o slăbire a acțiunei lipolitice a serului.

O „îngrășare" patologică a organelor, în sensul unei pătrunderi de grăsime din afară în celule, sub forma unei așa zise „infiltrațiuni grăsoase", apare mai ales în ficat atunci când depozitul său de glicogen e epuisat, ca în diabetul zaharat sau în maladiile consomptive, sau când suferă grave alterări toxice prin alcool, cloroform, fosfor, etc. Dintre celelalte organe, prezintă un deosebit interes anatomo-patologic: degenerescența grasă a fibrelor miocardice prin alterațiuni toxice (după difterie și în alcoolismul cronic) și infiltrația grăsoasă a epiteliului renal în cursul anumitor nefropatii.

Eliminarea vizibilă de grăsime prin urină, *chiluria*, nu este niciodată urmarea unei lipemii patologice, ci apare atunci când vasele chilifere comunică într'un mod oarecare cu căile urinare. Asemeni procese patologice au loc în special în infecțiile cu filaria sanguinis, și în unele maladii tropicale.

Îngrășarea artificială poate fi realizată la om prin administrare concomitentă de glucoză și insulină, care provoacă o producție optimă

de glicogen în ficat, şi astfel un impuls pentru transportul grăsimei alimentare în depozite.

Nu se cunosc afecţiuni primitive propriu zise ale metabolismului intermediar al grăsimilor. Asupra rolului grăsimilor ca „generatori de zahăr" în organismul sărac în glicogen, asupra turburărilor *secundare* ale dezintegrării grăsimilor la diabeticii cetonurici, vezi pag. 427 şi 431. Afecţiunile renale pot fi însoţite de turburări în metabolismul intermediar al grăsimilor (acumulare de acid acetil-acetic şi β-oxibutiric). Obezitatea şi slăbirea, adică depunerea anormală de grăsime şi cheltuirea anormală de grăsime, nu sunt datorite unei simple turburări în metabolismul grăsimilor, ci sunt cauzate de deviaţiuni în economia energetică a organismului, produse de factori alimentari, endocrini şi neurovegetativi (v. pag. 380).

5. METABOLISMUL LIPOIDELOR.

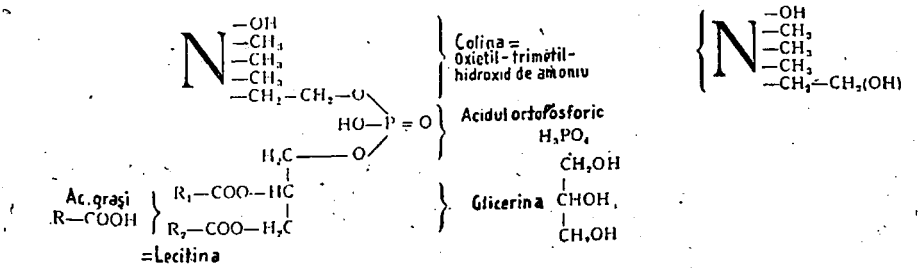
Lipoidele constituiesc o categorie chimică neunitară de substanţe structurale, care, prin caracterelor lor fizice, se apropie de grăsimi (ca şi acestea se deosebesc de hidrocarbonate şi proteine prin solubilitatea lor în eter, alcool, cloroform şi benzol), însă prezintă cu totul alte funcţiuni biologice decât grăsimile. *Overton*, care le-a dat numele de „lipoide", socotea că stratul periferic al protoplasmei celulare este impregnat cu lipoizi şi că pentru aceasta e înzestrat cu o capacitate de solubilizare asemănătoare cu cea a oleurilor grase.

Indiferent dacă noţiunea de membrană celulară lipoidică este justă sau falsă, apare ca sigur faptul că atât pătrunderea în celulă a sărurilor, acizilor, alcalilor, apei, probabil şi a narcoticelor, antipireticelor şi a toxinelor, cât şi secreţia şi excreţia celulară, ca şi excitabilitatea sa electrică, sunt dominate în mare măsură de substanţele lipoidice. Importanţa lipoidelor se bazează în primul rând pe proprietăţile lor *fizice*. Spre deosebire de grăsimi, ele nu reprezintă un material de ardere furnizor de energie.

In ceeace priveşte natura lor chimică, lipoidele pot fi considerate ca gliceride de alcoli mono-sau plurivalenţi, care formează esteri cu acizii graşi cu catene lungi (superiori). Lipoizii se împart în patru mari grupe, care se deosebesc fundamental una de alta:

a) Fosfatidele.

Fosfatidele conţin radicali bazici azotaţi care sunt legaţi de un acid glicerinfosforic esterificat cu acizi graşi. Reprezentantul lor cel mai important este *lecitina*, care este constituită din colină, acid fosforic, glicerină şi doi acizi graşi, după formula următoare :



Dacă în locul colinei apar alte una sau două baze aminate şi dacă se schimbă radicalii acizi graşi, iau naştere fosfatidele *cefalina* şi *sfingomielina*, care împreună cu lecitina se găsesc în cantitate mare în special în *sistemul nervos*. Lecitina însăşi este o componentă care nu lipseşte în niciuna din celulele organismului.

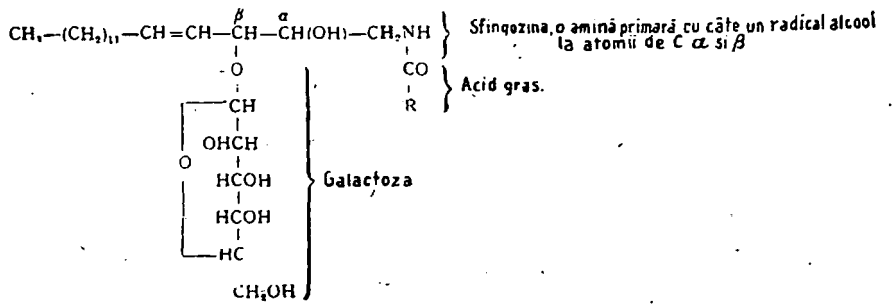
Metabolismul fosfatidelor este strâns legat de metabolismul grăsimilor. Fosfatidele alimentare sunt descompuse prin lipaze şi esteraze. Colina, care este astfel pusă în libertate, joacă un rol special (v. pag. 440). După absorţia intestinală — pentru care este necesar (ca şi pentru absorbţia hidrocarbonatelor şi a grăsimilor) un fenomen de fosforilizare, dependent de funcţiunea cortico-suprarenalei — fosfatidele sunt rapid resintetizate din produsele de dezintegrare. Drept care, în chilul canalului toracic găsim totdeauna pe lângă grăsime neutră, şi lecitină. Probabil că fenomenele — mereu reversibile — de esterificare şi dezesterificare a moleculei de fosfatidă stau la baza importantelor funcţiuni biologice pe care acestea le exercită la nivelul membranei celulare.

O turburare primitivă *în metabolismul lecitinei* este rara *maladie a lui Niemann-Pick*, care este caracterizată prin depozitări de fosfatide în toate celulele organelor, producând astfel o destrucţie a întregii structuri celulare. Ea apare la copiii mici în primul şi al doilea an al vieţii, se manifestă printr'o spleno — şi o hepatomegalie importantă, cu ascită şi coloraţie brună a pielei, terminându-se totdeauna letal. Deasemeni şi tabloul patologic al *idioţiei amaurotice* prezintă legături cu turburările de metabolism ale lecitinei.

Trebue menţionată în sfârşit, creşterea cefalinelor în sânge în toate cazurile de *hipertensiune palidă*.

b) Cerebrosidele.

Scheletul chimic al cerebrosidelor este constituit tot dintr'o bază azotată, şi anume sfingosina, care la nivelul grupului amino este legată cu un acid gras, iar la nivelul unui grup alcool este înlănţuită cu galactoza în legătură glucozidică.



După natura acidului gras, deosebim cerebrosidele: *frenosina* şi *cerasina*.

Metabolismul cerebrosidelor merge paralel cu al fosfatidelor. In cazuri rare se produce o curioasă acumulare de cerebroside (în special sub formă de cerasină) în celulele mari ale sistemului reticulo-endotelial din splină, ficat, ganglionii limfatici şi măduva osoasă. Tabloul clinic este dominat de o mare splenomegalie, care se desvoltă progresiv începând din copilărie şi care de obiceiu este însoţită de o hipertrofie hepatică. Splenomegalia şi hepatomegalia pe de o parte, slăbirea concomitentă a părţii superioare a corpului pe de altă parte deformează trunchiul bolnavilor, dându-i o formă de butoiu. Ca semne asociate în această afecţiune, care se numeşte *maladia lui Gaucher*, sunt: o uşoară anemie hipocromă şi o coloraţie galben-brună sau ocru-brună a pielei. Boala, care durează ani, duce, prin pierderea progresivă a forţelor, la moarte. Ea are adesea un caracter familial. Diagnosticul intra vitam poate fi confirmat prin punerea în evidenţă în frotiurile de puncţie splenică sau osoasă, a „celulelor lui Gaucher" (v. fig. 17), încărcate cu cerebroside şi având adesea mai mulţi nuclei.

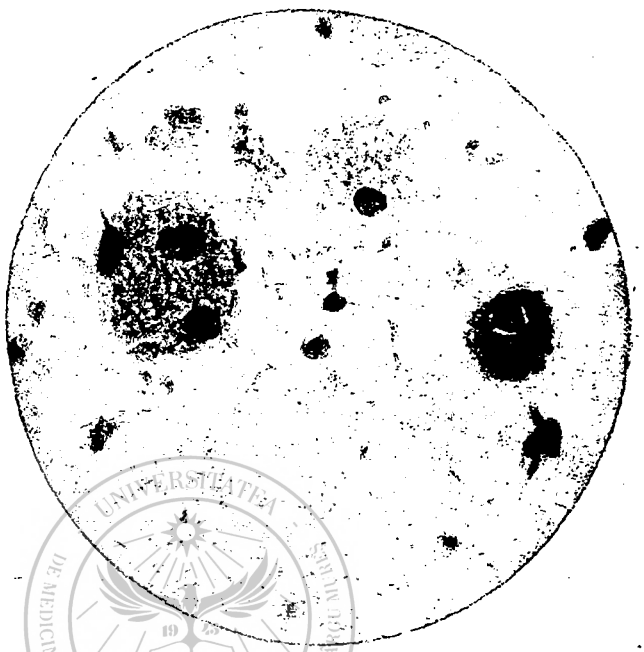


Fig. 17. — Celule *Gaucher*. (Din: *Pick*, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1926).

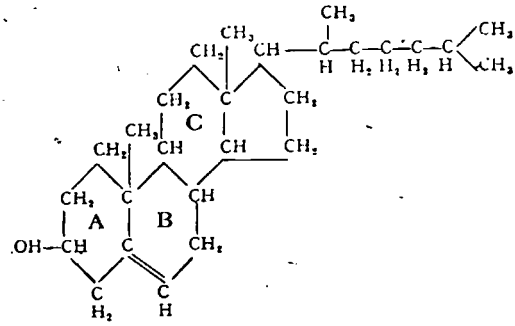
c) Sulfatidele.

Grupa sulfatidelor nu este încă pe deplin lămurită din punct de vedere chimic. Se pare că este vorba de un complex fosfatid — acid sulfuric — cerebrosid.

d) Sterinele.

Spre deosebire de grupele de mai sus, sterinele reprezintă o categorie de lipoide cu structură ciclică. *Windaus*, studiind *colesterina*, cel mai cunoscut reprezentant al acestui grup, a lămurit complicata constituţie chimică a sterinelor. Este vorba de o înlănţuire de tip terepenic a trei

inele hexagonale hidrogenate (așa zisul nucleu fenantrenic) și un inel pentagonal cu o catenă laterală de 8 atomi de carbon. In inelul fenantrenic se găsește o dublă legătură și o grupă hidroxil:



Colesterina

Prin reducere, colesterina se transformă în *coprosterină*, corp cu doi atomi de hidrogen mai mult, dar fără dublă legătură. La nivelul radicalului alcoolic colesterina se esterifică cu acizii grași superiori.

Metabolismul colesterinei.

Colesterina liberă și esterificată conținută în numeroase substanțe alimentare, este introdusă odată cu acestea în organism. Deosebit de bogate în colesterină sunt gălbenușul de ou, untul, untura de pește untura de porc. Intr'un regim mixt, individul adult primește cam 0,2-0,3 gr. de colesterină pe zi; dacă regimul este bogat în grăsime, până la 1,4 gr. Absorbția colesterinei se face, ca și pentru toate celelalte lipoide, pe calea scindării prin lipaze și esteraze; pentru absorbția intestinală a colesterinei este necesară prezența bilei pentru a se produce o emulsie suficientă și a grăsimei care solubilizează sterinele. „Grăsimile deschid drumul colesterinei" *(Hoppe Seyler)*.

Colesterina se găsește în umorile organismului, în mare parte sub formă de esteri și numai sub această formă intră în metabolismul intermediar. Toate organele conțin colesterină. Creerul, ovarul și suprarenala sunt însă cele mai bogate. Corticosuprarenala este nu numai loc de producere, dar și organ de depozit al colesterinei, care este probabil *activată* de hormonul corticosuprarenal. Dintre umorile organismului, bila conține cea mai mare cantitate de colesterină. In sânge se găsește o cantitate de colesterină de 100—200 mgr. % care, față de marea variabilitate a cantității de colesterină din organe, este menținută într'un mod surprinzător de constant; *pentru colesterinemie* trebuie așa-dar să admitem că există un mecanism special de reglare, care este dirijat, probabil pe cale endocrină, de către *ficat*, dar care poate fi influențat și de *tiroidă* (v. pag. 448). In procesul de solubilizare a colesterinei în sânge joacă un mare rol acizii biliari. Variațiunile fiziologice ale colesterinemiei, în afară de cele alimentare care pot fi repede nivelate, sunt produse de ciclul menstrual — observându-se o scădere a colesterinemiei în timpul menstruației — și de graviditate, care duce la o creștere a colesterinemiei. Asupra importanței *globulinelor* ca „purtători" de colesterină în sânge, vezi pag. 64.

Deoarece valorile metabolismului intermediar al colesterinei rămân aproape nemodificate, chiar dacă regimul este sărac în colesterină

sau chiar lipsit de colesterină, trebuie să i se atribuie organismului capacitatea de a construi inelul de atomi de carbon necesar *sintezei sterinelor*. Această capacitate este cu atât mai remarcabilă, cu cât trebuie să ţinem seama de obişnuita aciclopoeză a organismului, adică de imposibilitatea de a sintetiza inelele substanţelor aromatice. Posibilitatea scindării inelului sterinic în metabolismul intermediar, nu este cunoscută. Organismul poate sintetiza sterina, dar nu o poate descompune.

Calea de eliminare a colesterinei, (care în mod normal nu se elimină prin urină) este *intestinul gros*. Aci colesterina este sau reabsorbită, sau e transformată prin acţiunea bacteriilor în *coprosterină*, şi eliminată odată cu fecalele. Coprosterina, — cu toată marea sa asemănare chimică cu colesterina, — nu poate fi resorbită prin peretele intestinal.

Funcţiunea colesterinei, ca şi a tuturor lipoizilor, este în primul rând de natură fizico-chimică. Capacitatea sa de absorbţie, proprietatea de a scădea tensiunea superficială, de a izola împotriva influenţelor electrice, de a regla schimburile de ioni dintre celulă şi mediul înconjurător, îi deschid mari posibilităţi de acţiune, care astăzi nu pot fi decât presupuse. Dintre numeroasele ipoteze asupra acţiunii colesterinei, menţionăm numai funcţiunea de apărare împotriva toxinelor bacteriene şi a veninurilor de şerpi, precum şi rolul său (ipotetic) în fenomenele de imunizare şi în producerea de anticorpi.

Turburările metabolismului colesteric constau în: a) depozitări anormale de colesterină reziduală; b) răsunetul turburărilor celorlalte metabolisme intermediare, care produc modificări secundare ale metabolismului colesterinic; c) anomalii primitive ale metabolismului colesterinic, a căror geneză este încă necunoscută.

a) Colesterina care în general este menţinută greu în soluţie, precipită uşor în ţesuturile cu metabolism scăzut. Asemeni ţesuturi sunt: straturile peretelui aortei, ţesutul cartilaginos, corneea şi cristalinul. La bătrâneţe, odată cu deshidratarea fiziologică a acestor ţesuturi, se produc în mod obişnuit depozite de colesterină. Astfel trebuie considerat de exemplu: „*arcus senilis*", ca o urmare a unei asemenea acumulări de colesterină. La marginile pleoapelor, apar uneori la persoanele în vârstă depozite gălbui, netede de colesterină, care au fost numite *xantelasme* (e vorba adesea de un proces degenerativ, familial şi congenital, în piele). Deasemeni în *pereţii vasculari ateromatoşi* se găseşte multă colesterină, fără ca aceasta să aibe vreo legătură etiologică cu arterioscleroza.

b) Toate turburările de metabolism intermediar care provoacă un transport mărit de grăsime din depozitele normale la alte organe, duc la *hipercolesterinemii*, care însoţesc întotdeauna lipemia. Asemeni turburări metabolice întâlnim în primul rând *în diabetul zaharat grav şi în starea de inaniţie*. Cauza hipercolesterinemiei în aceste cazuri nu este încă lămurită. Depozitele de grăsime sunt relativ sărace în colesterină. S'ar putea presupune că substanţele cetonice din diabetul lipemic şi din stările de inaniţie produc prin acţiunea lor toxică o mare distrucţie celulară, şi astfel pun în libertate lipoizii celulari.

Creşterea cantităţii de sterine din sângele diabeticilor gravi, are drept urmare, nu rareori, depuneri circumscrise de colesterină în ţesutul celular subcutanat, aşa numitele *xantome*, sau o depunere difuză de colesterină în piele, cunoscută sub numele de *xantomatoză diabetică*.

Cele mai multe din *afecţiunile hepatice icterigene* se însoţesc deasemenea de creşteri ale colesterinemiei. Acest fapt pledează în favoarea opiniei că ficatul posedă o funcţie endocrină specială pentru reglarea metabolismului colesterinei. In *ciroza hepatică icterigenă* şi în *atrofia galbenă acută a ficatului*, colesterina liberă din sânge este mult crescută, pe seama colesterinei esterificate; aceste afecţiuni sunt caracterizate prin inversarea ra-

portului normal colesterină liberă : colesterină esterificată = 1:3. In afecţiunile grave ale parenchimului hepatic se poate vorbi aproape de o „prăbuşire a esterilor".

Hipercolesterinemia care apare în *obstrucţia mecanică a căilor biliare*, nu poate fi considerată ca o simplă hipercolesterinemie de retenţie, în sensul că locul de excreţie al colesterinei, — după vechea concepţie, în ficat — ar fi blocat, ci se explică, după *Bürger*, prin faptul că acizii biliari crescuţi în sânge reţin în soluţie o cantitate mărită de grăsime şi colesterină.

Deasemeni *afecţiunile tiroidiene* duc în foarte multe cazuri la modificări ale colesterinemiei, şi anume se întâlnesc hipercolesterinemii în *mixoedem*, hipocolesterinemii în majoritatea *hipertiroidiilor;* la bolnavii de maladia lui *Basedow*, după strumectomie se poate ajunge rapid la un nivel normal de colesterină în sânge. Deaceea se poate admite că tiroida exercită o acţiune *inhibitorie* asupra metabolismului colesterinei.

Tot astfel, economia colesterinei este turburată în *nefroze*, şi anume se găsesc importante hipercolesterinemii şi depuneri de colesterină în tubii renali; ca origine a acestora se admite o destrucţie celulară mărită, în cursul acestor grave afecţiuni *generale*. Prin administrarea parenterală de extracte hepatice se pot obţine rezultate surprinzătoare.

Hipercolesterinemia care apare uneori în *hipertensiunile esenţiale* sau în convalescenţa maladiilor infecţioase grave, nu este încă explicată. Nu a putut fi dovedită până acum la om o legătură etiologică între hipercolesterinemie şi hipertensiune.

(Nu există o corelaţie între metabolismul colesterinei şi *litiaza biliară*. Colesterina eliminată prin bila hepatică este concentrată în bila veziculară. Cristalizarea şi constituirea unui nucleu de calcul colesterinic nu se produce însă, decât atunci când dezintegrarea bacteriană sau fermentativă a acizilor biliari crează modificări ale mediului coloidal în bila veziculară).

c) Ca turburări *primitive* ale metabolismului colesterinic, trebuiesc considerate rarele *hipercolesterinemii esenţiale*, de care sunt legate xantomatozele colesterinice din piele, mucoase şi organele interne (ficat, splină, endocard, artere coronare şi aortă). Ele pot apare familial, dominant congenital. Când colesterina se acumulează în teci le tendinoase şi capsulele articulare, în cartilagiile urechii, etc., sub formă de noduli asemănători tofilor gutoşi, avem aface cu *xantoma tuberosum* sau *guta lipoidică*. Localizarea modificărilor cutanate este adesea asemănătoare cu localizările de elecţie ale *psoriazisului*, care are, cu siguranţă, strânse legături cu lipoidozele. *Bürger* consideră faptul că aproape în toate lipoidozele este interesată şi pielea ca o „dovadă sigură pentru existenţa unor relaţii între piele şi metabolismul grăsimilor".

Ca origine a hipercolesterinemiilor *esenţiale*, se admite ca probabilă o incapacitate a eliminării de colesterină, faţă de o capacitate normală de absorbţie a colesterinei alimentare şi de o sinteză normală a sterinelor. Această ipoteză a mecanismului hipercolesterinemiei se sprijină pe faptul că printr'un regim vegetarian lipsit de sterine, se poate obţine o scădere rapidă a hipercolesterinemiei. Aşa dar, în aceste turburări ale metabolismului lipoidic, trebuie încercate tratamente dietetice sistematice.

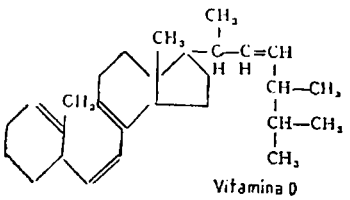
In cazuri foarte rare, colesterina împreună cu grăsimea neutră şi fosfatidele se pot depune în oase sub formă de tumori, dând naştere la deformaţiuni ale oaselor craniului, bazinului, lalelor coastelor şi coloanei vertebrale. Maladia, bine caracterizată, poartă numele de *„lipoidoză colesterinică de tip Schüller-Christian"* şi aparţine împreună cu *maladia lui Niemann-Pick* (vezi pag. 444) şi cu *maladia lui Gaucher* (vezi pag. 445) grupului aşa ziselor *lipoidoze generale*. Prin localizarea ţesutului xantomatos la nivelul bazei craniului pot apare adesea în maladia lui *Schüller*, turburări funcţionale ale hipofizei şi hipotalamusului (turburări de creştere, diabet insipid, distrofie adiposo-genitală). In nodulii xantomatoşi, esterii de colesterină se găsesc într'o proporţie cam de 5 ori mai mare decât colesterina liberă.

Inelul sterinic joacă un rol extraordinar de mare în organism, nu numai sub formă de colesterină, dar şi ca *materie primă* („Ausgangstoff") *pentru sinteza multor hormoni, vitamine şi a altor complexe chimice foarte importante din punct de vedere fiziologic şi fiziopatologic.*

Sterinele sunt *elementele fundamentale ale naturii;* ele intră în construcția organismului vegetal și animal, și pot varia în modul cel mai diferit:

1. O substanță satelită colesterinei vegetale este *ergosterina,* a cărei moleculă se caracterizează prin trei duble legături în complexul ciclic sterinic. După iradierea cu raze ultraviolete — prin ruperea inelului B (vezi formula colesterinei, pag. 446) — rezultă:

a) *Vitamina* liposolubilă *D, purtătoarea principiului anti-rachitic.* Aceasta, disolvată în oleom sesami (*„Vigantol"*) reperezintă medicamentul de elecție în tratamentul rachitismului;



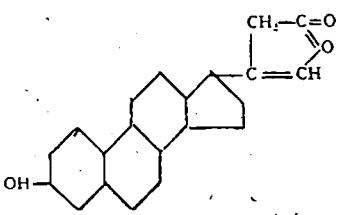
Vitamina D

b) *Tachisterina și toxisterina,* care pot înlocui *hormonul paratiroidian* — așa zisul *hormon Collip,* — adică în lipsa paratiroidelor, pot menține calcemia la o valoare normală. (Preparatul comercial A. T. 10).

Efectul iradierii ergosterinei în organismul viu, adică producția de vitamină D sau alte substanțe active, depinde în mod esențial de substanțele minerale din alimentație și anume de raportul $\frac{Ca}{P}$

2. Purtătorii principiului activ din *cardiotonicele vegetale de tipul digitalic* (obținute din frunzele de digitală, din semințele de strophantus, din bulbul scillei, uzara, etc.) sunt *geninele,* adică sterine a căror catenă laterală e redusă la 4 atomi de carbon și constitue o așa zisă grupă lacton.

De ex. Digitoxigenina

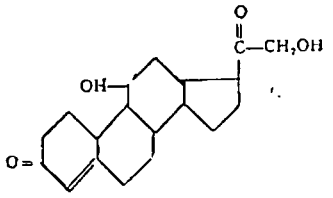


Geninele se combină cu un rest hexozic, constituind *glucozizi,* și devenind prin aceasta hidrosolubile, ceiace le mărește puterea de acțiune.

Aceste medicamente descoperite de instinctul terapeutic al popoarelor primitive sunt așa dar *hormoni vegetali,* a căror constituție chimică este foarte apropiată de a hormonilor animali și umani.

3. Printr'o descompunere mai înaintată a catenei laterale a sterinelor iau naștere *hormonii sexuali* (hormonul corpului galben, androsteronul, hormonul folicular); (v. pag. 557).

4. Strâns înrudit din punct de vedere structural cu hormonii sexuali, este *formonul cortexului suprarenal, corticosteronul*, care are o importanţă *vitală:*



Corticosteronul *catalizează procesele de fosforilizare* din organism. (Verzár). El are astfel un rol fundamental în *metabolismul hidrocarbonatelor* din musculatură şi ficat şi în *absorbţia zahărului, grăsimilor şi lipoizilor* la nivelul intestinului. Deasemeni controlează *economia K şi Na.* Pentru activarea corticosteronului e necesară prezenţa provitaminei B_2, *a flavinei* (v. pag. 483), care favorizează cuplarea hormonului corticosuprarenal cu acidul fosforic.

5. Strâns înrudiţi cu sterinele sunt şi *acizii biliari:*

In bila umană, acizii biliari apar ca săruri alcaline, şi anume sub două forme importante:

1. Ca *acid glicocolic.* Acesta se scindează, prin hidroliză, în glicocol şi acid colalic, care este constituit din patru nele de carboni hidrogenate, la fel cu nucleul colesterinei, şi prezintă trei grupe alcoolice:

$$\underbrace{\text{Inelul sterinic}-(OH)_3-COOH}_{\text{Acidul colic (colalic)}} + \underbrace{H_2N-CH_2-COOH}_{\text{Glicocol}} \xrightarrow{-H_2O} \underbrace{\text{Inelul sterinic}-(OH_3)-CO-NH-CH_2-COOH}_{\text{Acidul glicocolic (Colalic)}}$$

Strâns înrudit cu acidul colalic este *acidul desoxicolic*, care are numai două funcţii hidroxilice [inelul sterinic — $(OH)_2$—COOH]. Din cuplarea a opt molecule de acid desoxicolic cu un acid gras, ia naştere acidul coleinic, care reţine întâ o componentă normală a bilei umane, sub foma de acid glicocoleinic (=acid coleinic+glicocol).

2. *Ca acid tauro-colic sau ca acid tauro-coleinic*, în care glicocolul e înlocuit prin taurină [$H_2N-(CH_2)_2-SO_2-OH$] — (vezi pag. 399).

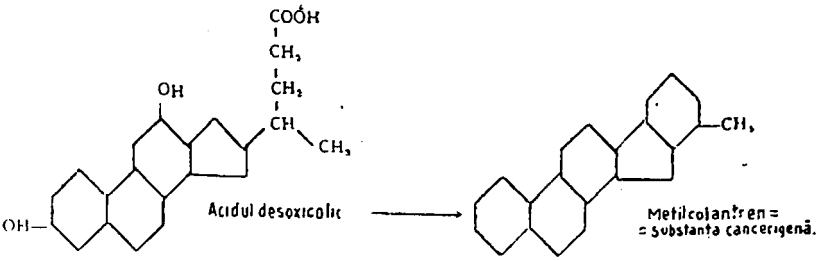
Acizii biliari pot fi *sintetizaţi* în organism; o transformare directă din colesterină în acizi biliari nu se cunoaşte, deşi teoretic ar părea foarte posibilă (prin ruperea lungei catene laterale a colesterinei)

Importanţa acizilor biliari în organism, ca mijloace de emulsionare şi solubilizare a grăsimilor şi lipoizilor insolubili în apă, a fost deja menţionată de mai multe ori. Acţiunea de solubilizare este datorită faptului că sărurile de sodiu ale acizilor biliari formează cu acizi graşi superiori, insolubili în apă, combinaţiuni moleculare hidrosolubile. Deoarece aceste reacţiuni se petrec şi cu alcaloizii, cum ar fi chinina şi stricnina, baze alcaloide care ca atare nu sunt solubile în sucul duodenal alcalin, acizii biliari pot mijloci în acelaş fel absorbţia rapidă a acestor substanţe.

Când cantitatea de acizi biliari din sânge creşte (prin obstrucţia căilor biliare extrahepatice sau prin insuficienţa hepatică totală din atrofia galbenă acută a ficatului), aceştia produc mai întâiu *o accentuată rărire a pulsului;* mai târziu se ajunge la manifestări grave de intoxicaţie, cu pierderea cunoştinţei *(coma colemică).*

Prin revărsare de bilă sterilă în cavitatea peritoneală, apar manifestări grave de iritaţie peritoneală, care pot duce foarte rapid la moarte prin colaps *(peritonită biliară, coleperitoneu).*

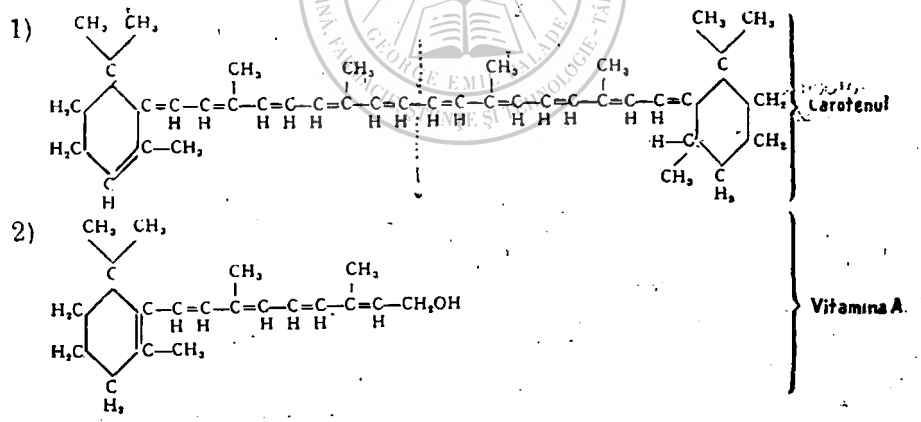
6. Descoperirea făcută de Cook, că un derivat al acidului colalic sau al acidului dezoxicolic se transformă — prin închiderea în inel a catenei laterale — într'un *agent cancerigen* foarte activ, a adus o contribuţie extrem de importantă la *rezolvarea problemei cancerului:*



Substanța cancerigenă — metilcolantrenul — provoacă la animale, prin pensularea pielei, *carcinome*, iar prin injecții, *sarcome*.

7. O altă serie de substanțe foarte apropiate de constituția chimică a sterinelor, sunt pigmenții galbeni din grăsimile organismului. Acești pigmenți poartă numele de *lipocrome* și se deosebesc de ceilalți pigmenți prin faptul că sunt solubili în alcool, eter, cloroform și benzol. Lipocromele, care dau nuanța galbenă a xantelasmelor, a xantomelor și a corpului galben, prezintă o strânsă înrudire chimică cu substanța colorantă a morcovului, așa numitul *caroten*. Dasemeni substanța colorantă a gălbenușului de ou, *luteina*, aparține aceleiași clase de corpi chimici. Cel mai important dintre acești pigmenți este carotenul, care reprezintă pre-substanța vitaminei liposolubile A, numită și vitamina anti-xeroftalmică.

Transformarea carotenului în vitamină A are loc aproape exclusiv în ficat sub *acțiunea activantă a tiroxinei*, poate și în cortico-suprarenală. Vitamina A se formează în modul următor, prin fixare de hidrogen și oxidare:



Strâns înrudită cu carotenul este substanța colorantă lipocromă, *xantofila*, care se găsește față de vitamina E (vitamina contra sterilității) într'un raport asemănător cu cel al carotenului față de vitamina A.

6. METABOLISMUL SUBSTANȚELOR MINERALE.

In complexele mecanisme metabolice ale substanțelor organice, intervin și substanțele minerale *) cu funcțiunile lor vitale fizico-chimice

*) *Definiția „substanțelor minerale"* după *Wiechowski*: sunt considerate ca făcând parte din economia substanțelor minerale toate complexele catenare anorganice, care pot fi scindate prin disociere.

și structurale. În primul rând ele crează mediul necesar transformărilor energetice ale materiei organice. Își îndeplinesc rolul lor biologic fie *sub formă de ioni*, adică sub formă de atomi liberi purtând o sarcină electrică, fie constituind *componenta importantă a unei molecule organice mari*.

Funcțiunile fizico-chimice generale ale substanțelor minerale sunt:

a. Reacțiunea — respectiv concentrația în H-ioni — a umorilor organismului:

Produsele de ionizare ale unei molecule anorganice dizolvate în apă sunt încărcate fie cu electricitate pozitivă (= *cationi*), fie cu electricitate negativă (= *anioni*). Substanțele care, într'o soluție apoasă, se descompun în anioni și cationi au proprietatea de a conduce curentul electric și se numesc *electroliți*. Se deosebesc trei grupuri de electroliți: acizi, baze și săruri. *Acizii* se caracterizează prin faptul că se disociază în cationul H+ și anionul reprezentat de restul acidului (Exemplu: HCl e disociat astfel: $HCl \rightarrow H+ + Cl-$). *Bazele* se disociază în anionul OH-(=ion hidroxil) și un cation metalic (De ex.: $NaOH \rightarrow Na+ + OH-$). *Sărurile* rezultă din combinația unui acid cu o bază, cu pierdere de apă; molecula lor, în soluție apoasă, se scindează într'un cation metalic și într'un anion reprezentând restul acidului respectiv ($HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$; $NaCl \rightarrow Na+ + Cl-$).

Gradul de *disociere electrolitică* a acizilor, bazelor și sărurilor diferă după substanța chimică. Întotdeauna există un *echilibru* între concentrația moleculelor nedisociate și concentrația ionilor. Raportul dintre concentrația produselor de disociere și concentrația moleculelor nedisociate este constant (=*legea acțiunii maselor* a lui *Guldberg* și *Waage*):

$$\text{Exemplu: } NaCl \longrightarrow Na+ + Cl- : \frac{[Na+] \times [Cl-]}{[NaCl]} = K.$$

Gradul conductibilității electrice a soluțiunii apoase a unui electrolit reprezintă măsura stării sale de disociere și dă posibilitatea de a determina *constanta de disociere*, care este exprimată în gram-molecule, în „moli" la litru. O constantă de disociere foarte importantă din punct de vedere biologic este cea a *apei pure*, care conduce foarte slab curentul electric, fiind așa dar extrem de puțin disociată în ionii săi H+, și OH- *Constanta de disociere a apei* este numai de 10^{-14}, adică ionii care se găsesc în stare de disociere într'un litru de apă reprezintă o valoare numai de

$\frac{1}{100 \text{ bilioane}}$ moli. Deoarece în ecuația chimică $\frac{[H+] \times [OH-]}{[H_2O]} = 10^{-14}$ (I).

concentrația apei ne-disociate — din cauza proporției sale enorme — poate fi considerată constantă chiar dacă echilibrul suferă modificări, egalitatea (I) poate fi transpusă astfel: $[H+] \times [OH-] = 10^{-14} \times k$ (II).

Deoarece în apa pură, concentrația H-ionilor *este egală* cu concentrația oxidrililor se poate admite că valoarea concentrației H-ionilor (al căror echivalent-gr. este de 1 gr.) ar fi: $\frac{1}{10 \text{ milioane}}$ gr. $= 10^{-7}$ gr. la litru.

Starea în care există un număr egal de H-ioni și OH-ioni se numește *neutră*. În această stare concentrația H-ionilor este, așa cum reiese din cele spuse mai sus, de 10^{-7} sau, dacă se numește pH negativul exponentului puterii lui 10, care exprimă valoarea concentrației H-ionilor, pH=7. Soluțiile neutre iau naștere prin combinarea sub formă de săruri a unor acizi și baze egal de mult disociate. Dacă gradul de disociere al acizilor și bazelor în combinație este diferit, predomină fie concentrația H-ionilor fie a OH-ionilor și soluția se numește *acidă*, respectiv *alcalină*. Concentrația totală [OH-]. [H+] rămâne însă după egalitatea (II), 10^{-14}, oricare ar fi substanțele dizolvate în apă. În soluțiile acide, [H+] variază așa dar între 10^{-7} și 10^{0}, respectiv pH între 7 și 0. În soluțiile alcaline [H+] variază între 10^{-7} și 10^{-14} respectiv pH între 7 și 14.

Una dintre funcţiunile metabolice cele mai importante ale organismului este menţinerea constantă a concentraţiei hidrogen-ionilor în umorile sale, în primul rând în sânge; numai astfel este posibilă o evoluţie normală a proceselor metabolice fermentative, sensibile la variaţiile pH-ului. Deoarece în cursul metabolismului intermediar iau naştere în mod continuu produse de dezintegrare, dintre care unele, ca acizii graşi sau amoniacul, pot devia concentraţia H-ionilor din umori fie de partea acidă, fie de partea alcalină, sunt necesare pentru menţinerea unui pH constant, *mecanisme de reglare* ample şi fin nuanţate. Constanţa pH-ului, mai bine zis a echilibrului acido-bazic al sângelui este realizată de către organism în diverse moduri:

a. *Prin aşa numita „tamponare" a umorilor.*

Pentru aceasta sunt necesare *sisteme tampon*, adică soluţiuni care conţin acizi slabi şi sărurile lor cu baze puternice. In umorile corpului găsesc întrebuinţare ca substanţe tampon în primul rând sărurile acidului carbonic, sub formă de $NaHCO^3$ (bicarbonatul de sodiu), fosfatul monosodic (NaH_2PO_4), fosfatul disodic (Na_2HPO_4), sărurile de sodiu ale proteinelor (cu funcţiune slab acidă) şi acizii nucleinici care au în molecula lor o componentă bazică şi una acidă (vezi pag. 413). Acţiunea sistemelor tampon se bazează pe faptul că sărurile acizilor slabi — şi acestea sunt substanţele tampon cele mai importante din punct de vedere biologic — neutralizează treptat acţiunea acizilor şi bazelor mai puternice, încetinesc modificările pH-ului prin aceea că acizii slabi care sunt eliberaţi treptat din substanţele tampon, pe măsură ce apar sunt repede neutralizaţi, şi astfel se evită o variaţie prea bruscă a pH-ului. In parte, substanţele tampon pot fixa chimic acizii, „ca un burete" ce-i „absoarbe" când sunt în exces şi îi face astfel inofensivi pentru mediul înconjurător.

Asupra sistemelor tampon ale sângelui ca regulatori ai pH-ului sanguin, vezi capitolul „Sânge", pag. 46.

b. *Prin eliminarea pe cale pulmonară a bioxidului de carbon:*

De îndată ce concentraţia în H-ioni a sângelui este deviată de partea acidă — în oricât de mică măsură — prin creşterea concentraţiei acidului carbonic, excesul de acid carbonic excită imediat centrul respirator care la rândul său produce o hiperventilaţie şi o expulsie a acidului carbonic în exces, din alveole. Asupra cauzelor care duc la înmulţirea valenţelor acide în sânge şi asupra diverselor forme clinice ale hiperventilaţiei, vezi pag. 48-52.

Acelaş mecanism care compensează acidoza intervine şi în starea de *alcaloză* pentru menţinerea constantă a pH-ului. Căci este indiferent dacă în raportul constant $\frac{[CO_2]}{[NaHCO_3]}$, hotărîtor pentru stabilitatea pH-ului sanguin, numitorul — rezerva alcalină — este micşorat prin blocarea alcalilor utilizaţi pentru neutralizarea valenţelor acide şi acidul carbonic în exces trebuie să fie expulzat în mod secundar, sau dacă printr'o hiperventilaţie primitivă numărătorul este micşorat şi deaceea are loc în mod secundar o scădere a rezervei alcaline, printr'o eliminare de bicarbonat în urină.

c. *Prin modificarea pH-ului urinar:*

După cum rinichiul secretă o urină acidă sau alcalină, organismul va pierde valenţe acide sau bazice. Variaţiunile reacţiei urinei depind în primul rând de alimentaţie: un regim vegetarian produce o urină alcalină, un regim carnat, o urină acidă. Sistemul tampon care protejează epiteliul renal de o acidifiere excesivă a urinei este reprezentat în primul rând de fosfatul monosodic şi disodic urinar.

d. Valenţele acide pot deasemeni părăsi organismul prin *piele şi intestin*, eliminându-se prin sudori profuze şi scaune diareice. Astfel pielea şi intestinul iau parte la menţinerea echilibrului acido-bazic.

Concentrația H-ionilor din umorile organismului se găsește în jurul punctului neutru, cu excepția sucului gastric, care conține acid clorhidric în stare liberă. Dăm mai jos un tabel comparativ:

Sucul intestinal	$0{,}2 \cdot 10^{-7}$	[H+]	respectiv	pH	7,7	la	38° C
Sângele	$0{,}44 \cdot 10^{-7}$	„	„	„	7,36	„	38° „
Urina	10^{-5} până la 10^{-7}	„	„	„	5—7	„	19° „
Laptele de mamă	$1{,}1 \cdot 10^{-7}$	„	„	„	6,96	„	19° „
Saliva	$1{,}4 \cdot 10^{-7}$	„	„	„	6,85	„	19° „
Sucul gastric	$0{,}17 \cdot 10^{-7}$	„	„	„	1,77	„	19° „

b) Osmoza.

Particulele dizolvate în lichide se comportă asemenea moleculelor în mișcare ale substanțelor gazoase și exercită asupra pereților vasului o anumită presiune care poartă numele de *presiune osmotică*. Toate legile fizice care au fost enunțate pentru gaze se aplică și pentru această presiune [Astfel: legea *Boyle-Mariotte* *), legea lui *Gay-Lussac* **) și legea lui *Dalton* ***)]. Din aplicarea legilor gazelor la presiunea osmotică se poate deduce: orice ne-electrolit în soluție exercită o presiune osmotică ce este egală cu presiunea gazoasă pe care ar exercita-o aceeași substanță, dacă, fiind în stare gazoasă, ar ocupa spațiul corespunzător volumului soluției. Pentru electrolite, relațiunile sunt mai complicate prin faptul că în soluție se găsesc nu molecule, ci produse de ionizare ale acestora, din care cauză presiunile care se exercită asupra pereților vasului sunt mai puternice.

Starea osmotică a umorilor din organism este *creată aproape numai prin prezența sărurilor anorganice* (deoarece substanțele organice dizolvate în umori, din cauza moleculelor lor foarte mari, însă relativ puțin numeroase, exercită numai o foarte redusă presiune osmotică). Ca și pH-ul umorilor, și mai ales pH-ul sângelui, valorile presiunei osmotice sunt menținute *la un nivel extraordinar de constant*; avem de a face cu o așa zisă *izotonie* sau *izosmie* a organismului, care este datorită unei perfecte echilibrări a componentelor minerale.

Presiunea osmotică a sângelui este de aproximativ 8 atmosfere; presiunea osmotică a urinei variază între 11 și 33 atmosfere; presiunea osmotică a celulelor este aproximativ egală cu cea a sângelui.

In ceeace privește determinarea presiunii osmotice *prin măsurarea scăderii punctului crioscopic*, vezi pag. 55.

c) Influența asupra coloizilor.

Știm astăzi că între coloizi și cristaloizi (așa cum i-a clasat *Graham* pe baza capacității lor de trecere prin membrana animală) nu există o deosebire principială, ci numai una de grad, în ceeace privește mărimea particulelor care se găsesc în soluție. Dacă diametrul particulelor dizolvate e mai mic de $\frac{1}{1 \text{ milion}}$ mm, adică mai mic decât 1 μμ, vorbim

---

*) La o temperatură constantă, produsul dintre presiunea osmotică și volumul pe care-l ocupă o moleculă din substanța aflată în soluție, este constant.

**) Dacă se ridică temperatura unei soluții cu 1° C., presiunea osmotică a acestei soluții crește cu $\frac{1}{273}$ din presiunea pe care ar exercita-o aceeași soluție la 0° C.

***) Presiunea osmotică totală a unui amestec de soluții este egală cu suma presiunilor osmotice parțiale.

de soluţiuni „propriu zise", sau soluţiuni cristaloide; soluţiile coloidale conţin particule de 1-200 μμ (dacă particulele sunt mai mari decât 200 μμ avem de a face cu suspensiuni sau emulsiuni).

Influenţa deosebit de importantă din punct de vedere biologic a substanţelor minerale sub formă de electroliţi asupra coloizilor din celulele organismului se exercită în trei moduri:

a) *Natura sarcinei electrice* a unei particule coloidale care se găseşte în soluţie nu depinde numai de natura chimică a coloidului, ci şi de prezenţa electroliţilor.

In prezenţa electroliţilor încărcaţi cu electricitate de sens contrariu, sarcina electrică a coloizilor poate fi neutralizată; particulele coloidale electro-pozitive pot fi descărcate prin anioni de electroliţi, iar particulele coloidale electro-negative, prin cationi de electroliţi, adică pot fi trecute în aşa zisa *stare izo-electrică*. Prin apropierea de *punctul izoelectric* (= descărcare maximă), acţiunea de respingere care are loc între particulele coloidale încărcate cu electricitate de acelaş sens — şi care asigură stabilitatea soluţiilor coloidale, este din ce în ce mai redusă; se ajunge în sfârşit la punctul izoelectric, la o preponderenţă a forţelor electrice care se atrag, şi astfel la o *floculare a coloidului*, la o trecere din starea de sol în starea de gel. *Aşa dar, prin adăugare de electroliţi se poate ajunge la o precipitare a coloizilor.* S'a arătat că diverşi anioni acizi produc floculări coloidale, în grade diferite. *Hofmeister* a clasat anionii sărurilor neutre conţinând acelaşi cation, in ordinea crescândă a capacităţii de precipitare faţă de ovoglobulină, în modul următor: rodanat < iodur < clorat < nitrat < clorur < acetat < sulfat < tartrat < citrat. La schimbarea reacţiunei particulelor coloidale (spre exemplu schimbarea de încărcătură a electroliţilor amfoteri *) seria lui *Hofmeister* se inversează. Dintre cationi, cei polivalenţi, datorită sarcinei lor electrice mai mari, exercită în raport cu cei monovalenţi o acţiune de precipitare mai puternică, *proporţională cu valenţele lor.*

Seria lui *Hofmeister* are valoare nu numai pentru experienţele in vitro, ci explică şi influenţa sărurilor neutre asupra fenomenelor biologice: astfel apariţia şi gradul *hemolizei* (în urma permeabilizării învelişului plasmatic al globulelor roşii, modificat în starea sa coloidală prin anionii sărurilor neutre), depinde de natura anionilor din soluţiile saline slab hipotonice. Seria $SO_4'' < Cl' < Br' < NO_3' < CNS' < I'$ ne arată în mod schematic capacitatea hemolizantă crescândă a acestor anioni.

Seria de anioni îşi menţine importanţa şi în ceeace priveşte *influenţa pe care o exercită asupra excitabilităţii nervilor şi muşchilor.*

Printr'un joc corespunzător (gradare corespunzătoare) al anionilor şi cationilor, se poate menţine constant *gradul de dispersiune* al coloizilor celulari, cu toate tendinţele de deviaţiune acido-bazică create de produsele de metabolism intermediar.

b) In ceeace priveşte *starea de imbibiţie* a coloizilor — capacitatea de fixare a apei pe substanţele în stare de soluţie coloidală (sol), aşa numita *hidratare* — pe lângă mărimea particulelor, natura chimică şi încărcătura lor electrică, are o importanţă hotărîtoare şi prezenţa electroliţilor din mediul solvant.

Şi aici, anionii pot fi aranjaţi în sensul seriei lui *Hofmeister*, după gradul imbibiţiei pe care o determină în coloizi. Gradul de hidratare al *soluţiunilor coloidale de proteine* din ţesuturi, are o importanţă fiziologică

*) Prin *electroliţi amfoteri* înţelegem substanţe care prezintă, când proprietăţile unui acid slab, când pe ale unei baze slabe, adică pot pune în libertate — după reacţiunea mediului — când ioni H, când ioni OH. Astfel soluţiile de proteine, care sunt toate amfotere, se pot disocia în mediu acid în $H\text{-}Alb\text{-}OH \rightarrow H\text{-}Alb^+ + OH^-$, iar în mediu alcalin în $H\text{-}Alb\text{-}OH \rightarrow H^+ + Alb\text{-}OH^-$.

deosebit de mare. In general se poate spune că, cu cât particulele de proteină sunt mai puțin hidratabile, adică — cu cât sunt mai „hidrofobe", cu atât sistemul coloidal este mai instabil, așa dar cu atât mai ușor se ajunge la precipitare. Serumglobulina, albumina fiartă, caseinogenul sunt proteine hidrofobe.

c) In același mod în care se exercită influența electroliților asupra stării de imbibiție a coloizilor, este influențată și *tensiunea superficială*, precum și *fenomenele de adsorbție* în legătură cu aceasta, fenomene care au o importanță capitală în mecanismul intim al proceselor metabolice celulare.

METABOLISMUL APEI.

Economia apei ocupă un loc special în metabolismul general al substanțelor minerale. Apa joacă un rol de *„mineral de sine stătător"*, în măsura în care ea poate pătrunde într'o moleculă organică, fenomen care se numește *hidratare sau imbibiție.*

S'a arătat mai sus că volumul de apă fixat de un coloid proteic este determinat în mod esențial de pH, de mediul electrolitic al anionilor și al cationilor. Forța care fixează apa de moleculele de proteine în stare coloidală este extraordinar de mare, întrecând cu mult presiunea osmotică a soluțiilor electrolitice. Ea reprezintă așa zisa presiune de imbibiție, sau, după *Schade, presiunea onkotică sau coloidosmotică.*

Deoarece presiunea de imbibiție este o *energie de suprafață*, ea depinde de mărimea suprafeței, respectiv de gradul de dispersiune al proteinelor. Cu cât dispersiunea este mai fină, cu atât presiunea de imbibiție este mai mare. In urma creșterii permeabilității peretelui capilar (prin lipsă de oxigen sau prin inflamație), proteinele fin dispersate trec prin peretele capilar, pe când cele grosolan dispersate rămân. Astfel gradul de dispersiune al proteinelor plasmatice scade, și odată cu aceasta și presiunea de imbibiție. Așa se explică faptul că în nefroze presiunea onkotică a sângelui scade la 60—80 mm. apă.

Funcțiunea importantă a apei este *de a servi ca mijloc de solubilizare și transport al mineralelor;* deaceea economia apei este în strânsă legătură cu toate problemele importante ale metabolismului special al mineralelor.

Cantitatea din apă din organism, care reprezintă — după vârstă — 40-75% din masa totală, este alimentată de apa ingerată și de cea produsă în cursul metabolismului intermediar. Cea mai mare parte din apă circulă în vasele sanguine și limfatice. *Schimburile de apă* dintre țesuturi și curentul circulator reprezintă un fenomen metabolic extrem de complicat, din care nu cunoaștem astăzi decât câțiva factori importanți. Dintre acești factori, care sunt hotărîtori pentru schimburile de lichid dintre sânge, limfă și umorile tisulare, și care se găsesc într'o interdependență (interacțiune), reglată de sistemul nervos central, trebuiesc reținuți următorii:

a) *Presiunea hidrodinamică* ce rezultă din presiunea sanguină, viteza de circulație și diametrul capilarelor, care se găsește sub controlul sistemului nervos vegetativ. (Prin capilare se înțeleg aci nu numai tubii endoteliali ce constituie cele mai mici vase sanguine, ci și porțiunile inițiale — în fund de sac — ale vaselor limfatice, scăldate de lichidul interstițial).

b) *Fenomenele fizico-chimice* care au loc în timpul difuziunei substanţelor disolvate prin pereţii capilarelor — consideraţi ca membrane semi-permeabile — şi care se supun legilor osmozei (vezi pag. 454), presiunii de imbibiţie a coloizilor hidrofili (vezi pag. 455) şi echilibrului de membrană al lui Donnan, aşa zisei „osmoze anormale"*).

c Procesele de schimburi determinate de celule, care pot fi considerate *ca o funcţie secretorie vitală a celulelor*. Trebuie să ţinem seama însă că şi aci intervin mecanisme fizico-chimice şi dinamice.

Calea shimburilor dintre lichidul tisular şi celulă este complet necunoscută. Asupra felului cum evoluează mecanismele metabolice locale, nu se cunosc încă decât ipoteze. Vechea teorie a lui Overton, după care în celulă nu pot pătrunde decât substanţe liposolubile, şi anume substanţele care pot trece prin „membrana celulară" constituită din lipoizi (vezi pag 443), în timp ce sărurilor neutre nu le revine decât o acţiune osmotică, necesară schimburilor de apă — nu mai poate fi acceptată în întregime astăzi. Intr'adevăr, noi ştim că *activitatea de suprafaţă* (la nivelul membranei), respectiv *fenomenele de adsorbţie* care au loc la suprafaţa celulei, *au o mai mare importanţă* pentru trecerea în celulă a substanţelor disolvate, decât solubilitatea acestor substanţe în lipoizi.

Fixarea apei în organism este reglată de *sensaţia de sete* care în mod normal e provocată de concentrarea molară a sângelui şi a ţesuturilor în urma pierderii de apă (după transpiraţii mari, după hemoragii, diaree, acumulări patologice de lichid în anumite regiuni ale corpului pe seama sustragerii de lichid din alte regiuni), sau în urma unui regim alimentar bogat în sare, când apare pericolul creşterii concentraţiei saline a umorilor. (Independent de aceste fenomene, sensaţia de sete mai poate fi uneori provocată de influenţe psichice, nervoase centrale, sau de afecţiuni locale ale mucoasei bucale şi faringiene). Lichidele care sunt introduse în organism odată cu alimen-

---

*) In timp ce în osmoza normală, presiunea osmotică ce se exercită la nivelul suprafeţei de separare a două soluţiuni electrolitice de concentraţie diferită, separate printr'o membrană semi-permeabilă, tinde să egalizeze diferenţele de concentraţie, — în *osmoza anormală (Donnan)*, care se petrece între o soluţie ce conţine ioni coloidali şi ioni electrolitici şi o soluţie electrolitică pură, separate între ele printr'o membrană semi-permeabilă, modificările de concentraţie ale celor două soluţii sunt determinate *de natura încărcăturii electrice* a ionilor electrolitici şi coloidali din soluţie. In osmoza anormală nu se ajunge la o concentraţie egală a ionilor electrolitici care se află în soluţie de cele două părţi ale membranei, — ci ionul electrolitic ce are aceeaş încărcătură electrică cu ionul coloidal se găseşte la stabilirea echilibrului, într'o concentraţie *mai mare* în partea lipsită de coloid, decât în soluţia coloidală, iar ionul cu o încărcătură electrică opusă, într'o concentraţie *mai mică* decât în soluţia coloidală Următoarea schemă *(Oehme)* ne dă o ideie clară asupra acestor modificări:

	Înăuntru ← →	Membrană	Afară ← →
Starea iniţială	Ion coloidal — în concentraţie z Na+ „ „ z	|	Cl— în concentraţie x+y Na+ „ „ x+y
↓ Echilibru	Ion coloidal — în concentraţie z Na+ „ „ z+y Cl— „ „ y	|	Cl— „ „ x Na+ „ „ x

N. B.: Suma cationilor de fiecare parte este egală cu suma anionilor (legea electro-neutralităţii).

Modificările presiunilor osmotice prin echilibrul de membrană al lui Donnan se exercită, natural, în mod corespunzător şi asupra schimburilor de apă, mediul solvant al electroliţilor

tele sunt totdeauna îndrumate mai întâiu spre marile depozite de apă ale corpului, care își au sediul în sânge, în țesutul conjunctiv (în special țesutul celular lax subcutan) și în protoplasma celulară.

Eliberarea apei din depozite și transportarea ei către emonctoriile sale fiziologice: rinichi, piele și plămâni, de unde se elimină - respectiv - prin: urină, sudoare și aerul expirator, depinde de aceiași factori care regizează schimburile de lichid dintre sânge, limfă și țesuturi. Determinarea cantității de apă eliminată (în primul rând cea din urină) ne dă posibilitatea de a înțelege mai exact mecanismul raporturilor de dependență ce există între excreția hidrică și influențele exogene alimentare (în primul rând, cantitatea de Na Cl din alimentație, care înrâurește la rândul său concentrația în Na Cl a organismului) pe deoparte și impulsele endocrine și nervoase pe de altă parte. Aceste influențe se exercită asupra diverselor depozite de apă, în mod diferit. Dintre multiplele raporturi de dependență, vom menționa următoarele mai importante:

a) Dintre substanțele minerale provenite din alimente, *clorura de sodiu* joacă rolul cel mai important în procesele de reglare a metabolismului apei. In special Na^+, în prezența Cl—, exercită o acțiune *putermic hidropigenă*, adică de reținere a apei, respectiv de imbibiție tisulară. De-aceea un regim alimentar bogat în sare micșorează eliminarea apei și duce la acumularea acesteia în depozite. Invers, un regim hipoclorurat produce o mare eliminare de apă.

b) *La orice creștere a greutății corporale* printr'un aport alimentar mărit (în special printr'un regim de hidrocarbonate și grăsimi), corespunde și o creștere a cantității de apă din organism; în special *țesutul adipos* poate depozita apa, și deaceea orice obezitate tinde și la o retenție de apă. Tot astfel se explică și scăderea bruscă în greutate care apare întotdeauna la începutul curelor de slăbire, și care este cauzată numai de pierderea de apă. Deasemeni *acumularea de glicogen* în ficat este însoțită de o creștere a fixării de apă în țesuturi.

c) Dacă prin influențe exogene sau endogene, *mediul ionic al umorilor organice* este deviat — în limite fiziologice — de partea acidă sau — raportându-ne la acțiunea clorurului de sodiu — de partea hipotonică, apa este eliberată din depozite (sânge și țesut conjunctiv) prin desimbibiție; prin alcalinizare și prin acțiunea hipertonică a clorurului de sodiu are loc o acumulare de apă în sânge și în țesutul conjunctiv. *Orice creștere a concentrației H-ionilor este însoțită de o pierdere de apă și de o „uscare" tisulară; orice scădere a concentrației H-ionilor, de o acumulare de apă.* Această strânsă corelație *între economia apei și economia acido-bazică* joacă un rol important în turburările metabolismului hidric (apariția oedemelor, etc.).

d) Intre *glandele cu secreție internă*, metabolismul apei și starea de imbibiție a coloizilor tisulari, este o legătură intimă. Existența unor corelațiuni normale între glandele cu secreție internă este o condiție indispensabilă pentru menținerea metabolismului normal al apei.

Controlul hormonal al metabolismului apei și al clorurului de sodiu este asigurat în organism, în primul rând de lobul posterior al hipofizei și de cortexul suprarenal. *Lobul posterior al hipofizei* dirijează indirect metabolismul apei, prin *reglarea distribuției clorului*, între coloizii tisulari, umorile tisulare și sânge. *Hormonul cortexului su-*

prarenal asigură menținerea constantă a volumului sângelui circulant, păstrând prin aceasta constant echilibrul dintre plasma sanguină, lichidul intestițial și lichidul celular (v. pag. 462).

Lobului anterior al hipofizei i s'a atribuit o acțiune excito-diuretică, ce este inhibată de lobul posterior. *Hormonul tiroidian,* stimulând funcțiunile celulare vitale, mărește schimburile de lichid dintre sânge și țesuturi și produce o desimbibiție, provocând astfel o diureză intensă. *Timusul* și *aparatul insular al pancreasului* dimpotrivă, favorizează imbibiția coloizilor tisulari, crescând astfel capacitatea celulară de depozitare a apei; deaceea organele copilului conțin un procent mai mare de apă. *Glanda paratiroidă* acționează asupra metabolismului hidric prin intermediul metabolismului calcic.

e) *Centrul nervos* al metabolismului apei este situat în *creerul intermediar,* de unde acționează direct asupra celulelor, în special asupra celulei renale — prin căile simpatice și parasimpatice — și indirect, prin intermediul sistemului endocrin. Poliuria și hipercloruria care apar după înțeparea planșeului ventricolului IV (în apropierea locului înțepăturii făcute de Claude Bernard (vezi pag. 425), experiență ce s'a numit „*înțepătura lui Kahler*" (Kahlerschen Salzstich) se produc probabil, datorită transmiterii stimulului prin creerul intermediar.

Turburările metabolismului hidric pot lua naștere — având în vedere complexitatea factorilor care influențează acest metabolism — în puncte cele mai diferite ale acestui mecanism atât de complicat. Și aici, pentru mai multă claritate, vom proceda la clasificarea acestor turburări.

1. Cea mai importantă formă de manifestare a turburărilor din economia apei este *oedemul* sau „hidropica" laicilor. Oedemul reprezintă o acumulare de lichid în interstițiile tisulare și în țesutul conjunctiv lax subcutan, cu apariția de „*godet*"-uri la presiune. Cauzele constituirii oedemelor diferă fundamental una de alta:

a) In insuficiența cardiacă se produce — prin încetinirea curentului circulator — o stază sanguină în capilare, cu creșterea presiunii venoase. In urma modificărilor mecanice și hidrodinamice are loc o transvazare crescută de lichid prin endoteliile capilare (alterate în urma încetinirei metabolismului vital al celulelor). Lichidul de oedem acumulat în spațiile interstițiale este lipsit de proteine și are o concentrație în clor corespunzătoare celei din sânge. Sângele devine mai sărac în apă și în săruri (= *oedeme cardiace*).

b) Cu totul alte mecanisme intervin în afecțiunile renale în care se admite ca origină a oedemelor în primul rând o retenție de sare în țesuturi, pe lângă o turburare specială în funcțiunea capilarelor periferice. Corespunzând acestui mecanism, există o deosebire importantă între lichidul de oedem și compoziția sângelui din *oedemele nefretice* și *nefrotice* pe de o parte și lichidul de oedem și compoziția sângelui din oedemul cardiac pe de altă parte (v. pag. 232).

c) O alimentație unilaterală, și în special un regim bogat în sare, însă insuficient din punct de vedere caloric și sărac în proteine, asociat cu o carență în anumite vitamine, duce, pe lângă leziuni capilare, la o stare de hipoalbuminoză a celulelor și a plasmei sanguine, provocând astfel o separare a apei de substratul său de fixare, proteinele. Se ajunge în acest chip la acumularea în țesuturi a unui lichid oedematos sărac în proteine (= *oedem de războiu sau oedem de inaniție*).

Foarte asemănătoare acestor forme de oedem sunt *oedemele diabetice,* în care, pentru retenția de apă trebue făcut răspunzător un regim unilateral prea strict, conținând mai ales multă sare și substanțe alcaline. Starea metabolică de alcaloză și acumularea de glicogen, consecutive administrării de

insulină, favorizează o mare fixare de apă şi prin aceasta şi mai mult apariţia oedemelor la bolnavii de diabet.

Oedemele care apar uneori în insuficienţa paratiroidiană, şi care au fost numite *oedeme de tetanie*, pot fi explicate prin turburarea metabolismului mineral (exces de K şi Na) provocată prin scăderea calcemiei.

d) *Oedemele neurotice* au o origină cu totul diferită: în urma influenţelor nervoase centrale asupra funcţiunii capilarelor, se ajunge la transudarea de lichid în ţesutul înconjurător. (Am arătat la pagina 408 că substanţele de natură histaminică pot să cauzeze modificări ale capilarelor)

(Oedemul inflamator, care constă într'un exudat foarte bogat în proteine şi elemente figurate, şi care reprezintă o manifestare parţială a reacţiunei vasculare locale toxi-infecţioase, trebuie să fie net deosebit de oedemele propriu zise, care sunt manifestări ale unei turburări generale în economia apei).

2. Dacă eliminarea zilnică de apă scade sub 500 cc., este vorba de *oliguria*.

Acesta este simptomul care însoţeşte orice mare retenţie de apă şi deaceea este întâlnit în toate oedemele veritabile. Deoarece însă retenţia de apă nu duce totdeauna la oedeme vizibile, oliguria poate fi adesea singurul simptom evident al unei turburări în metabolismul apei, în sensul unei fixări exagerate de apă în ţesuturi. Astfel întâlnim oliguria în febră, în care există totdeauna o retenţie de apă şi de sare. Oliguriile care apar *în afecţiuni neuro-vegetative*, ca în accesele de astm şi de migrenă, uneori şi în accesele epileptice şi eclamptice, sunt extrem de interesante prin faptul că demonstrează în mod impresionant dependenţa deplasărilor de apă din ţesuturi de impulsele nervoase vegetative. — Deasemeni şi turburările endocrine pot provoca oliguric. Astfel *mixoedemul* se caracterizează mai ales prin oliguria datorită carenţei de hormon tiroidian, hormon care are o acţiune diuretică.

3. Exagerarea eliminării zilnice de apă, *poliuria*, are, ca şi oliguria, diferite cauze.

a) Marii băutori din obişnuinţă, *polidipsicii*, prezintă o diureză crescută, corespunzătoare ingerării exagerate de apă. Dacă ingerarea de lichid nu este însoţită de o cantitate corespunzătoare de sare, poliuria poate duce la o scădere a cantităţii de substanţe minerale din organism, la o *demineralizare*.

b) Se observă adesea o poliurie ca *fază secundară a unei oligurii*. Astfel după căderea febrei se instalează o diureză însoţită de eliminarea sării reţinute. În accesele neuro-vegetative care duc la oligurie apare adesea după încetarea accesului, o poliurie (poliuria după accesul de astm, după accesele stenocardice, etc.).

c) *Poliuria diabetică* este în strânsă legătură cu intensitatea glicozuriei (v. pag. 431). Glucoza „secretată" de rinichiu în urină antrenează cu ea solvantul său, apa, pe care o sustrage astfel din sânge şi ţesuturi, producând prin aceasta senzaţia de sete caracteristică diabeticului şi necesară pentru compensarea pierderii de lichid.

d) Tot aşa imposibilitatea în care se găseşte rinichiul scleros de a concentra urina tinde să fie compensată prin poliurie, deoarece eliminarea substanţelor urinare nu se mai poate face decât într'o soluţie mai diluată, adică mai bogată în lichid (= *poliurie de necesitate* — Zwangspolyurie — după *Volhard*).

e) O poliurie excesivă (până la 20 litri urină zilnic), însoţită de o polidipsie corespunzătoare, reprezintă simptomul caracteristic al *diabetului insipid*, o afecţiune a centrilor hipotalamici (tuber cinereum, infundibulum) care controlează metabolismul apei. Acest sindrom, care se observă în tumorile creerului intermediar, după encefalite, după traumatisme ale bazei craniului, după afecţiuni hipofizare care interesează şi infundibulul — reprezintă o *turburare profundă* (extrarenală) *în reglarea presiunii osmotice*. Ea provoacă mai ales o creştere a cantităţii de clorur de sodiu din sânge, şi prin aceasta o hiperosmoză a sângelui cu eliminare forţată de apă chiar în proba de sete. Preparatele hipofizare de lob posterior pot reduce poliuria într'un mod atât de considerabil, încât senzaţia chinuitoare de sete dispare.

4. Lipsa „hormonului apei și al sării" din cortexul suprarenal, în *insuficiența cortico-suprarenală*, micșorează volumul sângelui până la 40-50% și produce prin aceasta o turburare extrem de gravă în metabolismul mineralelor, în unele împrejurări mortală (vezi și pag. 469).

Metabolismul special al mineralelor.

Studiul metabolismului special al mineralelor are două subdiviziuni, corespunzând disociației electrolitice a substanțelor minerale: metabolismul anionilor și cel al cationilor.

Alimentația pune la dispoziția organismului toți anionii și cationii importanți pentru el în combinație anorganică sau într'o astfel de formă, încât procesul de digestie face posibilă resorbția componentelor minerale ca atare. Deasemeni în produsele de eliminare, substanțele minerale principale apar din nou în combinații pur anorganice.

a) Anioni.

1. Halogeni.

α) **Clorul (Cl).** Ionul clor întrece cantitativ pe toți ceilalți anioni ai organismului. Cantitatea totală de clor (calculată în clorur de sodiu) pe care o conține corpul uman se evaluează la cca. 120 gr. In organismul mamiferelor, concentrația mijlocie a clorurilor este cam de 0,1 molar.

Dintre umorile organismului, plasma sanguină conține o cantitate de cloruri care după *Veil* se găsește foarte aproape de limita superioară a zonei de variație fiziologică. Regimul bogat în sare*) al oamenilor civilizați creează o creștere importantă și de durată a clorurilor din sânge, o așa zisă „pletoră de sare" de 0,35—0,39 gr. %. Incă și mai bogate în cloruri sunt umorile organice care provin din sânge (umoarea apoasă 0,43%, lichidul cefalo-rachidian 0,42—0,45, la fel și limfa. lichidul de oedem și conținutul lichid al chistelor). Aci se aplică legea: cu cât un lichid este mai sărac în proteine, cu atât cantitatea de cloruri este mai mare. Această lege ține de echilibrul de membrană al lui *Donnan:* Dacă scade cantitatea de „proteine acide" a coloidului, care în umorile organice funcționează ca anioni, ionul de clor, a cărui încărcătură electrică este aceeași cu a coloidului proteic, poate apare într'o concentrație mai mare în soluția coloidală. (Vezi și pagina 457).

Organele sunt mult mai sărace în clor decât umorile. Astfel cantitatea de clor din globulele roșii este numai de 0,1—0,23%. Organele de eliminare — rinichi, piele, plămâni — au un procent de clor mai mare decât mușchii, creerul și sistemul osos.

Eliminarea clorurilor se face aproape exclusiv prin rinichi. In fecale apare numai 1% din cantitatea de clor primită. Dimpotrivă, cu mult mai mare este eliminarea de cloruri prin piele. La temperaturi

*) Regimul normal al omului civilizat, cu 12—20 gr. sare zilnic, întrece desigur cu mult nevoia de sare a organismului, care poate fi acoperită numai cu 3—5 gr. zilnic.

ridicate şi în timpul exerciţiilor fizice grele, se pot excreta prin sudoare cantităţi considerabile de sare (până la 1 gr. pe zi).

Importanţa clorului pentru organism constă în următoarele funcţiuni ale sale: 1. Cl— este, în special în combinaţia sa cu Na+, ca „sare a umorilor", cel mai important regulator al *izotoniei osmotice a lichidului extra-celular*. Transportul rapid al clorului din plasma sanguină în

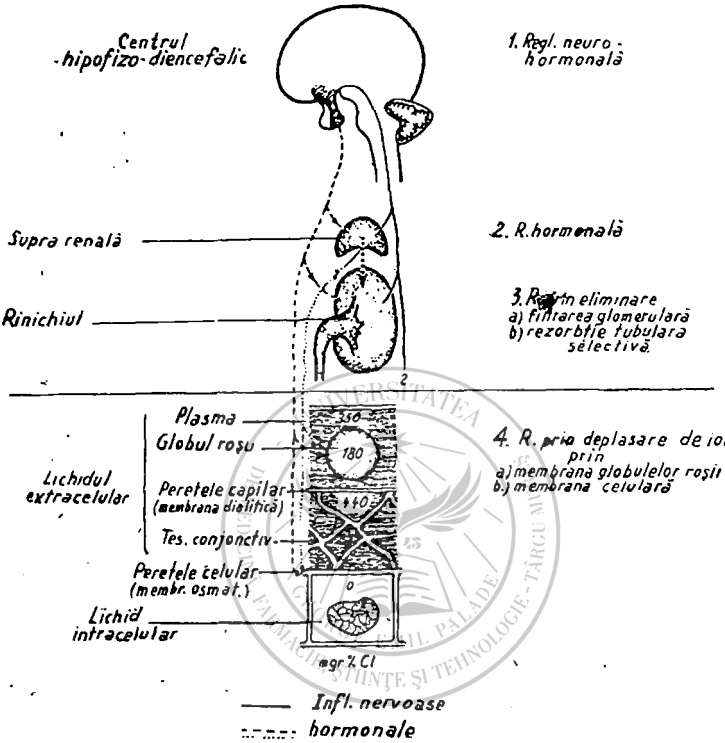


Fig. 18. — Reglarea metabolismului clorurului de sodiu (după *Fanconi*)

globule şi în ţesuturi, ca şi drumul invers din ţesuturi în sânge, dă posibilitatea de a acoperi în orice moment quantumul de clor necesar pentru menţinerea izotoniei sângelui. 2. *Clorurul de sodiu este un factor determinant în economia apei*, deoarece, aşa cum am arătat mai sus, retenţia de clorur de sodiu produce în acelaş timp o retenţie de apă. 3. Clorurii joacă un rol important în *reglarea activităţii renale*, prin faptul că rinichii nu pot realiza o diureză normală decât în prezenţa unei cloremii suficiente.

Metabolismul intermediar al clorului, respectiv al clorurului de sodiu, este dominat de *antagonismul dintre hipofiză şi creerul intermediar pe de o parte şi corticosuprarenală pe de altă parte*, care controlează pragul renal al eliminării clorurului de sodiu. In timp ce sistemul hipofizo-diencefalic stimulează eliminarea clorurului de sodiu prin scăderea pragului renal, cortico-suprarenala ridică pragul renal şi inhibă astfel eliminarea clorurului de sodiu. (In privinţa influenţelor generale neuro-hormonale asupra metab. apei, v. pag. 458).

Coordonării neuro-hormonale a metabolismului clorului i se adaugă

cea *pur renal excretorie*, care acționează asupra metabolismului clorului prin filtrare glomerulară și resorbție tubulară selectivă și în fine cea *osmotică* prin schimburi de ioni între lichidul extra — și intra-celular. Figura 18 ne dă o idee clară asupra acestor mecanisme metabolice.

Influențele exogene ale alimentației acționează asupra metabolismului intermediar al clorului încă din timpul digestiei și aceste influențe sunt la început complet independente de cantitatea de clor pe care o conțin alimentele. Prin excitarea secreției de acid clorhidric a stomacului se produce astfel o scădere a concentrației clorului sanguin. Într'un aport alimentar bogat în clorur de sodiu, acesta este depozitat în țesuturi, în special în piele, dar și în musculatură și intestin, deoarece sângele nu are posibilitatea, decât într'o foarte redusă măsură, de a-și crește concentrația sa în clorur de sodiu. Drumul spre organele de eliminare nu este niciodată direct sânge-rinichi, ci întotdeauna prin interpunerea țesuturilor, care fixează clorurul de sodiu și îl eliberează apoi din nou în sânge, pentru a fi eliminat prin urină sau prin sudoare. In caz de *suprimare bruscă a sării*, organismul pierde mai întâiu „pletora" de clorur de sodiu, adică elimină cu toată lipsa aportului de clorur de sodiu, încă o cantitate mare de sare (până la 20 gr.), — împreună cu apa corespunzătoare—și abia după aceea începe să-și cruțe cu grijă clorurii, eventuall chiar printr'o diminuare a secreției clorhidrice a stomacului. Efectul diuretic *inițial* al suprimării clorurului de sodiu îmbogățește arsenalul nostru terapeutic în lupta împotriva oedemelor cardiace și nefretice.

Turburările metabolismului clorului, respectiv *al clorurului de sodiu* se pot împărți, după *Fanconi*, în :

1. *Turburări primitive :*

a) Lipsa controlului diencefalo-hipofizar care duce, printr'o *stază de clorur de sodiu, la diabetul insipid.* (Vezi pagina 460).

b) Insuficiența cortico-suprarenală care are drept consecință apariția unei *stări grave datorită lipsei clorurului de sodiu.*

c) Alterațiunile filtrului renal (scăderea permeabilității), care reprezintă unul din factorii cei mai importanți ai *oedemelor nefretice și nefrotice* (v. pag.232 și 240).

d) Creșterea permeabilității membranei celulare, ce creează o retenție de sare în țesuturi. Astfel în *pneumonie* se observă o scădere importantă a cantității de clorur de sodiu din sânge și urină, cu difuzarea clorurului de sodiu în toate țesuturile (nu numai în țesutul pulmonar pneumonic). Deasemeni în maladiile infecțioase cronice, de ex. în *tuberculoză*, s'a pus în evidență o creștere a clorurului de sodiu tisular, în special în musculatură, față de valori relativ scăzute ale clorului sanguin. Tot așa în *cachexiile canceroase grave*, au loc retenții de clorur de sodiu în țesuturi (și anume în țesutul tumoral).

2. *Turburări secundare.*

Turburările economiei acido-bazice duc la modificări inerente ale valorii clorului sanguin. Astfel *stările de acidoză compensată* sunt însoțite adesea de o mare scădere a clorurului sanguin ; căci pentru ca ridicarea CO_2 din sânge să fie compensată prin creșterea concentrațiunii bicarbonatului de sodiu, Na^+ trebuie să fie eliberat din combinația Na Cl a serului, în timp ce Cl^- dispare din ser și difuzează în globule

şi în ţesuturi. Cl^- şi Na^+ merg în cazul acesta pe drumuri complet independente unul de altul (v. pag. 52).

Un astfel de mecanism intervine deasemeni în stările metabolice *hiperosmotice ale uremicilor*, care nu-şi mai pot elimina substanţele urinare. In acest caz, uremia atrage după sine o hipocloremie secundară. — Se poate însă şi invers, ca o importantă hipocloremie de altă origine, ca aceea după mari pierderi de clor prin vărsături (cea din graviditate sau din stenoza pilorică), prin diarei profuze sau printr'un regim declorurat prelungit timp de săptămâni, să aibe drept consecinţă o uremie, prin faptul că stimulul fiziologic al diurezei, exercitat asupra rinichilor de Cl^- (vezi punctul 3 dela funcţiunile clorului) este mult diminuat prin pierderile de clor, şi astfel rinichiul devine incapabil de a elimina substanţele urinare *(uremia hipocloremică)*. Cunoaşterea acestui ultim mecanism metabolic are o mare importanţă în tratamentul nefritei. El ne face să înţelegem agravarea tabloului patologic printr'o uremie care apare uneori brusc în urma unui regim declorurat mult timp prelungit, sau în urma „spălării" organismului cu lichide care-i sustrag clorurul de sodiu, de ex. după perfuzia intravenoasă cu ser glucozat. Aceste stări hipocloremice sunt caracterizate printr'o creştere a cantităţii de bicarbonat de sodiu din ser. Ele produc aşa dar o deviaţie a mediului ionic către partea alcalină şi pot da naştere astfel chiar *la manifestări tetanice.*

Deasemeni hipocloremia din *coma diabetică* se produce prin deplasarea Cl-ionilor din Na Cl, de către acizii organici. Deaceea în orice comă diabetică este necesară administrarea de clor, respectiv de clorur de sodiu. (Este posibil ca aci clorurul de sodiu să aibă chiar rolul unui *activator al insulinei*).

β) **Bromul (Br)** este o componentă fiziologică a organismului. Repartiţia cantitativă a bromului în organismul uman nu este încă bine cunoscută. După *Bernhardt* şi *Ucko* şi după *Zondeck* şi *Bier*, bromemia normală este în medie de 1 mgr. %. Au fost observate hipobromemii în psihozele maniaco-depresive endogene. Se pare că Br în combinaţie organică are o mare importanţă pentru funcţiunile psihice. S'a putut izola *din hipofiză* o substanţă hidrosolubilă bogată în Br care, dacă este administrată în injecţii, produce o *tendinţă la somn*. Lobul anterior al hipofizei este deosebit de bogat în Br. Cantitatea sa de brom scade însă odată cu înaintarea în vârstă.

Aportul exogen de brom poate înlocui în multe cazuri clorul din organism. Intr'un regim declorurat, el poate înlocui clorul până la 1/3 din combinaţiile acestuia şi îşi asumă astfel funcţiunile Cl (pentru reglarea echilibrului osmotic, etc.).

γ) **Iodul (I)**. Iodul joacă în organism, mai ales în combinaţie organică, un rol extrem de important. El se deosebeşte de majoritatea celorlalte substanţe minerale, prin concentraţia sa foarte mică în umorile organice şi în ţesuturi. După *Veil* şi *Sturm*, iodemia fiziologică este de aproximativ 12,5γ% (adică 12,5 milionimi de gram la 100 cc. sânge). 70—80% din iodul sanguin se găseşte sub formă de complex organic. Iodemia este menţinută constantă, dealfel ca şi nivelul celorlalţi ioni din sânge; în condiţiuni normale ea prezintă numai *variaţiuni sezoniere* (scăderea iodului sanguin în lunile de iarnă).

Dintre toate ţesuturile organismului, tiroida are cel mai mare conţinut procentual de iod: 20-30 mgr%, (cam de 1000 de ori mai mare decât al celorlalte organe), de unde reiese în mod evident poziţia specială a tiroidei în metabolismul iodului. Iodul tiroidian este componenţa esenţială a secreţiei specifice a tiroidei, *tiroxina*, un amino-acid iodat (v. pag. 526). Rolul pe care îl joacă tiroida în metabolismul iodului este dovedit prin variaţiunile caracteristice ale concentraţiei iodului sanguin în cursul modificărilor funcţionale ale

periodemie în Basedow, hipoiodemie în mixoedem), mergând până la turburările ireversibile ale metabolismului intermediar al iodului din stările tireoprive care sunt caracterizate în special prin dispariția mecanismului de reglare ce menține iodemia la un nivel constant, și prin dispariția dotației în iod — controlată de tiroidă— a celorlaltor glande endocrine.

Metabolismul iodului tiroidian este reglat de *lobul anterior al hipofizei*, care stimulează secreția tiroidiană printr'un hormon special, așa zisul hormon „*tireotrop*". In acelaș timp hipofiza mijlocește transportul iodului tiroxinic către centrii metabolici ai creerului intermediar, care conțin o cantitate importantă de iod.

Iodul depus în țesuturi — în afara tiroidei și a celorlaltor glande endocrine — mai ales iodul din musculatură care reprezintă cam $^1/_5$ din iodul organismului, joacă probabil un rol în *fenomenul metabolic al glicolizei*; o importanță specială revine unei fracțiuni de iodalbumină solubilă care este probabil de natură tireogenă. Desintegrarea glicogenului în musculatură și în ficat (în faza de fosforilizare) este accelerată prin ionul iod și este însoțită de creșterea fracțiunii iodalbumină solubilă; sinteza glicogenului este însoțită de scăderea fracțiunii iodalbumină în favoarea fracțiunii anorganice. Modificările cantității de glicogen hepatic din boala lui Basedow și acțiunea favorabilă a insulinei în tratamentul acestei maladii, pot fi explicate prin influența pe care o exercită asupra metabolismului intermediar anumite fracțiuni de iod tisular.

Deasemeni îmbogățirea în iod a țesuturilor luetice și tuberculoase, a nodulilor carcinomatoși, adică a țesuturilor patologice ale căror procese glicolitice sunt considerabil crescute, poate fi pusă în legătură cu funcțiunea glicolitică a anumitor fracțiuni de iod tisular.

Administrarea de iod per os poate aduce o creștere considerabilă a concentrației iodului sanguin (cam de o mie de ori). Acesta este însă rapid eliminat prin rinichi și într'o cantitate mai mică prin piele și prin fanere (păr, etc), atâta timp cât nu există o stare de carență în iod, de ex.: în maladia lui Basedow netratată, în care caz are loc o mare retenție de iod în tiroidă. Administrarea percutanată de iod duce la o retenție de iod de lungă durată în țesuturi, în special în piele și mucoase. Iodurii administrați în mod artificial nu pot deplasa ionul clor în organism, ca bromurii, nici nu-l pot suplini în funcțiunea sa.

δ) **Fluorul (F).** Nu se știe încă sigur dacă fluorul, ca o componentă constantă a organismului, are vre-o importanță fiziologică. In sânge a fost pus în evidență, (probabil ca ion), în cantități de 0,2-0,5 mgr.% *Stuber* și *Lang*, în cercetările lor, au găsit valori ridicate de fluor sanguin în hemofilie și au conchis că există unele raporturi între fluor și coagulare, fapt care nu a fost confirmat de cercetările de mai târziu. In sistemul osos fluorul se găsește în cantități mici, ca o componentă a substanței osoase, formând împreună cu fosfatul de calciu, o sare complexă (v. pag. 469).

Administrarea fluorului pe cale artificială dă accidente toxice și aceasta chiar în concentrații mici, Astfel concentrațiuni mai mari de 1,5 : 1.000 000 (în apă) pot aduce sănătății grave prejudicii, caracterizate mai ales prin distrofii dentare și leziuni de poroză ale smaltului Am arătat la pag. 426 că fluorurii, chiar în mici cantități, influențează fenomenele metabolice ale glicolizei (împiedică descompunerea acizilor hexozo-fosforici).

2. *S u l f u l (S).*

Sulful este o componentă importantă a moleculei proteice.

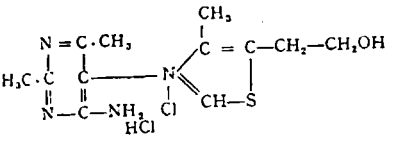
Sulful neproteic se găsește în organism mai ales sub următoarele forme:

1. Ca *sulfide R—SH* și *disulfide R—SS—R* (în care R reprezintă un radical organic, la care se cuplează o grupă sulfhidril — SH). Acești corpi joacă un rol foarte important în toate fenomenele biologice de reducție și oxidare, sub formă de *cisteină*, *cistină* și *glutation* (v. pag. 482).

Activitatea *insulinei* este și ea legată de existența grupei disulfid.

3. Acidul sulfonic, $R—SO_3H$, *taurina*, este o componentă importantă a acizilor biliari (pag. 399 și 450).

3. *Vitamina B*$_1$ sau antinevritică (v. pag. 427) conține sulf în molecula sa:



4. *Ionul sulfat* SO_4'', anion ce conține sulf, are și el o funcțiune fiziologică. Concentrația sa în sânge variază între 3 și 5 mgr.%, dar în afecțiunile cardiace, renale și hepatice cantitatea de sulfați din sânge poate crește considerabil. Observația că sângele venelor suprarenale și splenice conține mai puțin sulf decât sângele arterial corespunzător, ne arată legăturile care există între metabolismul sulfaților, suprarenale și splină. Cantitățile de sulf din celelalte umori ale organismului sunt ceva mai mici decât în sânge.

Acidul sulfuric este utilizat pentru *neutralizarea* toxicității produselor de putrefacție proteinică, în special a fenolilor (v. pag. 394 și 406).

5. Sulful cuplat cu radicalul *cian*, sub formă de *rodan*, *CNS*, este o componentă fiziologică a salivei. Rodanul poate fi pus în evidență și în ser, fiind crescut în icter, leucemia mieloidă, insuficiența cardiacă.

6 Asupra combinațiilor incidentale sulf—HB, vezi pag. 7

3. *Fosforul (P).*

Fosforul apare în organism *numai sub formă de acid fosforic* (PO_4H_3). Acesta poate fi pus în evidență ca *ion fosfat* HPO_4'', provenit din disocierea electrolitică a sărurilor acidului fosforic cu metalele alcaline și alcalino-teroase, fie în stare de esterificare cu complexe moleculare organice. Sub formă de ester, acidul fosforic are o mare importanță în metabolismul glucozei și al creatinei (vezi *lactacidogenul* și *fosfagenul*, pag. 397 și 425), în *sinteza acizilor nucleinici* (vezi pag. 409) și a *fosfatidelor* (vezi pag. 443).

Fosfatul anorganic se găsește fie sub formă de *fosfat terțiar* (trifosfat) de metale alcalino-teroase, în special de calciu, constituind elementul esențial al substanțelor structurale greu solubile din oase și dinți și reprezentând sub această formă 2% din greutatea totală a corpului, respectiv o massă de 1—1,5 kgr.; fie sub formă de fosfat *secundar* (difosfat) de alcali și alcali teroși, solubil în apă, care este utilizat în sistemele tampon ale umorilor pentru menținerea constantă a pH-ului.

„Fosforul acido-solubil" ce se găsește în sânge și care este în cea mai mare parte un fosfat anorganic, și numai într'o mai mică proporție un ester fosforic, prezintă o concentrație mijlocie de 10 mgr.%. Concentrația fosfaților din lichidul cefalo-rachidian este mai mică decât în plasma sanguină.

Fosfații anorganici din alimente reprezintă sursa importantă de fosfor din care organismul își poate sintetiza toți compușii săi fosforați (inclusiv cei organici). Administrarea terapeutică de acid fosforic în combinații organice, așa cum se găsește în multe preparate prezentate ca foarte active, nu este deci necesară. Un aport de fosfor duce la retenții importante, mai ales dacă organismul este în perioada de creștere.

Strânsa corelație care există în organism între fosfați și metabolismul calciului, dirijat de hormoni și de vitamine (v. pag. 471), reiese în mod

evident din modificările caracteristice ale fosfatemiei în rachitism și în tetanie: hiperfosfatemia este o consecință a lipsei paratiroidelor, care se manifestă clinic ca *tetanie paratireoprivă;* hipofosfatemia este întâlnită în hiperfuncțiunea paratiroidelor și în afecțiunea care rezultă din aceasta: *osteita fibroasă generalizată Recklinghausen.* „Simptomul conducător" al *rachitismului,* care precede celelalte turburări metabolice, este hipofosfatemia; criza „terapeutică" (de vindecare) din rachitism, care survine după aplicarea unui tratament anti-rachitic cu vitamina D, este caracterizată printr'o creștere a fosfatemiei (adesea până la valori supra-normale, cu tendință la tetanie). Vitamina D intervine așa dar în economia fosfaților, care este turburată în cursul rachitismului (v. pag. 472). Deasemenea *tetania de primăvară a copiilor rachitici* ar fi datorită după *Rominger,* unei creșteri a fosfaților serului. — Importanța calciului în metabolismul fosfaților reiese și din observația că în urma creșterii calcemiei (printr'un aport mare de calciu sau prin injecții de hormon paratiroidian), fosfatul seric își pierde într'o mare măsură capacitatea sa de a trece prin ultra-filtre.

Independent de turburările în economia calciului, mai întâlnim hiperfosfatemii după exercițiul muscular, în coma diabetică, în insuficiența renală, în maladiile infecțioase acute.

Asupra importanței fosfaților în legătură cu *reglarea excitabilității neuro-musculare,* vezi capitolul „Calciu".

Eliminarea fosfaților se face prin intestin și rinichi. Ea este strâns legată de eliminarea calciului. Condițiunile care influențează raportul dintre fosforul urinar și fosforul din fecale vor fi expuse mai amănunțit la studiul calciului.

In așa zisa *fosfaturie,* o stare morbidă în care urina proaspăt emisă ia un aspect turbure (urină lăptoasă), din cauza fosfaților, — independent de factorii exogeni, — intervin anumite mecanisme metabolice. E vorba aici de o turburare a unei funcțiuni *parțiale a rinichiului,* care sub acțiunea unei *nevroze vegetative de secreție* ce survine în accese, și-a pierdut capacitatea de a produce o urină acidă; se ajunge astfel la secreția unei urini foarte alcaline (a cărei reacțiune alcalină este crescută uneori și mai mult printr'o amoniogeneză renală exagerată). In acelaș timp are loc după *Lichtwitz,* o cuagulare precoce, chiar înăuntrul căilor urinare superioare, a coloizilor de protecție produși de celulele renale, care stabilizează de obiceiu, prin acțiunea lor de suprafață, soluția de fosfat de calciu în urină, ce în mod fiziologic este supra-saturată. Aceste două fenomene (alcalinizarea urinei și cuagularea coloizilor de protecție) duc apoi în mod fatal la precipitarea fosfatului de calciu în interiorul organismului, la „fosfaturia" adevărată. Purtătorii acestei turburări metabolice sunt indivizi stigmatizați din punct de vedere vegetativ care se plâng, mai ales în timpul accesului de fosfaturie, de dureri de cap de tip migrenos, de epigastralgii și diferite alte senzații neplăcute.

Fosfaturiile simptomatice apar atunci când trebuiesc eliminate prin urină cantități mari de substanțe alcaline, pentru menținerea echilibrului acido-bazic: de ex. când organismul suferă mari pierderi de acizi: în marile hiperaciditâți gastrice, în vărsăturile repetate, sau când organismul este supra-încărcat cu alcali și fosfați de sursă exogenă: regim foarte bogat în vegetale, medicamente — sau ape minerale — alcaline.

Precipitarea fosfatului de calciu în căile urinare superioare poate *favoriza constituirea de calculi.* Apariția unor asemenea calculi este totdeauna secundară unei afecțiuni inflamatorii a căilor urinare, datorită unei infecțiuni bacteriene. Fosfații de calciu care precipită în jurul unui nucleu de cristalizare prezintă o stratificare inelară caracteristică.

[4. *Bicarbonatul.*]

Anionul HCO_3', care „stricto sensu" nu aparţine metabolismului mineral (vezi definiţia substanţelor minerale pag. 451) *are o mare importanţă pentru reglarea acido-bazică* şi este studiat pe larg la capitolul corespunzător, pagina 45—47.

b) Cationi.

1. *Metale alcaline.*

α) **Sodiul (Na).** $\frac{11}{12}$ din totalul bazelor din organism este reprezentat de sodiu. Aşa dar Na^+ predomină faţă de ceilalţi cationi într'o măsură cu mult mai mare decât clorul faţă de ceilalţi anioni. Na^+ este legat mai ales de Cl^-, apoi de bicarbonat şi eventual de anionii acizilor patologici. Dat fiind că procesele de combinare pot varia după nevoie, se poate spune că funcţiunea fundamentală a Na^+ este de a participa la *reglarea echilibrului acido-bazic.*

Sodiul este *factorul principal al presiunii osmotice în lichidul extra-celular.*

In combinaţie cu clorul sub formă de clorur de sodiu, Na^+ posedă într'un grad important proprietatea de a fixa apa *(funcţiunea hidropexică)* şi capătă astfel o mare importanţă în economia apei, fapt menţionat la metabolismul apei şi al clorului. In combinaţia Na Cl, sodiul urmează toate variaţiunile clorului şi devine astfel, ca şi acesta, dependent de mecanismele metabolice neuro-hormonale, renale şi osmotice expuse la capitolul „Clor".

Influenţa alimentaţiei este importantă din două puncte de vedere: 1. secreţia de suc intestinal alcalin necesar procesului de digestie face apel la depozitul de sodiu al organismului; 2. un aport alimentar bogat creează o pronunţată creştere a sodemiei, cu o deplasare concomitentă a potasiului, care este eliminat în cantitate mai mare.

Este demnă de remarcat marea deosebire dintre concentraţia sodiului în umori şi concentraţia lui în ţesuturi: plasma sanguină are o concentraţie mijlocie de 0,32%; la fel se comportă şi umorile care îşi au origina în sânge (lichidul cefalo-rachidian, umoarea apoasă, etc.). Dimpotrivă, globulele roşii sunt aproape lipsite de Na. Deasemeni muşchii şi oasele nu conţin decât cantităţi foarte mici de sodiu; excepţie face ţesutul cartilaginos care poate conţine până la 0,6% sodiu.

β) **Potasiul (K).** Importanţa funcţională a potasiului constă în *acţiunea sa antagonistă, pe de o parte faţă de sodiu, pe de altă parte faţă de calciu.*

Ca antagonist al sodiului, domină *procesele de osmoză intra-celulară.*

Activitatea *sistemului nervos parasimpatic* este legată de o predominenţă a K*); în acelaş timp se ajunge la o înmulţire a ionilor OH, deci la o deviere a mediului metabolic de partea alcalină.

---

*) In ceeace priveşte importanţa raportului $\frac{K}{Ca}$ (formula lui Györgyi) asupra stării de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ şi a aparatului neuro-muscular, precum şi asupra tabloului sanguin şi a activităţii fagocitare a leucocitelor, vezi capitolul „Calciu".

K are un rol special în *activitatea mușchiului cardiac*. Predominența K produce la inima de broască o prelungire a diastolei. Este încă discutabil dacă radioactivitatea K, adică dezintegrarea sa atomică este cea care furnizează energia necesară automatismului cardiac (*Zwaardemaker*).

In ceeace privește economia apei K are o *acțiune diuretică*, ceeace i-a asigurat încă de mult timp un loc în tratamentul oedemului. (Se administrează sub formă de acetat de potasiu).

Predominența K (printr'un aport mărit) are drept efect deplasarea Na, după cum, invers, administrarea de Na stimulează eliminarea K (vezi mai sus). „Prezența concomitentă a K și Na *este extrem de importantă* pentru organism, deoarece fiecare din aceștia, în lipsa celuilalt, devine toxic într'un anumit sens".

Hormonul cortico-suprarenal protejează organismul contra acțiunii toxice declanșate de predominența K. Ficatului i s'a atribuit o acțiune reglatoare pentru menținerea constantă a nivelului K în plasmă.

Concentrația K în plasma sanguină este de aproximativ 20 mgr.%; în celelalte umori organice se găsesc cantități mai mici. In contrast cu aceasta, cantitatea de K din hematii este cu mult mai mare (anume 430 mgr.%). Musculatura este deasemeni foarte bogată în K.

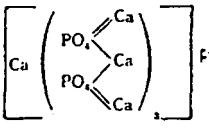
Creșterea K sanguin se întâlnește în șocul anafilactic, în insuficiența renală și în insuficiența suprarenală; într'o mai mică măsură și în: astmul bronșic, insuficiența cardiacă, hipertensiunea esențială, ulcerul duodenal.

Scăderea K sanguin este provocată de: injecțiile cu insulină, extirparea tiroidei, icter (în special icterul mecanic).

2. *Metale alcalino-teroase.*

α). **Calciul (Ca)**. Cantitatea totală de calciu pe care o conține organismul este de 0,7-1,4% din greutatea corpului. Din aceasta, 99% se găsește în schelet și 1% în celelalte țesuturi.

In sistemul osos, calciul apare sub formă de fosfat de Ca și carbonat de Ca, care din punct de vedere cantitativ sunt unul față de altul într'un raport de 86 :12. Se admite că fosfatul de Ca din substanța osoasă se găsește ca sare complexă, în așa zisa formă *„apatit"*:



Țesuturile moi (musculatură, etc.) conțin numai cantități mici și foarte variabile de calciu. Globulele roșii sunt aproape lipsite de Ca; dimpotrivă, plasma sanguină conține o cantitate relativ considerabilă de calciu, și anume 11 mgr.%, care în condițiuni normale (cu excepția unor mici variațiuni sezoniere și a unei scăderi ce se accentuează ușor și progresiv odată cu înaintarea în vârstă) *este menținută constantă*.

Calciul este prezent în plasma sanguină sub trei forme diferite, extrem de importante din punct de vedere funcțional: Cel puțin 1/3,

deci 4—5 mgr.% din calciul sanguin este în stare *coloidală* şi prin urmare nedifuzibil la dializă şi la ultra-filtrare. Din fracţiunea cristaloidă, cea mai mare parte (aproape jumătate din tot calciul sanguin) este *electric neutră;* numai 2 mgr.%, aşa dar ceva mai mult decât 1/6 din calciul sanguin, are o încărcătură pozitivă, adică se găseşte sub formă *ionizată*. Forma sub care se găseşte fracţiunea ultrafiltrabilă neionizată, nu este cunoscută încă. Este vorba probabil de o sare complexă. Atât calciul coloidal cât şi cel cristaloid electric neutru nu reprezintă forme fixe, definitive, ci pot trece foarte uşor şi total în forma ionizată. Chiar deviaţiunile neînsemnate ale mediului ionic către partea acidă pot provoca o ionizare intensă a calciului, în timp ce *stările de alcaloză*, chiar uşoară, *împiedică ionizarea*. Deoarece ionii liberi de calciu reprezintă fracţiunea cea mai importantă din punct de vedere fiziologic, toţi factorii care influenţează calciul sanguin şi astfel şi ionizarea sa, prezintă o mare importanţă clinică. Dintre factorii care favorizează ionizarea calciului sanguin, cei mai importanţi, pe lângă concentraţia în H — ioni, sunt fosfatul şi magneziul.

Funcţiunile Ca^{++}:

1. Excesul de Ca^{++} (în stările metabolice de acidoză) este, după *Kraus şi Zondek*, sinonim cu *excitaţia simpaticului.*

Aşa dar excesul de calciu reprezintă starea antagonistă a excesului de potasiu (v. pag 469). Se poate spune deci că solicitarea sistemului vegetativ în sensul unei simpaticotonii sau parasimpaticotonii depinde de raportul potasiu-calciu $\frac{K}{Ca}$, ce în mod normal este $\frac{2}{1}$.

O creştere a acestui coţient se întâlneşte în stările vagotonice din *şocul anafilactic* şi *astmul bronşial;* o scădere a coţientului, prin creşterea calcemiei, este provocată de *excitaţiuni psihice* intense (de nuanţă simpaticotonică).

Coţientul $\frac{K}{Ca}$ influenţează şi *tabloul morfologic al sângelui* în sensul că predominenţa calciului este însoţită de o *leucocitoză cu tendinţă mieloică*, iar predominenţa potasiului de o *scădere a leucocitelor cu limfocitoză relativă*. Odată cu mobilizarea de leucocite din măduva osoasă, datorită acţiunii excesului de calciu, este stimulată şi activitatea vitală a leucocitelor, şi anume în primul rând capacitatea lor de *fagocitoză;* scăderea leucocitelor într'un mediu ionic antagonist primului, duce în acelaş timp şi la o inhibiţie a fagocitozei (prin K).

2. Ca^{++} mai joacă un rol deosebit de important şi *în excitabilitatea neuro-musculară.*

In punctul central al mecanismului de reglare a excitabilităţii aparatului neuro-muscular, se găseşte raportul $\frac{\text{fosfat}}{\text{calciu}}$ care poate fi lărgit de partea fosfatului cu anionii K^- şi HCO_3^-, iar de partea calciului cu cationii Mg^+ şi H^+, după formula lui *György*: $\frac{K.\ Fosfat.\ HCO_3}{Ca.\ Mg.\ H}$. O creştere relativă sau absolută a numărătorului provoacă o mărire a excitabilităţii neuro-musculare, adică o tendinţă a musculaturii de a răspunde la stimulii sub pragul normal de excitabilitate, prin contracturi, o aşa zisă *stare tetanică (tetanie).*

Cauza unei asemeni devieri a formulei lui *György* poate fi: o creştere a fosfatului (v. *tetania de primăvară* a copiilor rachitici), dar mai ales o scădere a calciului sanguin, prin modificarea funcţiunei paratiroidelor,

sau prin mari pierderi de acizi produse prin vărsături de lungă durată şi stări metabolice de alcaloză *(tetania gastrică, tetania de hiperventilaţie).*

3. *Calciul are o acţiune de impermeabilizare a membranei celulare* şi deaceea joacă un rol important în patogenia oedemelor. In afecţiunile renale hidropigene calcemia este de obiceiu scăzută.

4. Calciul intervine în *mecanismul coagulării sângelui* şi favorizează acţiunea trombokinazei, ferment indispensabil coagulării sângelui (v. pag. 81).

Relaţii de dependenţă ale metabolismului calcic:

1. *Influenţe exogene:* Administrarea peroralã de săruri de calciu, care este urmată de o absorbţie de calciu, nu are aproape nici o influenţă asupra nivelului calcemiei, care rămâne constant; influenţele alimentare pot produce modificări asupra stării fracţiunilor calciului sanguin (ionizarea calciului) numai atunci când mediul ionic al plasmei suferă o deviaţie de partea acidă. Un aport bogat de calciu duce la o considerabilă *retenţie de calciu;* totuşi acesta nu intră în structura ţesuturilor (în special în sistemul osos) decât atunci când se administrează în acelaş timp şi *acid fosforic,* şi când funcţiunea cortico-suprarenalei e normală, ceeace favorizează constituirea complexelor calciu-fosfat. Dacă lipseşte posibilitatea unei reţineri concomitente de HPO_4'' calciul care este la început reţinut, este apoi repede eliminat; gradul şi calea eliminării depind într'o foarte mare măsură de celelalte substanţe alimentare. Organele de eliminare pentru calciu sunt *rinichii şi intestinul.* In anumite împrejurări, 2/3 din calciul absorbit în intestinul subţire este eliminat la nivelul intestinului gros. In aceste cazuri eliminarea calciului merge într'o mare măsură paralel cu eliminarea fosfaţilor. *Dacă se administrează substanţe alcaline,* cantitatea de calciu şi fosfat din urină scade în favoarea calciului şi fosforului din fecale, deoarece urina cu reacţie alcalină nu poate menţine în soluţie decât o foarte redusă cantitate de fosfat de calciu. *Administrarea de acizi* aduce o deviere în sens invers a eliminării. O alimentaţie bogată în calciu şi fosfor duce întotdeauna la creşterea eliminării prin intestin (adesea cu scăderea eliminării de calciu prin urină). — Digestia *grăsimilor* exercită şi ea influenţe importante asupra repartiţiei calciului şi fosforului între fecale şi urină. O alimentaţie bogată în grăsimi sau o digestie defectuoasă a grăsimilor cu o absorbţie insuficientă a acestora (în icter, etc.) are drept consecinţă o fixare a calciului de către acizii graşi (sub formă de *săpunuri de calciu)* şi astfel eliminarea unei cantităţi mai mari de calciu prin fecale.

In ceeace priveşte influenţa *magneziului* alimentar asupra retenţiei şi eliminării de calciu, vezi capitolul „Magneziu".

Carenţa de calciu se manifestă în primul rând printr'o lipsă a materialului de construcţie necesar osteogenezei. Astfel, de exemplu, alăptarea naturală poate să nu acopere nevoia de calciu a organismului sugarului şi duce atunci la o demineralizare a corpului, pe seama sărurilor din oase, la o *„osteoporoză fiziologică", în primele luni de viaţă.* Alimentaţia săracă în calciu şi fosfaţi din timpul blocadei alimentare a Germaniei (în anii 1916—1919) constituia unul dintre factorii fundamentali (dacă nu un factor exclusiv), în producerea *osteopatiilor de inaniţie.* Cu cât calciul alimentar scade, cu atât mai mult predomină eliminarea calciului pe cale renală.

2. *Influenţe endocrine:* a. *Paratiroidelor le revine rolul de organe centrale în mecanismul de reglare al metabolismului calcic.* Importanţa lor în economia calciului poate fi comparată cu a pancreasului în metabolismul zahărului. Toate stările de insuficienţă paratiroidiană sunt însoţite de o hipocalcemie (manifestare principală a *tetaniei paratireoprive),* care este accentuată prin hiperfosfatemia concomitentă şi starea de alcaloză (v. pag. 467 şi formula lui *György*). *In osteita fibroasă generalizată Recklinghausen,* din cauza hiperfuncţiunei paratiroidelor, calcemia se ridică până la 25 mgr.%. Produşii de iradiere ai *ergosteri-*

nei, tachisterina şi toxisterina (vezi pag. 449), influenţează calcemia în acelaş sens ca şi hormonul paratiroidian.

Asupra oedemelor din tetanie. vezi pag 460

b) *Cortico-suprarenala care controlează eliminarea calciului şi a fosforului* este principalul factor care asigură *constanţa* metabolismului Ca—P şi prin aceasta structura normală a osului.

c) Deasemeni *lobul anterior al hipofizei* intervine ca regulator în metabolismul Ca-P; anumite turburări ale hipofizei anterioare (maladia lui *Cushing*) au drept urmare *osteoporoze* grave.

3. *Influenţe vitaminice:* Metabolismul calciului în sistemul osos este dominat de vitamina D. Punctul de atac al vitaminei D este în zonele de osificare, respectiv de calcificare, ale oaselor.

In *osificarea normală* au loc după *Pfaundler* următoarele fenomene: In celulele cartilaginoase ia naştere, într'un anumit stadiu al desvoltării lor, un „stimul formativ" („formativer Reiz"), care provoacă o transformare a anumitor componente ale ţesutului înconjurător, în sensul că acest ţesut capătă o „afinitate specifică pentru sărurile de calciu din sânge, respectiv din umorile tisulare. Ţesutul astfel pregătit pentru a fixa sărurile de calciu este mai întâi îmbibat cu săruri de calciu în soluţie, care intră în combinaţie cu substratul organic. Desfacerea acestei combinaţii aduce precipitarea lor". *Freudenberg* şi *György* deosebesc în procesul de calcificare trei faze:

I. Ca (disolvat în sânge sau în lichidul tisular) + proteina cartilagiului = proteinat de calciu (sare solubilă a proteinei).

II. Proteinat de calciu + fosfat = fosfo-proteinat de calciu.
Proteinat de calciu + carbonat = carbo-proteinat de calciu.

III. Ruperea legăturii laxe dintre calciu şi proteină, cu precipitarea fosfatului de calciu, respectiv a carbonatului de calciu: Fosfoproteinat de calciu = proteină + fosfat de calciu (respectiv, carbo-proteinat de calciu = proteină + carbonat de calciu.) Este posibil ca în faza a treia funcţiunile secretorii ale celulelor să producă o deviere de partea alcalină a mediului metabolic şi prin aceasta, precipitarea fosfatului tricalcic.

Rolul vitaminei D în procesul de osificare constă probabil în capacitatea ei de a transforma celulele dela graniţa cartilagiu-os în „celule fixatoare de calciu". Aici vitamina D reprezintă substanţa activatoare necesară formării unui complex calciu-fosfor, care este indispensabil pentru construcţia osului. Vitamina D realizează acest lucru prin îmbunătăţirea absorbţiei intestinale a fosforului şi a calciului şi prin creşterea permeabilităţii membranei celulare lipoidice. Punctul normal de atac al vitaminei D este aşa dar, mai întâiu *peretele intestinal*. Cel mai important dintre aceste fenomene este influenţa vitaminei D asupra economiei fosforului; fenomenul propriu zis de osificare trebuie considerat ca secundar.

Dacă lipseşte vitamina D, bilanţul calciului şi al fosforului devine negativ din cauza unei scăderi a capacităţii de absorbţie a epiteliilor intestinale faţă de calciu şi fosfor. Complexul calciu-fosfor lipseşte în cartilagiul epifizar, deoarece acesta nu mai poate fixa calciul din ser, aceasta reprezentând turburarea metabolică patognomonică a *rachitismului*. (Asupra demineralizării fosforice cu hipofosfatemie, care marchează începutul rachitismului, s'a vorbit la pag. 467. In acelaş timp, metabolismul rachiticului se caracterizează printr'o tendinţă la acidoză, cu o calcemie mai mult sau mai puţin normală).

Carenţa vitaminei D poate apare într'un regim sărac în vitamine, aşa cum se întâmplă adesea în alimentaţia artificială a sugarilor

sau prin epuizarea depozitului de vitamină D la femeile gravide şi la lehuze, care pot face o formă specială de rachitism, *osteomalacia*.

Invers, dacă vitamina D este în exces, de exemplu prin supra-dozare în cursul unui tratament cu Vigantol aplicat timp prea îndelungat, se ajunge la procese patologice de calcificare exagerată în ţesuturi (de exemplu la scleroze vasculare întinse), cu o mare creştere a valorii fosfatului şi a calciului din ser. Această „hipervitaminoză" prezintă deci o *acţiune asemănătoare hormonului paratiroidian*, acţiune ce înfăţişează un exemplu de *sinergism între vitamine şi hormoni*, care are un mare interes teoretic pentru studiul mecanismului de acţiune al hormonilor.

Şi vitaminele B_1, C şi A au legături cu metabolismul calciului: Astfel carenţa de vitamină C este însoţită de turburări de osificare, în special în formarea dinţilor, pe când carenţa de vitamină A duce la o eliminare mărită de calciu şi fosfaţi prin rinichi, cu depuneri de calciu în rinichi şi cu o mare tendinţă la constituirea de calculi renali şi vezicali.

In ceeace priveşte *calcificarea ţesutului ne-cartilaginos*, în genere se poate spune că: „scăderea numărului H_2-ionilor sau micşorarea stării de dispersiune a coloizilor tisulari favorizează precipitarea sărurilor de calciu din lichidul interstiţial". Astfel întâlnim depozitări de calciu în ţesuturi, mai ales în modificările *regresive* în care circulaţia sângelui este extrem de încetinită şi în care vitalitatea tisulară a fost alterată printr'o degenerescentă hialină sau de altă natură. De ex.: calcifierea focarelor cazeoase tuberculoase din plămâni sau din ganglionii limfatici, calcifierea trombusurilor şi a pereţilor vasculari alteraţi prin turburări de nutriţie.

In rara afecţiune numită *„guta de calciu"* („Kalkgicht") se ajunge prin substanţe nocive de natură necunoscută, la alteraţiuni primitive ale ţesutului conjunctiv periarticular şi subcutanat, care suferă o calcifiere secundară, uneori sub formă de *tofuşi*. In *calcinoza generalizată*, acţiunea acestor noxe se întinde difuz asupra tuturor organelor cu ţesut conjunctiv. In *miozita osifiantă* muschiul suferă modificări de natură inflamatorie cu apariţia secundară a unor focare de osificare. In aceste tablouri patologice nu există turburări propriu zise ale metabolismului calcic.

β) **Magneziul (Mg).** Magneziul apare în plasma sanguină într'o concentraţie foarte redusă, şi anume 1,5-4 mgr.% (în mijlociu 2,5 mgr.%), din care numai o mică parte este dializabilă şi o şi mai mică parte ionizată. Dimpotrivă în ţesuturi, în special în musculatură, magneziul se găseşte într'o cantitate mult mai mare. Astfel în musculatură concentraţia magneziului este de 21 mgr.%.

Importanţa magneziului constă în:

1. Intervenţiunea în procesul metabolic al glicolizei prin participarea sa la sistemul cofermentativ care catalizează procesul de *fosforilizare a hexozelor* (vezi pagina 425).

2. In *raporturile sale cu metabolismul calciului*, magneziul se poate comporta faţă de calciu, când ca un sinergic, când ca un antagonist:

a) In formula lui *György* care determină excitabilitatea aparatului neuro-muscular, magneziul se găseşte în poziţie sinergică faţă de calciu. Atunci când concentraţia magneziului în sânge creşte (prin insuficienţă renală, etc.), se produce o scădere a excitabilităţii sistemului nervos.

b) In sistemul osos magneziul se găseşte în aceeaşi combinaţie cu fosforul ca şi calciul. Insă proporţia în care magneziul se găseşte în substanţa structurală a osului este extrem de mică faţă de cea a calciului (1%).

c) Paratiroidele au aceeaș acțiune asupra magneziului ca și asupra calciului.

d) Administrarea de magneziu favorizează ionizarea calciului din plasma sanguină, produce o eliminare crescută de calciu prin urină, și poate astfel, prin pierderi de calciu, să aducă o agravare rapidă într'un eventual rachitism. Se pare că magneziul exercită față de calciu o „adsorbție de înlocuire" („absorbție deplasantă" — Verdrängende Adsorption) și prin aceasta împiedecă fixarea de calciu în țesuturi. Raportul Ca : Mg din alimentație are o foarte mare importanță pentru fixarea calciului și a magneziului.

e) Magneziul administrat pe cale intravenoasă creează, de îndată ce nivelul său sanguin depășește 7 mgr.%, o stare de narcoză care poate fi repede înlăturată prin injecții de calciu.

(Magneziul fiind o *componentă a clorofilei* — cu o poziție analoagă fierului din molecula hemoglobinei, — joacă un rol biologic important în organismul vegetal).

3. *Metale grele.*

α) **Ferul (Fe)** face parte dintre componentele vitale ale organismului. El apare sub trei forme principale care se deosebesc între ele nu numai din punct de vedere chimic, ci mai ales din punct de vedere funcțional :

1, Cantitatea cea mai mare de fer este fixată în molecula de *hemoglobină* ca un element indispensabil pentru funcțiunea acesteia. Globulele roșii conțin cam 1,9 gr. fer, la o cantitate totală de 560 gr. hemoglobină, socotind câte 0,336 gr. fer la 100 gr. hemoglobină.

2. Orice celulă vie a organismului conține urme de fer. Acest fer celular se găsește strâns legat de substanța nucleară (de nucleine) și este suportul multor substanțe active ale naturii vii, *pe care el le activează. Astfel : fermentul respirator al lui Warburg*, care numai datorită ferului pe care-l conține, este în stare să reacționeze cu oxigenul molecular (v. pag. 481), *vitamina A*, a cărei acțiune poate fi reprodusă de către un amestec de iodur de fer și acizi grași, *vitamina B₂*, al cărei sindrom de carență poate fi provocat printr'un regim lipsit de fer, *vitamina C*, ale cărei funcțiuni speciale nu se pot desfășura decât în prezența ferului.

Un rol special se atribuie ferului din celulele *sistemului extrapiramidal* (globus pallidus, substantia nigra, nucleul roșu etc.), prin faptul că celulele acestor părți ale creerului conțin o mare cantitate de fer *(Spatz, Stein)*.

3. In sistemul reticulo-endotelial, în special în splină și în ficat, se găsesc depozite de fer sub formă de granulațiuni fine care sunt considerate ca *fer de rezervă* și care sunt destinate fie sintezei de hemoglobină, fie eliminării. Acest fer de rezervă este constituit din combinațiuni chimice ne-unitare și instabile de fer cu complexe proteice, care sunt cunoscute în anatomo-patologie sub numele generic de *„hemosiderină"*. Din punct de vedere chimic, este vorba de o formă coloidală de oxid de fer.

Ferul oxidat „activ" din punct de vedere biologic, este întotdeauna *bivalent (formă fero);* ferul trivalent sau feric este dimpotrivă mai întotdeauna inactiv.

După cum ferul din organism poate fi pus în evidență cu ajutorul metodelor micro-chimice, prin simpli reactivi ai ferului (reacțiunea cu albastru de Berlin) — fără o scindare specială — sau prin acțiunea sulfhidratului de amoniu, sau abia după desintegrarea completă a întregei molecule (de ex. :

desintegrarea moleculei de hemoglobină), se deosebește un fer *„nemascat"*, *„sem-mascat"* sau *„mascat"*, — („unmaskiertes, halbmaskiertes oder maskiertes Eisen").

Stabilirea unui *bilanț metabolic al ferului* este foarte dificilă din cauză că ferul pus în libertate prin descompunerea hemoglobinei (cam 42-50 mgr. zilnic) își găsește imediat utilizarea — în cea mai mare parte — la sinteza hemoglobinei. Organismul este deci foarte economom față de depozitul său de fer și prezintă o tendință foarte accentuată la reținerea ferului.

Chestiunea viu disputată, dacă ferul anorganic administrat per os este absorbit într'o măsură suficientă prin mucoasa gastro-intestinală și pus astfel la dispoziția organismului pentru sinteza hemoglobinei, a primit astăzi un răspuns afirmativ. Deasemeni este sigur dovedit că aportul de fer stimulează producerea de hemoglobină.

Asupra *mecanismului de absorbție* a ferului avem astăzi următoarele date: din ferul bivalent ingerat, ia naștere în stomac clorurul feros, care sub formă de „fer activ" este rezorbit, probabil cuplat cu vitamina C, și este transportat la organe pe cale sanguină. O parte din acest clorur feros este transformat în ficat—după ce în prealabil a fost oxidat în fer feric,—într'o formă *„fero"* inactivă, și în această formă este utilizat pentru sinteza hemoglobinei sau este eliminat. Ferul feric exogen ajunge după absorbție, în sânge, probabil într'o formă coloidală și este în parte depozitat în splină, nemodificat, în parte redus — la nivelul ficatului — în fer feros și depus acolo în formă inactivă. Splina nu poate face reducerea ferului trivalent în fer bivalent.

Concentrația ferului ionizat în plasma sanguină diferă mult după sex: la bărbați, concentrația ferului plasmatic este cam de 120 γ % la femei numai 80 % (*Heilmeyer* și *Plötner*). Acest fapt s'ar putea interpreta în sensul că organismul feminin este în general mai sărac în fer din cauza pierderii fiziologice de sânge (și prin aceasta și de fer) din timpul menstruației. Într'adevăr, femeile prezintă mult mai des stări de carență de fer.

Origina *stărilor de carență de fer* nu este atât alimentația defectuoasă, cât mai ales o incapacitate de absorbție suficientă a ferului alimentar, așa cum se întâmplă în *afecțiunile gastrice anacide* (ca urmare a unei gastrite cronice sau a unei gastro-entero-stomii cu rezecția părții din stomac care secretă acidul clorhidric). Reglarea metabolismului ferului se face în primul rând prin modificarea absorbției ferului la nivelul tubului gastro-intestinal.

Carența de fer, care ia naștere printr'o absorbție insuficientă a ferului, duce la o epuizare a funcțiunii hematopoietice a măduvei osoase, și prin aceasta, la grave anemii hipocrome (v. pag. 37 și 38).

Stările de carență în fer ale *perioadei de creștere* influențează creșterea corporală în general. Astfel la animalele supuse unui regim alimentar sărac în fier se ajunge în a IV-a generație, la o aplazie importantă a timusului asociată cu o hipertrofie cardiacă. In această privință ferul este analog vitaminelor de creștere.

Ferul plasmatic exercită *funcțiuni importante în fenomenele de apărare celulară*; deaceea este necesar în maladiile infecțioase, pentru detoxifierea și fixarea toxinelor și a fermenților bacterieni din sânge, fenomene care se petrec, probabil, în sistemul reticulo-endotelial. Scăderea ferului plasmatic în infecțiunile acute și cronice poate fi explicată prin această acțiune a sa.

Eliminarea ferului, după părerile mai vechi, s'ar face în cea mai mare parte prin intestin; cercetările mai noui au arătat că eliminarea intestinală este cu totul neînsemnată, ca şi eliminarea prin urină. După cercetări şi mai recente, urina este în mod normal lipsită de fer.

Depozitările patologice de fer în organe dau naştere la două boli diferite:

1. *Hemosideroza generalizată,* în care ferul se depune în special în organele aparatului hematopoietic (celulele pulpei splenice, celulele stelate ale lui Kupffer din ficat, celulele medulare şi endoteliile capilare ale măduvei osoase), Ea este datorită unei hiperhemolize cronice.

2. *Hemocromatoza* generalizată, care nu este în legătură cu o exagerare a hemolizei — şi în care ferul este depus în numeroase organe (ficat, splină, rinichi, tiroidă, pancreas, ganglioni limfatici, inimă, piele, testicule, muşchi, glande salivare, suprarenale, creer), în cantităţi de mari, încât celulele sistemului reticulo-endotelial sunt aproape „încrustate" cu fer. E vorba, după *Eppinger,* de o „maladie de sistem, în care elementele endoteliale şi-au pierdut capacitatea de a face din nou utilizabiă molecula de fer eliberată, aşa cum sunt obişnuite, probabil, să o facă în condiţiuni fiziologice". Natura chimică a pigmentului depozitat nu este unitară (în parte pigmentul este chiar lipsit de fer şi, sub forma aşa zisei *lipofuscine,* se înrudeşte din punct de vedere chimic cu substanţele lipoide). Acest tablou patologic apare în alcoolismul cronic şi în intoxicaţiunile cronice cu plumb, arsenic şi cupru. Hiperpigmentarea din diabetul bronzat (v. pag. 434) şi poate şi din maladia lui *Gaucher* (v. pag. 445) este determinată de un mecanism patogen c apropiat de al hemocromatozei.

β) **Cuprul (Cu).** In natura vie, prezenţa cuprului este universală. La animalele inferioare cuprul reprezintă elementul esenţial al pigmentului sanguin şi corespunde ferului din hemoglobină. La om cuprul poate fi pus în evidenţă în mici cantităţi, aproape în toate organele. Ficatul nouilor născuţi este relativ bogat în cupru. Sângele conţine aproximativ 0,90 mgr. cupru %, această cantitate fiind repartizată egal între ser şi globule.

Importanţa fiziologică a cuprului constă în:

a) *Funcţiunile humorale* ale cuprului plasmatic, în procesele de fixare a toxinelor şi fermenţilor bacterieni. El ia parte astfel la *lupta de apărare împotriva infecţiunilor acute şi cronice;* deaceea — după *Heilmeyer* şi *Stüwe* — în toate maladiile infecţioase găsim o creştere a cuprului plasmatic (care poate precede accelerarea vitezei de sedimentare). Şi în graviditate, leucemii şi caşexii carcinomatoase au fost găsite cupremii mari, proporţionale cu creşterea vitezei de sedimentare.

b) *Acţiunea catalitică* a cuprului asupra unor fenomene metabolice importante. El favorizează mai ales *sinteza hemoglobinei.* In aceste procese cuprul apare în combinaţie cu o proteină sau cu un corp ciclic aromatic (de ex., sub formă de Cu-tirozină), mai activ decât în forma ionizată. Tratamentul modern al anemiilor utilizează într'o mare măsură acţiunea antianemică a cuprului, sub formă de preparate conţinând combinaţii de fer-cupru-proteină. *Hepatoterapia,* indispensabilă în tratamentul anemiei pernicioase, nu este activă decât numai atunci când ficatul administrat conţine o cantitate normală de cupru; preparatele de ficat lipsite de cupru sunt, din punct de vedere terapeutic, fără valoare. — Mai departe, acţiunea glicogenolitică a *adrenalinei* este intensificată de cupru. Adrenalina din sânge pare că produce o acumulare de cupru la nivelul zonelor sale de acţiune; cuprul catalizează la rândul său acţiunea adrenalinei. Deasemeni acţiunea *vitaminei B1* este legată de activarea sa prin cupru. La fel se petrec lucrurile şi cu anumite funcţiuni ale *vitaminei C.*

c) *Influenţa inhibitoare* a cuprului asupra hormonului tiroidian, a labfermentului, a pepsinei şi asupra coagulării sângelui. Derivatele de cupru neutralizează, după Hesse, acţiunea toxică a tiroxinei, dând naştere la combinaţiuni insolubile şi netoxice cupru-tiroxină; deaceea cuprul poate împiedica intoxicaţiunile mortale cu tiroxină, la câini.

4. *Cationi metalici cu importanţă neprecizată.*

Pe lângă cationii studiaţi mai sus, în sânge şi în multe organe se mai găsesc — în concentraţiuni mici şi variabile — : zinc, cadmiu, cobalt, mangan, aluminium, arsen, siliciu, rubidiu, thaliu, etc. Multe din aceste substanţe intervin în procesele de oxidaţie celulară, având un rol catalitic analog cu cel al ferului sau al cuprului, ca spre exemplu manganul pentru acţiunea vitaminei E, thaliul pentru acţiunea vitaminei de creştere din drojdia de bere (pentru aşa numita „bios"). Răspândirea universală a *zincului* face să se atribue acestui metal o funcţiune fiziologică specială. Concentraţia deosebit de mare a zincului în organele care sunt interesate funcţional în *metabolismul hidrocarbonatelor*, ne face să presupunem că zincul intervine prin funcţiuni speciale în acest metabolism. — In ceeace priveşte *siliciul*, se ştie că el se supune în organism aceloraşi legi ca şi calciul; de aci creşterea acidului silicic în sânge după administrarea de hormon paratiroidian şi scăderea lui în tetania paratireoprivă. Dacă acidul silicic ajunge la plămâni (prin inspirare de praf de porţelan), dă naştere acolo la inflamaţii cronice cu o mare tendinţă la scleroză (*silicoza*).

5. *A m o n i u l.*

Concentraţia sanguină a amoniului considerat ca mineral este foarte redusă (0,011-0,047 mgr.%). Când se produc stări de acidoză, creşte imediat şi amoniacul urinar, deoarece NH_3 este utilizat pentru saturarea metaboliţilor acizi. Sursa din care provine — în caz de nevoie — amoniul mineral, este probabil un adenin-nucleotid. El reprezintă aşa zisa „*substanţă mamă*" a amoniacului. Amoniul ia naştere din această substanţă prin scindarea ei în rinichi sub acţiunea unui ferment (amoniacaza).

O privire sintetică asupra principalelor forme de manifestare ale metabolismului mineral descrise mai sus, distinge următoarele particularităţi ale acestui metabolism, care îl deosebesc în mod fundamental de toate fenomenele metabolice ale materiei vii:

1. Intre anumite componente minerale ale organismului, există *sinergisme şi antagonisme* net marcate. In afară de corelaţia antagonistă fundamentală dintre H^+ şi OH^-, — antagonismul dintre K^+ şi Ca^{++} care reglează excitabilitatea neuro-musculară, tonusul nervos vegetativ, vitalitatea şi morfologia leucocitelor, prezintă şi el o foarte mare importanţă biologică. Alături de antagonişti, apar — întărindu-le acţiunea — minerale sinergice ca Mg^{++} alături de Ca^{++}, fosfatul şi carbonatul alături de K^+ (vezi formula lui *György*). *Antagonismul dintre umori şi celule* prezintă în metabolismul mineral expresia sa cea mai manifestă, prin faptul că „*mediul anorganic fundamental al celulelor este constituit din ionii: potasiu, magneziu şi fosfat, iar cel a umorilor, din ionii: sodiu, calciu şi clor*". Această opoziţie se manifestă chiar în eliminarea substanţelor minerale, prin aceea că în fecale predomină ionul fosfat, iar în urină ionul clor.

2. Cantitatea de substanţe minerale din organism este mai susceptibilă de a fi modificată prin factori exogeni, decât cantitatea de substanţe organice. După natura regimului sau după intensitatea activităţii fizice este posibilă o *mineralizare*, adică un surplus de substanţe minerale (în special cationi), o *demineralizare*, adică o sărăcire a organismului în substanţe minerale şi o *transmineralizare*, adică o schimbare de dis-

pozitiv în gruparea ionilor. Un exemplu al unei astfel de transmineralizări fiziologice îl constitue deviaţiunile produse în economia minerale lor în timpul obosele] şi al repaosului:

Transmineralizarea din timpul oboselii:

Mediul sanguin
Ţesutul conjunctiv
$\left\{\begin{array}{l} K.PO_4.Ca \longleftarrow \\ Na.Cl \longrightarrow \end{array}\right.$
Fascicole musculare
Celule nervoase
Celule hepatice.

Transmineralizarea din timpul repaosului:

Mediul sanguin
Ţesutul conjunctiv
Mielină
$\left\{\begin{array}{l} Na.Cl \longleftarrow \\ O_2.K.PO_3.Ca \longrightarrow \end{array}\right.$
Fascicole musculare
Celule parenchimatoase
Celule nervoase.

Reţinerea sau eliminarea unei substanţe minerale nu este în funcţie de cantitatea primită, ci este dependentă de aportul concomitent de anumite vitamine şi de *alte* substanţe minerale.. In legătură cu aceasta vezi expunerea noastră asupra aportului de sodiu şi de potasiu, asupra fixării calciului în prezenţa fosfatului şi a magneziului, asupra posibilităţii de suplinire a clorului prin brom. Posibilitatea transmineralizării organismului prin substanţe ce provin din surse exogene stă la baza problemei tratamentului dietetic şi balneologic.

3. Componentele minerale puse în libertate în cursul proceselor de metabolism îşi pot găsi în orice moment utilizarea pentru noi funcţiuni metabolice.

C. Metabolismul celular.

Notă preliminară. Am depăşi cu mult cadrul acestei cărţi pentru studenţi şi medici, dacă am da chiar numai o scurtă privire asupra intensei activităţi de cercetare din ultimii zece ani, în domeniul problemei metabolismului celular. Numărul observaţiilor amănunţite asupra celulei vii, în ceeace priveşte natura sa fizico-chimică şi în ceeace priveşte fenomenele speciale biochimice, a crescut atât de mult că numai expunerea lor simplificată ar putea să umple o carte întreagă. Multe „probleme celulare" au fost atinse în treacăt cu ocazia studiului metabolismului intermediar, care în ultimă analiză nu este decât rezultatul complexelor fenomene metabolice ale substanţelor celulare. A se vedea mai ales la capitolul „metabolismul mineralelor", expunerea noastră asupra ionilor (forţele interionice din soluţiile electrolitice, presiunea osmotică, echilibrul de membrană, etc.), la capitolul „metabolismul hidrocarbonatelor" asupra mecanismului glicogenolizei musculare, care reprezintă un exemplu deosebit de interesant al unui fenomen metabolic celular special şi anume metabolismul celulei musculare. Acelaş lucru se poate spune despre osificarea celulelor cartilaginoase. Importantele manifestări vitale ale celulelor sângelui (eritrocite, leucocite, trombocite) în cadrul metabolismului general, sunt descrise pe larg în capitolul „Fiziopatologia sângelui". — Considerăm că sarcina noastră în acest capitol al cărţii este de a discuta chestiunea metabolismului celular numai în măsura în care aceasta serveşte a ne da o *idee generală* asupra vieţii şi morţii celulei şi astfel să ne adâncească modul de a vedea minunatul fenomen al metabolismului substanţei vii.

Deoarece toate fenomenele metabolice importante sunt reacţiuni la care participă gaze, ne putem face o idee precisă asupra vitesei şi intensităţii reacţiunilor producătoare de energie, cu ajutorul cercetărilor manometrice asupra gazelor care iau naştere sau dispar în cursul fe-

nomenelor metabolice (CO_2, respectiv O_2). Pe baza acestui principiu *O. Warburg* a pus la dispoziția biologiei moderne o metodă pentru determinarea manometrică *a metabolismului respirator și a celui anaerob (glicoliza anaerobă) al celulelor vii sau al sistemelor celulare* care, sprijinită pe metode chimice a permis o pătrundere până în problemele cele mai întunecoase asupra naturii vitalității celulare asupra însăși noțiunei de „viu".

Principiul metodei lui *Warburg* se bazează pe două constatări:

1. Dacă într'un vas închis se pun celule care în mod normal produc tot atât CO_2 cât O_2 consumă, presiunea totală a gazului nu se modifică, deoarece consumul de gaz este contrabalansat de producția de gaz. Dacă în vas se adaugă însă lichid într'o cantitate care să fie destul de mare în raport cu volumul spațiului ocupat de gaz, oxigenul care predomină în spațiul ocupat de gaz este consumat, în timp ce bioxidul de carbon desvoltat predomină în lichid și rămâne dizolvat, CO_2 fiind mai ușor solubil în apă decât O_2. Modificarea măsurabilă care apare de astă dată în presiunea gazelor din recipient, este o funcțiune a metabolismului celular.

2. Dacă se pun celule vii de *același fel* și în *aceleași cantități*, în *două* vase închise de *același* volum, în care se adaugă cantități *diferite* de lichid, cantitățile de O_2 consumat și de CO_2 produs sunt egale în ambele vase, însă din cauza condițiilor de solubilitate diferite pentru CO_2, modificările de presiune din spațiile gazoase, și prin aceasta cifrele de presiune parțială, sunt diferite; astfel avem posibilitatea de a stabili relațiuni calculabile, care permit să se exprime în cifre consumul de O_2 și desvoltarea de CO_2 a celulelor vii din vasele de experiență.

Numărul de cc O_2 consumați într'o oră de 1 mgr. de țesut reprezintă o unitate de măsură pentru *valoarea respirației* celulare. Cantitatea de CO_2 produs într'o oră de 1 mgr. de țesut corespunde, în condițiuni respiratorii normale, consumului de oxigen, deoarece într'o respirație celulară obișnuită coțientul respirator $\frac{CO_2}{O_2}=1$ Dacă totuși se găsește mai mult CO_2 decât ar corespunde consumului de O_2, aceasta înseamnă că în cursul metabolismului țisular a luat naștere un acid care a pus în libertate nouă cantități de CO_2 din bicarbonatul lichidului de suspensie aflat în vasul de respirat. Acest acid este aproape totdeauna acidul lactic care ia naștere prin descompunerea glucidelor. Deci cantitatea de CO_2 produsă în plus peste cantitatea corespunzătoare oxigenului consumat este o măsură pentru glicoliza care are loc în mediu oxigenat *(= glicoliză aerobă)*. In atmosferă de azot însă, întreaga cantitate de CO_2 rezultat trebuie să fie considerată ca o măsură a fenomenelor metabolice de glicoliză *(= glicoliză anaerobă)*. Metoda manometrică a lui *Warburg* permite deci nu numai determinarea cantitativă a schimburilor respiratorii, dar și a proceselor de glicoliză în condițiuni aerobii și anaerobii.

Concepția noastră asupra metabolismului respirator și anaerob (glicoliza anaerobă) al țesuturilor vii a fost esențial adâncită prin stabilirea, de către *Meyerhof* și *Pasteur* a importantelor

relații dintre respirație și glicoliză.

Meyerhof a făcut descoperirea fundamentală că într'un mușchiu de broască obosit prin excitații, și care conține acid lactic, întreaga cantitate de acid lactic dispare în timpul perioadei de refacere, dacă experiența se face într'o atmosferă de oxigen. 1/5 din acidul lactic este oxidat, iar aproximativ 4/5 este utilizat pentru resinteza glicogenului. (N. Trad. — Energia necesară resintetizării glicogenului rezultă tocmai din procesul de oxidare a cincimei de acid lactic). Așa dar oxigenul poate face să dispară acidul lactic. Viteza resintezei glicogenului din acid lactic depinde, prin urmare, de intensitatea respirației celulare și anume *s'a stabilit pentru toate celulele organismului că o moleculă de O_2 respirat poate face să dispară 1—2 molecule de acid lactic (=reacția lui Pasteur).*

Acest raport poate fi exprimat prin așa numitul *coeficient al lui Meyerhof:*

$$\frac{\text{acidul lactic dispărut}}{\text{respirație}} \text{ sau } \frac{\text{glicoliză anaerobă} - \text{glicoliză aerobă}^{*})}{\text{respirație}} = 1-2$$

Importanța fundamentală a acestei noțiuni a influenței respirației asupra procesului de glicoliză, reiese în mod evident din discuțiunea coeficientului lui *Meyerhof:* dacă intensitatea respirației celulare este mică, ea va avea un efect mic asupra procesului fermentativ la trecerea din condițiile metabolice anaerobe la cele aerobe. Cea mai mare parte a procesului fermentativ (glicolitic anaerob) continuă; în acest caz procesul de dedublare (fermentativ) constitue izvorul principal și durabil de energie. Dacă respirația celulară este intensă, metabolismul fermentativ (glicoliza anaerobă) dispare complet; în prezența oxigenului respirația tisulară stăpânește singură reacțiile furnizoare de energie. Studiul diferitelor tipuri de respirație și de fermentație în țesuturile normale și patologice la om și animal duce la următoarele concluzii: *celulele embrionare* posedă o glicoliză anaerobă marcată, dar în același timp și o respirație tot așa de intensă; în cursul desvoltării către starea adultă, glicoliza anaerobă și — în măsură corespunzătoare — respirația diminuă. Astfel se poate spune pentru toate țesuturile normale *complet desvoltate*, la om și la animal, că procesul respirator celular este suficient pentru ca să reducă fermentațiile în prezența oxigenului într o astfel de măsură încât să nu se mai producă (sau să se producă numai în infimă proporție), o glicoliză anaerobă. — Un al treilea tip metabolic este prezentat de *celulele tumorale*, la care glicoliza anaerobă este mare și în comparație cu aceasta respirația celulară este mică. Puse în condițiuni aerobii s'a observat că cu cât metabolismul fermentativ (anaerob) întrece metabolismul de oxidare, cu atât se modifică tipul de creștere al tumorii, dela tipul clinic benign, la cel malign. Așa dar deosebirea fundamentală între proliferarea celulară ordonată și cea dezordonată constă în raportul dintre intensitatea respirației celulare și glicoliza anaerobă. Celula carcinomatoasă trăiește, ca și un bacil lactic, în cea mai mare parte pe seama energiei de fermentație și numai într'o mică măsură pe contul oxidărilor. Din 13 molecule de zahăr numai o moleculă este oxidată de celula carcinomatoasă, iar 12 sunt scindate anaerob.

Atât reacția lui *Pasteur* (resintetizarea glicogenului din acid lactic), cât și respirația celulară sunt condiționate de integritatea structurii celulare. Prin alterarea structurii celulare, reacția lui Pasteur este paralizată mai devreme decât respirația, astfel că — lipsind faza de resinteză a glicogenului — glicoliza anaerobă se face defectuos. *Deaceea apare ca prim semn al alterării vitalității celulare, glicoliza aerobă.* Etapele următoare ale morții celulare sunt: diminuarea intensității respirației cu păstrarea mai departe a procesului glicolitic; scăderea treptată și în sfârșit dispariția fenomenelor glicolitice.

Independent de alterațiile vitale ale celulei, reacția lui *Pasteur* poate fi inhibată în mod specific prin *glutation* redus: respirația devine „ineficace": cantitatea de acid lactic crește, în timp ce intensitatea respirației și glicoliza anaerobă rămân nemodificate.

Dintre numeroasele posibilități de a influența intensitatea proceselor respiratorii și fermentative, următorii *factori inhibitori ai respirației și fermentației* prezintă un interes special, deoarece permit a se elucida mai bine *mecanismul* intim al respirației și al fermentației:

1. Faptul că toate narcoticele inhibă respirația celulară și fermentația, dovedește că respirația și fermentația sunt *reacții de suprafață celulară;* dacă suprafața celulară este ocupată de substanțe adsorbite acolo, dar indiferente din punct de vedere chimic, ca: eter, alcool, uretan, etc., atunci substratul metabolic este împiedecat să ajungă la fermenții metabolici, care se găsesc în structurile superficiale.

*) Această diferență arată cu cât respirația poate să retrogradeze glicoliza normală în atmosferă de azot. Ea este deci o măsură pentru acidul lactic dispărut.

2. Pe lângă inhibitorii „*nespecifici*" ai respirației și fermentației arătați la punctul 1, se mai cunosc substanțe care prezintă afinități chimice specifice față de fermenții metabolici și care blochează fermenții pe această cale. Astfel de *inhibitori specifici ai respirației celulare* sunt: *acidul cianhidric și oxidul de carbon.* Și pentru că legătura chimică a oxidului de carbon cu fermentul respirator s'a dovedit a fi fotosensibilă, și anume de o sensibilitate foarte variată după lungimea de undă a luminei (maximă către linia spectrală albastră a mercurului, la 436 uu), compusul carbonilic al fermentului respirator trebuie să fie o substanță colorantă, din al cărui studiu spectroscopic *Warburg* a putut să tragă concluzii asupra *naturei sale chimice* (v. pag 482). — Inhibitorii specifici ai fermentației sunt: *fluorurii și acidul mono-iod-acetic,* care pot interveni în anumite momente bine determinate ale procesului glicolitic.

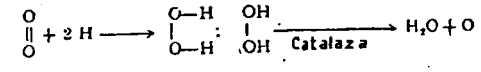
Până acum s'a vorbit despre *căile fundamentale* ale metabolismului celular. De aci înainte vor fi discutate *mijloacele și agenții prin care se efectuează acest metabolism.* Pe lângă reacțiunile ionice foarte simple și modificările pur chimice ale substanțelor organice, metabolismul celular se caracterizează în primul rând prin *reacțiunile sale fermentative.* Acestea reglează metabolismul, fiecare după intensitatea sa: „E'e asigură *capacitatea de lucru* a fiecărei celule și deci a sistemului celular respectiv, adică a organului".

La baza *tuturor fenomenelor catabolice celulare,* a așa ziselor *desmolize,* care în ultimă analiză aparțin totdeauna proceselor oxidative, se găsesc, oricât de diferite ar fi în mecanismul lor chimic, principii unitare.

Unul dintre aceste principii este:

activarea hidrogenului.

După *Wieland* toate fenomenele oxidative din organism sunt *fenomene de deshidrogenare.* Fermenții care conduc oxidarea sunt dehidraze, adică fermenți care activează o parte din hidrogenul substanței de oxidat, care iese din moleculă și se combină cu un acceptor de hidrogen prezent simultan în reacție. Acceptorul obișnuit al hidrogenului este oxigenul, care formează cu hidrogenul, ca prim produs de reducere *superoxidul de hidrogen* (apa oxigenată). Pentru evitarea unei alterări celulare, apa oxigenată este descompusă imediat grație unui ferment extrem de răspândit, *catalaza,* în apă și oxigen. (Catalaza pare să fie activată de către glutation).



Așa dar după *Wieland,* în fenomenul de oxidare este necesar un activator de hidrogen *(dehidraza)* și un *acceptor de hidrogen,* în timp ce grupa OH care rămâne după dehidrogenare reprezintă exponentul propriu zis al oxidației Ca exemplu al unui astfel de fenomen de dehidrogenare, vezi catabolismul substanțelor nucleare. (pag. 410).

După Warburg, fenomenele oxidative celulare depind de:

activarea oxigenului,

în care joacă un important rol catalitic anumite metale grele: Substanța celulară care trebue oxidată este adsorbită de *fermentul respirator ce conține fer*—ferment care se găsește în structura superficială

a celulei — şi este arsă în această asociaţie de către oxigenul activat de fer, ceiace constitue „un mecanism de oxidare de mare potenţial".

Warburg, pe baza studiului spectroscopic al combinaţiei carbonilice (cu CO) a fermentului respirator, a arătat că acest ferment este o hemină legată de o proteină, adică un inel tetrapirolic a cărui moleculă azotată conţine fer trivalent. Trecerea oxigenului asupra substanţei care trebue oxidată se face prin transformarea substanţei oxidante din trivalentă în bivalentă. Ferul bivalent se auto-oxidează incontinuu şi astfel reapare faza oxidantă trivalentă Fe III $\rightleftarrows$ Fe II.—*Citocromul lui Keylin* este foarte strâns înrudit cu fermentul respirator al lui *Warburg*: Şi el este un corp heminic care, ca şi fermentul respirator, este legat de suprafaţa celulei şi este sensibil la HCN şi CO.

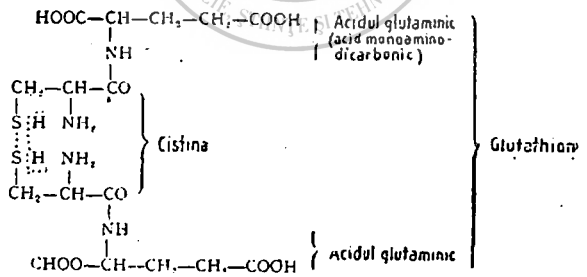
Teoriile originar opuse ale lui *Wieland* şi *Warburg* au fost legate astăzi printr'o accepţiune de compromis, şi anume că la *oxigenul activat* al fermentului respirator nu se poate fixa decât un *hidrogen activat* în sensul lui *Wieland*.

Fenomenele de oxidare intracelulară devin însă şi mai complicate prin faptul că hidrogenul eliberat la prima dehidrogenare specifică, adesea nu este oxidat imediat, ci este depozitat pe unul sau mai mulţi acceptori chimici, până ce are loc în sfârşit, formarea de apă. In fenomenul metabolic se interpun prin urmare aşa zişii

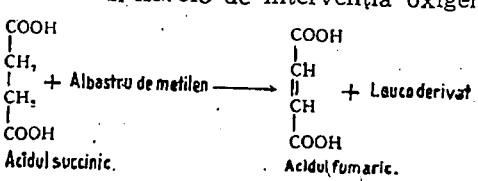
catalizori intermediari

care fixează hidrogenul şi îl eliberează apoi din nou, constituind deci sisteme oxido-reductoare reversibile, pe scurt „*sisteme redox*".

Un important sistem redox e reprezentat de *complexul cistină-cisteină* care, mai ales sub forma *glutationului* descoperit de *Hopkins* în toate celulele, joacă un rol important în natura vie. Glutationul este o combinaţie de natură peptidică a acidului glutaminic cu cistina, care ia caracterul de acceptor prin legătura disulfid — S — S — ce se transformă în — SH SH —.

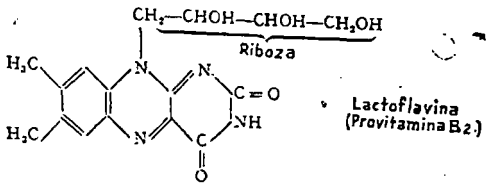


Este cunoscută încă de multă vreme capacitatea de oxido-reducţie reversibilă a *albastrului de metilen*: albastrul de metilen poate, ca un adevărat acceptor de hidrogen, să oxideze substanţele organice, în timp ce el însuşi este redus în *leuco-bază*. Astfel, acidul succinic din ţesutul muscular se poate dehidrogena în prezenţa albastrului de metilen, transformându-se în acid fumaric fără a mai fi nevoie de intervenţia oxigenului.



In natura vie se găsesc numeroase substanţe colorate ce au aceiaşi acţiune ca şi albastrul de metilen. Dintre acestea, joacă un mare rol în primul rând *flavonele* şi *liocromele*, substanţe galbene intens fluorescente şi foto-

sensibile. Dintre ele, flavina are o importanță deosebită prin faptul că — așa cum au dovedit-o cercetările lui Kuhn — ea reprezintă pro-vitamina B_2. Din flavină, prin cuplare cu acidul fosforic și cu o proteină inactivă, ia naștere lactoflavina care, ca și fermentul respirator al lui Warburg, constituie un important catalizator oxidant al respirației intra-celulare și a fost deaceea numită și „al doilea ferment respirator" sau „fermentul galben". La organismele inferioare respirația se poate face exclusiv prin fermentul galben. Faptul că nu conține fer în molecula sa și faptul că nu este sensibil la CO și CNH îl deosebesc fundamental de fermentul respirator al lui Warburg. — Pentru cuplarea cu acidul fosforic și deci pentru activarea sa, este necesară acțiunea corticosteronului (invers, corticosteronul însuși este activat de lactoflavină, v. pag. 450).



Din exemplul vitaminei B_2 reies clar următoarele legi generale asupra acțiunii fermenților, vitaminelor și hormonilor:

1. O grupare cu greutatea moleculară mică (și prin aceasta, deobicei ușor cristalizabilă) capătă proprietatea de a transmite electroni, numai după ce se fixează pe o substanță-suport.

Co-fermentul (gruparea cu moleculă mică) + *apo-fermentul* (substanța suport, care e o proteimă sau un lipoid) = *holofermentul* (ferment total activ).

(A se compara cu cele spuse la pag. 413 și 427 despre natura de coferment a vitaminei B_1 și a amidei acidului nicotinic).

2. *Fermenții, vitaminele și hormonii servesc aceluiași scop* și anume fac posibile fenomenele de *oxido-reducție* în substanța celulară. Întrucât nu se modifică în timpul transmiterii electronilor, ele pot — în cantități extrem de mică—să desfășoare acțiuni foarte importante. Activitatea lor este un proces catalitic. Ele sunt *„biocatalizorii organismului"*.

3. *Vitaminele și hormonii sunt legați într'o unitate biologică inseparabilă:* Hormonii vegetali (= vitaminele în sensul nomenclaturei vechi) sunt transformați în vitamine active, abia după intervenția unor hormoni din organismul animal sau uman, în care pătrund sub formă de presubstanțe inactive sau *provitamine*. Vitamina activă, activează la rândul ei hormonul organismului.

Un regulator important pentru desfășurarea normală a fenomenelor de oxido-reducțiune — produs sub acțiunea vitaminelor și hormonilor — este hormonul cortexului suprarenal, care face posibilă cuplarea cu acidul fosforic și astfel constituirea holofermenților.

Proprietățile sistemelor redox depind într'o largă măsură de concentrația electrolitică, de temperatură, de gradul de dispersiune al proteinelor și de alte proprietăți ale mediului. Când condițiile optime de acțiune nu sunt îndeplinite, efectul energetic al sistemului redox poate fi așa de redus, încât să echivaleze cu o inactivitate totală. Deci posibilitatea de acțiune a unei vitamine de origine alimentară, sau a unui hormon — produs de secreție internă — este în funcție de existența unor condiții optime la nivelul locului său de acțiune. In fața unei hipofuncțiuni vitaminice sau hormonale nu trebue să ne gândim neapărat la o adevărată carență vitaminică sau o adevărată insuficiență de secreție internă

Sensul biologic al interpătrunderii complicatelor fenomene de oxidare şi reducere, care au fost schiţate mai sus numai prin câteva exemple, dar care în organismul viu se desfăşoară sub nenumărate forme — constă în aceia că numai prin ele este posibil un metabolism energetic ordonat al celulei vii. Preţiosul material combustibil nu trebue „să ardă repede, ca un foc de paie", cu producere de multă şi inutilă căldură, ci trebuie să pună în libertate numai energia necesară travaliului prestat. „Energia necesară travaliului nu poate să se producă însă, după legile termo-dinamice, decât în cursul unor reacţii reversibile; şi pentrucă fenomenele de ardere din organism sunt — prin natura lor — ireversibile, în celule trebuie să existe dispozitive care să intercaleze faze parţial reversibile, în lanţul oxidărilor" (Kühnau).

Fazele oxidate şi cele reduse se deosebesc unele de celelalte prin conţinutul lor energetic. Desfăşurarea de energie diferă cantitativ după natura sistemului redox; ea poate fi măsurată direct, prin forţa electro-motrice a unui aşa numit lanţ electric, adică a unui element care utilizează un electrod de platină şi un electrod normal de hidrogen, introduşi într'un amestec în părţi egale al fazei reduse cu cea oxidată a sistemului redox de cercetat. Forţa electromotrice a acestui element reprezintă aşa zisul potenţial normal al sistemului redox, o măsură a forţei interioare utilizabile pentru travaliu. După cum în lanţul electric, electrodul de hidrogen funcţionează ca pol pozitiv sau negativ, potenţialul redox e numit negativ sau pozitiv. Aceste potenţiale redox pot fi ordonate după conţinutul lor energetic în acelaş fel, cum sunt ordonate elementele în scara tensiunilor electrice. Sistemele redox care se găsesc în organism se împart în două grupe principale: *sisteme redox negative*, din care fac parte: glutationul, cistina, glucoza, vitamina C, substanţa activă hepatică, fazele reduse ale ionilor metalici grei — şi *sisteme redox pozitive*, al căror reprezentant principal este Hb-Oxi-Hb. Tranziţia între cele două grupe este reprezentată de complexul vitaminic B.

Diferenţa de nivel energetic dintre sistemele redox este izvorul forţei vitale. „Fără transformarea continuă a fazei reduse în cea oxidată, nu este posibilă nici un fel de viaţă, şi completa egalizare a potenţialelor redox ar însemna o liberare minimă de energie şi cu aceasta moartea".

Asupra *reacţiunilor de sinteză* suntem cu mult mai puţin bine orientaţi decât asupra mecanismului celular catabolic. Intrucât sintezele au drept rezultat producerea unor substanţe cu potenţiale energetice mai înalte, ele sunt fenomene de reducţie. Energia pentru aceste fenomene este furnizată de aşa numitele „reacţiuni cuplate", în care două fenomene diferite sunt strâns angrenate: una din faze, acea a catabolismului oxidativ, furnizează energia necesară fazei celelalte, anabolice" (Aşa, de exemplu, sinteza acidului lactic în reacţia lui Pasteur, pag. 497, descompunerea fosfagenului, pag. 480). Aci joacă un rol decisiv forţele de suprafaţă dela nivelul pereţilor despărţitori, semipermeabili, ai coloizilor biologici. Membranele celulare sunt maşinile producătoare de travaliu, care aduc la îndeplinire, atât procesele principale ireversibile ale desmolizei, cât şi procesele parţiale şi reversibile ale sintezei.

In acest fel de a vedea metabolismul celular nu trebuie uitat că şi aici *sistemul nervos central are conducerea supremă*. Utilizând căi nervoase şi hormonale, inhibând sau excitând — după necesităţi —,

el dirijază mecanismele dela nivelul suprafeţelor celulare. Ţelurile metabolismului celular se pun astfel în serviciul ţelului dominant al organismului. Şi acest ţel este: păstrarea structurii corpului uman şi a elementelor sale constitutive, iar prin aceasta,

păstrarea vieţii.

LITERATURĂ

a) *Tratate:*

A. HAHN, Grundriss der Biochemie für Studierende, ed. 2-a, Stuttgart, Enke, 1932.

HAMMARSTEN, Lehrburch der physiolog. Chemie ed. 11-a, Berlin, Springer, 1926.

KREHL, Patholog, Physiologie, ed. 14-a, Berlin, Springer, 1932.

FÜRTH, Lehrbuch der physiolog, u. patholog. Chemie, Leipzig, Vogel, 1928

STUBER, Klinische Physiologie, 1926.

THANNHAUSER, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechsel krankheiten, München. Bergmann, 1929.

b) *Publicaţiuni* privind diferite capitole de metabolism (şi care nu au fost citate la punctul a).

Metabolism general: GRAFE, Die pathol. Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels be der Ernährung des Menschen. Erg Physiol. II, 21 (1923); capitolul scris de RUBNER, BORNSTEIN şi HOLM, GRAFE în Handbruch der norm. und path. Physiol. (Bethe-Bergman) Vol. 5, Springer, Berlin, 1928; MOHR-STAEHELIN, Handbuch der inn. Medizin, ed. 2-a, vol. 4, partea I, pag. 892 (Obezitatea) pag 942 (Subnutriţia); UMBER, Ernährungs und Stoffwechselkrankheiten, ed. 3-a, Berlin 1925.

Metabolismul proteinelor: NEUBAUER, Intermediärer Eiweiss-stoffwechsel, Handb. d. norm. u. pathol. Physiol vol. 6 pag. 671, Berlin, Springer, 1928.

Metabolismul nucleinelor: THANNHAUSER Handb. d. norm. u path. Physiol. vol. 6, pag. 1047, Berlin 1928; Stoffwechselprobleme, Springer, 1934. MOHR-STAEHELIN, Handb. f. inn. Med., ed. 2-a, vol. 4, partea I-a, pag. 830 (Guta).

Metabolismul hidrocarbonatelor: BERGMANN, Chemie der Kohlehydrate, Handb. d. norm. u. path. Physiol vol. 3, pag. 113, 1927; MOHR-STAEHELIN, Handb. f. inn. Med. vol. 4, partea I-a, pag 677, 1926 (Diabetul zaharat); NOORDEN, Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung, ed. 8-a, Berlin, 1927; UMBER, Diabetes mellitus în „Ernährungs-und Stoffwechselkrankeiten", ed. 3-a. Berlin 1925; STAUB, Erg inn. Med., vol. 31, pag. 121, 1927; MEYERHOFF — Die chem Vorgänge im Muskel, Berlin, Springer, 1930.

Metabolismul grăsimilor şi al lipoizilor: JOST, Intermediärer Fettstoffwechsel u. Lipoide im Blut Handb. d. allgem. Hämatologie, vol. 2, pag. 882. Urban u. Schwarzenberg, 1934; Klinische Bedeutung des Cholesterinproblems Kongr. f inn. Med., Wiesbaden, 1931: LEUPOLD, Cholesterinstoffwechsel, Handb. norm u. path. Physiol., vol. 6, pag. 1095 (1928).

Metabolismul mineralelor: HEUBNER, Mineralbestand des Körpers, Handb. d. norm. und. path. Physiol. vol. 16. pag. 1416. Wien, Springer, 1931; KLINKE, Mineralsstoffwechsel. Deuticke, 1931; HOFF, Blut. u. Mineralstoffe, Handb. d. allgem. Hämatologie, vol. 2, pag. 967, Urban u. Schwarzenberg, 1934; GLATZEL, Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. Ergebnisse d inn. Medizin, vol. 53 (1937); HEILMAYER u. PLÖTNER, Serumeisen u. Eisenmangelkrankheit, Jena, G. Fischer, 1937.

Metabolismul celular: WARBURG, Stoffwechsel der Tumoren, Berlin, Springer, 1926; Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk, vol. 2; Biochemie der Zelle, Fischer, 1933.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE” TÂRGU MUREȘ
1945

VII

Sistemul nervos vegetativ

și

Secreția internă

de FERDINAND HOFF — Würzburg

Cu 7 figuri în text.

INTRODUCERE

Începând dela Morgagni și terminând cu Virchow, era anatomo-morfologică a medicinei, a dus, datorită studiilor analitice la crearea unei patologii organice și celulare. Griesinger scria următoarele, la apariția operei fundamentale a lui Virchow: „Spre deosebire de procesele cu punct de plecare în sânge și nervi, rolul celulelor și derivatelor celulare ne apare accentuat în această carte până la unilateralitate". Această frază caracterizează nu numai o întreagă epocă a științei medicale, dar prevede în acelaș timp și noua cale ce i se deschide. Condițiile de bază ale înțelegerii fiziologiei și patologiei *întregului organism* sunt în primul rând cercetarea proprietăților sângelui, fapt ce constitue o nouă patologie: *patologia humorală*, din care un important capitol îl formează studiul *secreției interne* și în al doilea rând cercetarea *influențelor regulatoare ale sistemului nervos.*

Organismul viu reprezintă ceva mai mult decât suma tuturor componentelor, respectiv a organelor sale, luate separat. Procesele vitale ale fiecărui organ alcătuesc într'un mod ingenios, prin suprapunerea unor mecanisme regulatoare, un tot, fără de care viața, ca și orice altă activitate individuală, ar fi imposibilă. Coordonarea vegetativă intervine în mod hotărîtor în funcția fiecărei celule în parte; deaceea în studiul turburărilor organice va trebui să luăm în considerare totdeauna și legăturile pe care acestea le au cu dispozitivele regulatoare suprapuse și prin dânsele cu întreg organismul.

Unitatea funcțională a organismului se bazează, după cum a întrevăzut și Griesinger, pe doi factori pretutindeni prezenți în organism: *coordonarea nervoasă* și *coordonarea humorală*, ambele strâns legate una de alta.

Prin noțiunea de „*sistem nervos vegetativ*" înțelegem totalitatea nervilor ce coordonează funcționarea organelor interne, fără intervenția voinței și a conștiinței. L. R. Müller a etichetat acest sistem cu numele de „nervi vitali", întrucât ei grupează toate funcțiile organice într'o unitate organică vitală și reglează procesele cele mai importante ale vieții. Găsim în fiecare organ nervi vegetativi, ce cârmuesc funcțiunea acestuia prin excitație și inhibiție, iar în sistemul nervos central, mai ales în vecinătatea ventricolului al III-lea, se află centrii supraordonați care dirijează procesele regulatoare vitale, ca metabolismul caloric, metabolismul apei, al clorurei de sodiu, respirația și circulația. Vom

avea de discutat nenumărate turburări morbide, izvorâte din dereglările funcționale ale acestui sistem.

Funcția sistemului nervos vegetativ este strâns legată de *procesele humorale*. Există anumite modificări humorale, ce constitue excitantul adecuat al unora dintre centrii vegetativi. Astfel temperatura sângelui acționează asupra centrului termic, concentrația hidrogen-ionilor sanguini asupra centrului respirator, hipoglicemia poate declanșa pe cale nervoasă o hipersecreție adrenalinică; substanțele active produse în țesuturi pot acționa asupra nervilor vaso-motori și prin aceștia asupra irigației tisulare; substanțele minerale humorale, mai ales potasiul și calciul exercită o influență precumpănitoare asupra stării de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ; în mod asemănător mai există încă și alte numeroase relații între umori și sistemul nervos vegetativ. Pe de altă parte, se pare că și acțiunea nervilor vegetativi asupra organului terminal, s'ar exercita prin intercalarea unor procese humorale între excitația nervoasă și funcția organică. In orice caz, unii cercetători au putut constata la nivelul cordului prezența unor substanțe stimulatoare, apărute după excitarea nervilor cardiaci vagali și a nervilor simpatici acceleratori; aceste substanțe dacă erau transfuzate din cordul de experiență, asupra unui al doilea cord, produceau același efect ca și cel obținut asupra primei inimi prin excitarea vagului, respectiv a nervilor acceleratori. In același timp apăreau și modificări ale raportului electrolitic, factor extrem de important pentru menținerea tonusului nervos vegetativ (cum ar fi spre ex. creșterea ionilor de potasiu în lichidul de perfuzie, după excitarea vagului Hewell). Asemenea relații par să existe și în inervația vaselor; s'a găsit astfel în vasodilatațiile parasimpatice, atât în lumenul, cât și în pereții vaselor, o substanță dilatatoare, analoagă acetilcholinei. In lucrările sale cele mai recente Cannon ajunge la concluzia că excitarea nervilor autonomi face să apară în organe, asemenea substanțe active. Substanța ce apare după excitația simpaticului, o numește „simpatină", ea ar fi asemănătoare adrenalinei, însă nu identică cu aceasta. Substanța eliberată după excitația pneumogastricului o denumește „parasimpatină" și este într'adevăr identică cu acetilcholina. Acțiunea diferită a componentelor sistemului nervos vegetativ s'ar explica astfel prin faptul că excitația lor eliberează substanțe active deosebite una de alta. Dale caracterizează parasimpaticul drept cholinergic, iar nervii simpatici ca adrenergici.

Trebue să ne dăm seama că la mecanismul coordonator vegetativ iau parte toate organele, ale căror produse metabolice și excreții parvin să ajungă în circulație. Misiunea esențială a acestei coordonări constă în menținerea constantelor fizico-chimice spre ex. a izotermiei, a izotoniei osmotice și a izoioniei sanguine (Schade) și constitue o condiție sine qua non pentru viața organismului.

Produsele metabolice a căror eliminare constitue o necesitate vitală, acționează adesea grație unei dispoziții ingenioase, în mod specific, asupra mecanismului lor coordonator vegetativ, într'un sens favorabil menținerii acestui echilibru. Se citează astfel ca ex. bioxidul de carbon, un corp produs în orice organ viu și activ. In primul rând o serie întreagă de alte organe necesită pentru buna lor funcționare existența unei anumite tensiuni de CO_2; spre ex.: desfășurarea normală a mișcărilor intestinului, cordului și musculaturii striate, nu se face decât la o

anumită tensiune de CO_2. Pe de altă parte, creşterea CO_2 circulant constitue prin mărirea concentraţiei hidrogen-ionilor din sânge, stimulul adecuat al centrului respirator şi provoacă astfel el însuşi, prin acest mecanism, eliminarea sa pe cale respiratorie. In mod analog, ureea ce rezultă din metabolismul substanţelor proteice, acţionează în acelaş timp şi ca un excitant al eliminării sale din organism, stimulând în mod specific excreţia renală. Nenumărate produse chimice ale organelor se încadrează astfel ca agenţi cauzali declanşatori ai proceselor reglatoare vegetative şi în acelaş timp ca obiect al acestora. Funcţia organică este stimulată şi mijlocită atât de către însăşi produsele metabolice ale organului respectiv cât şi de produsele celorlalte viscere. Se presupune că în miocard şi în muşchii scheletici iau naştere substanţe ce stimulează activitatea acestora, în măduva osoasă şi în ficat există substanţe active, importante pentru funcţia hemopoetică şi aşa mai departe. Toate aceste substanţe care apar în diferite organe şi influenţează funcţia vegetativă a viscerelor, precum şi excitabilitatea nervilor şi a centrilor vegetativi, le denumim după propunerea lui Starling, *hormoni* (ὁρμάω = stimulez, excit.). In clinică noţiunea de hormoni se referă în primul rând la *o grupă mai restrânsă* de substanţe şi anume la produsele acelor organe, numite glande endocrine.

Glandele cu secreţie internă sunt organe de tip special, parte alcătuite din tuburi şi grămezi celulare epiteliale, parte (ca retro-hipofiza şi organele cromafine), prevăzute cu elemente tisulare, neurale sau interstiţiale şi care îşi varsă produsele lor direct în sânge şi în limfă, nu ca celelalte glande prin intermediul unui canal excretor. Secreţiile acestor glande nu sunt metaboliţi oarecare, rezultaţi ca CO_2 sau ureea, din metabolismul organic, ci ele constitue produse speciale, caracteristice, de importanţă vitală, exercitând acţiuni specifice asupra unor organe îndepărtate, ba chiar asupra întregului organism.

Cunoştinţele noastre asupra glandelor endocrine încep abia dela jumătatea secolului trecut. Fiziologul Berthold din Göttingen observase în 1849, că regresiunea caracterelor sexuale secundare nu se mai producea la cocoşii castraţi, dacă acestora le grefa din nou sub piele, testiculii extirpaţi. El şi-a dat seama că această acţiune a testicolelor „este datorită influenţării sângelui, prin intermediul căruia se exercită apoi acţiunea asupra întregului organism".

Meritele desvoltării ulterioare a endocrinologiei, revin lui Addison şi lui Brown-Sequard. Astăzi cunoaştem o întreagă serie de glande cu secreţie internă precum şi numeroase tablouri clinice produse prin turburări în eliminarea hormonilor respectivi. Ştim deasemenea că cele mai importante funcţii şi proprietăţi ale organismului, sunt determinate de aceste glande. Este suficient să amintim turburările de creştere din anumite forme de gigantism şi nanism, adipozitatea şi caşexia, apariţia precoce şi intensă sau lipsa desvoltării caracterelor sexuale, creşterile şi scăderile metabolismului, precum şi modificările de temperament sau caracter provocate de toate aceste turburări, pentru a ne da seama în ce măsură determină glandele endocrine statura şi randamentul, personalitatea şi funcţiile izolate ale individului.

Strânsa corelaţie ce există între sistemele reglatoare humorale şi nervoase, fapt asupra căruia am insistat în repetate rânduri, reese extrem de clar din raporturile secreţiei endocrine, cu sistemul nervos vege-

tativ. Glandele ednocrine sunt prevăzute din abundenţă cu nervi vegetativi, iar eliminarea hormonală poate fi produsă şi prin excitaţii nervoase. Hormonii înşişi exercită o influenţă covârşitoare asupra stării de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ, astfel încât ne găsim în faţa unui circuit funcţional închis. Stimuli cu punct de plecare diencefalic, pot da naştere pe calea nervilor simpatici unei revărsări de adrenalină, care la rândul ei constitue din nou un excitant pentru sistemul nervos simpatic. Adrenalina acţionează asupra organului terminal, chiar după secţiunea căilor nervoase aferente, în acelaş mod ca şi o excitaţie simpatică, astfel încât ambii factori ai cuplului funcţional: sistem nervos vegetativ-glande endocrine exercită asupra organelor terminale o acţiune asemănătoare. Leschke a vorbit de principiul unei duble siguranţe. In cursul relaţiilor dintre aceşti diverşi factori ai coordonării vegetative, mai trebue avut în vedere şi faptul că, în afară de influenţa nervilor vegetativi asupra secreţiei hormonale şi a influenţei acesteia din urmă asupra stării de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ, mai există şi influenţe directe între glandele endocrine. Ştim spre ex. că hormonul tireotrop al hipofizei anterioare stimulează activitatea tiroidei, chiar după ce au fost îndepărtaţi nervii vegetativi ai acesteia (Krayer) şi nu am greşi deloc, presupunând că există şi alte influenţe reciproce între diversele glande endocrine, exercitate pe cale pur hormonală, fără transmiterea stimulului pe cale nervoasă.

Prin aceasta deschidem chestiunea corelaţiilor dintre glandele cu secreţie internă, relaţii ce sunt de o importanţă capitală pentru înţelegerea multor modificări patologice întâlnite în domeniul endocrinologiei. Strânsa conexiune funcţională ce există între diferitele glande endocrine, va avea drept urmare ca turburarea funcţională izolată a unei singure glande, să dea naştere unei reacţiuni a tuturor celorlalte glande. Funcţiunea acestora din urmă, se modifică adesea în sensul unei intervenţii compensatoare a celorlalţi factori ce urmează complexul regulator vegetativ, scopul final fiind menţinerea vieţii. Deaceea la patul bolnavului nu observăm decât extrem de rar modificări patologice pure, condiţionate prin deficitul funcţional al unei singure glande. Un astfel de deficit funcţional izolat întâlnim spre ex. atunci când se îndepărtează paratiroidele pe cale operatorie sau când se distruge lobul anterior al hipofizei, prin embolia arterei sale. Şi totuşi chiar în aceste cazuri pure, apar în curând modificări ale celorlalte glande endocrine, datorite conexiunilor intime ce există între elementele întregului sistem hormonal. Acelaş lucru reese şi din experienţele făcute pe animale: spre ex. după tiroidectomie observăm o micşorare a testicolelor, persistenţa unui timus mare şi o hipertrofie a hipofizei anterioare. In ultima analiză chiar şi acele turburări endocrine, exteriorizate clinic prin suferinţa unei singure glande sunt tot maladii pluriglandulare. Cu atât mai valabil este acest fapt pentru turburările endocrine în care sunt interesate încă dela început mai multe glande, turburări ce le grupăm sub numele de *insuficienţe pluri-glandulare.*

Sistemul nervos vegetativ şi sistemul hormonal se mai găsesc în corelaţie şi cu metabolismul mineral, cu metabolismul apei, cu mecanismele echilibrului acido-bazic şi prin acestea, cu starea fiziço-chimică a coloizilor sanguini, a celulelor şi a suprafeţelor celulare. R. Kraus a creiat pentru toţi aceşti factori ce participă la coordonarea funcţiilor vitale vegetative, termenul de *„sistem vegetativ"*.

Există deasemenea relaţii foarte strânse între hormoni pe de-o parte şi vitamine, respectiv fermenţi, pe de alta. Ca exemplu citãm concentraţia de vitamină C în suprarenale, fapt ce serveşte probabil la stabilizarea adrenalinei şi substanţelor active din cortico-suprarenală. După Verzâr, provitamina B_2, lactoflavina, nu poate lua forma activă de acid lactoflavinfosforic, decât în prezenţa hormonului corticosuprarenal; acidul lactoflavinfosforic la rândul său, formează împreună cu o proteină, fermentul respirator galben. Astfel se explică dece extirparea experimentală a suprarenalei poate fi compensată, în mare măsură prin administrarea de acid lactoflavinfosforic.

Este desigur foarte greu să dăm o descriere sistematică a acestui domeniu în care intervin corelaţiile intime ale atâtor factori, şi atât de numeroase interacţiuni. Orice scoatere în evidenţă a unui singur factor, a unei singure părţi din sistemul nervos vegetativ sau a unei singure glande endocrine, aduce cu sine o unilateralitate ce nu corespunde realităţilor biologice.

Din motive practice este însă oportun să încercăm mai întâiu o expunere schematică. Ne putem face o impresie despre importanţa factorilor amintiţi, studiind mai ales turburările mari, primitive ale unora dintre elementele acestui complex.

Cititorul nu trebue să piardă însă din vedere că este vorba de separări schematice, ale unor procese unice în organismul viu. Vom vorbi astfel mai întâiu despre turburările funcţionale ale sistemului nervos vegetativ, apoi despre acele ale sistemului hormonal, iar la sfârşit, vom încerca să dăm din nou un înţeles viu, legăturii dintre aceşti doi factori.

A. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV.

1. Concepţie şi structură.

Sistemul nervos leagă între ele toate organele şi serveşte astfel ca mijlocitor relaţiilor organice cu mediul exterior şi proceselor coordonatoare ale mediului interior. El este factorul ce imprimă organismului şi tuturor manifestărilor sale, unitatea lor funcţională. Oridecâte ori luăm contact cu mediul înconjurător prin mişcări ale musculaturii noastre voluntare sau prin efectul voinţei şi al intellectului nostru, deasemenea atunci când percepem excitaţii exterioare prin organele noastre senzoriale sau când controlăm anumite fenomene prin intermediul conştiinţei, în toate aceste cazuri este vorba de intervenţia acelui sistem nervos care formează cea mai mare parte a encefalului şi a măduvii, *de sistemul cerebrospinal* şi de nervii ce-i sunt anexaţi. Acestui sistem este obiceiul să i se opună *sistemul nervos vegetativ*, pe care-l împărţim în sistem *simpatic* şi *parasimpatic*. Sistemul nervos vegetativ coordonează acele funcţii ale organismului, care nu trec prin sfera conştiinţei şi care sunt necesare pentru menţinerea echilibrului vieţii interne: în acelaş timp ele constitue însăşi condiţii „sine qua non" pentru buna funcţionare a activităţilor conştiente şi voluntare. Scindarea întregului aparat nervos în aceste două sisteme corespunde unei schematizări impuse de necesitatea coordonării noţiunilor noastre; nu trebue să uităm însă că acest procedeu separă între ele conexiuni anatomice şi funcţionale, care în mod natural

sunt nealmente strâns unite. *Unitatea anatomică* se realizează datorită faptului că dela creer şi până în zonele cele mai declive ale măduvii spinării, se găsesc în apropierea canalului ependimar, celule nervoase vegetative, care constitue celulele de origină ale nervilor simpatici şi parasimpatici şi leagă astfel sistemul nervos vegetativ periferic cu sistemul cerebrospinal într'o singură unitate morfologică. Tot atât de intimă este şi *unitatea funcţională* a celor două componente. Însăşi numele de „simpatic" ne arată că organele pe care acesta le inervează iau o parte „intimă" în procesele conştiente, fapt constatat de fiecare prin propria sa experienţă: spre ex. influenţa factorilor psihici asupra vaselor din tegumentele feţii, asupra activităţii cordului şi a celei intestinale.

Pentru a ilustra numai printr'un singur exemplu interdependenţa dintre funcţia vegetativă şi cea voluntară, vom aminti doar complicatele reacţii vasmotorii şi procese metabolice ce sunt realizate pe cale vegetativă, atunci când executăm un travaliu muscular voluntar. Deosebirea dintre nervii vegetativi şi cei cerebrospinali constă mai întâi în faptul că primii sunt întrerupţi în drumul lor dela sistemul nervos central, la organul de execuţie, într'o serie de ganglioni şi în al doilea rând în aceea că există diferenţe fundamentale din punct de vedere al comportării lor electrofiziologice, după cum au dovedit-o cercetările moderne asupra *cronaxiei*.

Sistemul nervos simpatic constitue o noţiune anatomică unitară, întrucât toate fibrele îşi au origina în *marele lanţ simpatic*. Lanţul simpatic format din ganglioni dispuşi segmentar însoţeşte coloana vertebrală dela baza craniului şi până la coccis. In ultima instanţă şi sistemul simpatic îşi are origina tot în sistemul nervos central. Măduva dorsală şi cea lombară în deosebi, emit prin ramurile comunicante albe, fibre ce fac legătura între celulele vegetative situate în coarnele laterale şi lanţul simpatic. Aceste fibre se articulează aci cu cel de al doilea neuron, care merge apoi la periferie; uneori sinapsa se face abia după ce fibrele preganglionare au traversat fără întrerupere unul sau mai mulţi ganglioni (experienţele cu nicotină ale lui Langley). Segmentul cervical al lanţului simpatic cuprinde ganglionul cervical superior, mijlociu şi inferior; ultimul este contopit cu ganglioni ai segmentului dorsal şi constitue împreună cu aceştia ganglionul stelat. Ramurile cele mai puternice ale segvin direct din sistemul nervos central şi anume din măduva sacrată, din ganglionii toracali 6—9 sau 10, iar cel mic din al 10 şi 11-lea ganglion toracal. O mare parte a fibrelor aflate în nervii splachnici îşi are origina direct în măduvă (D_6—D_{10}), ele străbat numai lanţul simpatic, pentru a ajunge apoi prin spachnici, la ganglionul coeliac. Plecând din ganglionii lanţului simpatic şi din analogii lor prevertebrali (spre ex. din ganglionul coeliac şi mezenteric inferior), fibrele simpatice se îndreaptă spre toate organele cu inervaţie vegetativă.

Sistemul parasimpatic nu constitue o unitate morfologică atât de netă, ca lanţul simpatic. Deoarece fibrele nervoase corespunzătoare se găsesc însă într'un anumit antagonism funcţional faţă de simpatic, antagonism ce face oportună considerarea lor unitară, ele au fost grupate de Langley într'o noţiune comună de *parasimpatic*. Fibrele sistemului parasimpatic vin direct din sistemul nervos central şi anume din măduva sacrată, din bulb şi din mezencefal. Nervii proveniţi din celulele ganglionare ale mă-

duvii sacrale, poartă numele de *sistem sacrat, autonom.* Fibrele având origina mai ales în al 2—3-lea segment sacrat, ajung în micul bazin odată cu plexul ruşinos şi se duc ca nervi pelvini sau erigenţi în reţelele nervoase ale organelor genitale, ale vezicii şi ale rectului. Ca aparţinând sistemului *autonom cranial*, considerăm atât fibrele provenite din mezencefal, ce inervează muşchii netezi ai ochiului, nervii glandelor lacrimale şi salivare, nervii vasodilatatori ai tegumentelor feţii cât şi în special, *vagul*, dela a cărui origină bulbară pleacă fibre parasimpatice la un mare număr de viscere. Probabil că şi în restul măduvii se mai găsesc celule ganglionare parasimpatice, din care ies fibre nervoase care vor merge spre periferie prin rădăcinile posterioare. De curând s'a dovedit în deosebi existenţa nervilor vasodilatatori parasimpatici din rădăcinile posterioare. Celulele lor de origină se găsesc probabil în zona intermediară dintre cornul anterior şi cel posterior, în apropierea canalului ependimar.

Insfârşit socotim ca aparţinând tot sistemului nervos vegetativ şi sistemul nervos parietal al organelor cavitare. Acest *sistem intramural* este compus dintr'o serie de fibre nervoase şi ganglioni, aşezaţi în pliurile organelor, în cord, stomac, vezică şi intestin. Prin aceasta viscerile mai sus menţionate dobândesc o oarecare autonomie funcţională care va fi doar dirijată de către nervii vegetativi, ce abordează organul venind dela exterior. In cord se mai găsesc numeroase celule ganglionare şi în sistemul de conducere, iar în intestin menţionăm plexul lui Meissner, situat în submucoasă şi plexul lui Auerbach, dispus între musculatura longitudinală şi cea circulară, ambele diriguitoare ale motilităţii tractului intestinal.

Am arătat că dealungul întregii măduve spinale sunt aşezate celule dispuse segmentar, care îşi trimit axonii, parte prin rădăcinile anterioare ca fibre simpatice, parte ca fibre parasimpatice prin rădăcinile posterioare. Aceşti centrii segmentari şi prin dânşii întregul sistem nervos vegetativ periferic sunt subordonaţi unor alţi centri speciali care dirijează cele mai importante mecanisme coordonatoare ale organismului. Ei sunt situaţi mai ales în *diencefal* şi în pereţii ventricolului al 4-lea, constituind centri superiori de o importanţă covârşitoare pentru reglarea metabolismului termic, a jocului vasomotorilor, a secreţiei sudorale, precum şi altor numeroase procese metabolice vitale.

Figura 1 este o schemă făcută de L. R. Müller, care reprezintă o privire de ansamblu a porţiunilor centrale din sistemul nervos vegetativ şi evidenţiază concomitent în mod succint, cunoştinţele achiziţionate până în prezent în mod sigur sau numai ipotetic cu privire la funcţiunile acestui sistem. Cunoaşterea structurii generale a sistemului nervos vegetativ va trebui să formeze bază viitoarei descrieri a turburărilor funcţionale, deoarece pot surveni modificări patologice asociate cu turburări funcţionale corespunzătoare, în toate segmentele acestui sistem.

2. Funcţiunea globală a sistemului nervos vegetativ.

Pentru aprecierea importanţei sistemului nervos vegetativ în totalitate, ne pot servi ca bază experienţele făcute pe animale ce au suferit nevrectomii vegetative întinse sau chiar totale. S'au făcut atât secţiuni bilaterale ale vagului, cât şi — graţie strălucitei tehnici a lui

Cannon, rezecții complecte ale lanțurilor simpatice, astfel încât organele au fost complet sustrase impulselor centrale. In aceste cazuri rămân

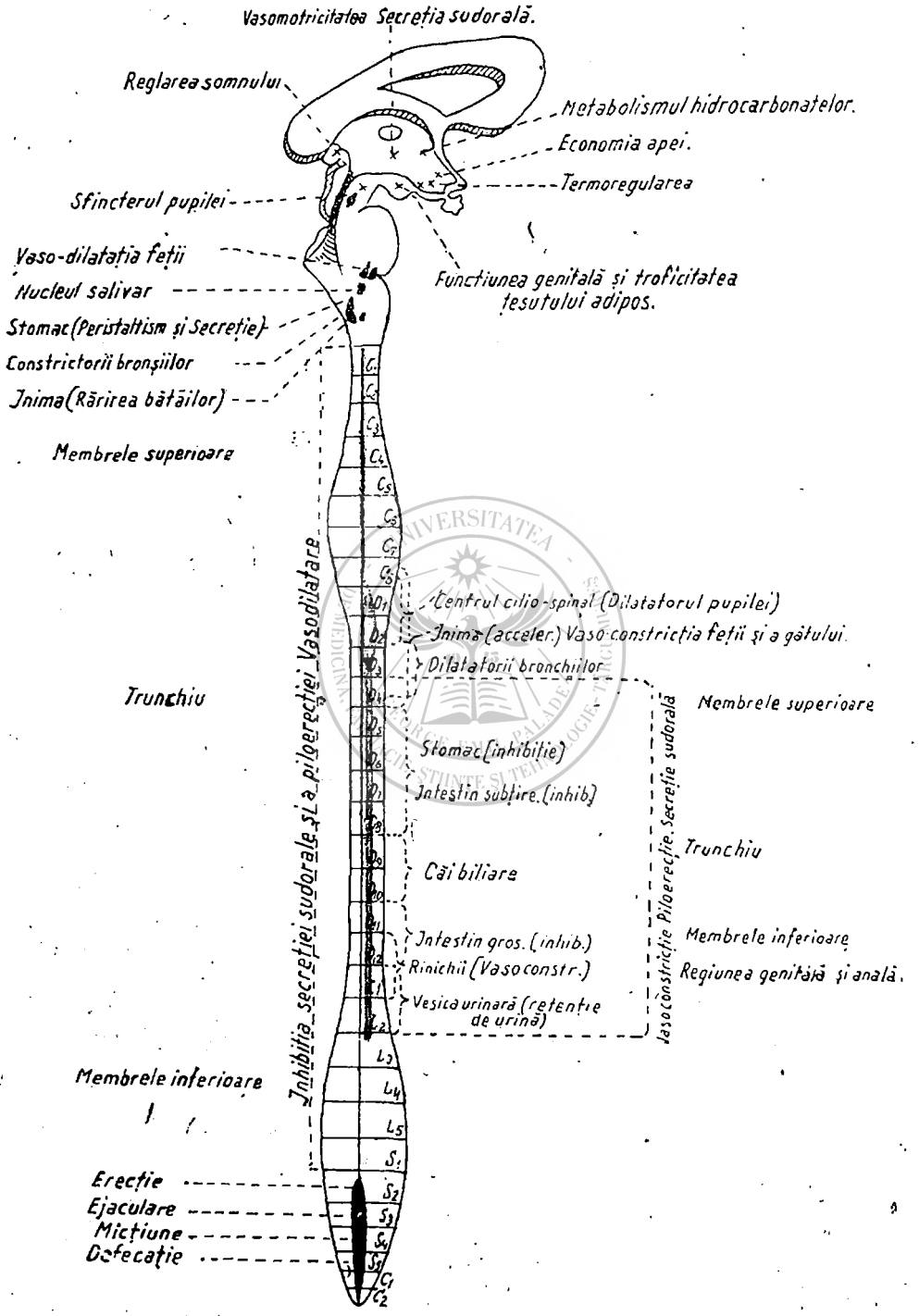


Fig. 1. — Reprezentare schematică a sistemului nervos vegetativ, după *L. R. Müller.*

însă conservate funcțiunile ganglionilor și aparatelor nervoase intramurale.

După părerea unor cercetători, reţelele nervoase periferice rămân apte din punct de vedere funcţional încă mult timp după separarea lor de segmentele centrale ale sistemului. La început ni se pare deci curios faptul că, în discordanţă cu presupusa însemnătate covârşitoare a nervilor vegetativi, animalele supuse acestor deenervări vegetative, rămân totuşi în viaţă luni de zile, uneori chiar timp de ani întregi. Trebue să se accentueze însă că supravieţuirea animalelor cu secţiunea bilaterală a vagului şi cu extirparea sistemului simpatic este posibilă numai în condiţiile de protecţie specială din laborator. Dacă expunem aceste animale *condiţiilor naturale ale mediului exterior, atunci ele vor sucomba în scurt timp,* iar turburările funcţionale ce le prezintă constitue exemple pline de învăţământ asupra manifestărilor insuficienţei funcţionale a nervilor vegetativi. Cu ele ne vom întâlni în condiţii asemănătoare şi în fiziopatologia umană.

Astfel animalele cu simpaticul extirpat se istovesc rapid după un efort muscular, randamentul lor fiind redus la 1/3, cu toate că mai pot avea o tachicardie compensatoare, prin posibilitatea păstrată a scăderii tonusului vagal. Dacă suprimăm şi inervaţia vagală a cordului, atunci capacitatea de accelerare a activităţii cardiace dispare aproape complet, iar capacitatea de travaliu suferă o scădere şi mai considerabilă. Incapacitatea funcţională este determinată în afară de turburările cardioregulatoare şi de un colaps vasomotor ce face imposibilă ridicarea tensiunii arteriale; se mai adaogă lipsa revărsării de adrenalină şi a mobilizării de glucoză. Un astfel de animal este bine înţeles inapt să facă faţă pericolelor exterioare. Ii lipseşte capacitatea de adaptare la orice travaliu deosebit, care ar depăşi funcţiunile vitale primitive. Mai lipseşte şi capacitatea de reglare a temperaturii corpului, astfel încât la o temperatură exterioară scăzută, se va produce o răcire însemnată, iar şederea sub raze solare puternice va fi urmată de ridicarea accentuată a temperaturii şi moarte prin insolaţie. De remarcat că femelele pot da naştere unor pui normali; interesant este însă faptul că ele au pierdut putinţa de a-i alăpta; chiar şi instinctul matern al îngrijirii progeniturii pare să se fi stins, astfel încât Cannon a văzut puii murind, cu toată alimentaţia artificială, din cauza „indiferenţei grosolane şi a lipsei de îngrijire" din partea animalului matern.

Avem de a face prin urmare cu animale *inapte cerinţelor unei vieţi duse în condiţiuni naturale,* deoarece ele nu-şi pot regla mediul lor intern pentru a face faţă unui efort suplimentar şi au pierdut capacitatea de adaptare la anumite cerinţe speciale. Importanţa vitală a sistemului nervos vegetativ reese şi mai evident din urmările ce le are lezarea *centrilor coordonatori diencefalici supraordonaţi.*

Ştim că orice leziune mai grosolană a acestei regiuni, fie provocată pe cale traumatică, fie constând într'o distrugere experimentală a bazei diencefalului sau datorită unei hemoragii mai puternice în ventricolul al 3-lea, poate duce la moartea subită a fiinţei respective. Asupra turburărilor funcţionale ce se întâlnesc mai ales în leziunile centrilor vegetativi diencefalici, vom mai reveni.

3. Inervaţia antagonistă şi problema vagotoniei şi a simpaticotoniei.

De problema funcţiunii globale a sistemului nervos vegetativ se leagă neapărat şi chestiunea raportului funcţional dintre cele două părţi componente ale acestui sistem: simpatică şi parasimpatică. Este ştiut că se poate dovedi în multe privinţe existenţa unei comportări an-

tagoniste a celor doi factori. In tabela alăturată, găsim reunite în mod schematic, principalele exemple ale inervației antagoniste.

	Simpatic	Parasimpatic
Cord	Tachicardie	Bradicardie.
Vase	Constricție	Dilatație.
Bronșii	Dilatație	Constricție.
Esofag	Relaxare	Constricție.
Stomac	Inhibarea peristaltismului și activității glandulare.	Excitarea peristaltismului și a activității glandulare.
Intestin subțire și colon	Inhibarea peristaltismului	Excitarea peristaltismului.
Vezică	Retenție de urină, inhibarea detrusorului excitarea sfinterului	Golirea vezicii, excitarea detrusorului, relaxarea sfincterului.
Org. genitale	Vasoconstricție	Vasodilatație și erecție.
Pupile	Midriază	Mioză.
M. orbitar al lui Müller	Exoftalmie	Enoftalmie.
Suprarenale	Excitarea secreției adrenalinice	Inhibarea secreției de adrenalină.
Pancreas	Inhibarea secreției insulinice	Excitarea secreției insulinice.
Tiroida	Excitarea secreției	Inhibarea secreției.
Metabolism	Creșterea dezasimilării	Creșterea asimilării.

O dublă inervație similară mai există și la nivelul altor organe, totuși nu este posibil să se schematizeze totdeauna atât de simplu aceste raporturi, întrucât multe din funcțiile viscerale sunt mai complicate și nu pot fi exprimate prin simpla antiteză: excitație—inhibiție Astfel știm spre ex. despre *secreția salivară* că după excitarea coardei timpanului parasimpatice sau după injectiare de pilocarpină, cu acțiune parasimpaticomimetică se produce o salivă abundentă și fluidă, după excitarea simpaticului cervical se secretă dimpotrivă, o salivă cantitativ redusă și vâscoasă. Se pare că și pentru secreția sudorală ar exista condițiuni asemănătoare, întrucât prin excitarea parasimpaticului obținem o sudoare abundentă și subțire, însoțită de vasodilatație ce favorizează deperdiția calorică, spre deosebire de sudoarea puțină și cleioasă apărută în cursul vasoconstricției simpatice, sudoare de frică sau sudoare agonică. In orice caz cercetările recente au dovedit că glandele sudoripare posedă nu numai o inervație sosită pe calea rădăcinilor anterioare și a lanțului simpatic, ci și alta venită prin rădăcinile posterioare In pilorecție excitația se transmite pe căi simpatice, iar inhibiția parasimpatică este doar presupusă.

Importanța inervației antagoniste pentru *procesele metabolice*, este foarte incomplet figurată în această scurtă reprezentare schematică. Mai trebue să menționăm că exacerbarea proceselor de dezasimilare produsă de simpatic, poate duce la creșterea *metabolismului bazal* și a *temperaturii corpului*. Febra constitue exemplul tipic al unei astfel de stări simpaticotonice, iar scăderea temperaturii și diminuarea metabolismului ar coincide cu o stare de excitație parasimpatică. Conexiunile

ce există între *secreţia suprarenală* şi sistemul simpatic, ne explică apariţia *hiperglicemiei* după excitarea simpaticului. După o hiperproducţie parasimpatică de *insulină*, se observă dimpotrivă o scădere a glicemiei

Dovada existenţei acestui antagonism nervos până şi la nivelul celor mai intime funcţiuni celulare, reese din acţiunea exercitată asupra *sistemului hematopoetic*. Astfel *excitarea simpaticului* duce la o exacerbare a *activităţii medulare* şi prin aceasta la o leucocitoză, consecutivă revărsării în sângele circulant a elementelor medulare tinere (deviere spre stânga); în stările iritative ale parasimpaticului se constată dimpotrivă mai frecvent o leucopenie cu *limfocitoză* relativă şi *eozinofilie*.

Nu trebue să ne închipuim că atagonismul nervos, ce reese din toate aceste exemple ar fi un proces în cursul căruia nu trec stimuli decât dealungul unui singur sistem, celălalt neprezentând nici o modificare funcţională. Asemenea inervaţiei musculaturii voluntare, în care flexorii şi extensorii antagonişti acţionează în ultimă instanţă în mod sinergic astfel încât o contracţie a flexorilor determină relaxarea simultană a extensorilor, trebue să admitem existenţa şi în sistemul nervos vegetativ a unei *„inervaţii reciproce a antagoniştilor"* (Sherrington), excitaţia unui centru simpatic fiind cuplată în mod obligator de inhibarea centrului parasimpatic antagonist şi invers. Pe de altă parte trebue să atragem atenţia şi asupra unei legi generale a mecanismelor coordonatoare vegetative: orice deviere mai accentuată dela constantele fiziologice produsă printr'o activitate oarecare, este prin ea însăşi cauza declanşatoare a unei *compensări*, care adesea, întocmai ca mişcările unui pendul abătut din starea sa de repaos, trebue să atingă întâi extrema opusă mai înainte de a ajunge în starea sa de echilibru. Prin urmare vom observa deseori, imediat după stări de intensă excitabilitate simpatică fenomene parasimpatice şi invers.

Din cunoaşterea acestor modalităţi de inervaţie antagonistă se desprinde întrebarea extrem de importantă pentru clinician, a existenţei unor stări patologice, care ar putea fi explicate prin predominenţa tonusului unei singure inervaţii fie simpatice fie parasimpatice. Această problemă a fost desbătută pe larg de către Eppinger şi Hess, cari au crezut că pot defini la patul bolnavului, cazuri de *vagotonie*, adică stări de hiperexcitabilitate generală parasimpatică şi cazuri de simpaticotonie. Opinia lor se baza mai ales pe comportarea diferită a acestor două sindrome morbide faţă de *substanţele toxice vegetative*, dintre care adrenalina produce prin acţiunea sa o stare de excitaţie generală simpatică, pilocarpina dimpotrivă, o excitaţie parasimpatică totală, iar atropina paralizează parasimpaticul. Concepţia *existenţei unor forme pure de vagotonie sau simpaticotonie, nu a putut rezista cercetărilor critice*, deoarece aproape niciodată nu se întâlnesc cazuri clinice a căror simptomatologie vegetativă să cuprindă manifestări exclusiv unilaterale a unuia sau a celuilalt dintre factorii componenţi ai sistemului nervos vegetativ. Ca o reacţiune faţă de concepţia lui Eppinger şi a lui Hess, unii autori au respins cu totul noţiunea de vagotonie şi simpaticotonie, propunând etichetarea eventualelor turburări ale inervaţiei vegetative, numai cu denumirea de *„stigmate vegetative"* (von Bergmann).

Autorului îi se pare însă nejustificată şi inoportună înlăturarea completă a noţiunilor de vagotonie (mai corect parasimpaticotonie) şi de simpaticotonie. Este absolut necesar ca medicul să nu înregistreze

un simptom numai ca un „stigmat", ci pe cât posibil să stabilească și *direcția* către care se îndreaptă abaterea dela normal. Deși este perfect adevărat că aproape nu există nici-un individ, care să se comporte în mod permanent exclusiv parasimpaticotonic sau simpaticotonic, tot atât de exact este însă pe de altă parte că toți oamenii reacționează în mod temporar și în anumite condiții fiziologice sau patologice, fie ca simpaticotonici, fie ca parasimpaticotonici. Mai există dealtminteri o serie întreagă de tablouri clinice bine definite, ce se caracterizează nu atât printr'o creștere ubiquitară a excitabilității generale a unui singur sistem, cât printr'o anumită accentuare locală a iritabilității unuia sau mai multor organe, îndreptată de cele mai multe ori în sens parasimpaticotonic. Această abatere de'a normal, într'o anumită direcție, caracterizează întregul tablou clinic și este decisivă pentru atitudinea medicului.

Ar fi de menționat câteva exemple ce oglindesc astfel de stări reacționale simpaticotonice și parasimpaticotonice: în *perioadele de ascensiune febrilă* a bolilor infecțioase acute, avem deobicei ridicare termică, tachicardie, creșterea metabolismului, piloerecție, hiperglicemie și modificări morfologice sangvine, semne ce poartă pecetea unei *excitații simpatice. Scăderea febrei* și convalescența acestor maladii infecțioase este caracterizată prin hipotermie, bradicardie, scăderea glicemiei, diminuarea metabolismului bazal și predominența proceselor metabolice asimilatorii, spre deosebire de cele dezasimilatorii suscitate, precum și printr'o limfocitoză cu eozinofilie, toate semne ale unei stări de *parasimpaticotonie.* Tot ca *simpaticotonică* putem considera și starea de *furie,* în care s'au produce după Cannon, o adrenalinemie puternică, exoftalmie, hiperglicemie și datorită acesteia o creștere a activității musculaturii striate; ca simpaticotonică mai putem considera și *spaima,* atunci când duce la vasoconstricție și piloerecție. Infine constatăm că și alternanța dintre *somn și veghe* imprimată organismului este condiționată tot de un joc ritmic al inervației vegetative simpatice și parasimpatice. In *somn* persistă toate semnele de predominență ale unei iritații parasimpatice, ca miozis, bradicardie, hipotensiune, hipotermie, hipoglicemie și persistaltism crescut al tractului gastro-intestinal. Procesele asimilatorii stau pe prim plan. Starea de veghe ne arată un tablou relativ opus din toate punctele de vedere.

Vom aminti ca sindrome caracterizate din punct de vedere clinic prin *hiperparasimpaticotonie: astmul bronșial, colita mucoasă, constipația spastică, maladia serului, febra de fân,* precum și alte *turburări anafilactice* și *alergice.* Toate aceste maladii poartă semnul comun distinctiv al *tabloului sangvin vagotonic,* cu limfocitoză relativă și tendință la eozinofilie. Ca stări simpaticotonice morbide vom menționa *crizele vasoconstrictive* așa cum apar în diateza angio-neuroticoexudativă (Assmann), însoțite de turburări vasculare spastice, în sensul gangrenei *Raynaud* sau de alte modificări ischemice, precum și de crize hipertensive și leucocitoze neutrofile intense. Tot aci se încadrează și *hipertoniile paroxistice* din cursul tumorilor medulo-suprarenale Recunoașterea acestor dereglări vegetative ca abateri în sensul unei exacerbări parasimpatice sau simpatice, prezintă o deosebită importanță practică deoarece astfel ni se deschide drumul către o terapeutică rațională. Amintim doar că în bronchoconstricția vagotonică din astm,

se întrebuinţează cu succes atropina parasimpaticolitică sau excitante ale simpaticului, ca adrenalina şi efedrina; deasemenea angiospasmele vasoconstrictorii le tratăm cu acetilcholină, un excitant al parasimpaticului.

Ne menţinem deci părerea că este perfect justificat şi din punct de vedere practic foarte oportun, să se încerce stabilirea în turburările de tonus vegetativ, a direcţiei în care se găsesc deviaţie dela normal semnele ce predomină în tabloul clinic. Nu şovăim câtuşi de puţin să păstrăm în acest scop termenii de parasimpaticotonie şi simpaticotonie. Trebue să remarcăm încăodată, că este imposibilă împărţirea indivizilor în simpaticotonici şi vagotonici, în sensul existenţei unei hiperexcitabilităţi global crescute şi permanente a tuturor factorilor ce formează unul dintre cele două sisteme vegetative, întrucât astfel de cazuri n'au putut fi întâlnite în clinică. Faptul este uşor de înţeles, dacă ţinem seama de importanţa posibilităţilor de compensare ale sistemului coordonator vegetativ şi dacă ne gândim că anumite vieţuitoare pot compensa într'atâta aceste deficite încât să-şi asigure existenţa chiar după secţionarea completă a vagului sau rezecţia totală a simpaticului. Ultimul argument este însfârşit, după cum s'a arătat mai sus, faptul că orice abatere mai evidentă dela normal constitue dela sine, în domeniul reglării vegetative, incitaţia pentru o compensare, de cele mai multe ori exagerată. In consecinţă vom găsi adesea pe fondul unei stări simpaticotonice, unele simptome ce lasă să se întrevadă o contracarare parasimpatică; astfel, spre ex. faciesul hiperemiat al individului febril ne indică începutul instalării unei deperdiţii calorice de natură parasimpatică, în contradicţie cu persistenţa simpaticotonică a creşterii schimburilor metabolice. Deasemenea, în Basedow, întâlnim, pe lângă semne predominenb simpticotonice, şi altele care trădează o stare de excitaţie parasimpatică. Astfel ne vom izbi de toate formele de tranziţie posibile: dela stări morbide, în cari fenomenele de excitaţie ale unui sistem sunt atât de bine evidenţiate încât să domine întregul aspect clinic şi până la situaţii în care persistă o excitabilitate egală *atât a simpaticului cât şi a parasimpaticului.*

4. Turburările funcţionale ale creerului mare şi inervaţia vegetativă.

In privinţa influenţei exercitate de către creerul mare asupra sistemului nervos vegetativ, se ridică două probleme. Prima este chestiunea însăşi a existenţii acestor influenţe, iar cea de a doua se referă la dovedirea prezenţei în encefal a unor centrii şi căi nervoase vegetative.

Prima întrebare, privitoare la influenţa creerului mare asupra inervaţiei vegetative, poate fi soluţionată în sens afirmativ chiar din experienţa noastră de toate zilele. Noi ştim cât de mult sunt influenţate diferitele inervaţii ale vasomotorilor, ale activităţii cardiace sau stomacului, de către procese sufleteşti şi de către relaţiunile noastre cu lumea înconjurătoare, fapte care având un răsunet în conştiinţa noastră, depind aşa dar de creerul mare. Deasemenea ştim că aceste legături pot dobândi o mare importanţă şi din punct de vedere fiziopatologic.

Dela influenţele fiziologice exercitate de encefal asupra proceselor vegetative, cum ar fi de exemplu înroşirea datorită unui sentiment de

pudoare, palpitaţiile datorite fricei de examen sau evacuarea rapidă a intestinului pe care am văzut-o deseori înainte de a porni la atac chiar la soldaţii curagioşi — şi până la modificările patologice uşoare sau grave care pot apare la indivizii cu labilitate psihică, sau la oamenii înclinaţi spre o autosugestie bolnăvicioasă, există toate trecerile posibile. Ne gândim la acei indivizi care trăesc sub penibila impresie că suferă de o hipersudaţie palmară, ce ar putea impresiona în mod neplăcut la strângerea mâinii. La dânşii simpla imaginare a acestui act, le poate declanşa o transpiraţie palmară. Altă categorie asemănătoare o constitue misticii religioşi, la care medicii au putut constata obiectiv prezenţa unor stigmate hemoragipare; geneza acestor turburări nu putea fi decât psihică. Ca un impresionant exemplu al influenţării organelor interne de către procese sufleteşti, amintim cazurile ciudate de sarcină închipuită, observate la femeile cari se tem că nu vor avea sarcini sau cari doresc o sarcină. In asemenea împrejurări pot apare modificări corporale atât de pronunţate, încât să înşele uneori chiar şi pe medici. Posibilitatea influenţării prin hipnoză a organelor (de ex. a motilităţii şi secreţiei gastrice) sau a proceselor metabolice, pledează deasemenea pentru importanţa influenţei exercitate de encefal asupra inervaţiilor vegetative.

Chestiunea măsurii, în care relaţiile dintre encefal şi inervaţia vegetativă ar putea declanşa afecţiuni interne caracteristice, a primit din partea diferiţilor autori, răspunsuri deosebite.

Epoca materialistă a medicinii era adesea înclinată să refuze din principiu existenţa unor astfel de legături. Natural că în fiecare caz va trebui să ţinem seama — cu foarte mult spirit critic — şi de existenţa unor alte posibilităţi de declanşare. Autorul este însă convins, că în anumite cazuri, mai ales la indivizii cu o predispoziţie specială sau cu o labilitate crescută a inervaţiei vegetative, putem admite cu certitudine producerea unor afecţiuni interne, pe calea influenţelor cu punct de plecare encefalic. Observaţiuni găsim nu numai în literatură, ci şi în cursul practicei mai îndelungate a oricărui medic cu experienţă. Aşi mai putea menţiona şi câteva exemple proprii: cunosc cazuri de oameni sănătoşi cari s'au îmbolnăvit de icter grav în urma unor mari supărări, cari le sdruncinase baza existenţii sau onoarea. Şi în popor se spune că „din necazuri, se varsă bila în sânge". Am văzut, dealtfel ca şi alţi autori, un caz — la care în legătură cu spaima şi cu durerea suferită în cursul unei maltratări corporale grave, s'a declanşat un Basedow, despre al cărui tablou simptomatic, mai ales ca expresie a feţei, putem spune că ilustrează trăsăturile unui om permanent speriat. Mai amintesc deasemeni apariţia unui diabet grav, în legătură cu un accident de automobil, fără leziuni corporale, survenit la o femeie extrem de nervoasă şi care la un examen clinic făcut cu scurt timp înainte de acident fusese găsită perfect sănătoasă.

In astfel de împrejurări, este vorba cu siguranţă de cazuri rare, ce trebue supuse în prealabil unei critici extrem de minuţioase.

Imi pare însă absolut sigur faptul că întâmplări exterioare sau procese sufleteşte, pot exercita influenţe, care — având ca punct de plecare encefalul şi cale de transmitere, sistemul nervos vegetativ — să dea naştere în diferite organe interne, nu numai unor turburări transitorii, dar chiar unor tablouri patologice persistente. Privitor la deosebirea schematică ce se face între bolile organice şi turburările funcţionale,

extragem din aceste observaţii concluzia că şi azi graniţa este tot neprecisă, o leziune funcţională gravă putând să pricinuească oricând modificări morfologice palpabile.

Mai frecventă decât declanşarea în astfel de împrejurări a bolilor la indivizi în prealabil sănătoşi, este fără îndoială agravarea bolilor preexistente şi influenţarea nefavorabilă a evoluţiei lor, prin sguduiri sufleteşti, prin stări de depresiune sau griji şi întâmplări neplăcute. Aci este locul să amintim mai ales de ulcerul gastric, de angina pectorală, de afecţiuni hepatice şi ale veziculei biliare, la care — după părerea mea — astfel de corelaţii joacă un rol deosebit de important. Admiterea importanţei întâmplărilor survenite în lumea înconjurătoare, precum şi a celor sufleteşti, recunoaşterea prin urmare a însemnătăţii influenţei exercitate de creerul mare asupra fizio-patologiei diferitelor afecţiuni organice, constitue un punct important în tratamentul psihic al bolnavului şi prin aceasta, pentru instituirea unei terapeutice raţionale.

Ne îndreptăm acum asupra problemei relaţiunilor speciale ce există între unele părţi ale creerului mare şi anumite mecanisme ale inervaţiei vegetative. Această chestiune a fost desbătută de către diferiţi autori. Ne alăturăm opiniei celor care admit existenţa unor astfel de legături, bazându-se mai ales pe diferite observaţiuni clinice. Existenţa relaţiilor cu encefalul este cea mai dovedită pentru turburările vasomotorii şi ale secreţiei sudorale; astfel, în afecţiunile unei singure emisfere, găsim de regulă turburări ale acestor organe de partea opusă a corpului.

Extrem de impresionante sunt mai ales unele observaţiuni în care se constată turburări vasomotorii monoplegice ale unui braţ, însoţite sau nu de pierderea cunoştinţei ca în epilepsia Jacksoniană; uneori turburările vasomotorii ale acestor regiuni, capătă un caracter permanent. In aceiaşi categorie intră şi vechile cercetări ale lui E. Weber în cursul cărora s'au constatat la persoanele hipnotizate, în urma imaginării unei activităţi motorii, o vasodilataţie activă în regiunea respectivă a corpului. S'au descris de către numeroşi autori turburări vizibile, unilaterale, a reţelei sanguine cutanate, în bolile localizate la un singur emisfer cerebral. In hemiplegiile prin hemoragii cerebrale, extremităţile paralizate sunt adesea cianozate. La un examen funcţional mai amănunţit al capilarelor pielei observăm, prin determinarea timpului de latenţă, ce se scurge dela excitarea mecanică şi până la apariţia roşeţei locale (dermographia rubra) — în cazul bolilor encefalice unilaterale, apariţia unei turburări, consistând într'o reacţie capilară încetinită de partea opusă leziunii (Hoff). Aceste turburări vasomotorii au uneori o importanţă practică în bolile creerului, pentru diagnosticarea sediului drept sau stâng al leziunii. Pe lângă turburări vasomotorii mai apar în aceleaşi teritorii ca urmări ale unei afecţiuni encefalice, *edeme* şi turburări trofice locale. Adesea întâlnim în hemiplegiile cerebrale, edeme angioneurotice de tip Quincke, în jumătatea paralizată a corpului. In alte cazuri s'au văzut în regiunile paralizate chiar şi gangrene de tip Raynaud, cari făceau necesară amputarea degetelor. S'au mai observat şi leziuni de sclerodermie, limitate la extremităţile paralitice. Există observaţiuni asemănătoare şi în privinţa dependenţei faţă de creer a secreţiei sudorale.

Transpiraţiile unei singure jumătăţi a corpului în hemiplegie şi alte afecţiuni cerebrale unilaterale de focar, au fost descrise încă de Nothnagel şi Charcot, fiind denumite de francezi — în cazurile mai ac-

centuate, hemiplegies sudorales. S'au observat transpirații circumscrise, analoage turburărilor vasomotorii, și în epilepsia Jacksoniană. Aceste fapte clinice au fost completate în aceiași direcție prin diferite cercetări fiziologice, experimentale. Toate datele de mai sus pot fi rezumate în modul următor: din fiecare hemisferă cerebrală pleacă impulse vasomotorii și impulse sudorale, către jumătatea opusă a corpului; existența centrilor corticali pentru vasomotricitate și secreție sudorală este probabilă, ei fiind localizați cu oarecare aproximație în regiunea senzomotrice și în jurul acesteia.

După leziunea hemisferică unilaterală a acestor centri și căi, pot apare turburări de vasomotricitate și secreție sudorală, în jumătatea opusă a corpului. Impulsele vegetative parcurg protuberanța și bulbul fără să se încrucișeze încă. Astfel ori de câte ori există o distrugere a substanței reticulare în protuberanță sau bulb, se observă clinic o așa numită vaso și termoasimetrie bulbo-pontină, cu creșterea secreției sudorale și turburări vasomotorii în jumătatea opusă a corpului. In măduva spinării aceste căi sunt situate în cea mai mare parte după cum reese tot din datele patologice, de aceiași parte cu pielea ce o înervează.

Unii autori admit existența unor centrii corticali și pentru celelalte funcțiuni vegetative. Din diferite observațiuni rezultă în special dependența corticală a funcției vezicale; se admite o localizare probabil bilaterală a centrului, situat în apropierea centrilor pentru membrul inferior. Frecvența turburărilor de micțiune în cursul afecțiunilor cerebrale în focar, necesită totdeauna o deosebită atenție medicală, și vine în sprijinul acestei păreri. Cam acelaș lucru ar fi de spus și despre posibilitatea exercitării unei influente cerebrale, asupra activitătii intestinului și altor numeroase viscere. Cercetările făcute până în prezent nu sunt însă atât de clare, pentruca să putem admite cu destulă siguranță existența unor centrii corticali ai acestor funcțiuni. Trebue luat în considerare și faptul că unele turburări organice apărute în cursul afecțiunilor cerebrale grave, nu iau naștere propriu zis prin alterarea centrilor și a căilor vegetative, din encefal, ci printr'o perturbare funcțională generală, ce are loc în întreg sistemul nervos în timpul acestor grele boli. Chiar numai simpla diminuare a conștiinței poate modifica evoluția diferitelor procese vegetative viscerale datorită faptului că multe din ele decurg și în domeniul inervației vegetative, tot sub regimul „reflexelor condiționate" ale lui Pavlow. Amintim că numeroase reflexe, cum ar fi secreția sucului gastric sau peristaltismul gastro-intestinal, dispar la un câine fără scoarță cerebrală.

In legătură cu cele expuse, vom cerceta și chestiunea existenții turburărilor vegetative, în cursul modificărilor funcționale ale corpilor striați.

Se știe că aceste masse cenușii sunt în legătură mai ales cu tonusul muscular, cu postura corpului și cu coordonarea inconștientă a întregei musculaturi, ele constituind după concepția lui Strümpell și L. R. Müller, centrii de seamă ai sistemului nervos miostatic. Noi nu ne vom ocupa aci de aceste funcțiuni. Este însă important de știut că odată cu afecțiunile tipice ale acestor părți ale creerului—cum sunt, spre exemplu, paralizia agitantă și tabloul parkinsonismului postencefalitic, apar și o serie întreagă de turburări nervoase vegetative. Astfel, se observă la acești bolnavi, transpirații profuze, turburări ale secreției sebacee, cari pot da pielei de pe față imaginea unei „măști de ceară", sia-

loree şi uneori bradicardie. Cea mai mare parte din aceste simptome pot fi interpretate ca vagotonice; în consecinţă paralizantele vagale, cum sunt atropina şi scopolamina, vor exercita o influenţă favorabilă ameliorând — ceeace este interesant — adesea şi turburările miostatice ale tremorului sau rigidităţii musculare. Dat fiind strânsa legătură dintre musculatura somatică şi procesele de termoregulare, înţelegem de ce afecţiunile sau rănirile corpilor striaţi, pot fi însoţite uneori de turburări ale metabolismului caloric. Se ştie că înţeparea corpilor striaţi produce febră.

Se presupune deasemenea că afecţiunile corpilor striaţi ar putea da naştere la turburări în metabolismul hidrocarbonatelor, în metabolismul apei şi în tensiunea sanguină. Aceste fapte nu pot fi însă considerate deocamdată ca achiziţii sigure.

5. Turburările funcţionale ale diencefalului şi mezencefalului şi inervaţia vegetativă.

In partea ventrală a diencefalului există o serie de centri vegetativi extrem de importanţi, ce coordonează totalitatea proceselor reglatoare vegetative, strângând într'un tot unitar numeroasele funcţiuni izolate ale diferitelor viscere. Incepând cu cercetările experimentale fundamentale ale lui Karplus şi Kreidl, asupra influenţei diencefalului în modificările pupilare, vasomotricitate şi secreţia sudorală şi continuând cu cele ale lui Isenschmidt şi Krehl asupra mecanismului nervos termoregulator central, materialul s'a îmbogăţit mereu, făcându-ne să cunoaştem rolul dominant ce-l joacă această parte a creerului, în cele mai importante procese ale vieţii.

Se ştie astăzi că din acest loc pleacă impulse vegetative pentru toate procesele metabolice mai importante, pentru metabolismul termic, metabolismul apei, metabolismul hidrocarbonatelor, al grăsimilor, şi metabolismul general şi tot de aci sunt reglate organele hematopoetice, aparatul vasomotor şi secreţia sudorală. Mai departe se presupune că în diencefal ar fi localizate şi unele funcţiuni psihice fundamentale şi anume impulsele afective şi instinctive, care fiind la baza multor acţiuni voluntare, capătă astfel o importanţă esenţială pentru întreaga personalitate. Reichardt a arătat încă de acum 30 de ani importanţa centrilor diencefalici pentru desfăşurarea proceselor sufleteşti şi a celor coordonatoare metabolice. Dacă la funcţia acestor centrii diencefalici adăogăm şi influenţa corpilor striaţi de care depinde reglarea mişcărilor musculare, a mişcărilor de coordonare şi a celor de expresivitate, atunci vom reuşi să grupăm laolaltă mai multe funcţiuni organice fundamentale, ce constituiesc miezul personalităţii noastre; ele au fost denumite de F. Kraus, „Personalitatea profundă". Expresia de „centrii vitali" dată de Müller ne arată deasemenea foarte plastic importanţa capitală a acestei părţi din creer.

Principiul mai înainte enunţat, al strânsei legături funcţionale dintre procesele nervoase şi cele hormonale (humorale), este valabil mai ales pentru acest important aparat central. De aci pleacă nu numai impulse pe calea nervilor vegetativi la musculatura netedă şi la organele interne, ci şi impulse reglatoare ale secreţiei hormonale, de ex.:

pentru activitatea secretorie a hipofizei, a tiroidei, a suprarenalelor şi a insulelor pancreatice. Pe de altă parte hormonii de mai sus acţionează din nou asupra excitabilităţii centrilor diencefalici, precum şi direct asupra celei a organelor vegetative terminale. Această legătură funcţională dintre inervaţia vegetativă şi secreţia internă, reese deosebit de limpede prin relaţiile ce există între hipofiză şi diencefal. Este vorba aci nu numai de o unitate funcţională, cum a stabilit Trendelenburg, dar şi de o legătură anatomo-neurologică. Greving, căruia îi datorăm cercetări fundamentale asupra structurii diencefalice, a descris o legătură nervoasă între grupul de celule dela baza diencefalului şi lobul posterior al hipofizei; calea trece prin pediculul hipofizar.

Pe considerentele de mai sus se întemeiază gruparea acestor organe într'un sistem diencefalo-hipofizar. In cazul turburărilor funcţionale cu acest punct de plecare, ne este uneori aproape imposibil să desprindem coeficientul de participare al diencefalului, de cel hipofizar, astfel că unele turburări, cum sunt cele în metabolismul apei şi al grăsimilor vor fi menţionate atât aci, cât şi la capitolul asupra secreţiei hipofizare interne. Epifiza posedă ca şi hipofiza, o legătură nervoasă cu diencefalul.

Corespunzător multiplelor şi importantelor funcţiuni diencefalice, vom avea în cursul afecţiunilor acestuia, numeroase şi însemnate turburări funcţionale, de o mare importanţă pentru patologie. Imbolnăvirile acestei regiuni nu le vom putea reda aci pe scurt, deoarece parte din ele au fost tratate la capitolul bolilor de nutriţie sau în legătură cu bolile sângelui, iar parte vor fi expuse în capitolul despre secreţia internă.

In tuber cinereum trebue căutat centrul diriguitor al termoregulării. De aici se echilibrează în aşa fel producerea şi pierderea de căldură, încât să se păstreze constantă temperatura normală a corpului (Isotermie). In acest mecanism inervaţia simpatică intervine în sens hipertermizant, crescând procesele metabolice de dezasimilare prin stimularea funcţiilor tiroidiene şi suprarenale şi prin mobilizarea glicogenului hepatic. Concomitent se reduce şi deperdiţia calorică, în urma vasoconstricţiei cutanate, iar la animale în plus şi prin „sbârlirea" pilomotorie a blănii, respectiv a penajului.

Inervaţia parasimpatică antrenează dimpotrivă, răcirea organismului, deoarece producerea de căldură este micşorată prin procese metabolice cu caracter endotermic, iar vasodilataţia cutanată şi transpiraţia abundentă măresc în acelaş timp pierderea de căldură. Acest antagonism termoregulator nervos se vădeşte şi în acţiunea hipertermizantă a substanţelor ce excită simpaticul, în timp ce excitantele parasimpatice, scad temperatura corpului. Din aceste motive Meyer credea că trebue să admitem un centru simpatic pentru căldură şi altul parasimpatic pentru frig. Vom arăta că există însă îndoieli asupra unei subîmpărţiri atât de pronunţate a funcţiunilor în centri parţiali deosebiţi. Turburări ale termoregulării, care să ducă la temperaturi anormale, pot apare la toate nivelurile acestui complicat mecanism.

Mai întâi sunt de menţionat dereglările ce se produc chiar prin lezarea centrului termic. In mod normal, ca excitant adecuat al centrului termic, este considerată temperatura sângelui. O încălzire a sângelui ce merge prin carotidă, spre creer, duce după cum s'a arătat în mod experimental, la o scădere pe cale parasimpatică, a temperaturii; răci-

rea sângelui dă naştere dimpotrivă, unei produceri mărite de căldură. Probabil că intervin în această reglare şi senzaţii termice sosite centrului, dela piele.

Modificările patologice pot exercita o excitaţie patologică asupra centrului termic însăşi; astfel observăm o febră cerebrală nu numai în excitaţiile experimentale, dar chiar şi în afecţiunile locale ale diencefalului, în tumori, în hemoragii ale ventricolului 3, în hidrocefalie internă şi în scleroza formaţiunilor ganglionare bazale. In clinică observăm regulat o asemenea febră centrogenă, atunci când practicăm umplerea cu aer a ventricolilor cerebrali, în vederea unei encefalografii (vezi fig. 2, pag. 508). Nici febra ridicată ce survine în apoplexie, nu trebue explicată neapărat printr'o infecţie sau prin rezorbţia sângelui; ea se datoreşte excitării centrului termic. In unele cazuri observăm în cursul afecţiunilor cerebrale şi o scădere a temperaturii corpului. Când se excită regiunea hipotalamusului, în mod incidental, printr'o operaţie, atunci poate apare febră, care se ridică până la 42 grade. In acest caz pielea devine excesiv de palidă rece şi foarte uscată, aşa că diminuarea deperditiei calorice este evidentă. (Foerster). Toxinele bacteriene care determină cel mai frecvent oscilaţiile termice, produc acest efect tot printr'o acţiune asupra centrului termic. Materialul infecţios ajuns în cursul afecţiunilor piogene în sânge, dă naştere întregului sindrom clinic al febrei însoţite de frison, prin acţiunea excitatoare realizată asupra centrului termic, de către aceste substanţe sosite pe cale hematogenă. In mod experimental s'a arătat că după scoaterea din circuit a diencefalului sau după întreruperea fibrelor nervoase plecate dela acesta — cum se întâmplă în cursul secţionării măduvii cervicale — organismul pierde capacitatea de a reacţiona cu febră, faţă de produsele bacteriene. In mod asemănător ia naştere şi febra consecutivă distrugerilor celulare, spre ex. cea din hemoglobinuria paroxistică, cea după hemoragii tisulare sau prin liză tumorală şi chiar febra produsă pe cale artificială, prin introducerea parenterală a substanţelor proteinice în scop terapeutic. In insolaţie întâlnim tabloul grav al unei insuficienţe termoregulatorii datorită stazei calorice, care nu mai poate fi compensată.

Am amintit că secţionarea măduvii cervicale suprimă funcţia de termoreglare. Organismele, iar în unele cazuri clinice rare chiar şi oamenii, nu mai sunt fiinţe izoterme, ci poikiloterme, a căror temperatură urmează deci variaţiile termice ale mediului ambiant.

Indepărtarea tiroidei, a suprarenalelor şi a inervaţiei hepatice. duce în mod experimental la pierderea capacităţii de a reacţiona prin febră la stimuli piretogeni. Se explică deasemenea şi dece o creştere a funcţiunii tiroidiene poate provoca febră, iar hipofuncţiunea acesteia, o scădere a temperaturii corpului (vezi cap. asupra secreţiei interne). Mai există interesante observaţiuni patologice şi asupra insuficienţei mecanismelor termoregulatoare fizice. S'au descris cazuri în care, din cauza unei ichtioze a pielei sau a unei lipse congenitale a glandelor sudoripare nu se putea produce secreţia sudorală parasimpatică, răcoritoare; simpla şedere într'o cameră încălzită la 30° sau la soare, dădea naştere în cursul unui travaliu moderat, la temperaturi între 39—41°. Dependenţa diencefalică a metabolismului termic, e o dovadă că diencefalul constitue deasemenea punctul de plecare al tuturor mecanismelor metabolice coordonatoare (în febră găsim totdeauna şi un metabolism crescut). S'a putut

astfel dovedi că reglarea metabolismului proteinelor şi a metabolismului general, se face de către diencefal (Graefe).

In strânsă legătură cu cele de mai sus, este şi influenţa exercitată de către centrii vegetativi diencefalici, asupra metabolismului hidrocarbonatelor. Posibilitatea influenţării metabolismului glucidelor pe cale nervoasă centrală, se cunoaşte încă de la experienţele da „înţepare" ale lui Claude Bernard. Cercetările mai noui a dovedit că nu poate fi vorba de existenţa unor centrii glicoregulatori bulbari, căci punctul de plecare al mecanismelor nervoase coordonatoare este situat în diencefal şi numai căile sale trec prin bulb. Aceleaşi afecţiuni diencefalice ca şi cele de mai sus, pot da pe lângă febră cerebrală şi o hiperglicemie urmată adesea de glicozurie.

Ştim că excitaţia ce pleacă dela nivelul centrului glicoregulator, ajunge pe calea simpatică a nervilor splachnici, la ficat, unde provoacă o glicogenoliză. In acelaş sens lucrează şi hiperadrenalinemia produsă de creşterea tonusului simpatic. Atunci când ficatul este lipsit de glicogen sau splachnicii sunt secţionaţi, acţiunea sus menţionată nu se mai produce. Invers, prin excitarea vagului, s'a putut obţine în mod experimental o acumulare de glicogen în ficat şi o creştere a secreţiei interne a pancreasului. Este foarte probabil că orice hiperglicemie produce pe cale parasimpatică, prin excitarea ganglionilor cerebrali bazali, o creştere a producţiei insulinice şi că orice hipoglicemie măreşte la rândul ei, pe cale simpatică, secreţia de adrenalină. (Falta). Vom aminti aci doar pe scurt relaţiile hipofizei cu metabolismul glucidelor; ele sunt strâns dependente de coordonarea metabolismului hidrocarbonatelor (vezi şi cap. asupra secreţiei interne).

In afecţiunile hipofizare există glicozurie, cât şi o toleranţă mărită pentru hidrocarbonate. Hipofiza secretă un hormon antagonist insulinei. Metabolismul apei şi al clorurei de sodiu depinde ca şi metabolismul hidrocarbonatelor, de sistemul diencefalo-hipofizar. Se ştie că tabloul clinic al diabetului insipid caracterizat prin poliurie marcată şi incapacitate de a concentra urina, poate fi provocat atât de afecţiuni hipofizare sau ale tuber cinereum-ului, cât şi prin intervenţii experimentale asupra acestor două regiuni. Există cazuri de diabet insipid în care hipofiza a fost găsită intactă şi numai baza diencefalului era afectată. Acest fapt constitue deasemenea un exemplu al strânsei legături funcţionale ce există între procesele reglatoare hormonale şi cele nervoase. Anumite cercetări pledează pentru formarea chiar în ţesutul diecenfalic a unor hormoni care să acţioneze asupra metabolismului apei şi al clorurei de sodiu în mod analog hormonilor hipofizari.

Relaţii similare cu cele din metabolismul apei şi al clorurei de sodiu, există şi în metabolismul grăsimilor. Dependenţa hipofizară a metabolismului grăsimilor este demonstrată de sindromul distrofiei adipozogenitale şi de cel al caşexiei lui Simmonds. Pe de altă parte s'au observat deasemenea sindrome clinice în cazuri cu o hipofiză intactă la autopsie; în schimb s'a găsit o leziune în focar la baza diencefalului. Astfel s'au văzut cazuri de distrofie adipozogenitală în tumori ale bazei diencefalului, în fracturile de bază şi în hidrocefalia internă. Deasemeni formele grave de obezitate şi caşexie întâlnite în unele afecţiuni cerebrale organice, cum ar fi de ex. paralizia generală progresivă

sau encefalita, se pot explica în parte prin dereglări nervoase centrale. Turburările unilaterale ale depunerii grăsimilor, ne dovedesc că acest proces nu este condiţionat exclusiv de factori hormonali, ci de factori neurologici.

Infine trebue să relatăm influenţele exercitate de diencefal asupra morfologiei tabloului sanguin, precum şi turburările respective ale acestora. Cercetările din ultimii ani au arătat că modul de compunere a hemogramei, a leuco —, cât şi a eritrogramei, este determinat în mod precumpănitor, de către mecanisme coordonatoare de natură nervoasă centrală (Hoff, Rosenow, Heilmeyer). Prin excitarea experimentală a diencefalului, de ex. în cursul umplerii cu aer a ventricolilor cerebrali, s'a produs la om o leucocitoză puternică, cu devierea spre stânga a formulei leucocitoare, asemănătoare tabloului din infecţiile grave. Modificări analoage au apărut şi în domeniul elementelor roşii. (vezi cap. „Sângele").

In afecţiunile intracraniene ce influenţează centrii vegetativi, mai ales în afecţiunile ventricolului al 3-lea şi ale regiunii înconjurătoare, s'au observat leucocitoze foarte marcate, ce pot fi interpretate ca un simptom de localizare în cursul unei afecţiuni cerebrale; deasemeni nu arare ori s'a observat în bolile sistemului diencefalo-hipofizar o poliglobulie sau uneori chiar o anemie gravă, a cărei dependenţă faţă de acest sistem regulator, este foarte probabil.

Insfârşit întâlnim în afecţiunile diencefalului şi turburări psihice, cari au mai fost menţionate în prealabil. Reichardt a atras atenţia încă de acum câteva decenii, asupra acestor legături. Foerster şi Gagel au arătat după aceia că diferitele afecţiuni ale hipotalamusului anterior, precum şi excitarea incidentală a acestei regiuni în cursul manevrelor operatorii, dă naştere unor stări maniacale tipice, în timp ce excitarea părţii posterioare a hipotalamusului, a zonei intermediare dintre diencefal şi mezencefal, provoacă somnolenţă şi pierderea cunoştinţei. Stertz descrie turburările psihice din afecţiunile diencefalului, în felul următor:

„Este caracteristic o scădere a întregii energii psihice, fapt ce se resfrânge asupra tuturor manifestaţiunilor psihice. Mecanismele corticale nu sunt propriu zis alterate, însă ele nu activează decât în mod imperfect sau chiar deloc. In domeniul gândirii această comportare se traduce printr'un soi de demenţă, iar în domeniul memoriei, printr'o stare analoagă sindromului Korsakow. In sfera afectivă întâlnim o euforie monotonă şi o apatie atât spontană, cât şi reacţională. Voinţa este lipsită de orice iniţiativă, iar individul ajunge într'un fel de stupoare".

Dacă admitem că în turburările funcţionale ale diencefalului pot să apară fie modificări accentuate ale presiunii sanguine, mai ales în sensul unei hipertensiuni, fie pe de altă parte deficienţe ale aparatului vasomotor, manifestate prin colaps. fie însfârşit turburări ale inervaţiei pupilare, atunci vedem într'adevăr cât de numeroase sunt impulsele coordonatoare ce pleacă dela această parte a creerului. Nu putem discuta aci până la ce punct diferitele funcţii speciale posedă centrii individualizaţi. Am dori doar să menţionăm că nu împărtăşim părerea celor care admit existenţa unui foarte mare număr de centrii izolaţi. Aceste concepţiuni se bazează adeseori pe metode experimentale ce studiază numai modificări funcţionale izolate, fără să cerceteze şi celelalte schimbări survenite în mod concomitent. Deasemenea experienţele

făcute prin distrugeri provocate în anumite regiuni ale diencefalului, nu sunt propice pentru a ne permite analizarea funcțiunilor speciale și localizarea lor în diferite centre. Aceste intervenții sunt tot atât de puțin potrivite pentru a ajunge la pătrunderea tainelor funcționării sale intime, ca și o distrugere brutală a diferitelor piese ce intră în constituția unei mașini tehnice complicate.

Cu cât extindem cercetările noastre, cu atât mai mult vom recunoaște strânsele legături ce există între toate procesele regulatorii descrise. Dacă dăm o extindere cât mai mare cercetărilor făcute, astfel ca ele să înglobeze cât mai multe funcțiuni parțiale, atunci vom ajunge mai curând la concluzia că diencefalul provoacă un viraj vegetativ global, neputând fi vorba de existența unor centre diferite, cu activități funcționale izolate. In mod experimental ne putem forma chiar și la om, o impresie despre aceste numeroase modificări reglatoare, consecutive excitării centrilor vegetativi cerebrali, dacă urmărim simptomele ce apar după introducerea de aer în ventricolii cerebrali. Figura 2 reprezintă o observație proprie, ce poate servi drept exemplu. In urma excitației cerebrale apar: febră, hiperglicemie, hipertensiune sanguină, modificări ale rezervei alcaline în sensul unei acidoze, leucocitoză cu deviere spre stânga, precum și modificări în metabolismul electroliților (al potasiului). Producerea experimentală a unui astfel de viraj vegetativ, prezintă un deosebit interes, deoarece în cursul scurtelor episoade febrile infecțioase, atât de importante din punct de vedere clinic, există asemenea un viraj, ce ia naștere în mod cu totul asemănător. Observăm în acest caz la fel ca și în inocularea experimentală a produselor bacteriene, o primă fază caracterizată prin ridicarea febrilă însoțită adeseori de frison, creștere a schimburilor metabolice și distrugere proteinică mărită, tahicardie, leucocitoză cu deviere spre stânga, hiperglicemie și acidoză, deci în genere procese care denotă o excitație simpatică; în a doua fază se constată o revenire a tuturor acestor fenomene spre normal, adesea chiar o depășire a valorilor inițiale, așa dar devierea parasimpatică a modificărilor. O dovadă că acest viraj ve-

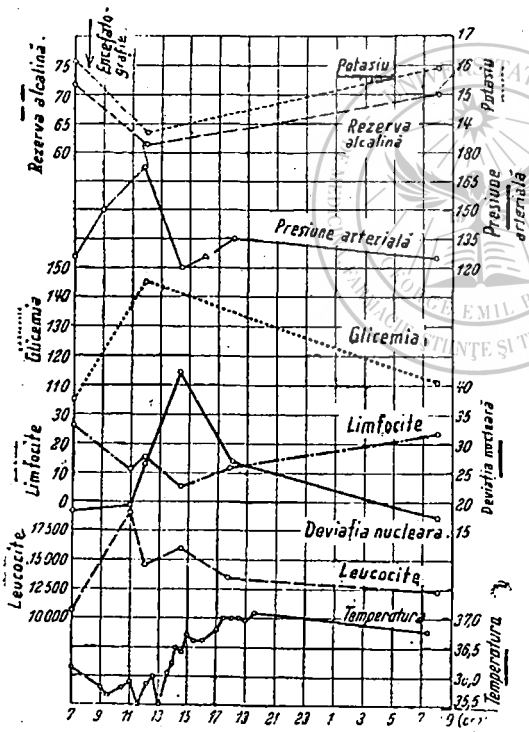


Fig. 2. — Dereglare vegetativă totală după excitarea centrilor vegetativi cerebrali (insuflare de aer în ventricolii cerebrali pentru encefalografie, la om). După *Hoff*.

getativ total provocat de toxinele bacteriene se face tot pe cale diencefalică, o constitue faptul că eliminarea diencefalului sau secţionarea măduvii cervicale, suprimă în bloc, toate turburările provocate în mod experimental, prin inocularea de produse bacteriene. Astfel, vor lipsi febra, creşterea schimburilor metabolice, hiperglicemia şi leucocitoza.

Deşi argumentele expuse pledează pentru o concepţie unitară a complicatelor funcţiuni diencefalice, totuşi nu trebue să tăgăduim posibilitatea diferenţierii unor funcţiuni speciale şi a izolării unor centri parţiali. Trebue doar să ne opunem unei tendinţe localizatorii exagerate, ce nu ar corespunde strânsei legături fiziologice existente între diferitele funcţiuni. Vom sublinia încă odată comunitatea numeroaselor turburări funcţionale diencefalice, expunând sub forma unui tablou sinoptic, simptomele cunoscute până în prezent ca indicii ale unei leziuni diencefalice (de ex. prin hemoragii în ventricolul al 3-lea sau prin alte afecţiuni locale ale acestei regiuni):

Sindromul afecţiunilor celui de al 3-lea ventricol şi al regiunii înconjurătoare:

Turburări acute:

Febră, rareori hipotermie.

Hiperglicemie, eventual glicozurie.

Poliurie, mai rar oligurie.

Turburări în concentraţia sanguină a substanţelor minerale şi a colesterinemiei.

Turburări vasomotorii, adese ori hipertensiune pronunţată, uneori hipotensiune.

Turburări pupilare.

Peristalism mărit, diaree, colici, vărsături.

Leucocitoză, cu eliminare de elemente medulare tinere în curentul sanguin.

Perturbarea tabloului eritrocitar (înmulţirea reticulocitelor).

Turburări psihice (vezi pag. 507)

Somnolenţă.

Convulsii generalizate sau izolate.

In multe cazuri, moarte subită.

In caz de durată prelungă, mai putem găsi:

Turburări în metabolismul apei, al clorurei de sodiu şi al grăsimilor, oscilaţii mari ale greutăţii corpului.

Anomalii menstruale şi turburări ale trofismului genital.

Turburări psihice cu caracter cronic (Stertz).

Modificări sanguine cronice (poliglobulie, anemie, leucocitoză).

Privind acest tablou ne apare vădit că accesul epileptic poate fi interpretat ca o stare de excitaţie a centrilor vegetativi din diencefal şi mezencefal. Pierderea cunoştinţei, imobilitatea pupilară, simptomele vasomotorii, apariţia transpiraţiei, starea de somnolenţă finală şi uneori glicozuria, ne indică o strânsă dependenţă faţă de aceşti centri.

Tabloul caracteristic al neurozei sistemului nervos vegetativ, descris de către Feer, ce survine în special la copii, fiind declanşat probabil de factori infecţioşi, poate fi şi el încadrat în acest grup de simptome. El se manifestă prin stări depresive, turburări hipnice, hipertensiune, tahicardie, slăbire, transpiraţii profuze permanente, ce duc la macerarea epidermului, turburări vasomotorii şi tremor. Sediul anatomic al leziunilor se găseşte probabil în diencefal. Maladia se termină deobicei printr'o vindecare completă.

Turburările hipnice enunţate şi în tabelul anterior deschid chestiunea dependenţei somnului, de sistemul nervos vegetativ. Părerile în

această direcție nu sunt concordante. Unii autori nu admit existența unui centru propriu pentru această funcțiune vegetativă. Astfel somnul a fost interpretat de către școala lui Pavlow ca un proces de inhibiție generală a scoarței cerebrale. Actele conștiente și creerul mare exercită într'adevăr o influență de netăgăduit asupra somnului. Aceasta reese în mod evident din experiența zilnică. Pe de altă parte se știe însă cu siguranță că animalele al căror creer mare a fost îndepărtat prezintă încă totuși un ritm alternativ de somn și veghe. Indeosebi datele care s'au putut strânge în cursul encefalitei epidemice (von Economo) precum și alte observațiuni clinice, ne indică existența unui centru coordonator al mecanismului de somn — veghe, situat în regiunea retro-infundibulară, la granița dintre mezencefal și diencefal, acolo unde ventricolul al 3-lea se îngustează pentru a se transforma în apeductul lui Sylvius. Unele observațiuni, în care, concomitent cu o oftalmoplegie internă apoplectică, s'a instalat și o somnolență, pledează în acelaș sens. Rezultatele experimentale au confirmat și ele existența unui mecanism coordonator, diencefalic, al somnului. R. W. Hess a putut să producă prin excitare cu curenți slabi a acestei regiuni, o adormire promptă a animalelor. În afecțiunile acestei regiuni s'au observat cele mai variate turburări hipnice, începând dela stări de somnolență prelungite și mergând până la insomnii grave. Bolile în care apar mai ales asemenea simptome sunt: encefalita epidemică, meningita bazilară sifilitică sau tuberculoasă, atunci când ele se extind și la centrii diencefalici; polioencefalita acută superioară a alcoolicilor cronici; tumorile bazei creerului și ale mezencefalului, paralizia generală progresivă, în care contribue însă la realizarea sindromului și influențe de natură corticală și în sfârșit uneori scleroza multiplă. Semnele vegetative ce întovărășesc somnul și care, în comparație cu starea de veghe, ne indică o creștere a tonusului parasimpatic au fost amintite la pag. 498.

Apariția simultană a turburărilor hipnice și a oftalmoplegiei interne, ne arată că centrii vegetativi ce inervează mușchiul sfincter al irisului și mușchii ciliari, se găsesc în mezencefal. Centrul dilatator al pupilei, așa numitul centru cilio-spinal, îl vom întâlni abia la capitolul despre măduva spinării. Inervația mezencefalică a mușchilor interni ai ochilor, își are origina în așa zisul nucleu oculomotor cu celule mici (Westphal, Edinger). Nu putem pomeni decât în treacăt despre marea importanță neurologică a îmbolnăvirilor acestui aparat și a turburărilor pupilare consecutive, care sunt în mare majoritate de origină sifilitică.

6. Turburările funcționale ale bulbului și inervația vegetativă.

Bulbul conține centrii vegetativi ai *secreției lacrimale* și *salivare*, ai *nervului vag*, precum și *centrii respiratori și vasomotori*. Turburările acestui aparat vegetativ, pot da și ele naștere unor manifestațiuni patologice caracteristice.

Ținând seama de importanța sa vitală, vom studia mai întâiu centrul respirator. Inervația motorie a respirației are ca punct de plecare diferiți nuclei: respirația rhino-bucală ce apare în cursul unei dispnei mai intense, nucleul facialului, respirația laringee, nucleul vago-spinal, respirația toraco-costală, celulele coarnelor anterioare ale

nervilor intercostali şi respiraţia diafragmatică, nucleul frenicului. Reglarea de ansamblu a acestor diverse funcţiuni motorii parţiale, trebue considerată ca o funcţie vegetativă, localizată în aşa zisul centru respirator. Teoria existenţei centrului respirator datează din timpul cercetărilor lui *Flourens* (1851) care a arătat că lezarea unei mici regiuni situate la vârful Calamusului scriptorius (noeud vital), provoacă o moarte subită. Această moarte se produce prin oprirea respiraţiei. Cercetările ulterioare au demonstrat că centrul respirator nu este limitat la un singur punct, ci cuprinde întreaga *formaţiune reticulară*, ce se întinde în fiecare jumătate a bulbului, de ambele părţi ale rafeului, dela proturberanţă şi până în porţiunea superioară a măduvii cervicale. *I. R. Müller* şi *Gagel* au publicat acum câţiva ani o descriere anatomo histologică minuţioasă a regiunii. Chiar dacă situăm în această zonă reglarea vegetativă generală a respiraţiei, totuşi trebue să menţionăm că observaţiile clinice şi experimentale au arătat că respiraţia este supusă şi influenţelor *diencefalo-mesencefalice.*

Fiziologia patologică a respiraţiei este studiată într'un capitol special al acestei cărţi. Aci vom aminti numai că *leziunile bulbului,* ca şi luxaţiile sau fracturile coloanei cervicale superioare, provoacă deobiceiu o moarte rapidă prin paralizie respiratorie. Cazurile de *poliomielită* cu evoluţie mortală, sunt însoţite în genere de leziuni ale formaţiei reticulare şi de paralizie respiratorie. Deasemenea în *botulism,* pe lângă alte turburări vegetative, apar şi paralizii respiratorii de origină centrală. Tot aci trebue să menţionăm şi sindromul paraliziei bulbare, ce se instalează fie progresiv, fie în mod brusc prin hemoragie sau ramolisment şi care poate fi acompaniat de paralizie respiratorie. După *hemisecţiunea transversală* a regiunii bulbare inferioare sau a regiunii cervico-medulare superioare, se observă o hemiparalizie a diafragmului, datorită întreruperii căilor, ce pleacă dela centrul respirator la centrii frenicului din măduva spinării. Deosebit de interesante sunt cazurile, în care, anumiţi factori mecanici pot declanşa turburări respiratorii trecătoare. Astfel, într'un anevrism al arterei bazilare, s'a observat o oprire a respiraţiei, în timpul fiecărei înclinări înainte a capului.

Mecanismul regulator reflex al respiraţiei, importanţa *concentraţiei H-ionilor* ca stimul adecvat al centrului respirator, precum şi turburările patologice ale respiraţiei, sunt descrise în capitolul respectiv al acestei cărţi.

Trebue să admitem că diferitele arcuri reflexe se închee în anumite grupe de nuclei senzoriali şi motori, ce se găsesc în conexiuni cu substanţa reticulară. Astfel, reflexul care determină *oprirea respiraţiei* în timpul *deglutiţiei* şi *vomei* îşi are sediul în locul unde partea posterioară a centrului respirator vine în contact cu nucleul dorsal al vagului. Centrul reflex al tusei este situat ventral de substanţa reticulară, la nivelul nucleului ambiguu. *Reflexul strănutului,* declanşat prin excitarea fibrelor senzitive ale mucoasei nasale, se închide probabil acolo unde nucleul senzitiv al trigemenului vine în contact cu substanţa reticulară. In cursul afecţiunilor bulbare mai sus descrise, pot apare turburări şi ale acestor reflexe.

Incă din timpul cercetărilor şcoalei lui *Ludwig,* s'a presupus deasemenea şi existenţa unui *centru vasomotor* bulbar. Această chestiune însă este controversată, deoarece mulţi cercetători sunt de părere că funcţiunea reglării centrale a vasomotorilor, revine exclusiv diencefalului. Vechea opinie a lui *Ludwig,* a fost reactualizată prin observaţiile clinice fă-

cute în ultimii ani, la autopsia cazurilor însoţite de hipertensiuni inexplicabile, şi la care s'au constatat leziuni localizate ale bulbului. Din punct de vedere teoretic este logic să admitem că reglarea generală a aparatului circulator trebue să fie strâns legată de mecanismul regulator al respiraţiei, deoarece ambele conlucrează în vederea realizării aceluiaşi scop: menţinerea schimburilor de gaze ale întregului organism. Deaceea este deosebit de interesant faptul că după cercetările lui *Gollwitzer-Meyer*, concentraţia H-ionilor ar reprezenta stimulul adecvat al întregii reglări circulatorii şi respiratorii. Nu se ştie precis dacă această reglare centrală a respiraţiei depinde exclusiv de diencefal sau dacă se află, după cum este probabil, şi sub dependenţa bulbului. In orice caz se poate admite cu siguranţă, existenţa unei influenţe reflexe, exercitate asupra circulaţiei şi transmise prin bulb, anume a *reflexului depresor*. Creşterea presiunii sangvine şi distensia porţiunii iniţiale a aortei, excită fibrele aferente ale vagului, care printr'un reflex ce trece prin bulb, produc o vasodilataţie reflexă, mai ales în teritoriul splachnicului, urmarea fiind o scădere a presiunii sanguine. Creşterea presiunii în sinusul carotidian acţionează tot ca un stimul depresor; ea produce pe cale reflexă, o scădere a presiunii sangvine şi o rărire a ritmului cardiac *(H. E. Hering)*. Scăderea presiunii sanguine la nivelul zonelor reflexogene ale aortei şi sinusului carotidian, acţionează în sens invers.

Deosebit de interesante sunt influenţele reflexe, pe care le exercită *organul de echilibru* al urechii interne, prin intermediul *nervului vestibular*, asupra centrilor vegetativi bulbari şi de sigur şi asupra centrilor mezencefalici şi diencefalici. Excitarea experimentală a vestibulului provoacă greţuri şi vărsături, ameţeli, flux salivar, sudaţie, modificări pupilare, hipotensiune cu anemie cerebrală, stimularea mişcărilor pendulare ale intestinului subţire şi turburări respiratorii *(Spiegel)*. Manifestările caracteristice *răului de mare* sau *răului de altitudine* ar putea să fie deci provocate printr'o excitare labirintică datorită oscilaţiilor continui ale vehiculului. Cine a suferit vreodată de rău de mare, a primit prin această experienţă proprie o neuitată lecţie de fizio-patologie neurovegetativă.

Trebue să mai menţionăm că turburările neuro-vegetative de origină bulbară nu apar numai în urma unor *leziuni directe* ale acestei regiuni, ci foarte frecvent ele reprezintă *simptome indirecte* ale unor *leziuni cerebrale de focar*, în special atunci când hipertensiunea craniană se exercită şi asupra bulbului. Amintim aci doar *simptomele de excitaţie vagală*, atât de frecvente în acest caz, anume *vărsăturile cerebrale* şi *încetinirea pulsului*.

7. Turburările funcţionale ale măduvei şi inervaţia vegetativă.

In măduva spinării se găsesc dispuşi segmentar centrii inervaţiei vegetative a organelor interne, ai vasomotorilor, pilomotorilor şi ai secreţiei sudorale. *Turburările funcţiunilor vegetative* cutanate, apărute în urma leziunilor medulare, pot prezenta uneori un deosebit interes clinic. Cu ocazia studiului centrilor vasmotori supraordonaţi şi a căilor acestora, s'a menţionat că hemisecţiunea transversală a măduvii, provoacă dedesubtul leziunii *turburări vasomotorii* homolaterale. Ime-

diat după o asemenea leziune, pilomotorii din zona situată dedesubtul acesteia încetează de a mai răspunde la excitaţii, astfel încât după cercetările lui *André Thomas*, limita de producere a „pielii de găină" poate servi întocmai ca şi zona de extindere a turburărilor de sensibilitate, la localizarea nivelului leziunii medulare. După un timp, pilomotorii situaţi sub leziune reacţionează iarăşi la frig, deobiceiu chiar mai intens, fapt ce confirmă existenţa unor centri pilomotori spinali. *Forster* a putut provoca prin excitarea rădăcinilor anterioare o secreţie sudorală în teritorii cutanate dispuse strict segmentar; în schimb excitarea rădăcinilor posterioare inhibă secreţia sudorală, ceeace pledează foarte mult în favoarea existenţei unor centri medulari ce dau glandelor sudoripare o inervaţie antagonistă.

Din cauza întreruperii fibrelor sudorale, care traversează măduva spinării venind dela centrii supraordonaţi, leziunile medulare vor fi însoţite de turburări ale secreţiei sudorale, la nivelul teritoriilor cu paralizie motorie.

La limita dintre măduva cervicală şi cea dorsală se găseşte centrul *cilio-spinal*, dela care pleacă ramurile comunicante albe spre ganglionii simpatici cervicali spre a constitui *simpaticul cervical*. Excitaţia simpaticului cervical provoacă, aşa cum s'a stabilit, de ex.: imediat după o execuţie capitală cu securea, dilatarea pupilei, lărgirea fantei palpebrale, exoftalmie şi secreţie lacrimală. Excitarea acestor nervi mai produce la nivelul feţei secreţie sudorală şi vasoconstricţie. Aceste date sunt suficiente pentru a ne explica manifestările patologice consecutive excitării sau paraliziei simpaticului cervical. *Horner* a descris *ca manifestări de paralizie: mioza, micşorarea fantei palpebrale şi enoftalmia*. Deobiceiu, din cauza paraliziei concomitente a vaso-constrictorilor se constată încetarea secreţiei sudorale şi roşeaţa feţei de partea interesată. De multe ori, de partea simpaticului paralizat apar şi turburări trofice, sub forma unei *hemiatrofii faciale*. Influenţa nervilor vegetativi asupra pigmentaţiei se manifestă prin faptul că în leziunile simpaticului apare destul de des, odată cu turburările pupilare, o *heterocromie* a irisului. *Semnele de iritaţie* ale simpaticului cervical sunt mai rare şi ne oferă un tablou exact opus. De multe ori unele manifestaţiuni paralitice se asociază cu semne de excitaţie. Întâlnim astfel, un sindrom *Horner* cu exagerarea secreţiei sudorale de partea afectată.

Aceste *turburări* ce apar în sfera *simpaticului cervical* pot fi consecutive fie unei leziuni a ganglionilor săi de origină din centrul *cilio-spinal*, fie unui proces patologic sau unei secţiuni a căilor sale periferice. Cauza cea mai freoventă a leziunilor centrului spinal o constitue *siringomielia*, în care găsim adesea un sindrom Horner cu atrofie musculară sau cu alte turburări trofice ale mâinii corespunzătoare. S'a descris sub numele de paralizia lui *Klumpke*, o paralizie a plexului brachial inferior, în care sunt lezate adesea şi ramurile comunicante ale nervilor al 8-lea cervical şi I-iu dorsal, aşa că pe lângă semnele de paralizie ale membrului superior se observă în acelaş timp şi o paralizie a simpaticului cu exoftalmie şi anisocorie.

In restul traectului simpaticului cervical, se pot ivi numeroase cauze capabile să provoace excitaţia sau paralizia acestui nerv. In afară de rănirile directe, mai menţionăm afecţiunile glandei tiroide, coastele cervicale, procesele inflamatorii şi cicatriciale. Un proces de *tuberculoză*

pulmonară poate irita adesea simpaticul cervical de partea afectată şi provoca apariţia simptomelor oculare caracteristice, inclusiv heterocromia. Midriaza unilaterală mai mult sau mai puţin pronunţată constitue dealtfel un simptom vegetativ ce însoţeşte foarte frecvent afecţiunile organice unilaterale.

Se observă astfel o dilataţie a pupilei stângi în angina de piept, în pneumonia stângă, în ulcerul gastric, în afecţiunile pancreatice şi în colica renală stângă; dimpotrivă, în pneumonia dreaptă, colica hepatică şi colica nefretică dreaptă se observă o midriază relativă a pupilei drepte. Această dilataţie pupilară unilaterală se poate asocia cu hiperestezia cutanată a zonelor lui *Head*, aşa după cum a arătat recent *Hansen*.

O mare importanţă clinică mai au şi *centrii vegetativi* din *măduva lombară şi sacrată;* aceştia comandă evacuarea *vezicii*, a *rectului* precum şi *erecţia şi ejacularea*. In ceeace priveşte centrii micţiunii, unul este probabil situat în măduva lombară superioară: el inhibă evacuarea vezicei şi excită sfincterul vezical pe calea nervilor hipogastrici, iar celălalt, situat în măduva sacrată inferioară, excită prin intermediul nervilor pelvieni muşchiul detrusor vesicae şi relaxează sfincterul vezical. Acest antagonism reese din experienţele de excitaţie practicate asupra celor două rădăcini nervoase descrise. In favoarea ipotezei unui centru al micţiunii situat în măduva sacrată, pledează şi observaţiile lui *L. R. Müller*, care a arătat că în leziunile transversale ale măduvii lombare, o excitaţie externă a organelor genitale sau a peretelui abdominal poate provoca o evacuare involuntară a vezicei; în plăgile măduvei sacrate, aceasta nu mai poate fi declanşată. Legătura dintre funcţia rectului şi măduva sacrată reese atât din observaţiile clinice ale paraliziilor rectale consecutive distrugerii acestui segment medular, cât şi din faptul că după distrugerea măduvii sacrate, excitarea mucoasei anale nu mai determină contracţia fiziologică a musculaturei sfincteriene, anusul rămânând dimpotrivă adesea beant.

După cercetările lui *L R. Müller* se poate admite că în măduva sacrată inferioară mai există şi un centru al *erecţiei;* la câine, după extirparea măduvei lombare şi a măduvei sacrate superioare, excitarea mecanică a penisului produce încă o erecţie foarte puternică; dimpotrivă, după distrugerea măduvii sacrate, erecţia nu mai are loc. Observaţiile făcute în plăgile conului terminal ne arată ca probabilă existenţa sub centrul erecţiunii, a unui centru al ejaculării, deoarece o leziune limitată la segmentul cel mai inferior al măduvii suprimă ejacularea, menţinând erecţia, există adică libido, fără orgasm. Această stare a fost descrisă sub numele de *turburare de poienţă disociată (Curschmann)*. Inervaţia *uterus-ului* îşi are origina tot în măduva sacrată; ea nu este însă indispensabilă naşterii; în orice caz *Goltz* a observat la câinii săi cu măduva sacrată distrusă, o evoluţie normală a naşterii; acelaş lucru s'a constatat şi la om.

8. Turburări viscerale reflexe, sensibilitatea viscerală.

Un număr considerabil de manifestaţiuni patologice se explică prin procese reflexe ce se desfăşoară în cadrul sistemului nervos vegetativ. In capitolul de faţă vom da numai câteva exemple cu privire la importanţa acestor corelaţiuni, deoarece aproape nici nu există stări patologice în care să nu intervină şi turburări reflexe acţionând prin intermediul sistemului nervos vegetativ. Am relevat importanţa re-

flexelor neuro-vegetative pure, precum şi a stimulilor care pornind din sistemul cerebro-spinal parcurg apoi căile sistemului nervos vegetativ. Ca exemple citãm: influenţa encefalului şi a psichicului, mişcările pupilare reflexe provocate de excitaţiile foto-sensoriale, reflexul depresor, autoreglarea respiraţiei prin stimuli vagali centripeţi, excitaţiile sensitive cutanate ca origină a reacţiunii pilomotorilor şi a modificărilor circulatorii cutanate, influenţa stimulilor humorali (temperatura sângelui, glicemia, substanţe bacteriene) asupra centrilor diencefalici. In clinică sunt cercetate în mod curent anumite reflexe care ne dau indicaţii asupra hiperexcitabilităţii sistemului neurovegetativ şi în special asupra componentei sale parasimpatice. Printre acestea menţionăm *proba compresiunii globilor oculari, a lui Aschner;* prin compresiunea bulbilor oculari se realizează, pe calea trigemenului, o excitare vagală cu rărirea ritmului cardiac; la indivizii cu sistem vegetativ labil putem provoca astfel dispariţia unui mare număr de bătăi cardiace, antrenând şi o stare de anxietate. Prin *proba compresiunii vagale a lui Tschermak,* ce constă în compresiunea vagului cervical înapoia carotidei, se obţine un răspuns asemănător, adică o bradicardie, mai accentuată deobiceiu la indivizii tineri. Uneori, prin aceste procedee putem face să dispară în mod prompt un acces de tachicardie paroxistică, aşa după cum am constatat şi din propria mea experienţă. Din aceeaşi categorie de fenomene face parte şi influenţa exercitată de respiraţie asupra activităţii cardiace; ea se manifestă prin *aritmia respiratorie,* ce constă într'o accelerare a ondului în timpul inspiraţiei. Experimental s'a demonstrat că aceste modificări nu se mai produc după secţionarea vagului.

In timp ce toate mecanismele reflexe descrise până în prezent utilizează căile *sistemului nervos central* sau sunt declanşate prin excitarea centrilor vegetativi din nevrax, mai există încă o altă serie de reflexe care iau naştere fără participarea formaţiilor vegetative centrale, ci numai prin funcţiunea *reţelei nervoase periferice, a ganglionilor* şi a *plexurile nervoase intramurale.* In cadrul acestora amintim excitabilitatea mecanică a *inimii,* ce persistă chiar şi după întreruperea căilor nervoase aferente şi eferente, automatismul intestinului gros şi al vezicii urinare, a căror (repleţie şi) evacuare ritmică continuă chiar după distrugerea centrilor medulari respectivi.

Toate aceste fenomene reflexe şi încă multe altele pe care nu le mai enumărăm, pot prezenta diverse *deviaţiuni patologice.* In special toţi stimulii sensitivi care provoacă dureri puternice, sunt acompaniaţi de manifestaţiuni vegetative foarte evidente. Amintim de midriaza, lăcrămarea şi fenomenele vasomotorii, expresia descompusă a feţei şi vărsăturile ce însoţesc colica hepatică sau nefretică, precum şi de pierderea cunoştinţei în durerile fizice intense. Motilitatea şi secreţia gastrică sunt deasemenea inhibate de durere. Aceste fenomene vegetative ce însoţesc durerile fizice, sunt considerate de către *Head* ca o *generalizare a excitaţiei dureroase.* Deoarece talamusul reprezintă centrul unde converg toţi nervii sensibilităţii dureroase, putem presupune că de aci pornesc şi impulsurile către centrii vegetativi din hipotalamus. Trebue să admitem însă că stimulii dureroşi pot acţiona şi pe altă cale asupra centrilor vegetativi, deoarece după secţionarea transversală experimentală a mezencefalului la animale, excitaţiile

dureroase mai pot totuşi provoca turburări vegetative ale presiunii sanguine şi ale motilităţii gastrice. *Manifestaţiunile şocului traumatic* fac parte din aceiaşi categorie de fenomene. Exemplul clasic în fiziologie îl constitue *proba şocului*, descrisă de *Goltz*, probă în cursul căreia o excitaţie mecanică puternică a viscerelor abdominale provoacă prin intermediul vagului, încetinirea ritmului cardiac şi eventual chiar oprirea cordului în diastolă. Observaţiunile clinice făcute asupra morţii prin cord consecutivă traumatismelor abdominale difuze, fără leziuni anatomice, pot fi interpretate în acelaş sens. Boxul a demonstrat că o lovitură aplicată într'o anumită regiune poate provoca scurte stări de şoc sau chiar pierderea cunoştinţei (knock out).

S'a încercat o clasificare a acestor numeroase turburări reflexe. Astfel, influenţele reciproce pe care organele interne le exercită unul asupra altuia, constituesc grupul *reflexelor viscero-viscerale.*

Ca exemplu menţionăm vărsăturile în colica hepatică, anuria reflexă a rinichiului de partea opusă în colica ureterală, turburările motilităţii gastrice în afecţiunile vezicii biliare. O altă categorie o constituesc *reflexele viscero-motorii,* cum ar fi apărarea musculară a peretelui abdominal localizată în zona corespunzătoare unui apendice bolnav sau imobilizarea hemi-toracelui respectiv în poziţie de repaos, în cursul unei pleurite. Zonele de *hiperalgesie cutanată* descrise de *Head* în cursul afecţiunilor interne sunt expresia *reflexelor viscero-sensitive.* Insfârşit trebue să mai amintim de *reflexele viscerale cu punct de plecare cutanat.* Astfel, stimulii termici (băi) pot acţiona asupra presiunii sanguine, asupra secreţiei renale şi asupra evacuării vezicii urinare. Deosebit de interesante sunt influenţele pe care le exercită excitantii reci şi calzi asupra motilităţii gastrice pe calea unui arc reflex ce poate fi întrerupt prin anestezia paravertebrală a segmentelor dorsale 7—9. Aceste relaţiuni justifică desigur din punct de vedere medical, aplicarea de căldură locală în afecţiunile gastrice însoţite de spasme sau în colica hepatică.

Graţie acestor date se rezolvă în acelaş timp şi problema *sensibilităţii viscerale.* Pe deoparte, se realizează prin impulse nervoase centrifuge reglarea activităţii organelor interne, iar pe de alta, se transmit către centrii, pe calea nervilor centripeţi, influxe sensitive cu punct de plecare visceral. Se ştie că fibrele nervoase aferente, transmiţătoare ale sensibilităţii organelor interne, fac drum comun cu fibrele vegetative eferente. Stimulii sensitivi centripeţi plecaţi dela nivelul organelor interne merg atât pe calea fibrelor simpatice (de ex.: prin splanchnic) cât şi pe calea fibrelor parasimpatice. Aşa dar, în genere *nervii sensibilităţii viscerale* aparţin şi ei *sistemului nervos vegetativ.* După unii cercetători ar fi vorba însă tot de fibre sensitive cerebro-spinale (mielinice), care împrumută pur şi simplu calea nervilor vegetativi. Faptul că viteza de conducere şi cronaxia fibrelor sensibilităţii dureroase din splachnic sunt identice cu cele ale celorlalte fibre cerebro-spinale şi diferite de cele ale fibrelor simpatice, constitue un argument în favoarea acestei ultime ipoteze *(Schilf, Dennig).* Durerea viscerală se deosebeşte de sensibilitatea cutanată cerebrospinală prin caracterul său difuz, nedefinit şi foarte dificil de localizat, astfel că sensibilitatea dureroasă nu ne poate indica decât foarte aproximativ, organul în suferinţă.

Stimulii adecuaţi care excită nervii sensitivi ai organelor interne, diferă cu totul prin natura lor, de cei ai restului sensibilităţii. De regulă viscerele nu percep senzaţiile de tact, cald şi rece, ascuţit şi bont, tăerea, înţeparea şi arsura. Deşi *Lennander* a susţinut altădată că organele interne ar fi complet lipsite de sensibilitate, această concepţie este astăzi infirmată de o cercetare cât de superficială a faptelor de auto-osbservaţie şi de observaţiile clinice. Este suficient să citărn durerile din angina pectorală, ulcerul gastric, colica hepatică şi colica nefretică, turburările menstruale, durerile naşterii, tumora cerebrală, etc. Dacă privim lucrurile din punct de vedere teleologic este uşor să admitem că *învelişul cutanat al corpului* este receptiv la stimulii de natură specială ai *lumii exterioare,* în timp ce *organele interne* — pentru care, în condiţiuni normale, aceşti stimuli nu prezintă nicio importanţă, resimţirea lor neavând nici un rost, — reacţionează la stimuli cu totul diferiţi, ce sunt însă în legătură cu activitatea lor fiziologică. Astfel, stimulii adecuaţi declanşatori ai senzaţiei de durere în organele cavitare sunt *însăşi distensia şi contracţia spastică* a acestora. Insuflaţia experimentală a intestinului poate declanşa dureri ; deasemenea şi distensia fiziologică sau prin retenţie a vezicei urinare poate da naştere la dureri. Contracţia spastică a musculaturii netede provoacă durerile cele mai intense ce se cunosc în clinică. Probabil că astfel iau naştere colicele dureroase ale litiazei biliare şi ureterale. După cum a arătat în special Faber, desigur contracţiile spastice joacă un rol important şi în durerile gastrice (de ex., durerile din ulcer).

Durerile violente din criza gastrică tabetică se însoţesc şi ele de contracţiuni spasmodice ale musculaturii gastrice. In angina pectorală, starea de spasticitate a vaselor coronare joacă de bună seamă un rol deosebit; s'au mai observat şi în alte teritorii contracţiuni vasculare însoţite de accese dureroase, cărora li s'a dat chiar şi numele de colici vasculare. Durerile din cursul naşterii, precum şi turburările menstruale fac parte din aceeaşi categorie.

Contracţia spasmodică a musculaturii bronchiale în astm, poate provoca şi dânsa în multe cazuri, aşa cum a accentuat *Strümpell*, o durere puternică localizată în interiorul toracelui. Se mai ştie că şi tracţiunile pe mezenter, modificările inflamatorii ale baz'netului, vezicule biliare sau ale apendicelui pot fi cauza unor dureri puternice. Alte turburări, care sunt în raport cu funcţia fiziologică a organului respectiv interesat, pot fi considerate ca excitantele adecuate ale *durerii de cap*. Probabil că nervii din pia mater descrişi de Stöhr, sunt extrem de sensibili la modificările presiunii intracraniene. Se înţelege astfel dece hipertensiunea cerebrală consecutivă tumorilor cerebrale şi meningitei provoacă dureri de cap violente, iar pe dealtă parte, modificările presiunii lichidului cefalo-rachidian după o puncţie lombară uneori suprimă cefaleea, iar în alte cazuri, dimpotrivă o exacerbează. Factorii infecţioşi pot constitui şi ei în cazul durerii de cap elementul declanşator.

Cunoaşterea traectului nervilor sensitivi ai organelor interne, precum şi a segmentelor medulare de care depind aceştia, este importantă din diferite puncte de vedere. In primul rând prin anestezia acestor nervi, devine posibilă suprimarea durerii transmise prin intermediul lor. *Kappis* a arătat că după *anestezia splachnicului*, tracţiunea

pe mezenter nu mai declanşează nici o durere, operaţiunile pe stomac şi intestin putând fi executate fără durere. Deasemenea, prin *injectarea paravertebrală* a unui anestezic în regiunea ramurilor comunicante corespunzătoare, se poate suprima durerea la nivelul viscerelor respective. Această metodă a *anesteziei paravertebrale* a fost iniţiată de *von Bergmann* şi pusă la punct de *Läwen* şi *Kappis*. Pe baza rezultatelor obţinute, s'a ajuns la următoarele concluzii :

Fibrele aferente ale esofagului merg în segmentele dorsale 5-6, ale cardiei în D_6-D_7, ale stomacului la D_7-D_8, ale pilorului şi duodenului la D_6-D_8, pentru intestinul subţire la D_9-D_{10}, ale colonului la D_{11}-D_{12}, ale rinichiului şi anexelor la femee, la D_{12}-L_1. Foarte important din punct de vedere clinic este faptul că în segmentele medulare repective influxul nervos poate iradia asupra nervilor senzitivi cutanaţi, dând naştere astfel la *hipercstezii cutanate* în zonele radiculare corespunzătoare.

Zonele cutanate dureroase descrise de *Head* şi *Mackenzie* sunt foarte utile pentru diagnostic. In aceste zone există o hipersensibilitate chiar faţă de excitanţii dureroşi de intensitate redusă. Ca exemple amintim doar durerile epigastrice din afecţiunile gastrice, iradiaţiunile dureroase în umărul drept dn colica hepatică, durerea din braţul stâng în angina de piept, durerea celui de al 7-lea segment dorsal stâng în pancreatită şi durerea testiculară din colica nefretică. In cursul afecţiunilor abdominale unilaterale se constată adesea nu numai hiperalgezia zonelor segmentare corespunzătoare ale lui *Head*, ci dacă examinăm mai atent — şi o hipersensibilitate cervico-scapulară de aceeaş parte, însoţită adesea chiar de midriază.

Aşa dar, se poate vorbi în cursul afecţiunilor viscerale unilaterale de un adevărat *hemi-sindrom (Halbseitenphänomen)* hiperalgesic şi reflex.

9. Turburările tisulare, turburările organice şi inervaţia vegetativă.

Am arătat în repetate rânduri că inervaţia vegetativă joacă un rol important în majoritatea turburărilor tisulare şi organice, fapt ilustrat în capitolele anterioare prin numeroase exemple. Este aproape imposibil să trecem în revistă toate relaţiunile existente. Ele au fost expuse la capitolele respective, care se ocupă cu fiziologia patologică a diferitelor organe. Vom arăta aci încă odată, numai prin câteva exemple, rolul important al inervaţiei vegetative în afecţiunile locale, pomenind în special acele turburări vegetative care sunt prea pe scurt expuse în manualele ce studiază separat funcţiile organice. Trebue să accentuăm că turburările inervaţiei vegetative nu reprezintă de obiceiu decât un factor pe lângă mulţi alţii, ce nu vor fi discutaţi aci şi din al căror ansamblu rezultă turburările pe care le vom expune.

Turburările *inervaţiei vasomotorii* joacă un rol important în multe stări patologice organice sau tisulare. Ca o turburare de nutriţie, manifestată în special la nivelul extremităţilor, menţionăm *gangrena simetrică a lui Raynaud ;* această stare angiospastică poate duce la necroza degetelor dela mâini sau dela picioare. Turburări vasomotorii de acelaş ordin — manifestându-se parte ca procese de vaso-

constricţie, parte ca procese vasodilatatorii — le mai întâlnim în *acrocyanoză* adesea însoţită de *acroparestezii*, precum şi în *erytromelalgie*, sindrom caracterizat prin dureri puternice în mâini şi în picioare, cu o roşeaţă vasomotorie iniţială urmată de o coloraţie violacee. Durerile de cap de tip *migrenos* evoluează şi ele pe un fond angiospastic. Concomitent cu aceste hemicranii se observă o constricţie de aceeaşi parte a vaselor retiniene; eu cunosc migrenoşi la care accesul începe cu o durere constrictivă net localizată la gât, în regiunea carotidiană. Aceste turburări angiospastice au, după cum susţinea *Quincke*, repercusiuni asupra producerii şi tensiunii lichidului cefalorachidian şi declanşează astfel durerea de cap. Din aceeaşi clasă de fenomene face parte şi edemul lui Quincke, ce se instalează brusc, în regiuni net circumscrise şi este produs prin revărsarea lichidului de edem în ţesuturi, datorită unor turburări vasomotorii, totdeauna prezente.

Dovada că toate sindromele morbide descrise şi încă multe alte turburări de nutriţie ale ţesuturilor, sunt strâns legate între ele din punct de vedere funcţional, o constitue faptul că aceste diferite manifestări pot apare la aceiaşi bolnavi, când alternativ, când simultan. Astfel *Assmann* a văzut asociate cu maladia lui *Raynaud*, edemul *Quincke*, hidartroza intermitentă, migrena, accese epileptiforme, gangrena cutanată circumscrisă, infarcte hemoragice ale diverselor organe. El a grupat toate aceste manifestări sub denumirea de *diateză exudativă angioneurotică*.

Am amintit mai sus importanţa turburărilor vasoconstrictive coronariene în angina de piept. Prin extirparea chirurgicală a ganglionului cervical inferior şi a primilor doi ganglioni toracali stângi, s'au putut înlătura accesele grave de angor. Ischemia locală consecutivă vasoconstricţiei ar putea juca un rol cauzal şi în constituirea *ulcerului gastro-duodenal*. După cum a accentuat totdeauna Volhard, modificările funcţionale ale vasomotorilor şi în special cele care afectează porţiunea precapilară a vaselor renale, joacă un rol considerabil în patogenia *maladiilor renale*.

In această ordine de idei sunt foarte importante experienţele lui *E. F. Müller*, care provocând la animale pe cale experimentală o afecţiune renală inflamatorie, a arătat că dacă se face secţiunea unilaterală a tuturor nervilor vegetativi renali, leziunile rinichiului deenervat vor fi mult mai uşoare decât ale celui de partea opusă.

Pe baza observaţiilor de mai sus, s'a preconizat şi la om deenervarea rinichilor, ca tratament în anumite cazuri de insuficienţă renală. În sfârşit ca factorii cauzali ai *claudicaţiei intermitente* găsim, în afară de arterio-scleroză sau concomitent cu aceasta şi fenomene de angiospasm.

Grave leziuni tisulare consecutive turburărilor vasomotorii demonstrează existenţa unor *influenţe trofice* exercitate de către *sistemul neuro-vegetativ*. De multă vreme clinica a definit ca *turburări trofice*, numeroase anomalii de structură şi nutriţie tisulară, în deosebi distrofii ale pielii, ale unghiilor, apariţii de ulcere altădată inexplicabile, precum şi diverse modificări în desvoltarea oaselor şi a ţesutului adipos.

Mul'e din aceste turburări pot fi interpretate ca leziuni trofice de origină *vasomotorie*, prin analogie cu stările patologice descrise mai sus In alte cazuri, există *în regiunile atinse* o *pierdere a sensibilității*; din cauza lipsei sensibilității dureroase, „gardianul sănătății", regiunea respectivă este mereu supusă traumatismelor, ce devin astfel originea leziunilor tisulare. In multe cazuri însă, explicarea leziunilor prin turburări vasomotorii sau de sensibilitate nu corespunde realității, astfel că trebue să admitem o influență *directă* a sistemului nervos asupra troficității țesuturilor, influență independentă de funcțiunile nervoase mai sus menționate. Această influență trofică exercitată de către sistemul nervos vegetativ, a putut fi pusă în evidentă mai ales prin experiențe făcute pe animale de laborator. Astfel s'a arătat că regenerarea unei extremități amputate nu este posibilă la triton cristatus decât dacă sunt conservați și ganglionii simpatici corespunzători. Dimpotrivă, după extirparea lanțului ganglionar nu mai are loc o regenerare a extremității amputate, ci doar o proliferare desordonată, urmată de cicatrizare, chiar dacă inervația motorie și sensitivă a rămas intactă (*Weiss, Schotté*). Se vorbește din aceste motive de un „*tonus nervos modelator*" („*nervösen Gestaltungstonus*"). Deși aceste rezultate nu pot fi perfect raportate la om, acesta neposedând decât o capacita e mult mai redusă de regenerare, totuși se poate vorbi cu certitudine de influența fundamentală a sistemului nervos vegetativ asupra proceselor de creștere tisulară.

Importanța fibrelor nervoase trofice, la om, a fost puternic confirmată în ultimii ani de cercetările japonezului *Ken Kuré* și ale școlii sale. După acești autori, fibrele vegetative eferente ale *rădăcinilor posterioare* posedă funcțiuni trofice. Ei au studiat în special cazuri de tabes, siringomielie și lepră, ce se însoțesc de turburări trofice ale pielei și ale oaselor (artropatii) și au descris în aceste afecțiuni o degenerescență a fibrelor vegetative eferente și a celulelor ganglionare corespunzătoare din măduvă. De fapt, turburările trofice cele mai grave le întâlnim în tabes și siringomielie. Amintim artropatiile grotești, caracteristice acestor maladii, ulcerele greu vindecabile (mal perforant), precum și gigantismul parțial al unei extremități, destul de frecvent în siringomielie.

Neurofibromatoza, care după cum se știe de multă vreme atinge în special nervii sistemului vegetativ, constitue o altă dovadă a rolului jucat de aceștia în troficitatea tisulară. In neurofibromatoză întâlnim turburări trofice foarte marcate. Exemplul cel mai pregnant ni-l oferă un caz comunicat de *Hensch* și care prezenta un neurofibrom enorm al marelui lanț simpatic stâng, de forma unui bourelet, ce întovărășea coloana vertebrală dela gât până în regiunea lombară. Bolnavul avea în acelaș timp turburări trofice înspăimântătoare: gigantism al brațului stâng, deformațiuni osoase extrem de marcate și excrescențe imense ale pielei trunchiului. Tot aci trebue să amintim o observație personală, în care era vorba de o neuro-fibromatoză generalizată, însoțită de turburări în creșterea mâinilor și picioarelor, de tipul celor întâlnite în acromegalie. Pe lângă acest gigantism al extremităților mai exista o acrocianoză intensă, cu acroparestezii ale mâinilor fără nici un alt semn de acromegalie, așa că și în acest caz, perturbațiile apărute în creștere erau probabil expresia turburărilor trofice consecutive neurofibromatozei. Intr'o altă neurofibromatoză, am văzut un gigantism unilateral al brațului, cu o mulțime de pliuri cutanate, ce dădeau acestei regiuni un aspect grotesc.

Tot în grupa turburărilor trofice trebue încadrată și *sclerodermia*. Aceasta este o afecțiune specială a pielei, care devine subțire, lucioasă, îndurată și pare fixată la planurile subjacente, astfel încât mișcările

membrului atins sau eventual deschiderea şi închiderea gurii, pot fi considerabil jenate, pielea devenind oarecum „prea strâmtă". Sclerodermia generalizată dă bolnavului un aspect de mumie. Origina acestei maladii este de fapt încă nelămurită, dar turburările neurotrofice joacă probabil un rol hotărîtor, alături de cele endocrine.

Este foarte interesant faptul că Ken-Kuré a descris şi în sclerodermie degenerescenţa fibrelor vegetative eferente ale rădăcinilor posterioare şi a centrilor spinali corespunzători, atribuind acestor leziuni un rol cauzal.

In unele cazuri de sclerodermie pare să intervină însă şi influenţe diencefalice. Astfel eu am văzut o pacientă care prezenta sindromul unei tumori supra-selare şi sclerodermia gambelor. După extirparea chirurgicală a unui chist supraselar, sclerodermia a dispărut odată cu diabetul insipid preexistent.

Ken Kuré incriminează şi în *distrofia musculară* o turburare nervoasă, având originea într'o leziune a simpaticului şi a centrilor săi. In urma acestei leziuni neurotrofice apar turburări de metabolism muscular, confirmate în ultimul timp şi prin cercetările bio-chimice ale lui Thomas. Nu ne putem da seama deocamdată dacă aceste investigaţii au rezolvat realmente problema acestor turburări.

Influenţele trofice nervoase mai intervin deasemenea şi în unele turburări de *repartiţie a grăsimii*. Rarele cazuri de *hipertrofie unilaterală a ţesutului adipos*, prezentând o dispoziţie oarecum hemiplegică, au fost menţionate mai înainte. Trebue să mai amintim aci şi tabloul *hemiatrofiei faciale*, ce constă într'o atrofie a pielei cu dispariţia ţesutului adipos subcutanat de o singură parte a feţei. In favoarea originii nervoase pledează în afară de dispoziţia unilaterală, faptul că de multe ori se observă de aceeaşi parte şi simptomele unei leziuni a simpaticului cervical, cum ar fi de ex.: sindromul lui *Horner*. In aceeaşi ordine de idei este iarăşi interesantă frecventa apariţie a hemiatrofiei faciale, asociată cu sclerodermie locală.

Hemihipertrofia feţei, ce constă într'o îngroşare unilaterală foarte accentuată a pielei şi în special a ţesutului celular subcutanat, a fost şi ea uneori observată; într'un caz am găsit şi o marcată hipertrofie a jumătăţii corespunzătoare a limbei. Unele observaţii de turburări în nepartiţia grăsimilor, în sensul dispoziţiei lor paraplegice sau segmentare, indică deasemenea o influenţă neurotrofică. Amintim aci în deosebi tabloul patologic al *lipodistrofiei progresive*, sindrom caracterizat printr'o slăbire scheletică a capului şi a regiunii superioare a trunchiului, în contrast cu jumătatea inferioară a trunchiului şi cu membrele inferioare, care sunt capitonate cu un panicul adipos foarte desvoltat.

Pigmentaţia pielei ne indică şi ea câteodată existenţa unor influenţe nervoase. Menţionăm astfel anomaliile de pigmentaţie întâlnite în siringomielie şi lepra nervoasă. In hemiatrofia feţei observăm destul de des o hiperpigmentare sau o hipopigmentare a jumătăţii interesate, precum şi o heterocromie a irisului. Părul, genele şi sprâncenele din partea respectivă pot încărunţi sau cădea.

Herpesul zoster constitue însfârşit, un exemplu deosebit de impresionant de turburări neurotrofice. El se manifestă sub forma unei

erupţii veziculare, al cărei teritoriu de distribuţie se suprapune pe cel al rădăcinilor posterioare şi al homoloagelor lor craniene. Factorul cauzal este un proces inflamator, adesea infecţios, al ganglionilor spinali sau al ganglionului lui *Gasser*. Acelaş tablou se poate instala însă şi atunci când procesul patologic interesează rădăcinile posterioare sau ganglionii lanţului simpatic şi ramurile comunicante ale acestuia. O serie de observaţii foarte interesante ne arată că herpesul zoster poate apare şi într'o zonă *Head*, consecutiv atingerii primitive a unui organ visceral.

Din cauza numărului lor foarte mare, nu vom insista aci în mod amănunţit asupra tuturor turburărilor neurovegetative, care dealtfel pot interesa toate organele interne. Trebue să ne mulţumim doar cu exemplele citate, suficiente pentru a ne permite o înţelegere justă a fenomenelor. In capitolele precedente am văzut că îmbolnăvirea formaţiunilor centrale şi a căilor periferice ale sistemului nervos vegetativ, poate provoca o mulţime de turburări la nivelul diferitelor organe şi că o serie întreagă de procese reflexe din sfera sistemului neurovegetativ prezintă o deosebită importanţă pentru patologie. Este însă posibil ca şi procesele patologice *locale* ale diverselor organe să influenţeze inervaţia vegetativă : astfel ulcerul gastric influenţează peristaltismul stomacului, o criză de litiază biliară, mişcările gastro-intestinale, aparatul vasomotor şi centrul vomei; există încă o mulţime de exemple similare. Ca fapte ce ilustrează net importanţa turburărilor inervaţiei vegetative în afecţiunile locale, mai putem cita broncho-constricţia din astmul bronşial, cardiospasmul cu dilataţie esofagiană consecutivă, spasmul piloric, constipaţia spastică, anuria reflexă. In acest mod, vedem că sistemul neuro vegetativ, care străbate întreg organismul stabilind legături funcţionale între toate organele, intervine oarecum în toate turburările funcţionale patologice existente.

B. SECREŢII INTERNE

Introducere.

Definiţia noţiunilor de hormon şi de secreţie internă a fost dată în capitolul introductiv, pag. 489. Tot acolo au fost discutate pe scurt şi relaţiile secreţiilor interne cu sistemul neuro-vegetativ şi cu sistemul vegetativ în general, precum şi interacţiunile reciproce ale glandelor endocrine. Pentru studierea metodică a acestor chestiuni, recomandăm revederea detaliilor dela pag. 487—491. In capitolele ce urmează ne vom ocupa cu studiul fiziopatologiei *speciale* a secreţiilor interne şi anume doar cu acei hormoni (respectiv glande endocrine), pe care îi considerăm ca făcând parte, în sensul strict al cuvântului, din domeniul clasic al secreţiilor interne.

In organism mai iau naştere şi alte numeroase substanţe etichetate de multe ori cu numele de hormoni; în deosebi există în comerţ o serie întreagă de substanţe extrase din diverse organe şi care sub denu-

mirea de „hormoni" sunt recomandate în aşa zisa „organoterapie". Din această categorie fac parte diferiţii „hormoni circulatori", dintre care *acetylcolina* şi Padutinul (extras din pancreas) au o deosebită importanţă fiziologică, apoi „hormonii cardiaci", „hormonii splenici", secretina şi substanţele asemănătoare extrase din tubul gastro-intestinal, corpi ce exercită o influenţă asupra secreţiei de fermenţi. Trebue să amintim şi de substanţele active extrase din ficat şi mucoasa gastrică, care intervin în eritropoeză şi pot vindeca anemia pernicioasă. In fine s'au extras din rinichi, creer şi alte organe, diverse substanţe cărora li s'a atribuit calităţi hormonale. Este discutabil dacă toate aceste substanţe merită denumirea de hormon şi dacă exercită realmente o acţiune asupra proceselor vitale ce se desfăşoară în alte organe sau în întreg organismul. Importanţa fiziologică a acestor substanţe nu este încă suficient verificată. Deaceia nu-mi pare util să discutăm aci rolul lor fiziopatologic, încă neclar, deşi poate real.

Ne vom limita, prin urmare, la *secreţiunile interne* stricto sensu, şi vom discuta turburările funcţionale ale următoarelor glande endocrine: *tiroida, paratiroidele, timusul, suprarenalele, pancreasul, hipofiza, epifiza şi glandele genitale.*

In expunerea noastră, vom pleca totdeauna dela acţiunea fiecărui hormon în parte, în măsura în care aceasta ne este cunoscută. Aşa după cum reese din datele de fiziologie patologică, turburările funcţionale sunt în multe cazuri consecinţa unei *exagerări* sau unei *diminuări* a secreţiei hormonale. *Maladia lui Basedow* reprezintă un exemplu clar şi foarte cunoscut de hipersecţie tiroidiană, *mixoedemul* un exemplu de hiposecreţie a aceleiaşi glande; acromegalia şi gigantismul hipofizar sunt datorite unui hiperproducţii de hormon somatotrop, iar nanismul hipofizar lipsei acestui hormon. Vom vedea însă că adesea turburările endocrine nu pot fi încadrate în formula simplistă a unei anumite hiper — sau hiposecreţii hormonale, deoarece în realitate lucrurile sunt mult mai complexe. Aceasta se datoreşte în deosebi faptului că glandele endocrine pot produce într'un spaţiu relativ restâns, mai mulţi sau chiar foarte mulţi hormoni distincţi, s. ex.: suprarenalele şi în special hipofiza. O afecţiune a acestor glande poate deci provoca o modificare în secreţia unuia, a mai multor sau chiar a tuturor hormonilor produşi de glanda respectivă.

Astfel se explică în parte simptomatologia foarte variată a multora dintre maladiile glandelor endocrine. La aceasta se mai adaugă şi *interacţiunile* pe care le *exercită glandele endocrine* unele asupra altora. Reese, după cum am arătat la pag. 490, că majoritatea tablourilor clinice sunt expresia unor *turburări pluriglandulare,* chiar dacă pe primul plan se situează o simptomatologie datorită îmbolnăvirii unei singure glande.

In sfârşit, trebue să mai ţinem seama şi de faptul că acţiunea hormonilor nu depinde numai de cantitatea secretată, ci şi de evoluţia procesului lor de sinteză, precum şi de anumite substanţe ale organismului apte să diminue sau să anihileze acţiunea hormonilor. Mai ales cercetările făcute în ultimii ani au îmbogăţit cu noui date acest domeniu.

Se ştie astfel, spre exemplu, că adrenalina este distrusă şi inactivată de diferitele organe, într'un timp ce variază dela un organ la altul. Acest proces poate fi influenţat şi de către alţi hormoni. Hormonii se influenţează în mod reciproc. Astfel, activitatea adrenalinei depinde de tiroidă, tiroxina intensificând acţiunea vasoconstrictivă a adre-

nalinei. *(Eppinger, Falta).* Se poate întâmpla ca activitatea unui hormon, cu toată concentrația sa sanguină crescută, să fie totuși redusă sau chiar nulă, deoarece este legat și inactivat de anumite substanțe existente în sânge.

Se știe că în cursul sarcinei sunt descărcate în circulație cantități enorme de hormoni retrohipofizari, ce posedă o acțiune ocitocică și antidiuretică; ei rămân totuși fără efect, deoarece sunt inactivați de către serul gravidelor. S'a stabilit că spre sfârșitul sarcinei serul de gravidă are o capacitate de a fixa hormonul antidiuretic hipofizar, cam de 20 de ori mai mare decât a serului normal. Deasemenea s'a stabilit în cursul sarcinei și o insensibilitate relativă față de tyroxină. *Blum* s'a ocupat în mod special cu studiul acestor *substanțe inhibante* și le-a dat numele de *catechine.* El a putut extrage din sânge o catechină care inactivează tiroxina și cu ajutorul căreia s'au obținut rezultate încurajatoare în tratamentul tireotoxicozei. Cercetările lui Collip, întreprinse în aceeași direcție, au arătat că injectarea anumitor hormoni în sângele unui câine, de ex.: a hormonului tireotrop, determină apariția unor substanțe ce inactivează acest hormon. *Collip* a dat acestor produși numele de antihormoni. Probabil însă că în acest caz este vorba de o stare de imunitate față de albuminele străine introduse odată cu hormonii respectivi, deoarece hormonul tireotrop și alți hormoni antehipofizari posedă o structură albuminoidă. Nu se știe dacă apar „antihormoni" și față de hormonii proprii ai organismului respectiv („isoantihormoni"), astfel încât importanța așa zișilor antihormoni rămâne discutabilă.

Am văzut așa dar că simpla interpretare cantitativă a metabolismului hormonal, în sensul unei hiper — sau hiposecreții, devine foarte complicată la anumiți hormoni, din cauza numărului lor extrem de mare, a influențelor reciproce intime ce există între diferitele glande cu secreție internă și din cauza acțiunii modificatoare a substanțelor inhibante. Fiziologia hormonilor rămâne totuși în esență o problemă cantitativă, depinzând în fiecare caz de coeficientul hormonal ce parvine să-și exercite acțiunea sa specifică.

Există însă anumite observațiuni clinice a căror explicare este dificilă, deoarece ele prezintă în acelaș timp atât simptomele hiper — cât și hiposecreției aceluiaș hormon. Astfel nu sunt rare cazurile (în special în cele tratate energic) când, alături de o serie de simptome basedowiene ce constitue dovada unei hiperproducții de hormon tiroidian, constatăm în acelaș timp și modificări mixoedematoase ale pielei, caracteristice stărilor de hipofuncție tiroidiană; în alte cazuri întâlnim combinațiuni de simptome endocrine extrem de variate și care aproape nici nu pot fi încadrate în vreun sindrom hormonal patologic.

S'a discutat mult dacă asemenea cazuri s'ar putea explica numai prin modificări hormonale *cantitative* sau dacă trebue să admitem și existența unor modificări *calitative,* adică în principiu a unor *acțiuni hormonale de natură diferită.* In cazul acesta ar trebui să adăugăm pe lângă noțiunile de *hiperfuncțiune și hipofuncțiune* și pe aceea de *disfuncțiune* hormonală. S'a arătat însă că intricarea manifestațiunilor de hiper — și hipofuncțiune — de ex.: simptome de Basedow și de mixoedem — ar putea fi datorită unei *sensibilități variabile a organelor receptive* față

de hormonul incriminat. S'ar putea astfel ca într'un Basedow de lungă durată, când toate organele sunt impregnate cu tiroxină, să se producă prin iradiere sau operaţie, o *scădere bruscă a secreţiei de tiroxină*, care să determine în mod trecător o *reactivitate inegală a organelor faţă de hormon, astfel că aceeaşi cantitate de hormon să fie încă excesivă pentru inimă şi insuficientă pentru ficele.* Natural că această concepţie este pur ipotetică, însă după cum reese din cele expuse, se pare că multiplele aspecte ale turburărilor endocrine pot fi explicate numai prin acţiuni hormonale prea slabe sau prea puternice, fără ca să mai fie nevoe să recurgem la invocarea altor modificări hormonale de ordin calitativ.

Am crezut că este util ca mai înainte de a trece la studiul fiecărui hormon în parte, să facem această expunere generală a interacţiunilor lor reciproce, deoarece, graţie acestei vederi de ansamblu, vom putea proceda în capitolele ce urmează la descrierea schematică a turburărilor speciale, ghidându-ne în esenţă de principiul hiper-şi hipofuncţiunei.

Mai înainte de a trece la cercetarea acţiunii fiecărui hormon în parte, trebue să relevăm încă rolul unui factor de importanţă generală, care interesează toate glandele endocrine şi anume rolul eredităţii. Dacă ansamblul manifestaţiunilor fizice şi psihice ale unui organism, inclusiv curba sa de desvoltare, sunt determinate în mod hotărâtor de factorul hereditar, se subînţelege că şi constelaţia glandelor sale endocrine, ce influenţează puternic aspectul şi funcţiile organismului, va fi deasemenea determinată de către factorul hereditar. Aceste relaţiuni sunt de o importanţă hotărâtoare pentru patologie, fapt ce poate fi demonstrat prin câteva exemple. Origina comună a anomaliilor congenitale ale glandelor endocrine şi a altor anomalii de desvoltare reese, s. ex., din faptul că hipoplazia suprarenalelor coexistă de regulă cu anencefalia şi anume lipsa de desvoltare a suprarenalelor coincide totdeauna cu lipsa jumătăţii anterioare a hemisferelor cerebrale. Aplazia congenitală a tiroidei se asociază deasemenea totdeauna cu anomalii cerebrale congenitale. La capitolul cretinismului endemic vom mai vorbi şi despre apariţia simultană a turburărilor cerebrale şi tiroidiene. Turburările funcţionale mai puţin grave ale secreţiei interne, depind şi ele de factorul hereditar. Astfel ştim că la foarte mulţi diabetici, aparatul insular se naşte cu o valoare funcţională mai redusă, iar în realizarea maladiei lui Basedow contribue deasemenea destul de frecvent un factor hereditar. Distrofia adipozogenitală se transmite şi ea de multe ori pe cale hereditară la diversele generaţii ale aceleiaşi familii, bine înţeles într'un grad mai moderat, ce permite conservarea capacităţii de reproducere. Importanţa factorului hereditar pentru secreţia internă se vădeşte şi în domeniul relaţiilor strânse ce există între aceasta şi sistemul neurovegetativ. Ca exemplu ne va servi un sindrom deosebit de impresionant, în al cărui tablou de maladie familială hereditară găsim asociate turburări vegetative ale diencefalului şi ale sistemului hipofizar (distrofie adipozo-genitală) cu alte anomalii congenitale. Acest complex este realizat în sindromul *Laurence-Biedl*, caracterizat prin următoarele anomalii congenitale familiale întrunite la acelaş individ: distrofie adipozo-genitală, imbecilitate, retinita pigmen-

tară, anomalii ale scheletului, mai ales polidactilie şi sindactilie, în unele cazuri atrofie optică, în altele surditate internă. Aceste triste observaţii de maladii hereditare grave, trebue să ne atragă atenţia asupra rolului pe care îl joacă factorul hereditar şi în anomaliile mai uşoare întâlnite în sfera turburărilor hormonale şi neuro-vegetative.

1. GLANDA TIROIDA.

Glanda tiroidă este constituită din foliculi epiteliali al căror lumen conţine un coloid omogen. Această substanţă reprezintă forma de depozit a hormonilor tiroidieni şi o importantă rezervă de iod a organismului. Este sigur că tiroida secretă o serie de principii active, care diferă unul de altul prin constituţia lor chimică. După noi, cel mai important dintre ele este *tiroxina*. Această substanţă a fost izolată pentru prima oară de *Kendall*. Identificarea ei chimică se datoreşte mai ales lui *Harington*. Tyroxina este un diiodo-oxyfenil-diiodotirozină, având următoarea formulă:



Tiroxina a fost obţinută şi pe cale sintetică. Cu ajutorul ei au putut fi înlăturate simptomele de carenţă consecutive extirpării glandei tiroide. In afară de tiroxină, tiroida mai conţine şi alte substanţe cu activitate biologică, în special *diiodotirozina*, al cărei rol extrem de important a fost evidenţiat în ultimii ani. O mare parte din iodul tiroidian se prezintă sub formă de diiodotirozină şi raportul dintre această substanţă şi tiroxină pare să aibă o importanţă deosebită pentru acţiunea biologică a secreţiei tiroidiene. După *Abelin*, diiodotirozina se comportă în unele privinţe ca un antagonist al tiroxinei şi constitue astfel un regulator al activităţii tiroidiene. In favoarea acestei concepţii pledează faptul că diiodotirozina exercită în stările de hiperfuncţie tiroidiană, de ex. în maladia lui *Basedow*, o acţiune terapeutică favorabilă, făcând să coboare metabolismul bazal crescut. Poate că este vorba numai de un simplu efect iodic, aşa cum se întâmplă în tratamentul iodat al Basedow-ului după metoda lui *Plummer*.

Particularitatea caracteristică a hormonilor tiroidieni este conţinutul lor bogat în iod; există o strânsă legătură între activitatea tiroidei şi *metabolismul iodului*. Chiar simpla ingerare de iod are o importanţă deosebită pentru activitatea tiroidiană. In funcţie de acest factor se observă în anumite ţinuturi, mai ales în văile regiunilor muntoase, apariţia frecventă a degenerescenţei tiroidiene strumoase, cu hipofuncţie tiroidiană. Astfel de guşi endemice au fost observate de ex., în multe văi ale Alpilor, Carpaţilor şi Pirineilor, deasemenea în Ural, în Caucaz şi în numeroase ţinuturi asiatice, precum şi în regiunea marilor lacuri din America de Nord. S'a dovedit că în aceste ţinuturi solul şi apa potabilă prezintă o pronunţată *lipsă de iod*.

Incă de secole, medicina populară combătea aceste guşi cu

ajutorul substanţelor bogate în iod, s. ex. cu cenuşe de burete; *Paracelsus* recomandă sarea de Transilvania, bogată în iod. Teoria carenţii iodate a fost confirmată şi de cercetările moderne. Adăogarea unor mici cantităţi de iod în sare a avut drept urmare regresiunea parţială a cazurilor de guşe în aceste regiuni. Dependenţa funcţiunii tiroidiene de conţinutul în iod al mediului înconjurător, este evidentă şi în interiorul Germaniei. Pe când în multe din ţinuturile sudice degenerescenţa strumoasă reprezintă o afecţiune banală, ea se întâlneşte extrem de rar în regiunile de coastă, bogate în iod, unde tireotoxicoza este în schimb foarte frecventă. Această frecvenţă a guşii în anumite ţinuturi nu se poate explica însă numai prin carenţa de iod; probabil că mai intervin şi alte influenţe de ordin geologic. *Eugster* a atras atenţia asupra unor aglomerări strumoase locale, absolut independente de factorul hereditar; el a observat spre ex. că se îmbolnăveau de regulă numai locuitorii anumitor case şi anume doar cei dela parter. Această ciudată constatare n'a putut fi încă explicată. S'a invocat d. ex. radioactivitatea solului. Există deasemenea relaţiuni între funcţia tiroidiană şi concentraţia în sânge a iodului. Iodemia este cam de 12,5 γ %, aşa dar în medie 12,5 milionimi de gram la 100 cmc. de sânge. Principiul activ al tiroidei este conţinut în fracţiunea insolubilă în alcool a iodului sanguin. Această fracţiune este foarte crescută în cursul hiperfuncţiei tiroidiene; mai ales în maladia lui Basedow, iodemia poate ajunge până la 280 γ %. In hipofuncţia tiroidiană, adică în mixoedem şi în cretinism, se observă dimpotrivă scăderi foarte marcate ale iodului sanguin, a cărui valoare poate coborî până la 2 γ %.

Descărcarea în organism a hormonului tiroidian este reglată de sistemul nervos vegetativ; excitarea simpaticului produce o hipersecreţie hormonală. Deoarece tiroxina la rândul ei poate provoca o creştere a excitabilităţii simpatice, rezultă că tiroida şi simpaticul formează un cuplu funcţional de tipul celui existent între corticosuprarenală şi simpatic. Se pare că în reglarea activităţii tiroidiene şi a metabolismului substanţelor iodate mai intervin şi centrii supraordonaţi *diencefalici*. Având în vedere importanţa considerabilă a hormonului tiroidian în metabolismul general, precum şi strânsele sale legături cu funcţia termoregulatoare, este probabil să existe deasemenea relaţiuni intime între activitatea tiroidiană şi centrii metabolici termoregulatori superiori din tuber cinereum. Această ipoteză se bazează pe constatarea — de altminteri recent contestată — că administrarea unor doze mari de tiroxină ar determina o depozitare electivă de iod în diencefal şi anume în tuber cinereum (*Schittenhelm* şi *Eisler*). Faptul de mai sus demonstrează din nou rolul central al diencefalului în procesele de reglare vegetativă. Aşa după cum vom arăta la capitolul respectiv, hipofiza, care se găseşte în strânse corelaţii cu diencefalul, poate exercita asupra tiroidei o influenţă hormonală directă (hormonul tireotrop al hipofizei). Deşi aceste chestiuni sunt încă în perioada de studiu, pare a fi totuşi bine stabilit faptul că sistemul hipofizo-diencefalic reglează activitatea tiroidiană, fiind şi el la rândul său influenţat de concentraţia sangvină a hormonilor tiroidieni. Activitatea tiroidiană mai este influenţată şi de *vitamina A*. Vitamina A se comportă ca un antagonist al tiroxi-

nei și din această cauză joacă un rol important în tratamentul tireotoxicozei.

Importanța hormonului tiroidian reese foarte net din efectele tiroidectomiei. Altădată, consecințele extirpării gușii la om erau lamentabile *(cașexia tireoprivă)*. Aceste urmări postoperatorii au devenit însă foarte rare de când chirurgii s'au convins cât de importantă este conservarea unei părți apreciabile din tiroidă. Ele au fost bine studiate la animale. Dacă se extirpă tiroida în perioada de creștere, atunci animalul rămâne mic, deoarece oasele rămân scurte prin întârzierea proceselor de osificație. In insuficiența tiroidiană pielea se îngroașă și se descuamează, iar părul este aspru și sburlit. Concomitent observăm o torpoare mentală și o îngreuiare a activității generale. Procesele de oxidație sunt foarte reduse, ceeace antrenează scăderea metabolismului bazal; leucocitele însăși nu mai dau reacțiile oxidazelor. Se observă o încetinire a transitului intestinal, însoțită de meteorism, adesea și anemie. Toleranța la glucoză este crescută, astfel încât nici dozele mari nu mai pot provoca glicozurie. Există tendință la retenție de apă și la edeme, precum și la hipotermie; cu foarte multă greutate putem produce febră prin substanțele piretogene. Glandele genitale rămân mici sau se atrofiază, în schimb lobul anterior al hipofizei devine hipertrofic, fenomen observat de altfel și în insuficiența genitală. Funcția sexuală este deficitară.

Toate aceste manifestațiuni de insuficiență pot fi înlăturate prin administrare de substanță tiroidiană sau chiar de tiroxină. *Supradozarea* substanțelor active determină apariția unei serii de tulburări exact opuse celor descrise mai sus și anume: creșterea metabolismului bazal, scădere în greutate, tendință la glicozurie alimentară, precum și hiperexcitabilitatea generală a sistemului nervos vegetativ, cu insomnie, tremurături și neliniște. Adesea observăm o tachicardie accentuată, hipertermie și în multe cazuri diaree. Uneori, după administrarea experimentală de tiroxină s'a constatat și apariția exoftalmiei. Hormonul tireotrop al hipofizei anterioare poate provoca în mod experimental un tablou identic, prin intermediul unei descărcări exagerate de tiroxină.

Aceste date fiziologice și experimentale reprezintă condițiile de bază pentru înțelegerea *turburărilor patologice* la *om*. Tot în acest scop este util să comparăm manifestările *hiperfuncției tiroidiene* (tireotoxicoză, maladia lui Basedow) cu cele ale *hipofuncției tiroidiene* (hipotiroidism, mixoedem). In tabloul următor (după *Kocher*, *Eppinger* ș. a.) redăm comparativ manifestațiunile acestor două stări funcționale:

Hipertiroidism (Tireotoxicoză, maladia lui Basedow)	**Hipotiroidism** (Cașexia tireoprivă, mixoedem)
Tumefierea tiroidei, deobiceiu difuză, cu hipervascularizație.	Lipsa sau atrofia glandei tiroide, degenerescență strumoasă a acesteia.
Metabolism bazal crescut.	Metabolism bazal scăzut.
Tendință la hipertermie.	Hipotermie.
Puls neregulat, adesea hipertensiv, cu amplitudine mare *(Pende)* evt. aritmie.	Puls mic, lent, regulat.

Tendinţă la glicozurie alimentară.	Creşterea toleranţei la hidrocarbonate.
Piele subţire, caldă, umedă, hiperexcitabilitatea sistemului neurovascular.	Piele groasă, opacă, uscată, scuamoasă şi rece, cu reacţie vasomotorie leneşă.
Privire vie şi mobilă.	Privire liniştită, inexpresivă.
Fantă palpebrală largă, exoftalmică.	Fantă palpebrală îngustă.
Apetit de obiceiu crescut, uneori diaree.	Constipaţie, apetit diminuat.
Schelet de talie înaltă, adesea cu oase subţiri.	Oprirea creşterii osoase, cu oase scurte şi groase, adesea deformate.
Degete lungi, subţiri cu falanga terminală efilată.	Degete scurte, groase adesea cu extremităţile lărgite.
La femei sâni adesea mici, atrofici.	La femei adesea adipozitate marcată a sânilor.
Hiperexcitabilitate a sistemului nervos vegetativ, cu predominenţă simpaticotonică.	Excitabilitate vegetativă scăzută.
Insomnie sau somn agitat.	Somnolenţă şi tendinţă la somn.
Fugă de idei, excitaţie psihică până la halucinoză; manie, melancolie.	Ideaţie lentă, indolenţă.
Tremurături, mobilitate articulară exagerată.	Rigiditatea extremităţilor.
Scădere în greutate.	Creştere în greutate.
In stadiul iniţial aspect juvenil, fraged.	Aspect bătrânicios chiar la bolnavii tineri.
Hiperiodemie.	Hipoiodemie.
Reacţia oxidazelor la leucocite normală, adesea creşterea numărului eritrocitelor şi reticulocitelor.	Reacţia oxidazelor la leucocite scăzută, regenerarea medulară foarte redusă, adesea anemie.

Simptomele clinice consecutive turburărilor în secreţia internă a glandei tiroide sunt în punctele esenţiale, cele expuse mai sus. In rest trebue să ne rezumăm aci foarte mult, recomandând pentru documentare tratatele de medicină internă.

Forma cea mai accentuată a *hipofuncţiunii tiroidiene* se întâlneşte în aplazia congenitală a glandei. In aceste cazuri, nu observăm de obiceiu nimic la naşterea copilului, deoarece el este încă sub acţiunea hormonilor materni. Curând apar însă turburări grave: oprirea în creştere, idioţie, macroglosie, păr aspru sbârlit şi o comportare ce denotă o sărăcie de instincte cum nu întâlnim decât la limita inferioară a treptei an male; dacă lipsa tiroidei este totală, atunci moartea are loc deobiceiu sub vârsta de doi ani. In unele cazuri tiroida lipseşte dela locul său normal; găsim însă în alte locuri fragmente vicariante de ţesut tiroidian. Astfel la un copil a fost observată la baza limbii existenţa unei tumori, care după extirpare s'a constatat a fi formată din ţesut tiroidian. Copilul a murit apoi cu semne de atiroidie, iar la locul normal al tiroidei nu s'a găsit nici urmă de glandă.

Făcând abstracţie de aceste cazuri în care există o lipsă congenitală a tiroidei, mai întâlnim şi stări de hipofuncţiune tiroidiană asociate adesea cu degenerescenţă strumoasă a glandei. Ele sunt cunoscute sub numele de *cretinism endemic*, fiind răspândite în acele ţinuturi şi în special în acele văi alpine, despre a căror sărăcie în iod am

vorbit mai înainte. Am mai remarcat deasemenea că această maladie apare sub forma unor curioase aglomeraţiuni locale, limitate spre ex. la anumite case şi condiţionate probabil de factori geologici *(Eugster)*. După cercetări mai noui, şi spre deosebire de concepţiile anterioare, masa ereditară nu joacă decât un rol secundar în guşa endemică, în comparaţie cu factorii mediului ambiant. Aceşti cretini prezintă un tablou caracteristic, cu turburări de creştere, idioţie şi guşă, adesea cu surdo-mutitate şi diferite turburări ale sistemului nervos central, ca strabism, nistagmus şi scăderea acuităţii mirosului şi a gustului. Ei ating foarte rar talia de 1,50 m., au corpul scurt şi îndesat, greoiu, mâinile şi picioarele ca nişte labe de animal. Capul este relativ mare şi extrem de urît din cauza unui nas cârn şi turtit şi a unei feţe profund ridate. Acest aspect este mai accentuat de buzele groase şi limba cărnoasă ce atârnă adesea afară din gura deschisă, lăsând să se scurgă un val de salivă. Pielea este uscată, sbârcită şi scuamoasă, părul ţepos, barba rară şi organele genitale nedesvoltate. Intre tabloul complet şi cel abia schiţat al cretinismului, există toate formele de trecere. Aceşti indivizi degeneraţi prezintă nu numai turburări tiroidiene ci şi *turburări organice cerebrale*. Deaceea, prin administrarea de tiroxină sau de glandă tiroidă nu obţinem decât o amendare parţială a simptomelor, şi anume numai a acelora care depind direct de insuficienţa tiroidiană, în timp ce turburările psihice şi nervoase, care sunt consecinţa leziunilor cerebrale, nu vor fi deloc influenţate.

In afară de aceste cazuri de aplazie tiroidiană congenitală şi de cretinism endemic, mai există şi *cazuri sporadice de hipotiroidism* sau *mixoedem*, a căror cauză rămâne adesea necunoscută. *Kocher* a fost primul care a descris tabloul mixoedemului complet, consecutiv extirpării totale a tiroidei; astăzi însă chirurgii cunosc acest pericol şi caută pe cât este posibil să conserve o parte suficientă din glandă, astfel încât aceste cazuri au devenit foarte rare. Mixoedemul se caracterizează prin scăderea metabolismului bazal, diminuarea activităţii fizice şi psihice, prin creştere în greutate, căderea părului şi modificări caracteristice ale pielei. Infiltraţia mixoedematoasă dă pielei un aspect pseudoedematos asemănător cu cel nefretic, iar proba de diluţie a lui *Volhard* ne indică şi ea existenţa unor turburări în eliminarea apei şi a clorurei de sodiu, analoage celor din nefrită. Spre deosebire însă de edemul veritabil, după apăsarea digitală în regiunile edematoase, nu rămâne un godeu. Atragem atenţia şi asupra anemiei adesea foarte accentuate, asupra constipaţiei de multe ori tenace şi asupra turburărilor circulatorii cu hipertrofie cardiacă. Mai apar şi turburări ale funcţiei sexuale, femeile prezentând adesea menoragii de lungă durată. Pe cât de uşoară este recunoaşterea cazurilor de mixoedem grav, pe atât de dificilă poate fi diagnosticarea cazurilor ce prezintă numai simptome izolate, cum ar fi sp. ex. o infiltraţie mixoedematoasă discretă, o constipaţie rebelă, turburări cardiace cu hipertrofie cardiacă sau chiar numai o anemie. Decelarea veritabilei etiologii a acestor modificări patologice consecutive unei insuficienţe tiroidiene funcţionale este foarte importantă, deoarece administrarea de tiroxină sau de tiroidă poate antrena dispariţia rapidă a fenomenelor patologice.

Cauzele mixoedemului sporadic rămân după cum am spus, adesea necunoscute. Turburările mai uşoare sunt de multe ori consecinţa

unei rezecţii prea largi a tiroidei, sau a unei radioterapii supradozate, aplicate în cazurile de tireotoxicoză. Adesea mixoedemul apare odată cu instalarea menopauzei, mai rar după o naştere, astfel că trebue să admitem existenţa unor raporturi de reciprocitate între tiroidă şi glandele genitale.

Recent s'a arătat că mixoedemul poate apare şi după o afecţiune a diencefalului (de ex. o encefalită) sau a hipofizei. Eu am văzut un mixoedem tipic consecutiv unei tumori hipofizare; la autopsie, în afară de tumora hipofizară, s'a găsit şi o foarte marcată atrofie a glandei tiroide (vezi cele relatate despre hormonul hipofizar tireotrop la pag. 548).

Menţionăm pe scurt că unii cercetători, în special *Nitschke*, pun în legătură hipofuncţiunea tiroidiană cu tabloul clinic al *rahitismului* şi *tetaniei*. In aceste maladii ar exista de obiceiu o scădere a iodului sangvin, iar hipofuncţiunea tiroidiană ar interveni ca un factor etiologic important, în patogeneza lor generală. Dacă se tratează rahitismul cu vitamină D, revine la normal şi valoarea iodemiei. Rămâne de văzut dacă această teorie, ce se deosebeşte de explicaţiile aduse până în prezent maladiilor de mai sus, va fi ulterior confirmată.

Maladia lui Basedow reprezintă tabloul clasic al *hiperfuncţiunei tiroidiene*. Vom expune doar pe scurt simptomatologia ei bine cunoscută. Aceasta constă în tumefierea tiroidei, exoftalmie, ochi strălucitori, tachicardie, tremurături, excitaţie psihică şi în genere slăbire. Metabolismul bazal este crescut, uneori cu peste 100%. Pielea este de obiceiu umedă asudată, părul cade, funcţiile sexuale slăbesc, de multe ori apar turburări cardiace grave cu sufluri accidentale, fibrilaţie auriculară; s'au constatat şi leziuni hepatice, mai ales în cazurile grave cu icter şi splenomegalie. Mai poate apare o diaree gravă, hipertermie şi glicozurie. Frecvenţa maladiei este de cinci ori mai mare la femei decât la bărbaţi.

Intre acest tablou patologic sever şi starea normală, există toate formele de trecere, iar turburările discrete în care maladia lui Basedow este abia schiţată, au primit denumirea de „*basedowoid*" sau "*tireotoxicoză*". In multe cazuri abia putem preciza dacă este vorba de turburări consecutive unei hiperfuncţiuni tiroidiene sau de o hiperexcitabilitate nervoasă de altă natură.

Amintim aci de reacţia lui *Reid-Hunt*, care prezintă o anumită importanţă. *Reid-Hunt* a descoperit că şoarecii albi hrăniţi cu tiroidă capătă o rezistenţă crescută faţă de intoxicaţia cu acetonitril. Prin anumite procedee experimentale s'a arătat că sângele bolnavilor conţine în Basedow şi în tireotoxicoze o cantitate crescută de hormon tiroidian, fapt dovedit prin protecţia ce o conferă acest sânge dacă este injectat şoarecelui, împotriva intoxicaţiei cu acetonitril. Această reacţie nu este însă îndeajuns de specifică tireotoxicozelor, deoarece ea dă rezultate pozitive şi cu serul sanguin al bolnavilor de uremie, astm bronşial sau diabet zaharat.

Cauzele hiperfuncţiunii patologice tiroidiene sunt de cele mai multe ori greu de determinat. Desigur că *predispoziţia hereditară şi constituţională* joacă un rol special. Există deasemenea indivizi care manifestă o *hipersensibilitate extremă* faţă de iod şi la care administrarea de iod în scop terapeutic, declanşează simptome de Basedow acut. In asemenea cazuri, în care din nenorocire pericolul medicaţiei iodate nu poate fi depistat în prealabil, sunt suficiente de multe ori

doze infime, pentru a declanșa tabloul unei tireotoxicoze grave. S'a observat adesea apariția tireotoxicozelor după micile cantități de iod ce sunt adăugate „sării complete" utilizate pentru profilaxia gușei în anumite regiuni. Fără îndoială că *șocurile psihice* violente pot fi și ele în anumite împrejurări cauza izbucnirii unui Basedow, așa cum am arătat la pag. 500. In asemenea cazuri trebue să admitem că dela scoarța cerebrală pleacă impulse la sistemul diencefalo-hipofizar, iar acesta acționează apoi asupra funcțiunii tiroidiene, în sensul amintit. Basedowul poate apare ca și mixoedemul, în legătură cu gravidatatea sau menopauza, ceeace constitue o nouă dovadă a interacțiunilor gonado-tiroidiene.

In multe cazuri cauza primitivă a unei tireotoxicoze rezidă ca și în mixoedem într'o *afecțiune a diencefalului* sau a *hipofizei*. Mai ales cazurile de Basedow apărute la menopauză au cu multă probabilitate o origină net hipofizară, fiind datorite unei hiperfuncții hipofizare însoțită de o hipersecreție a hormonilor hipofizari tireotropi, consecutivă involuției glandelor genitale. In concordanță cu aceasta, roentgenterapia hipofizară poate aduce de multe ori vindecarea unei tireotoxicoze. Rolul centrilor vegetativi diencefalici reese nu numai din faptul că afecțiunile diencefalului sunt adesea urmate de izbucnirea unei tireotoxicoze, de ex. în urma unei encefalite sau intoxicațiuni cu oxid de carbon, ci și din acțiunea sedativă a „narcoticelor diencefalice", de ex. a prominalului asupra manifestațiunilor din Basedow sau din tireotoxicoze.

Extirparea tiroidei duce la hipertrofia lobului anterior al hipofizei; în mixoedem se constată deasemenea uneori o hipertrofie a hipofizei și semne discrete de acromegalie. Distrugerea lobului hipofizar anterior antrenează atrofia tiroidei.

Relațiile dintre tiroidă și gonade au fost ilustrate mai sus prin câteva exemple. Ele sunt mai evidente în special la sexul femenin, tiroida putând prezenta măriri de volum chiar în mod fiziologic cu ocazia pubertății, a ciclului menstrual, a defloării și a graviditații. In Roma antică era obiceiul să se măsoare gâtul tinerelor fete înainte și după noaptea nunții, iar creșterea circonferinței gâtului era interpretată ca semnul unei virginități anterioare. Castrația provoacă atrofia glandei tiroide. Invers, după tiroidectomie animalele devin sterile, glandele mamare involuiază, iar animalele femele însărcinate avortează. Aceleași fenomene au fost observate și la om.

Intre tiroidă și *timus* există deasemenea corelații interesante. Influențele deosebite exercitate de extractele tiroidiene și timice asupra desvoltării corporale, au fost puse în evidență prin experiențele lui *Gudernatsch* (cunoscute din fiziologie) care a cercetat acțiunea acestor extracte asupra metamorfozei mormolocilor. In 75% din cazurile de Basedow, găsim o hiperplazie a timusului constatabilă și la basedowienii slăbiți, fapt extrem de surprinzător, deoarece în genere slăbirea provoacă a apreciabilă scădere în greutate a timusului. Rezecând parțial timusul, chirurgii au obținut uneori în Basedow rezultate terapeutice favorabile, comparabile cu cele realizate printr'o intervenție analoagă asupra tiroidei. Nu se cunoaște deocamdată câtuși de puțin interpretarea acestor interacțiuni timotiroidiene.

Tendința la glicozurie, ce se observă în Basedow, ne indică exis-

tenţa unor interrelaţii tiroido-*pancreatice*. Examenul histologic a arătat uneori în Basedow, o atrofie a aparatului insular. In cazurile grave de Basedow s'a constatat adesea şi *involuţia suprarenalelor (F. von Müller)*; iar în concordanţă cu acest fapt, o pigmentare ce mergea până la bronzare precum şi o adinamie intensă, adică simptome caracteristice maladiei lui *Addison*. Deoarece tiroxina potenţează acţiunea adrenalinei, vom putea întâlni în tireotoxicoze, o hipersensibilitate extremă faţă de adrenalină, fapt utilizat mai ales în America drept mijloc de diagnostic diferenţial.

2. PARATIROIDELE

Paratiroidele sunt nişte glande endocrine având o formă rotundă şi mărimea unui bob de linte; ele sunt situate în afara şi înapoia tiroidei, două de partea dreaptă şi două de partea stângă. Atât numărul cât şi poziţia lor sunt inconstante. Paratiroidele sunt organe indispensabile vieţii. Aceasta re ese clar din faptul că după tiroidectomiile în care se extirpă şi paratiroidele, apar stări convulsive mortale denumite *tetanii postoperatorii*. Deoarece s'a constatat că acest grav tablou patologic nu este provocat de lipsa tiroidei, ci de aceia a corpusculilor paratiroidieni, i s'a dat astăzi numele de *tetanie paratireoprivă*. Cercetările ulterioare au arătat că această formă de tetanie este însoţită de o *hipocalcemie foarte accentuată*, modificarea chimismului sangvin constituind cauza directă a hiperexcitabilităţii neuro-musculare şi deci a simptomelor de tetanie. Rolul paratiroidelor în reglarea metabolismului calcic este tot atât de hotărîtor ca şi cel al pancreasului insular în metabolismul hidraţilor de carbon. Un alt mare progres în domeniul fiziologiei paratiroidelor a fost realizat graţie cercetărilor lui Collip, care a putut izola hormonul activ al paratiroidelor, dându-i numele de *parathormon*.

Pentru a putea înţelege acţiunea hormonului partiroidian trebue să recapitulăm pe scurt *metabolismul calciului*. Sărurile de calciu înmagazinate în organism se găsesc în cea mai mare parte la nivelul oaselor sub o formă de depozit. Există însă în plus în umorile organismului, şi mai ales în sânge, totdeauna o anumită cantitate, indispensabilă desfăşurării normale a proceselor vitale. Conţinutul normal în calciu al serului sangvin este de 11 mgr.%. Valorile limită sunt de 9-12 mgr.%. Acţiunea fiziologică nu este în funcţie de concentraţia calciului total, ci în primul rând de a fracţiunii sale ionizate. Ionizarea calciului depinde şi ea la rândul ei de *echilibrul acido-bazic*, deoarece mărirea concentraţiei H-ionilor, adică devierea metabolismului spre acidoză, provoacă o creştere a ionizării calciului, în timp ce orientarea spre alcaloză diminuă ionizarea acestuia *(Rona şi Takahashi)*. Calciul are corelaţii şi cu alte substanţe minerale. Aceste interrelaţiuni sunt exprimate în modul cel mai simplu prin coţientul lui György:

$$\frac{K,\ Fosfat,\ Co_3H}{Ca,\ Mg,\ H}$$

După această formulă o creştere relativă a valorilor indicate la numărător: potasiu, fosfaţi şi bicarbonat, produce o hiper-excitabilitate nervoasă, eventual tetanie, în timp ce o predominenţă relativă a valorilor situate la numitor, antrenează o diminuare a excitabilităţii nervoase. Hormonul paratiroidian este indis-

pensabil menținerii normale a acestui raport. Când el lipsește, sau scade după extirparea paratiroidelor sau prin leziuni ale acestora, atunci se constată o scădere a calciului, s. ex. până la 7 mgr.% sau chiar mai puțin, însoțită de devierea metabolismului spre o stare de alcaloză și de o creștere a fosfaților, fapt care, ținând seama de relațiile mai sus amintite, explică apariția tetaniei.

Nu vom expune aci decât pe scurt tabloul clinic al *tetaniei*. El se caracterizează prin contracturi tonice interesând extremitățile în mod simetric. El dau aspectul caracteristic de „mână de mamoș" și de „picior equin". Cunoștința este de obicei u păstrată. Fața are o expresie crispată, ca în tetanos. La copii este de temut mai ales apariția spasmului laringian, ce poate periclita viața. Asfixia devine iminentă atunci când este interesată musculatura respiratorie. Contracturile sunt foarte dureroase. Foarte important din punct de vedere clinic este faptul că în tetanie pot apare uneori și contracturi clonice, cu pierderea cunoștinței realizând tabloul complet al accesului epileptic. Crizele epileptice declanșate de un fond de tetanie se vindecă prin tratamentul obișnuit al tetaniei, de ex. cu A. T. 10. In cazurile mai ușoare, tetania poate fi pusă în evidență prin diverse metode indicatoare ale hiperexcitabilității mecanice și electrice a sistemului nervos (semnul lui *Chvosteck*, care constă în contracția mușchilor feței la percuția obrajilor, semnul lui *Trousseau*, constând în apariția unei contracțiuni tonice la nivelul antebrațului, după aplicarea unei ligaturi pe braț, precum și semnul lui *Erb*, anume creșterea excitabilității nervoase față de curentul galvanic). In tetania de lungă durată apar și *procese de decalcifiere* ale sistemului osos, în special *alterațiuni caracteristice ale smaltului dentar*, fenomene ce sunt evident în legătură cu simptomul cardinal al tetaniei, anume cu scăderea calciului sangvin. Tetania mai poate provoca și o *opacifiere caracteristică a cristalinului*, micșorând acuitatea vizuală sau mergând eventual chiar până la suprimarea vederii.

Tabloul tetaniei care și astăzi când funcțiunea paratiroidelor este bine cunoscută mai poate apare totuși uneori în urma lezării accidentale a paratiroidelor în cursul operațiunilor pe tiroidă, este complet înlăturat prin injectarea de hormon paratiroidian *Collip*. Acțiunea imediată a unei asemenea injecții se manifestă prin creșterea calcemiei, scăderea fosfatemiei și virajul metabolismului spre acidoză; aceasta din urmă favorizează și ea la rândul ei ionizarea calciului. Astfel sunt înlăturate, așa după cum reiese din formula lui György, tocmai acele modificări patologice care stau la baza tetaniei, iar prin aceasta și tetania însăși.

Pentru înțelegerea fiziologiei patologice a tetaniei este necesar să mai amintim pe scurt alte câteva forme de tetanie, care nu sunt însă în legătură directă cu paratiroidele. Am spus mai înainte că ionizarea calciului este dependentă de concentrația H-ionilor. Înțelegem astfel de ce o scădere a concentrației H-ionilor, cum există în alcaloză, poate determina și diminuarea ionizării calciului, provocând astfel tetanie. In aceste cazuri, calcemia poate fi uneori chiar normală. Așa se întâmplă în *tetania gastrogenă* a lui *Kussmaul*, în care tendința alcalozică a metabolismului este datorită pierderilor întense și prelungite de valențe acide, prin vărsături (de ex., în cursul stenozei pilorice). *Tetania prin hiperventilație* se explică într'un mod asemănător. Dacă un individ execută în mod voluntar, timp mai îndelungat, o serie de inspirații și expirații depășind în amplitudine intensita-

tea celor comandate în mod fiziologic de centrul respirator, atunci se ajunge la o eliminare exagerată de acid carbonic, iar prin aceasta la alcaloză şi tetanie. In formele uşoare, clinic latente ale tetaniei, sunt suficiente câteva respiraţii profunde pentru a face să apară simptomele manifeste ale acesteia, fapt deosebit de important pentru diagnostic.

Din cele expuse până acum, reese că starea de tetanie poate fi înlăturată nu numai prin injecţii cu hormon paratiroidian ci şi prin provocarea unei acidoze, care să favorizeze ionizarea calciului. Această metodă constă în administrarea per os a mai multor grame de clorură de amoniu; această substanţă provoacă o acidoză puternică şi reprezintă una dintre cele mai active metode de tratament al tetaniei. Bine înţeles că accesul de tetanie mai poate fi jugulat şi prin injecţii cu săruri de calciu.

Trebue să mai menţionăm *frecventa asociaţie dintre rachitism* şi tetanie la copii. Rachitismul este considerat ca urmarea unei carenţe de vitamină D. Vitamina D poate fi obţinută şi pe cale artificială sub forma de ergosterină iradiată şi reprezintă cel de al doilea factor de mare importanţă pentru reglarea metabolismului calciului. Ea se găseşte în strânse relaţii cu hormonul paratiroidian. Rachitismul se caracterizează printr'o scădere considerabilă a fosfatemiei, asociată cu o valoare sub normală a calcemiei. Accesele de tetanie la copiii rachitici apar deobiceiu în stadiul de vindecare al rachitismului. După Rominger ele se explică prin faptul că sub influenţa vitaminei D sau a helioterapiei se produce mai întâiu o creştere puternică a fosfatemiei, până atunci patologic scăzută, în timp ce valoarea calciului rămâne la început nemodificată. Această deviere a raportului exprimat prin formula lui György provoacă o creştere a excitabilităţii nervoase şi constitue deci cauza apariţiei tetaniei. Deaceea în cazurile de tetanie apărută pe un fond rachitic se vorbeşte cu drept cuvânt de o *„criză de vindecare"*. Este demn de remarcat că în *rachitism* se constată adesea o *hipertrofie a paratiroidelor*.

Am arătat mai sus că acţiunile pe care vitamina D şi hormonul paratiroidian le exercită asupra metabolismului calciului, sunt oarecum interdependente. Acest fapt constitue un exemplu remarcabil al strânselor relaţii ce există în genere între vitamine şi hormoni. Este foarte interesant că s'a obţinut prin iradierea ergosterinei, un produs înrudit din punct de vedere chimic cu vitamina D, ce poate vindeca tetania întocmai ca şi hormonul paratiroidian (preparatul A.T.10). Cu siguranţă că nu poate fi vorba de o simplă întâmplare, ci aceasta constitue o dovadă că acţiunea hormonilor şi a vitaminelor este strâns înrudită. Preparatul A. T. 10, care se administrează per os, este cel mai important agent terapeutic în tratamentul de durată al tetaniei; el trebue să fie utilizat însă numai sub controlul calcemiei, deoarece supradozarea sa poate antrena calcifierea patologică a organelor.

In timp ce tetania paratireoprivă reprezintă exemplul tipic al insuficienţei paratiroidiene, există deasemenea şi tablouri patologice cu totul opuse, caracterizate printr'o hiperfuncţiune paratiroidiană, cauza lor fiind deobiceiu un adenom. Tabloul clinic este cunoscut de multă vreme sub numele de *osteită fibroasă generalizată (von Recklinghausen)*. Este vorba de o decalcifiere întinsă a scheletului, cu metaplazie fibroasă şi cu apariţia de chiste osoase şi de tumori granulare, conţinând celule gigante de culoare brună. Aceste modificări osoase, însoţite adesea de dureri violente, provoacă deformaţiuni şi de multe ori numeroase fracturi spontane. Abia în ultimii ani s'a putut stabili că maladia se datoreşte unei hiperfuncţiuni paratiroidiene, care este deobiceiu expresia unui adenom. Argumentul decisiv constă în faptul că un număr considerabil de cazuri, până atunci incurabile, s'au vindecat sau au fost foarte mult ameliorate după extirparea tumorei paratiroidiene *(Mandl, Barrenscheen,*

Snapper ş.a.) Administrându-se doze masive de hormon paratiroidian s'a putut provoca în mod experimental, şi la animale, un tablou patologic asemănător (*Hoff* şi *Homann, Jaffé* ş.a.). Spre deosebire de tetanie, sindromul se caracterizează printr'o *creştere* foarte accentuată a *calciului sangvin.* Urmarea va fi o scădere pronunţată a excitabilităţii nervoase, somnolenţă marcată şi o stare pseudo-paralitică. Decalcifierea intensă a oaselor duce la o creştere a calciului în umorile organismului, fapt ce va determina construirea la nivelul diferitelor organe, a unor depozite de calciu descrise de *Virchow* sub numele de *metastaze calcare.* Foarte importante sunt mai ales procesele de *calcifiere* ce interesează *tunica medie a vaselor,* deoarece ele pot provoca turburări grave în nutriţia ţesuturilor chiar la indivizii tineri. Eu însumi am comunicat cazul unui bolnav de 16 ani, cu osteită fibroasă generalizată consecutivă unei tumori paratiroidiene şi la care s'a instalat din cauza intenselor calcifieri vasculare, o gangrenă simetrică a degetelor dela picioare. La acelaş bolnav ţesutul celular subcutanat era atât de masiv infiltrat cu calciu, încât pielea putea fi definită chiar printr'un simplu examen clinic drept o *piele blindată cu calciu* („*Kalkpanzerhaut*"). Foarte instructiv este faptul că în asemenea cazuri extirparea tumorei paratiroidiene poate provoca la început apariţia unei tetanii. Aşa dar după extirparea glandei hipertrofiate asistăm la o trecere bruscă dela hipercalcemie extremă, la hipocalcemie extremă. Abea după ce tetania a fost tratată câtva timp într'un mod adecvat, revin treptat la normal şi rapoartele dintre substanţele minerale.

Ar mai fi de discutat încă relaţiile paratiroidelor cu celelalte glande endocrine. Cele mai evidente sunt *rapoartele sale cu hipofiza.* Există citate în literatură diferite cazuri ce prezentau în acelaş timp tumori hipofizare şi paratiroidiene. Într'o osteită fibroasă generalizată cu hipertrofia tuturor paratiroidelor observată de mine personal, am putut stabili şi existenţa unui adenom bazofil al lobului anterior al hipofizei. Observaţii asemănătoare au fost recent comunicate de *Hertz* şi *Kranes.* Deaceea nu cred să fiu departe de adevăr, admiţând că hipofiza exercită asupra paratiroidelor o influenţă stimulatoare. Se ştie că hipofiza influenţează în mod analog şi alte glande cu secreţie internă. Amintim astfel că tabloul interrenalismului poate fi provocat atât printr'o tumoră primitivă a cortexului suprarenal, cât şi prin acţiunea unui adenom hipofizar asupra cortico-suprarenalei *(Cushing).* Un alt argument în favoarea acestei ipoteze îl găsim în cercetările lui *Anselmino* şi *Hoffmann,* care au reuşit să provoace la animale, prin administrarea unui extract de lob hipofizar anterior, o hiperplazie a paratiroidelor şi o creştere a calciului sangvin.

3. TIMUSUL

Timusul este constituit dintr'un strat cortical, limfocitar şi unul medular epitelial, cu corpusculi caracteristici descrişi de *Hassal.* El creşte până la epoca pubertăţii, suferind apoi o involuţie foarte accentuată. Timusul pare să intervină în procesele de *creştere,* iar între el şi gonade există rapoarte de interdependenţă funcţională; hiperfuncţiunea genitală din epoca pubertăţii provoacă regresiunea timusului, castraţia, dimpotrivă o întârzie. Timusul scade în greutate într'un mod surprin-

zător de rapid în cursul maladiilor caşectizante şi în infecţiuni. In *Basedow, eunuchoidism* şi maladia lui *Addison* există adesea o *hipertrofie a timusului,* chiar dacă starea generală este alterată.

Despre funcţia şi secreţia internă a timusului şi deci despre fiziologia sa patologică, se ştie extrem de puţin. In patologie joacă un oarecare rol aşa zisul *„status thymico-limfaticus".* Ar fi vorba de o anomalie constituţională, caracterizată printr'un timus extraordinar de mare, ganglioni limfatici foarte desvoltaţi şi existenţa unei tendinţe la moarte subită (moarte timică). Este adevărat că în cazurile de moarte subită la indivizii tineri se găseşte adesea un timus relativ mare şi ganglioni limfatici foarte desvoltaţi, în timp ce la indivizii morţi în urma unei maladii de lungă durată, aceste organe sunt atrofice. Este discutabil însă dacă aceste constatări au vre-un raport cu cauza morţii subite. Această ipoteză a fost contestată mai ales în ultimii ani, de către cercetători experimentaţi *(Hammar, Thomas).* In cazurile de moarte subită inexplicabilă, turburările anafilactice, în speţă turburările sistemului nervos vegetativ (moarte vagală cu oprirea inimii, respectiv fibrilaţie ventriculară), joacă probabil un rol mult mai important decât timusul.

După anumite date se pare că ar exista strânse legături între timus şi *metabolismul calciului,* respectiv calcificarea oaselor. Faptul ar părea explicabil, dat fiind relaţiile ce există între timus şi creşterea scheletului. După extirparea timusului la animale tinere apar turburări în calcificarea oaselor, unele de tip osteoporotic, altele de tip rachitic. Apariţia rachitismului experimental prin carenţă de vitamină D poate fi şi ea împiedicată uneori prin administrare de extract timic. Anumite extracte timice scad calcemia şi împiedică decalcificarea oaselor provocată prin mijlocirea unor doze mari de hormon paratiroidian. Această acţiune ar indica existenţa unui antagonism între paratiroide şi timus. Nu se cunoaşte însă până în prezent nici un sindrom clinic cu leziuni osoase caracteristice, consecutive unor turburări funcţionale ale timusului.

Deosebit de interesantă, deşi inexplicabilă din punct de vedere patogenetic, este constatarea că în numeroase cazuri de *miastenie gravă pseudoparalitică,* s'au găsit tumori ale timusului, unele de natură benignă, altele de natură malignă.

Cercetătorul italian *Pende* atribue multe cazuri de distrofie adipozo-genitală unei hiperfuncţiuni timice şi descrie ameliorări impresionante obţinute prin iradierea timusului cu raze X.

4. GLANDELE SUPRARENALE.

Suprarenalele se compun din două organe endocrine, deosebite din punct de vedere morfologic, funcţional şi embriologic. *Substanţa medulară* a glandei suprarenale provine din ectoderm ca şi simpaticul şi formează împreună cu acest sistem o unitate funcţională: adrenalina, hormonul medularei, acţionează asupra tuturor organelor inervate de simpatic întocmai ca şi excitarea simpaticului însăşi. Medulo-suprarenala şi glandele similare accesorii mai sunt cunoscute şi sub numele de *sistem cromafin,* deoarece iau o culoare caracteristică atunci când sunt colorate cu săruri de crom. Intensitatea acestei reacţii colorante este în funcţie de conţinutul lor în adrenalină. *Cortexul suprarenal* este de origină me-

zodermică. E secretă un hormon propriu, este bogat în lipoizi şi corespunde sistemului interrenal al vertebratelor inferioare, la care corpii interrenali şi sistemul adrenalinic, echivalentele substanţei corticale şi medulare ale suprarenalei umane, formează organe anatomic distincte. In ultimul timp, *von Lucadou* susţine că substanţa medulară şi cea corticală ar constitui totuşi la om o unitate anatomică şi funcţională; după această concepţie veziculele glandulare din substanţa corticală s'ar continua direct cu sistemul de vezicule din medulară. In favoarea unei funcţiuni comune a hormonilor medulari şi corticali mai pledează şi unele date experimentale.

Se ştie de la cercetările fundamentale ale lui *Brown-Séquard*, că extirparea ambelor suprarenale provoacă moartea. Supravieţuesc numai animalele care posedă un număr suficient de glande accesorii. Evoluţiei letale a suprarenalectomiei, îi corespunde în patologia umană maladia mortală descrisă pentru prima oară de *Addison* şi datorită unei leziuni destructive a suprarenalelor.

Numeroase cercetări au căutat să stabilească mecanismul prin care se produce moartea în cazul lipsei suprarenalelor, respectiv să determine funcţiile hormonale vitale ale acestei glande. La început adrenalina ocupa primul loc, deoarece constituţia ei chimică şi acţiunea ei fiziologică erau mai de mult şi mai bine cunoscute decât funcţiunile hormonale ale cortexului. Adrenalina este un derivat pirocatechinic având formula următoare:



Adrenalina naturală este levogiră, în timp ce adrenalina sintetică, obţinută pentru prima oară de *Stolz* şi *Dakin*, este optic inactivă. După cum am mai spus, acţiunea adrenalinei este similară cu aceea a unei excitaţii simpatice. Putem să ne facem deci o imagine asupra activităţii adrenalinei, dacă revedem tabloul dela pag. 496, ce rezumă acţiunea simpaticului. Din punct de vedere clinic, *ridicarea presiunii sangvine* şi *creşterea glicemiei* reprezintă efectele cele mai însemnate. Pentru aprecierea importanţei vitale a suprarenalelor este demn de reţinut faptul că distrugerea substanţei medulare singure nu duce la moarte *(Biedl)*. Putem face aci o comparaţie cu cele semnalate la pag. 493-494 şi anume că extirparea întregului simpatic este totuşi compatibilă cu viaţa. Adrenalina şi medulo-suprarenala mai sunt necesare şi altor funcţiuni, ce depăşesc simpla menţinere a vieţii vegetative; ele au fost denumite de către *Cannon „funcţiuni de apărare" (de ajutor la nevoie)* (Notfallsfunktionen). Amintim aci din nou paralela dintre sistemul nervos simpatic şi cele discutate la pag. 494-495. După *Rein*, adrenalina joacă un rol considerabil în distribuţia economică a sângelui: în concentraţie fiziologică ea reduce irigaţia sangvină a muşchilor aflaţi în repaos, pentru ca astfel organele în activitate să poată avea la dispoziţia lor o cantitate mai mare de sânge.

S'a stabilit în mod experimental că secreţia de adrenalină este declanşată de impulsele nervoase transmise prin intermediul splanhnicului. Excitarea splanhnicului măreşte secreţia de adrenalină. Înţeparea bulbului *(Cl. Bernard)* determină o hiperglicemie (v. pag. 506) prin

declanşarea unei hipersecreţii de adrenalină; ea rămâne fără efect după secţionarea splanchnicului. O creştere a secreţiei de adrenalină mai are loc şi în cursul travaliului muscular, în excitaţiile psihice violente şi în hemoragiile abundente. In sfârşit, orice scădere mai accentuată a glicemiei, în special hipoglicemia insulinică, provoacă o hipersecreţie de adrenalină. In metabolismul hidraţilor de carbon, adrenalina apare deci ca un antagonist al insulinei. Acţiunea aşa zisului „hormon contra-insular" hipofizar pare că se explică tot prin provocarea unei hipersecreţii adrenalinice *(Lucke)*.

Spre deosebire de medulară, substanţa corticală a suprarenalei pare să fie absolut indispensabilă vieţii. Acest fapt poate fi demonstrat nu numai prin consecinţele mortale ale extirpării experimentale, ci şi graţie noilor date ce posedăm asupra acţiunii hormonului cortical. Americanii *Swingle, Pfiffner* şi *Hartmann* au reuşit să obţină un extract cortical care înlătură consecinţele mortale ale suprarenalectomiei şi menţine în viaţă un timp indefinit animalele operate. In ultimul timp s'a reuşit să se izoleze din cortexul suprarenal unele principii active în stare pură. Acestea sunt *corticosteronul* şi *desoxycorticosteronul*, o substanţă foarte înrudită cu prima şi mai uşor accesibilă din punct de vedere technic. Ambele substanţe sunt capabile să suprime urmările suprarenalectomiei.

Aceste principii active fac parte din grupul *steroidelor (Butenandt)*, grup care mai cuprinde în afară de hormonii corticosuprarenalli şi pe cei sexuali, substanţe care din punct de vedere chimic sunt îndeaproape înrudite cu primele. Sterinele, s. ex. colesterina, au şi ele o structură chimică asemănătoare, ceeace are o deosebită importanţă teoretică şi practică, deoarece plecând dela colesterină, s'au putut prepara în laborator atât diverşi hormoni genitali (testosteron, progesteron), cât şi substanţe cu activitate cortico-suprarenală (desoxycorticosteron), produsele celor două grupe fiind în parte inter-transformabile. Acest fapt explică până la un anumit punct vechile observaţii clinice referitoare la curioasele deviaţiuni ale desvoltării sexuale, ce pot apare în cursul afecţiunilor suprarenale. Astăzi se crede că în cortexul suprarenal, pe lângă substanţele active proprii, se mai fabrică şi steroizi ce servesc ca *material de construcţie* pentru *elaborarea hormonilor sexuali specifici*. S'ar explica astfel într'o oarecare măsură modificările caracteristice ale sferei sexuale la animalele injectate cu extracte corticale, cum ar fi s. ex. masculinizarea femelelor la şobolan. Există şi observaţii clinice analoage, s. ex. virilizarea relativ frecventă a femeilor suferind de tumori suprarenale, precum şi cazurile, e drept mai rare, de feminizare apărută la bărbaţii purtători ai unor asemenea tumori.

Pe baza acestor observaţii experimentale şi clinice, se emisese interesanta teorie după care hormonul suprarenal ar tinde să scoată în evidenţă caracterele heterosexuale, în mod normal inhibate şi latente. El s'ar comporta astfel ca un antagonist al hormonului sexual, determinând apariţia caracterelor sexuale opuse şi în cele din urmă atrofia glandelor sexuale normale. Astăzi se crede că substanţa corticală conţine materia primă necesară sintezei hormonilor sexuali specifici, iar apariţia unei tumori ar putea să devieze transformarea normală a acestei substanţe active fie în hormon sexual masculin, fie în cel femenin.

Corticosteronul şi desoxycorticosteronul pot înlătura, după cum am arătat mai sus urmările extirpării suprarenalelor. Cele mai importante *manifestări* ale *suprarenalectomiei* sunt următoarele: turburări grave în *metabolismul hidraţilor de carbon*, cu scăderea glicemiei, a glicogenului hepatic şi muscular şi creşterea lactacidemiei. Aceste turburări sunt probabil principala cauză a morţii *(Britton* şi *Silvette)*. Se mai adaugă creşterea azotului neproteic şi a ureii sangvine, îngroşarea sângelui, leucopenie cu limfocitoză relativă, reducerea schimburilor metabolice şi a presiunii sangvine, precum şi o adinamie musculară intensă, consecutivă scăderii glicogenului, lactacidogenului şi acidului creatinfosforic din muşchiu; adesea apare şi creatinurie. Alte turburări grave interesează *metabolismul substanţelor minerale*. Clorura de sodiu şi sodiul sangvin sunt considerabil reduse, în timp ce potasiul şi magneziul cresc. O consecinţă a hipocloremiei este, precum am mai spus, creşterea azotului neproteic, precum şi deshidratarea intensă, aşa cum se întâmplă în uremia hipocloremică. Importanţa vitală a turburărilor minerale reese în mod impresionant şi din faptul că animalele suprarenalectomizate pot fi menţinute în viaţă un timp relativ îndelungat şi fără hormon cortical, cu condiţia să fie supuse unui regim alimentar bogat în sodiu şi clor, dar sărac în potasiu. Aceleasi indicaţii sunt valabile şi pentru tratamentul insuficienţei suprarenale la om.

Acţiunea hormonului corticosuprarenal asupra diverselor procese metabolice, nu este în întregime clarificată; se pare însă că cercetările şi teoria lui Verzár ne aduc în parte oarecare lumină. După el, un mare număr de procese metabolice vitale sunt condiţionate de o esterificare prealabilă cu acidul fosforic. Glucoza şi grăsimile sunt resorbite sub formă de esteri ai acidului fosforic, iar în metabolismul celular procesele de fosforilizare constitue deasemenea stadii intermediare obligatorii. Aceste transformări sunt posibile numai în prezenţa acidului lactoflavinfosforic, element constitutiv al fermentului respirator galben al lui *Warburg*. Prezenţa hormonului corticosuprarenal este absolut indispensabilă pentru realizarea acestor procese de fosforilizare. Teoria lui Verzár se bazează pe constatarea că acidul monoiod acetic împiedică procesul de fosforilizare, acesta reîncepând după adăugarea acidului lactoflavinfosforic. Animalele suprarenalectomizate pot fi menţinute în viaţă numai cu acid lactoflavinfosforic. După teoria lui Verzár, ar participa deci la aceste procese vitale de fosforilizare vitamina B, — respectiv lactoflavina —, fermentul repirator galben şi hormonul corticosuprarenal. Astfel devin explicabile într'o oarecare măsură, turburările ce apar în metabolismul hidraţilor de carbon şi în metabolismul muscular după extirparea suprarenalelor.

Bazaţi pe aceste date recente asupra hormonilor şi a fiziologiei experimentale a suprarenalei, vom expune acum pe scurt aspectul clinic al turburărilor acestor glande.

Sindromul *hipofuncţiunii suprarenale* interesează de obicei *atât medulara* cât şi *corticala*, deoarece procesul patologic atinge în acelaş timp ambele teritorii, strâns conexate. Tabloul complet al acestei turburări este cunoscut sub numele de *maladia* lui *Addison*. Cauza cea mai frecventă o constitue tuberculoza suprarenală; în unele dintre aceste cazuri, diagnosticul este foarte uşurat de examenul radiologic, care ne pune în evidenţă procese de calcifiere la nivelul suprarenalelor. In afară de tuberculoză, mai menţionăm sifilisul, hemoragiile suprarenale, emboliile, atrofiile accentuate fără cauze aparente, precum şi leziunile infecţioase. Cazurile de moarte fulgerătoare prin insuficienţă suprarenală acută sunt frecvente mai ales la copii, ele fiind provocate

prin hemoragii sau infecţii, cum ar fi difteria şi septicemiile. Astfel se cunoaşte sindromul suprarenal acut al lui *Waterhouse*, care duce la moarte prin colaps subit al vasomotorilor şi hemoragii cutanate întinse, de tipul celor întâlnite în purpura fulminans. In cazul acestor leziuni suprarenale cu evoluţie rapid mortală, simptomele clasice nu au timp să se instaleze şi de aceia diagnosticul devine oarecum dificil. In formele cu evoluţie prelungită, uneori de ani de zile, simptomatologia corespunde însă tabloului clasic descris de *Addison*. Ceeace frapează în deosebi este *pigmentaţia bronzată* a tegumentelor, mai accentuată la nivelul regiunilor expuse luminei şi a teritoriilor ce sunt în mod normal pigmentate, cum ar fi mameloanele, organele genitale ş. a. Pigmentaţia poate apare şi pe mucoasa buzelor şi a obrajilor sau chiar la periferia corneii. Această pigmentaţie a fost atribuită la început *distrugerii medulanei*. *Bloch* a arătat că se poate produce o pigmentare analoagă a unor fragmente de piele, dacă le introducem într'o soluţie de dioxyphenilalanină, un acid aminat, cunoscut şi sub numele de *dopa*. El consideră acest aminoacid înrudit cu adrenalina, *ca fiind substanţa premergătoare a acestui hormon, substanţă care din cauza distrucţiei medulare* ne mai putând fi transformată în adrenalină, este depozitată sub formă de pigment. Alţi cercetători admit doar că pielea addisonienilor conţine mai multă oxidază pigmentogenă. Cercetările recente asupra *vitaminei C* aduc noui contribuţii în această chestiune. *Szent-György* a găsit în cortexul suprarenal cantităţi apreciabile de acid ascorbic, substanţă identică cu vitamina C. Lipsa vitaminei, precum şi distrugerea suprarenalelor, provoacă o pigmentare intensă a tegumentelor. S'a constatat că aportul de vitamină C poate face să dispară această pigmentaţie chiar şi la addisonieni. Avem aci încă un exemplu al relaţiilor intime ce există între vitamine şi hormoni.

Cercetările întreprinse în domeniul vitaminei C au explicat modul de producere al unora dintre hiperpigmentaţiile patologice. Aceste hiperpigmentaţii consecutive carenţei de vitamină C dispar atunci când aportul de acid ascorbic devine suficient. Carenţa de vitamină C poate fi: 1. *exogenă*, prin lipsă de aport alimentar; deaceea bolnavii de scorbut pot prezenta o pigmentare foarte accentuată; 2. *provocată prin turburări de absorbţie* (vitamina ingerată nu este absorbită); astfel se explică unele pigmentaţiuni patologice întâlnite în achilia gastrică (s. ex. în cancerul gastric şi anemia perniciosă) şi în turburările pancreatice şi gastro-intestinale cronice; 3. *endogenă*, prin distrucţia suprarenalelor în *Addison* şi 4. datorită unui *consum exagerat* de vitamină C, de ex. în cursul graviditătii şi al multor infecţiuni cronice.

In insuficienţa suprarenală, pe lângă pigmentaţia caracteristică se mai constată şi o *stare de astenie extremă, de adinamie musculară, hipotensiune şi hipoglicemie* foarte marcate, grave turburări gastro-intestinale, hipotermie, oligurie, îngroşarea sângelui, leucopenie cu limfocitoză relativă şi adesea cu eosinofilie; apoi o întreagă serie de turburări metabolice pe care le-am menţionat mai sus, când am vorbit despre suprarenalectomie şi despre acţiunea hormonului cortico-suprarenal (la pag. 539 şi 540). Maladia se termină în cele din urmă, de obiceiu prin moartea individului atins, evoluţia făcându-se sub aspectul unei senilităţi precoce cu progresie rapidă, însoţită de slăbire şi astenie profundă, pierderea cunoştinţei şi adesea convulsii. Am arătat că hormonul extras din cortex, cortina, iar mai recent şi substanţele corticale sinte-

tice, produc o ameliorare considerabilă a turburărilor, nu numai în cazurile experimentale, dar şi în unele cazuri clinice. Putem spera astfel ca, graţie unor preparate mai bune, să posedăm în scurt timp un mijloc sigur de combatere a acestei maladii, cu condiţia de a învinge dificultăţile dozării şi cele ale fabricării, astăzi încă extrem de costisitoare.

Tablourile patologice realizate de *hiperfuncţiunea suprarenalelor*, ne oferă posibilitatea unei distincţii între turburările ce depind de medulară şi cele dependente de corticală, deoarece hipertrofia şi tumorile acestor două substanţe diferite din punct de vedere genetic, se desvoltă bineînţeles în mod independent una de alta. In *hipertrofia medulo-suprarenalei* şi mai ales în anumite tumori ale acesteia, în *paragangliome*, se pot secreta cantităţi considerabile de adrenalină, ce dau naştere unei *hipertensiuni paroxistice* sau chiar *permanente*, însoţite uneori de o stare de astenie, vărsături, pierderea cunoştinţei, febră şi creşterea metabolismului bazal. Câteodată s'a mai observat deasemenea hiperglicemie şi glicozurie, hipertrofia cordului urmată de insuficienţă cardiacă, arterioscleroză precoce şi apoplexie. Adesea există şi o colesterinemie crescută; în Addison aceasta este dimpotrivă mult coborîtă (Maranón). Nu există nici o îndoială că toate turburările de mai sus sunt consecinţele unei hipersecreţii de adrenalină. Asemenea cazuri, în care intervenţia chirurgicală sau autopsia au putut stabili cu precizie existenţa unei hipertrofii manifeste sau a unei tumori medulosuprarenale, sunt însă relativ rare. Rolul pe care hiperfuncţiunea suprarenalelor l-ar putea juca în celelalte cazuri de hipertensiune, mult mai numeroase, este o chestiune încă discutată. Acum câtva timp intervenţia acestui factor era admisă în multe cazuri de hipertonie, deoarece suprarenalele prezentau la autopsie în mod frecvent, o uşoară hiperplazie. In ultimii ani însă, majoritatea cercetătorilor au renunţat în cele mai multe cazuri de hipertonie la existenţa ipotetică a unei relaţii cu hiperfuncţiunea suprarenală, deoarece alte cauze au început să le apară ca fiind mai probabile sau mai importante. Recent, servindu-se de noui argumente, *Konschegg* a reactualizat vechea teorie a rolului fundamental jucat de hiperfuncţiunea suprarenală, în determinarea multor stări hipertensive.

Hiperfuncţiunea corticosuprarenalei dă naştere unei serii de turburări cu totul speciale. Substratul anatomic îl constitue o hiperplazie, dar mai ales un adenom sau un adenocarcinom. Turburările interesează în primul rând sfera sexuală. Amintim aci din nou relaţiile ce există între cortexul suprarenal şi formarea hormonilor sexuali specifici. In plus apare foarte frecvent şi obezitate. Dacă aceste tumori corticale apar în copilărie, se instalează de obiceiu o *pubertate precoce*, cu desvoltarea exagerată a organelor sexuale externe, atât la fete cât şi la băieţi. Desvoltarea generală a organismului este deasemenea grăbită, astfel spre ex. un băiat de 5 ani va părea de 15, având şi organele genitale desvoltate corespunzător vâstei aparente, dantura definitivă aproape completă şi o musculatură în raport cu statusul general. In mod analog, o fetiţă de 7—9 ani se poate prezenta ca o fată de 20 ani, cu organele genitale şi sânii complet desvoltaţi, fiind şi menstruată. Unele din cazurile acestea se combină şi cu obezitatea, în altele ea poate lipsi. In mod spo-

radic întâlnim în anumite cazuri de hiperplazie suprarenală infantilă, pe lângă pubertatea precoce a sexului normal, şi semne particulare evidente ce anunţă ivirea caracterelor secundare *heterosexuale*. Astfel la unele fete se observă concomitent o hipertrofie a clitorisului, creşterea bărbii, piloziţate de tip masculin şi un laringe cu conformaţie virilă.

Această accentuare a caracterelor heterosexuale devine şi mai netă atunci când tumora cortico-suprarenală apare la un individ adult. Cele mai multe dintre observaţiile de până acum se referă la femei. Se constată de obicei o obezitate considerabilă, hiperpilozitate cu creşterea bărbii *(hirsutism)* care poate lua uneori o desvoltare impresionantă clitorisul se hipertrofiază, luând câteodată aspectul unui organ genital masculin, menstruaţia încetează alteori mai există şi hipertensiune arterială cu glicozurie. Tabloul patologic este cunoscut sub numele de *interrenalism*. El este identic cu pseudohermafroditismul femenin. Câteodată toate aceste manifestări patologice pot fi înlăturate prin *extirparea unei tumori a corticosuprarenalei*. In alte cazuri, lămurite abia la necropsie, tumorile corticale se desvoltă uneori pe seama germenilor corticali aberanţi aflaţi de ex. în ovar.

Contrariul acestei acţiuni masculinizante asupra femeilor este reprezentat de influenţa feminizantă a tumorilor corticale la bărbaţi; cazurile sunt ce-i drept cu totul izolate. Sindromul se manifestă prin impotenţă şi atrofie testiculară, iar câteodată se produce şi o desvoltare feminină a sânilor (gynecomastie). Dacă aceste curioase turburări ne amintesc uneori chiar la adulţi, *pseudohermafroditismul*, această stare este foarte evidentă în hiperplazia şi hipertrofia suprarenalelor apărute chiar din perioada embrionară. O mulţime de asemenea pseudohermafroditisme, bineînţeles nu toate, s'au dovedit a fi urmarea unei hiperplazii corticosuprarenale embrionare. In unele precizarea sexului nici nu a fost posibilă printr'un simplu examen exterior. Natural că rămâne discutabil dacă viciul de desvoltare al organelor genitale este consecinţa unei anomalii a suprarenalelor sau dacă ambele manifestaţiuni nu reprezintă turburări de desvoltare coordonate, ceeace pare mult mai probabil.

Vom expune acum pe scurt câteva *corelaţiuni* importante din punct de vedere clinic, ale suprarenalelor cu *alte glande endocrine*. Cele mai importante sunt relaţiunile cu hipofiza. La capitolul despre hipofiză, vom discuta influenţa hormonilor acesteia asupra capsulelor suprarenale. In acelaşi ordine de idei este demn de remarcat faptul că *adenomul bazofil al hipofizei* prezintă la femei un tablou clinic identic cu cel al tumorilor cortico-suprarenale, adică hirsutism cu amenoree, hipertensiune, glicozurie şi obezitate. In unele cazuri s'a găsit şi o hiperplazie a cortico-suprarenalei; nu s'a putut stabili însă până azi dacă hiperplazia este secundară adenomului bazofil al hipofizei sau dacă modificările hipofizare sunt consecutive turburărilor suprarenale sau dacă, însfârşit, n'ar fi vorba decât de nişte turburări coordonate. In orice caz deocamdată trebue să reţinem că sindromul cunoscut sub numele de *interrenalism* poate fi expresia nu numai a unei afecţiuni suprarenale, ci şi a unei *afecţiuni hipofizare*. In legătură cu cele de mai sus menţionăm şi faptul că în cursul unui alt sindrom hipofizar, al *acromegaliei*, s'a observat uneori o creştere exagerată a sistemului pilos şi tot

în astfel de cazuri s'a mai constatat în repetate rânduri existența unei hiperplazii a suprarenalelor. In afară de asociația: adenom hipofizar bazofil-hiperfuncțiune suprarenală, s'a mai descris recent un tablou clinic exact opus, datorit combinației: atrofie a celulelor hipofizare bazofile-insuficiență suprarenală. Dacă aceste constatări corespund realității, va trebui poate ca pe lângă Addisonul primitiv, consecutiv unei distrugeri a suprarenalelor, să mai distingem și un Addison secundar, provocat de hipofuncția elementelor bazofile ale hipofizei.

In cazurile mai ușoare de *Basedow,* se observă adesea o hiperfuncțiune suprarenală. S'a putut provoca o hipersecreție de adrenalină și pe cale experimentală, prin injectare de tiroxină. In cazurile grave de Basedow, se constată dimpotrivă o atrofie a suprarenalelor *(F. v. Müller)* și de multe ori, corespunzător acesteia, o pigmentație și o adinamie de tip addisonian.

In unele cazuri de *diabet* s'a observat o hiperplazie a suprarenalelor. Putem presupune că în asemenea împrejurări hormonii hiperglicemianți ai suprarenalelor accentuează turburările existente în metabolismul hidraților de carbon. Invers, în Addison, din cauza lipsei acestor hormoni va predomina acțiunea insulinei, cu hipoglicemia ei caracteristică — și este foarte important de știut din punct de vedere clinic, că în Addison poate exista o hipersensibilitate extraordinară față de injecțiile cu insulină *(Falta);* doze mici pot provoca stări grave, chiar mortale, din cauza absenței hormonului antagonist.

Hiperplazia suprarenalelor este întâlnită adesea și în cursul graviditătii. Astfel se explică hiperpilozitatea și semnele discrete de virilism ce apar uneori în timpul graviditătii și dispar odată cu aceasta.

5. PANCREASUL INSULAR

Von Mering și *Minkowski* au făcut descoperirea fundamentală că extirparea pancreasului la câini provoacă apariția unui diabet. De aci investigațiile au dus progresiv la izolarea de către *Banting* și *Best.* a hormonului pancreatic, *insulina.* Insulina este o albumoză cu structură complexă, având o moleculă foarte mare, caracterizată printr'un conținut bogat în sulf, ce poate fi dislocat. Insulina a fost obținută și în stare cristalizată. Ea are formula brută $C_{45}H_{69}O_{14}N_{11}S+3H_2O$ și o greutate moleculară foarte mare.

Perturbarea funcției insulare și scăderea producției de insulină reprezintă factorii determinanți ai patogeniei *diabetului zaharat.* Turburările metabolice respective și acțiunea insulinei au fost expuse la capitolul maladiilor de metabolism. Aci vom aminti doar pe scurt că în diabet capacitatea de utilizare a zahărului, precum și capacitatea de depozitare a hidraților de carbon sub formă de glicogen sunt profund alterate sau chiar pierdute din cauza insuficienței pancreasului insular; de aceea se produce o creștere a zahărului circulant și eliminarea lui consecutivă prin urină. De turburările metabolismului hidrocarbonatelor sunt strâns legate și perturbațiile ce apar în metabolismul grăsimilor. Ele se manifestă printr'o mobilizare și o creștere a cantității de grăsime circulantă (hiperlipemie diabetică) și printr'o acumulare de produși intermediari proveniți din metabolismul lipidelor: acidul β-oxibutiric, acetil-acetic și acetona. Se produce astfel o stare

de intoxicaţie, acidoza diabetică şi în cele din urmă *coma diabetică* care era în genere mortală înainte de descoperirea insulinei. Injectarea de insulină este capabilă să suprime toate turburările metabolice întâlnite în diabet. Nenumăraţi diabetici au scăpat de suferinţe sau au fost salvaţi dintr'o comă — mai înainte mortală, — de când posedăm insulina.

Acţiunea specifică a insulinei constă în *scăderea glicemiei*. Supradozarea provoacă o hipoglicemie care, atunci când este prea intensă, dă naştere unor turburări cunoscute sub numele de *simptome hipoglicemice*. Ele se manifestă prin oboseală, sudori profuze, foame chinuitoare, ameţeli, greţuri şi în cazurile grave prin turburări psihice însoţite eventual de pierderea cunoştinţei, convulsii clonice, iar uneori chiar şi de exitus. Aceste turburări consecutive unei acţiuni insulinice exagerate, apar cu aceleaşi caractere şi în mod sporadic în cursul tabloului patologic rar întâlnit, al *hiperinsulinismului*; sindromul este provocat de o proliferare neoplazică a ţesutului insular (insulom), iar uneori se găsesc şi metastaze hepatice. Stările de hipoglicemie apar deobicei sub formă de crize şi se manifestă prin senzaţie de oboseală, cu foame violentă, eventual chiar şi pierderea cunoştinţei; ele pot fi înlăturate prin administrare de zahăr.

Vom da acum pe scurt câteva date asupra celor mai importante corelaţii ale pancreasului insular cu celelalte glande endocrine. *Adrenalina acţionează ca un antagonist al insulinei* şi în unele privinţe hormonul corticosuprarenal şi tiroxina se comportă în acelaş mod. In timp ce secreţia de adrenalină şi tiroxină este subordonată sistemului nervos simpatic, funcţia insulară este comandată de parasimpatic. Antagonismul existent reiese foarte clar din faptul că o scădere a glicemiei determină pe cale nervoasă centrală o descărcare compensatorie de adrenalină şi prin aceasta ridicarea nivelului glicemic. Invers, creşterea adrenalinică a glicemiei declanşează, tot pe aceeaş cale, o hipersecreţie de insulină. Hipofiza intervine şi ea în mecanismele reglatoare ale metabolismului hidraţilor de carbon, deoarece hormonul contrainsular al lobului hipofizar anterior poate provoca o creştere a glicemiei, acţionând prin intermediul unei descărcări simpatice de adrenalină.

Din aceste corelaţii rezultă că afecţiunile glandelor endocrine pot fi însoţite de turburări în metabolismul glucidelor. Dacă funcţia insulară devine insuficientă sau dacă producţia antagoniştilor săi (hormonul suprarenal, tiroxina, hormonul contra-insular al hipofiziei) este exagerată, atunci apare o tendinţă la hiperglicemie şi glicozurie, ca în diabetul insular, în tumorile suprarenale, în Basedow şi în unele afecţiuni hipofizare, s. ex. în acromegalie. Invers, hiperfuncţia aparatului insular sau insuficienţa antagoniştilor săi, se însoţeşte de o tendinţă la hipoglicemie şi hipersensibilitate insulinică, s. ex. în hiperinsulinism, în Addison şi în insuficienţa lobului anterior al hipofizei (Maladia lui *Simmonds*).

6. HIPOFIZA.

Hipofiza, ale cărei părţi constitutive diferă între ele din punct de vedere embriogenetic, secretă un număr apreciabil de hormoni.

Funcţiunile acestora sunt extrem de numeroase şi complexe; hipofiza deţine o *poziţie-chee în ansamblul glandelor cu secreţie internă*, deoarece în afară de acţiunea sa hormonală directă asupra întregului organism, ea mai constitue şi propulsorul activităţii celorlalte glande endocrine (s. ex. gonade, suprarenale, tiroidă); la rândul ei este şi ea influenţată de celelalte glande.

Lobul anterior al hipofizei are o structură glandulară. Irigaţia lui, independentă de cea a lobului posterior, este asigurată de o ramură a carotidei interne. (Astfel se explică leziunile embolice izolate ale lobului anterior). Inervaţia lobului anterior se face din plexul carotidian. Lobul *posterior* are dimpotrivă o structură nervoasă şi este legat de diencefal prin tija pituitară şi infundibul, formaţiuni ce posedă o structură asemănătoare Dependenţa diencefalică a lobului posterior reiese şi din desvoltarea sa embriologică, punctul lui de plecare fiind planşeul diencefalului. Lobul posterior este irigat de vase provenind din pia mater şi are legături printr'un fascicol nervos cu un grup de celule situate la baza diencefalului (tractusul superoptico-hipofizar *Greving*). In acest mod diencefalul şi hipofiza, mai ales lobul ei posterior, constituesc o unitate funcţională. Dela diencefal pornesc impulse secretorii la hipofiză; iar hormonii aceştia acţionează la rândul lor asupra centrilor diencefalici. Deoarece şi tuber cinereum din diencefal poate secreta eventual acelaşi hormoni ca şi lobul posterior *(Trendelenburg)*, este de multe ori imposibil să facem o distincţie în ceeace priveşte unele funcţiuni şi turburări, între activitatea hipofizei şi cea a diencefalului. Deaceea vorbim despre o unitate funcţională a *„sistemului diencefalohipofizar"* (vezi şi capitolul asupra diencefalului, pagina 504). Diencefalul şi lobul posterior al hipofizei constituie un caz de unitate embriogenetică şi funcţională similar cu sistemul simpatic-medulosuprarenal.

Intre lobul anterior şi cel posterior mai există *lobul intermediar al hipofizei*, pars intermedia, care la om se găseşte în stare rudimentară.

Dacă am încerca să studiem turburările hipofizare funcţionale în limita cunoştinţelor ce le avem asupra secreţiilor sale hormonale, ne-am afla într'o situaţie dificilă din cauza complexităţii funcţiunii sale. S'au descris numeroşi hormoni hipofizari; cercetările în acest domeniu sunt încă în curs. Nu se ştie precis dacă multiplele *acţiuni hormonale* decelate până în prezent se datoresc realmente unui număr corespunzător de hormoni. Astfel, dacă distincţia între hormonul de creştere şi hormonii sexuali pe deoparte şi hormonii lobului posterior pe de altă parte ar părea justificată, s'ar putea totuşi ca printr'o eventuală simplificare, să se constate că diversele acţiuni hormonale, separat descrise, să aparţină în realitate unei aceleaşi substanţe. Pe de altă parte s'au mai descris în ultimul timp noi funcţiuni hormonale ale hipofizei şi probabil că seria descoperirilor va continua. Vom face mai jos doar o scurtă expunere a celor mai importante *acţiuni hormonale*, din punct de vedere fiziopatologic. Chestiunea individualităţii hormonilor rămâne încă în suspensie.

Cu studiul *hormonului de creştere* al lobului hipofizar anterior, s'a ocupat în special *Evans*. Hormonul este probabil fabricat în celulele eosinofile ale acestui lob. Incă de multă vreme s'au atribuit anumite

forme de nanism unei insuficiente producţii a hormonului de creştere, în timp ce unele forme de gigantism şi acromegalie au fost considerate ca urmarea unei hipersecreţii a aceluiaş hormon. Prin administrarea hormonilor de creştere s'a reuşit provocarea în mod experimental, la animale, a unui gigantism sau a unei acromegalii tipice; deasemenea s'a putut obţine şi reluarea creşterii oprite în urma hipofizectomiei.

Hormonii gonadotropi aparţin tot *lobului anterior* şi nu sunt identici cu hormonul de creştere. Acţiunea hormonală exercitată de lobul anterior asupra glandelor genitale ale ambelor sexe, reese chiar din tabloul distrofiei adipozogenitale, ce apare în cursul unor afecţiuni hipofizare. Aceşti hormoni au fost izolaţi de către *B. Zondek—Aschheim* şi *Smith*. Hormonii gonadotropi provoacă la animale accelerarea desvoltării gonadelor antrenând astfel apariţia secreţiei hormonului ovarian şi testicular. Activarea glandelor genitale prin aceşti hormoni declanşează desvoltarea şi funcţionarea organelor sexuale. Astfel ei pot determina ca o femelă tânără încă impuberă, să fie fecundată şi să rămână gravidă. Distingem un hormon de maturaţie foliculară, ce favorizează maturaţia foliculului ovarian şi maturaţia testiculară la animalele tinere şi un hormon de luteinizare, care transformă foliculul în corp galben propriu zis (în ţesut luteinic). Nu putem şti cu precizie dacă într'adevăr este vorba de hormoni diferiţi sau de acţiuni diferite provocate prin condiţiile de experimentare. In orice caz, hormonul de maturaţie foliculară poate provoca şi el, în anumite condiţii experimentale, luteinizarea unui folicul maturat în prealabil. Trebue deasemenea să admitem existenţa unei influenţe reciproce între hormonii gonadotropi foliculari şi luteinic, de îndată ce secreţia lor a fost declanşată sub impulsul hipofizei. Cercetările din ultima vreme au stabilit cu foarte multă probabilitate, că există realmente doi hormoni gonadotropi diferiţi, unul de maturaţie foliculară şi altul de luteinizare, care au putut fi separaţi chiar şi chimiceşte *(Evans)*.

După cum vom vedea mai târziu, când vom vorbi despre influenţa hipofizii asupra celorlalte glande endocrine, formaţiile glandulare activate de hipofiză, exercită şi ele la rândul lor o acţiune asupra hipofizei. Dacă glandele genitale se atrofiază sau sunt îndepărtate prin castraţie, atunci secreţia hormonului gonadotrop se va exagera şi în hipofiză vor apare transformări histologice caracteristice, aşa zisele celule de castraţie; demn de remarcat este faptul că toate aceste modificări dispar în urma injecţiilor cu hormoni extraşi din glandele genitale (hormon folicular). Celulele de castraţie provin din transformarea *celulelor bazofile* ale lobului anterior şi unii autori le consideră ca locul de origină al hormonilor gonadotropi. Ar fi totuşi posibil ca aceşti hormoni să fie elaboraţi şi în celulele eosinofile ale hipofizei. In cursul *graviditătii* hormonii gonadotropi cresc în mod considerabil şi se elimină în mari cantităţi prin urină. Desigur că în acest caz este vorba de substanţe secretate mai ales de placentă şi nu de hormoni hipofizari propriu zişi. Acestor hormoni eliminaţi prin urină, li s'a dat numele de *prolani*, distingându-se un prolan A, analog hormonului de maturaţie foliculară şi un prolan B, corespunzător hormonului de luteinizare. Pe aceste fapte se bazează *diagnosticul de sarcină* al lui *Aschheim* şi *Zondek*. Hormonii eliminaţi prin urină, sunt identificaţi graţie acţiunii lor asupra organelor genitale infantile ale şoarecelui

alb. Aceşti hormoni se elimină în cantităţi enorme în corioepiteliom şi în mola hidatiformă.

In afară de hormonii cu acţiune gonadotropă, hipofiza mai secretă o serie de hormoni care exercită o influenţă asupra *tiroidei, paratiroidelor* şi *glandelor suprarenale.* Aceşti hormoni ai lobului anterior, stimulează funcţiunea altor glande cu secreţie internă; ei au fost reuniţi sub denumirea comună de *hormoni glandotropi* sau *hormoni adenotropi.*

Lobul anterior al hipofizei secretă un hormon *tireotrop,* a cărui existenţă este demonstrată prin atrofia tiroidiană, consecutivă extirpării acestui lob, prin tabloul clinic al caşexiei hipofizare (maladia lui *Simmonds),* precum şi prin numeroasele manifestări de hipo sau hipertiroidism apărute în cursul tumorilor hipofizare. Apariţia semnelor de mixoedem în unele cazuri de distrofie adipozogenitală, ca şi a celor de tireotoxicoză în acromegalie, are aceeaş semnificaţie. In ultimii ani s'a dovedit că anumite extracte de lob hipofizar anterior pot provoca *proliferarea* şi *hiperfuncţiunea tiroidei,* precum şi numeroase turburări funcţionale caracteristice *tireotoxicozei.* In cazul acesta este vorba în mod evident de o acţiune humorală directă exercitată asupra tiroidei, căci excitarea ţesutului tiroidian prin hormonul hipofizar tireotrop poate fi realizată şi în vitro, asupra unor fragmente vii, de organ. Pe de altă parte, se pare că aci, ca şi în alte funcţiuni ale hipofizei, intervine în mecanismul de reglare hormonală, pe lângă factorii humorali şi funcţia centrilor diencefalici. *Schittenhelm* ar fi pus în evidenţă o acumulare izolată de iod în diencefal, atunci când creşte cantitatea de tiroxină circulantă, fapt dealtminteri contestat de către alţii. Hipofiza este influenţată şi ea la rândul ei de tiroidă, a cărei extirpare provoacă modificări morfologice caracteristice, apariţia aşa zişelor „celule tireoprive".

In favoarea existenţei unor relaţii între hipofiză şi *paratiroide,* pledează câteva observaţii izolate, de tumori concomitente ale celor două glande. *Hadfield* şi *Rogers* au comunicat 6 cazuri asemănătoare. De curând *Anselmino, Hoffmann* şi *Herold* au reuşită să provoace în mod experimental la animale, prin administrarea de lob hipofizar anterior, o puternică hipertrofie a paratiroidelor, cu modificări în metabolismul calciului, asemănătoare celor din cursul hiperfuncţiunii paratiroidiene. Acest fapt ar pleda deasemenea pentru existenţa unui *hormon paratireotrop,* secretat de lobul anterior al hipofizei. Ar primi astfel o explicaţie şi multe din leziunile osoase ce apar în cursul turburărilor hipofizare. Este drept însă că existenţa acestui principiu activ n'a fost până acum unanim recunoscută.

Influenţa hipofizei se manifestă şi asupra glandelor suprarenale şi anume prin intermediul *hormonului corticotrop.* Insuficienţa hipofizară provoacă — atât la animalele de experienţă, cât şi la om, — o atrofie corticosuprarenală, iar anumite tumori ale hipofizei, în special adenomul bazofil descris de *Cushing,* determină hipertrofia suprarenalelor şi apariţia tabloului clinic al interrenalismului. In ultimul timp, cercetători germani şi americani au reuşit să producă prin anumite extracte de lob anterior, o hipertrofie a cortexului suprarenal. In câteva cazuri de maladia lui *Cushing,* a fost identificată şi în sânge o substanţă cu proprietăţi asemănătoare.

Hipofiza pare că intervine prin lobul ei anterior şi în *metabolismul hidraţilor de carbon.* Intervenţia se face tot prin intermediul suprarenalei şi în special prin influenţa exercitată asupra medulosuprarenalei. In insuficienţa hipofizară, spre ex. în maladia lui *Simmonds,* există o scădere considerabilă a glicemiei şi o hipersensibilitate extremă faţă de insulină. In schimb, hiperfuncţiunea hipofizei duce, ca în anumite cazuri de acromegalie, la turburări metabolice de tipul celor întâlnite în diabet. Diversele extracte de lob anterior, cum sunt hormonul de creştere şi prolanul, provoacă o creştere a glicemiei. Explicaţia acestei acţiuni antagoniste insulinei, se datoreşte în special lui *Houssay* şi altor cercetători argentinieni; mecanismul ei intim a fost recent studiat în Germania, de către *Lucke.* In ultima analiză, se pare că *hormonul contra-insular* al *hipofizei*, acţionează prin intermediul unei hipersecreţii de adrenalină; probabil că el excită mai întâi centrii diencefalici ai metabolismului glucidic, de unde stimulul se transmite apoi pe calea simpaticului, la suprarenale. In orice caz, s'a dovedit în mod experimental, că hiperglicemia provocată prin administrarea acestui hormon antehipofizar nu mai apare dacă se extirpă suprarenalele, dacă suprimăm legăturile lor nervoase sau dacă se administrează anumite narcotice cu acţiune asupra nucleilor cerebrali bazali. După unele observaţii s'ar părea că hipofiza mai eliberează şi alte principii active ce intervin direct în metabolismul glucidelor, fără să recurgă la intermediul suprarenalelor. Un extract alcalin de lob anterior a putut provoca la câine o glicozurie (Houssay) sau chiar un diabet de mai lungă durată (*Young*).

Influenţa hipofizei asupra metabolismului hidraţilor de carbon se explică şi printr'o acţiune exercitată direct asupra *pancreasului insular.* In acromegalie s'a putut constata nu numai o hipertrofie generală a pancreasului, ci chiar o proliferare a insulelor lui Langerhans. La diabeticii tineri hipofiza suferă o micşorare asemănătoare celei care se observă în mod experimental, după pancreatectomie (*E. J. Kraus*). *Anselmino* şi *Hoffmann* au reuşit să provoace prin extracte de lob anterior, hiperplazia şi proliferarea insulelor pancreatice, ceeace îi determină să conchidă existenţa unei *acţiuni pancreatotrope* a lobului hipofizar anterior. Aceste rezultate n'au fost însă unanim confirmate.

Mai amintim pe scurt alte câteva efecte hormonale, obţinute cu ajutorul preparatelor de lob anterior. S'a descris astfel o *creştere a corpilor cetonici* în sânge, scăderea *metabolismului bazal* şi mărirea *acţiunii dinamice specifice a diferitelor alimente. Riddle* a mai reuşit să extragă din lobul anterior, un *hormon al lactaţiei, prolactinul,* care declanşează la mamifere, secreţia lactată. El este important prin faptul că s'a observat o secreţie de lapte, patologică, în anumite cazuri de tumori hipofizare, chiar şi la bărbaţi.

In timp ce hormonii descrişi până acum aparţin în mod sigur lobului anterior al hipofizei, origina *hormonului ce intervine în metabolismul grăsimilor* este încă discutată. Acest hormon determină o scădere a lipemiei. După unii cercetători, el ar fi secretat de lobul anterior şi ar fi în legătură cu hormonul tireotrop; după alţii ar proveni din lobul posterior şi ar favoriza absorbţia şi distrugerea grăsimilor de către ficat, exercitând această acţiune prin intermediul unui centru diencefalic al grăsimilor situat în tuber cinereum. Probabil că hipofiza intervine

în metabolismul grăsimilor, atât prin lobul anterior cât şi prin lobul posterior. *Raab* a dat acestui hormon numele de *lipoitrin*. Turburările ce survin în cursul afecţiunilor hipofizare, în repartiţia grăsimilor, depind cu siguranţă de sistemul funcţional diencefalo-hipofizar. *Cushing* ca şi *Aschner* au reuşit să provoace în mod experimental obezitate şi atrofie genitală, prin extirparea strict circumscrisă a hipofizei, respectiv a lobului anterior, fără ca să lezeze concomitent şi diencefalul. Pe de altă parte, aceleaşi simptome au fost observate în clinică la bolnavi cari nu prezentau la autopsie decât leziuni diencefalice, hipofiza lor fiind dimpotrivă perfect intactă. Aceste fapte ar justifica deci, denumirea de *obezitate encefalo-hipofizară.*

Hormonul pigmentar pare să fie deasemenea comun diferitelor părţi ale hipofizei. *Intermedina,* care provoacă în mod experimental la unii peşti o coloraţie caracteristică („haină nupţială"), a fost izolată pentru prima oară de către *Zondek*, din lobul mijlociu al hipofizei de bou. La om acest lob este după cum se ştie, rudimentar. Se pare că intermedina se găseşte din abundenţă şi în lobul posterior, între ea şi hormonii antidiuretici existând de bună seamă relaţiuni evidente. In afară de intermedină, se pare că la unele amfibii ar mai exista încă un hormon, care provoacă o colorațiune închisă prin dilatarea celulelor *melanofore*. Aceste substanţe se găsesc şi în lobul anterior, iar extractele active pot exercita în acelaş timp şi o acţiune corticotropă. Nu se cunoaşte încă importanţa clinică a hormonului pigmentar. In orice caz este interesant de semnalat că hormonul melanofor a fost identificat şi în sângele uman si că el accelerează procesul de *adaptare al ochilor la vederea în întuneric*, probabil prin influenţa, pe care o exercită asupra formării purpurii retiniene *(A. Jores).*

Insfârşit mai trebue să menţionăm o serie de hormoni, ce sunt secretaţi aproape în întregime de *lobul posterior al hipofizei.* Printre *hormonii lobului posterior,* distingem fracţiunea *ocytocică* sau *oxytocinul,* care provoacă *contracţia uterusului* şi o a doua fracţiune *tonefinul* sau *vasopresina* care, prin acţiunea sa vasoconstrictivă, pare să *crească presiunea sangvină;* tonefinul măreşte deasemenea şi *tonusul musculaturii netede* a intestinului, a căilor biliare şi a căilor urinare. Această ultimă substanţă mai posedă încă o proprietate, foarte importantă pentru tratamentul diabetului insipid, aceea de a inhiba eliminarea de apă prin rinichi şi de a mări capacitatea de concentraţie a acestuia, în special pentru clorura de sodiu. Dereglarea acestei funcţiuni, la care se asociază şi o turburare în activitatea centrilor diencefalici, ne explică manifestările clinice ale *diabetul insipid,* precum şi apariţia anumitor turburări de diureză, diametral opuse, ce survin în cursul afecţiunilor sistemului diencefalohipofizar. Trebue să admitem că *hormonul antidiuretic* al lobului posterior, *adiuretina,* intervine atât în schimburile de sare şi apă, ce au loc la nivelul ţesuturilor, cât şi asupra capacităţii de concentraţie şi diluţie, a rinichilor. Tot acest hormon modifică şi capacitatea de resorbţie a pielei faţă de o soluţie de clorură de sodiu injectată intradermic. Influenţa asupra rinichilor, a fost demonstrată, într'un mod elegant de *Compère.* Acesta a extirpat rinichii unui câine şi i-a pus în legătură pe unul, cu vasele gâtului unui câine normal, iar pe celălalt cu vasele gâtului unui câine, căruia i s'a extirpat în prealabil hipofiza. In acest dispozitiv de experienţă, al doilea rinichi, cel liber de orice influenţă hipofizară, a eliminat mai multă apă şi mai puţin clor decât primul rinichiu, irigat cu sânge normal. Graţie unei manopere iscusite, cei doi rinichi pot fi puşi apoi în condiţii de irigaţie inversă. Totdeauna însă

modul de comportare al rinichiului irigat cu sângele animalului hipofizectomizat este acelaş: creşte eliminarea de apă şi scade capacitatea de concentrare a clorului.

Demn de remarcat este faptul că hormonul lobului posterior nu influenţează numai anumite procese metabolice sau funcţiuni organice, ci şi excitabilitatea sistemului nervos vegetativ. In acest domeniu cunoştinţele noastre sunt încă la început. Trebue să amintim totuşi ipoteza lui *Cushing* căruia îi datorăm atâtea lucrări de valoare, cu privire la această problemă. *Cushing* a constatat o acţiune diferită, după cum hormonul retrohipofizar este introdus în circulaţie sau direct în ventriculii cerebrali. In primul caz apar semnele unei excitaţii *simpatice* generale, în al doilea caz se constată dimpotrivă, vasodilataţie, transpiraţie, secreţie salivară, vărsături şi hipotermie marcată, adică efecte parasimpatice. Pe baza acestor cercetări, *Cushing* a emis ipoteza că lobul posterior al hipofiziei ar avea faţă de sistemul nervos parasimpatic, un rol analog cu cel jucat de suprarenale faţă de sistemul nervos simpatic. In sprijinul acestei ipoteze mai putem invoca origina comună a medulo-suprarenalei şi simpaticului pe de o parte, precum şi cea a lobului retrohipofizar şi a diencefalului, pe de alta.

Am văzut deci că funcţiile hormonale ale hipofizei sunt extrem de numeroase şi complexe. Le-am descris relativ amănunţit, deoarece numai bazaţi pe aceste cunoştinţe, ne putem face o idee clară asupra fiziologiei patologice a hipofizei. Desigur că unele tablouri clinice sunt dominate de exagerarea sau insuficienţa unei singure funcţii hormonale. Unele dintre aceste sindroame au fost expuse în mod sumar cu ocazia descrierii hormonilor. De cele mai multe ori însă, turburările hormonale ale hipofizei nu interesează în mod electiv doar unul sau câţiva hormoni, ci prezintă de obiceiu cele mai variate combinaţii posibile. Interpretarea lor este şi mai dificilă din cauza interacţiunilor diencefalo-hipofizare, asupra cărora am insistat în repetate rânduri. Deaceea ne este aproapé imposibil să facem o expunere schematică a tuturor turburărilor hipofizare, cu numeroasele şi variatele lor complexe simptomatice, ci trebue să ne limităm la descrierea câtorva dintre cele mai caracteristice şi mai cunoscute tablouri clinice, în care rolul unor anumite turburări hormonale se întrevede destul de clar.

Sindroamele provocate prin *turburările în secreţia hormonului de creştere* sunt relativ bine stabilite. Dacă în perioada de creştere va avea loc o *hiperproducţie* a acestui hormon, fie prin hiperplazia celulelor eozinofile ale lobului anterior, fie din cauza unei desvoltări tumorale a acestor celule, atunci va apare un aşa zis *gigantism hipofizar*. Scheletul, mai ales cel al extremităţilor, creşte foarte mult în lungime, mâinele şi picioarele sunt exagerat de mari; adesea există şi o deviere a coloanei vertebrale şi genu valgum sau varum. Uneori are loc şi o hipersecreţie concomitentă de hormoni gonadotropi, căreia îi corespunde o maturaţie sexuală precoce şi o desvoltare excesivă a organelor genitale. In alte cazuri însă, hiperproducţiei hormonilor de creştere îi corespunde, dimpotrivă o hiposecreţie a hormonilor gonadotropi. Consecinţa va fi hipoplazia organelor genitale şi realizarea tabloului patologic al *gigantismului eunuchoid;* deoarece, după cum am arătat, castraţia este urmată de o hiperplazie a lobului anterior, gigantismul ce apare la mulţi dintre indivizii castraţi de tineri se datoreşte probabil unei hipersecreţii a hormonului de creştere.

In timp ce hiperfuncţiunea în *epoca de creştere*, a celulor antehipofizare, care secretă hormonul de creştere, dă naştere unui gigantism

aceleaşi turburări hipofizare, dacă apar *după terminarea perioadei de creştere a scheletului*, vor provoca apariţia *acromegaliei*. Acromegalia se caracterizează prin creşterea disproporţionat de mare a extremităţilor: a nasului, urechilor, bărbiei, mâinilor şi picioarelor, iar adesea şi printr'o hipertrofie a organelor interne, aşa cum este descrisă pe larg în tratatele clinice. De obiceiu apar concomitent şi alte turburări în funcţiile hormonale ale hipofizei. In unele cazuri se poate constata la început o *hipersecreţie* manifestă *de hormon gonadotrop*, cu hipertrofia organelor genitale şi intensificarea activităţii sexuale. De cele mai multe ori însă, tumora hipofizară reduce în cursul evoluţiei sale ulterioare secreţia hormonilor gonadotropi, până la producerea unei atrofii a glandelor genitale, cu impotenţă la bărbat şi amenoree la femee. Sunt frecvente deasemenea şi turburările în *metabolismul hidraţilor de carbon*, mai ales cele datorite hiperproducţiei de *hormon contrainsular*. In orice caz, un mare număr de acromegalici prezintă în acelaş timp şi turburări metabolice de tipul celor întâlnite în diabet. Semnele de tireotoxicoză sau mixoedem, ce survin uneori în cursul acromegaliei, trebuesc interpretate ca produse printr'o modificare a secreţiei de hormon tireotrop. Eventuala coexistenţă a *diabetului insipid* se explică prin raporturile de contiguitate dintre lobul posterior şi diencefal. Manifestaţiunile neurologice concomitente, s. ex. turburările vizuale, nu pot fi discutate aci. Important din punct de vedere fiziopatologic şi în special din punct de vedere practic, este faptul că prin extirparea tumorii hipofizare putem obţine o retrocedare a simptomelor de acromegalie şi eventual chiar a glicozuriei sau a diabetului insipid coexistent. Deasemenea se poate realiza adesea o ameliorare considerabilă şi prin roentgenterapie. Suprimarea glicozuriei graţie acestor procedee terapeutice, ne demonstrează că este vorba de o turburare hipofizară şi nu de un diabet pancreatic.

Nanismul hipofizar reprezintă un tablou diametral opus gigantismului şi acromegaliei. S'a constatat în mod experimental că extirparea hipofizei opreşte creşterea animalelor tinere. In mod analog au fost observate şi la om, cazuri de nanism, consecutive s. ex. extirpării unui adenom hipofizar, practicate la copii. Mai frecvent întâlnim nanismul hipofizar în urma unei afecţiuni spontane a lobului anterior, survenite înainte de terminarea creşterii în lungime. Scheletul rămâne mic în întregime, cartilagiile de conjugare putând persista până la bătrâneţe. In multe cazuri de nanism, şeaua turcească este surprizător de mică, pe când în tumorile hipofizare s. ex. în acromegalie, ea este deobiceiu lărgită. Paralel, observăm şi o secreţie insuficientă a hormonului gonadotrop, astfel că se produce un *hipogenitalism* manifest. Spre deosebire de glicozuria multor cazuri de acromegalie, în nanism găsim dimpotrivă o hipoglicemie cu hipersensibilitate la insulină, datorită desigur unei turburări în secreţia *hormonului contrainsular*, declanşator al hipersecreţiei de adrenalină. In unele cazuri de nanism hipofizar se constată un aspect senil caracteristic (geroderma), eventual chiar şi o caşexie foarte pronunţată, ce ne aminteşte tabloul insuficienţei totale a lobului anterior, din maladia lui *Simmonds*; în alte cazuri există o obezitate de tipul celei întâlnite în distrofia adipozogenitală. In unele cazuri de nanism hipofizar s'a putut realiza o creştere satisfăcătoare prin adminis-

trarea îndelungată a extractelor de lob anterior conţinând hormon de creştere.

Aşa după cum hiposecreţia hormonului de creştere se manifestă net în timpul perioadei de creştere a scheletului, prin nanism, este posibil ca secreţia insuficientă a aceluiaşi hormon să determine la scheletul adultului modificări diametral opuse celor din acromegalie. In favoarea acestei presupuneri s'ar putea invoca astfel faciesul cu linii infantile şi mâinele delicate, ce se observă de obiceiu în distrofia adipozogenitală, precum şi anumite turburări tisulare trofice din caşexia lui *Simmonds*. Modificările atrofice ale părţilor moi şi ale oaselor, observate în sclerodermie, au sugerat lui *Strümpell* aceiaş ipoteză, iar *Brugsch* a descris sub numele de *acromicrie*, un tablou patologic bazat pe elemente similare. El n'au putut aduce însă dovezi anatomo-patologice.

Caşexia hipofizară descrisă de *Simmonds* reprezintă tabloul complet al unei *insuficienţe de lob anterior*. Cauzele cele mai frecvente sunt procesele de tromboză locală ce survin la femei, adesea postpartum *(Feye)*. Embolia, considerată de *Simmonds* ca principalul factor etiologic, este în realitate mai rară. Alte cauze, care mai trebuesc luate în consideraţie sunt tuberculoza, sifilisul şi tumorile hipofizare. Tabloul clinic constă într'o caşexie gravă, cu dispariţia totală a ţesutului adipos, funcţiile sexuale sunt stinse, senilitate precoce, atrofia pielii, căderea părului şi a dinţilor; se mai constată somnolenţă, confuzie, scăderea presiunii sangvine şi a glicemiei, hipotermie şi uneori o adevărată prăbuşire a metabolismului bazal. Tiroida şi glandele genitale sunt atrofiate, ceeace se explică prin lipsa hormonilor stimulanţi antehipofizari. Din cauza absenţei hormonului contrainsular, se stabileşte, ca şi în maladia lui Addison, o hipersensibilitate extraordinară la insulină. Am văzut mai multe cazuri de slăbire, în realitate cazuri de caşexie hipofizară, în care injectarea unor mici doze de insulină, prescrise în vederea unei cure de îngrăşare, a provocat stări de hipoglicemie aproape mortale. Interesante sunt observaţiile lui *Reye* care a constatat că în multe cazuri de insuficienţă a lobului anterior există o scurtă fază iniţială cu simptomatologie inversă, adică adipozitate hipofizară, ce se transformă mai târziu în caşexie. Prin preparate de lob anterior se poate obţine o ameliorare a fenomenelor patologice. *Cortina* exercită şi ea o acţiune terapeutică favorabilă, deoarece insuficienţa suprarenală secundară joacă un rol foarte important în patogeneza maladiei lui *Simmonds*. In ultimul timp s'au obţinut, prin implantare de hipofiză, rezultate excelente şi de lungă durată. Aprecierea succeselor terapeutice este desigur dificilă în fiecare caz în parte, deoarece nu rareori survin remisiuni şi chiar vindecări spontane, mai ales la tinerele fete. Factorii psihici joacă adesea în mod evident un rol esenţial în patogeneza acestui sindrom.

Un alt tablou patologic în care turburarea funcţiei hormonale a lobului anterior poate juca un rol considerabil, este *distrofia adipozogenitală* descrisă de *Fröhlich*. Simptomele clasice sunt acelea ale unei *tumori hipofizare*, cu adipozitate foarte marcată ce progresează adesea în mod rapid şi cu *infantilism genital*. După cum am menţionat în diferite rânduri, acest tablou patologic nu poate fi explicat totdeauna doar printr'o turburare hipofizară, ci trebue interpretat ca o afecţiune a sistemului diencefalo-hipofizar. In orice caz, acelaş sindrom poate fi pro-

vocat printr'o leziune exclusiv diencefalică, hipofiza rămânând integră s. ex. o tumoră supraselară, leziuni encefalitice, tuberculoza sau luesul bazei creerului sau o hidrocefalie internă. După cum am amintit, acest tablou patologic poate constitui faza inițială a unei caşexii de tip *Simmonds*. Simptomatologia poate suferi aceeaş transformare bruscă chiar şi atunci când aceste turburări sunt de origină supraselară. Astfel *Weygandt* citează un caz de compresiune hipofizară printr'un gliosarcom, în care caşexia intensă finală a fost precedată de o obezitate enormă. Asupra apariției unei astfel de obezități cerebro-hipofizare ca *maladie ereditară* asociată cu alte turburări ereditare şi constituind sindromul lui *Lawrence-Bidl*, a se vedea pagina 525. Chiar dacă facem abstracție de acest sindrom, distrofia adiposo-genitală rămâne totuşi adesea o maladie de origină familială.

Tabloul clinic al distrofiei adipozogenitale este în cazurile mai pronunțate, foarte caracteristic. Depozitele de grăsime se localizează în special la nivelul şoldurilor, feselor, coapselor şi pieptului. Faţa este rotundă cu reliefuri delicate şi deobicei cu piele foarte fină, de unde şi numirea de faţă de păpuşă. Organele genitale au un aspect cu totul infantil, iar funcțiunea sexuală este foarte slabă sau inexistentă. Părul de pe trunchi şi barba sunt aproape inexistente la bărbat. Când maladia se instalează în perioada de creştere, desvoltarea poate fi foarte mult întârziată. Indivizii masculi prezintă un habitus aproape feminin din cauza absenței caracterelor sexuale secundare şi din cauza topografiei feminine în repartiția grăsimii, mai ales în zona mamară. Demn de remarcat mai este şi faptul că *acțiunea dinamică specifică a proteinelor* e adesea foarte scăzută sau chiar inexistentă. Adesea găsim o asociere cu *diabetul insipid*, mai ales atunci când la baza sindromului se află o tumoră hipofizară. In faţa acestui tablou patologic trebue să ne gândim la o turburare în secreția hormonilor gonadotropi, poate chiar şi în a hormonilor, ce intervin în metabolismul grăsimilor, iar în cazurile de oprire a creşterii şi la o alterare în funcția hormonului respectiv. După cum am mai spus, acest sindrom poate apare în afara oricărei turburări hipofizare evidențiabile, numai în urma unei leziuni exclusive a centrilor vegetativi. A se revedea şi funcțiile diencefalului.

S'a presupus că lobul anterior al hipofizei ar fi în relație şi cu alte *turburări ce apar în metabolismul grăsimilor;* acest fapt n'a putut fi însă dovedit până acum cu certitudine. Se citează astfel cazuri de adipozitate generală cu proliferarea celulelor bazofile ale hipofizei, de tip adenom bazofil; deasemenea se susține existența unei relații între *lipodistrofia progresivă* şi dispariția celulelor bazofile *(Kraus, Marburg).*

In ultimii ani, *Cushing* a descris un nou tablou patologic de lob hipofizar anterior şi anume un sindrom în care s'a găsit un *adenom bazofil* al acestui lob. Tabloul clinic este următorul: creştere redusă, adipozitatea feţei, dispariția funcției sexuale, hiperpilozitate, eventual hirsutism pronunțat, hipertensiune, aspect pletoric cu eritrocitoză. Absolut caracteristice ar fi vergeturile de culoare închisă ale pielei. De multe ori mai coexistă foame, sete şi poliurie, somnolență, edeme ale extremităților, glicozurie şi hipercolesterinemie. Intr'un caz s'a observat o secreție lactată prelungită. Este demn de remarcat că întreaga simptomatologie poate apare uneori şi în cursul tumorilor primitive ale suprarenalelor, fiind descrisă atunci sub numele de *interrenalism.* Se în-

ţelege dela sine că în acest sindrom joacă un rol important *hormonul hipofizar interrenotrop*. Interrenalismul se găseşte expus la pagina 543.

De reţinut este că tabloul patologic al adenomului bazofil poate fi însoţit şi de *leziuni ale scheletului*. S'au observat, astfel deformări osoase, în special cifoză, osteoporoză marcată şi uneori chiar fracturi spontane; calcemia este adesea crescută. Tablouri analoage au fost descrise în ultimii ani sub numele de *obezitate osteoporotică*. Metabolismul calciului pare a fi uneori profund turburat. Se citează astfel cazul unui bolnav cu repetate fracturi spontane, mort în vârstă de 22 ani şi care a prezentat la autopsie o calcifiere întinsă a arterelor (*Bishop* şi *Close*). Deşi aceste chestiuni sunt încă în faza de cercetare, aş putea totuşi susţine ipoteza unei relaţii cu *hormonul paratireotrop* şi deci cu funcţiunea paratiroidelor (vezi capitolul paratiroidelor, pag. 533).

Sindromul diabetului insipid este în raport direct cu *hormonul antidiuretic* retrohipofizar, despre care am vorbit mai sus. Acest hormon exercită o influenţă considerabilă asupra metabolismului apei şi a clorurei de sodiu, având capacitatea de a determina o eliminare masivă de sare, într'o cantitate de urină relativ redusă. Bolnavul de diabet insipid pierde tocmai această capacitate. Concentrarea urinei nu mai este posibilă şi substanţele chimice dizolvate în urină, mai ales clorura de sodiu, trebuesc excretate într'o cantitate foarte mare de urină. Deaceea simptomele cardinale ale tabloului patologic sunt creşterea extraordinară a diurezei, care poate atinge în cazurile extreme 30—40 litri pe zi şi setea permanentă, ce obligă bolnavul să bea o cantitate de lichid corespunzătoare. In cursul probei de concentraţie, aceşti bolnavi nu sunt capabili să realizeze o concentrare a urinei, peste greutatea specifică de 1010, în timp ce indivizii cu polidipsie mentală, care oferă un aspect tipic asemănător, vor elimina în condiţiuni similare, o urină foarte concentrată. Sindromul depinde realmente de hipofiză; aceasta reese şi din faptul că el apare frecvent în cursul afecţiunilor de origină sigur hipofizară. Astfel am văzut că el însoţeşte uneori acromegalia şi distrofia adipozogenitală, consecutive tumorilor hipofizare. Un alt argument în favoarea importanţei hormonului hipofizar, este eficacitatea promptă a injecţiilor de extract retrohipofizar, ce conţin hormon antidiuretic, în înlăturarea turburărilor survenite. Sub acţiunea acestor preparate, care de altfel pot fi administrate şi sub forma unei pulbere de luat pe cale nazală, enormul flux urinar scade de obiceiu în mod considerabil, concomitent dispare şi setea chinuitoare, iar concentraţia urinei creşte odată cu mărirea corespunzătoare a greutăţii specifice, reveniri ce nu pot fi niciodată obţinute la aceşti bolnavi, fără ajutorul extractelor de lob posterior.

Rolul hotărâtor jucat în diabetul insipid de turburările apărute în metabolismul clorurei de sodiu reese şi din acţiunea terapeutică excelentă a diureticelor mercuriale Salyrgan şi Novasurol în această afecţiune. Medicamentele amintite provoacă la alţi bolnavi şi la indivizi normali o diureză puternică, însoţită de o eliminare crescută a clorurei de sodiu. Ele redau şi bolnavilor cu diabet insipid capacitatea de a excreta sarea într'o concentraţie relativ ridicată, precum şi posibilitatea de a elimina substanţele excretate, prin rinichi, într'o cantitate de apă relativ redusă. Aşa dar aceste diuretice exercită în diabetul insipid acţiunea paradoxală de a face să scadă eliminarea de apă, consecinţa fiind o diminuare a setei şi a ingestiei de apă precum şi creşterea concomitentă a eliminării clorurei de sodiu.

Deşi sunt destule argumente în favoarea existenţei unei legături între diabetul insipid şi hipofiză, totuşi pe de altă parte, trebue să accentuăm din nou că acelaş tablou patologic poate fi provocat şi de leziuni exclusiv *diencefalice*, prin tumori, encefalite, leziuni mecanice sau alte leziuni circumscrise. Eu însumi am văzut un asemenea caz de diabet insipid, în care extirparea unui chist supraselar, a fost urmată de vindecare. Ajungem deci iarăşi la concluzia că sistemul diencefalo-hipofizar constitue o unitate funcţională, care răspunde prin manifestaţiuni patologice identice la leziunile produse în diferitele sale puncte. In unele familii diabetul insipid apare ca o maladie hereditară, cu mod de transmitere probabil dominant.

In ultimul timp s'a mai discutat chestiunea dacă *starea de hiperfuncţiune a lobului posterior*, ar putea dobândi vreo însemnătate clinică. După *Anselmino* şi *Hoffmann* cauza manifestaţiunilor patologice întâlnite în cursul *toxicozei gravidice*, ar fi secreţia şi concentraţia sanguină exagerată a hormonilor lobului posterior. Hipertensiunea, retenţia de apă, accesele eclamptice, nefropatiile şi leziunile hepatice s'ar putea explica astfel printr'o hiperproducţie de hormoni antidiuretic şi vasopresor, în sensul unei „*pituitoxicoze*". Se pare că şi alte *afecţiuni renale* ar avea relaţii *cu hipofiza*. In mod experimental, s'au putut provoca prin leziuni ale sistemului diencefalo-hipofizar, tablouri patologice asemănătoare nefritelor.

Au mai fost atribuite turburărilor hipofizare, în parte ale lobului anterior, o întreagă serie de alte *anomalii ale presiunii sangvine* şi anume atât hipertonii cât şi hipotonii, precum şi stări ce reacţionează la eforturi uşoare cu o scădere puternică a tensiunii şi cu pierderea cunoştinţei. *Berblinger* a arătat că în hipertonii există adesea o proliferare a celulelor bazofile din lobul anterior. Adenomul bazofil al lui *Cushing* este deobicei însoţit de o puternică hipertonie. Dimpotrivă în hipotonii, mai ales în malad a lui Addison, se constată o diminuare a celulelor bazofile. Probabil că influenţa hipofizei asupra tensiunii sanguine se exercită prin intermediul suprarenalelor, a căror funcţiune este stimulată sau frenată de hormonul corespunzător. In plus mai trebuie să avem în vedere şi acţiunea vasopresinei.

7. EPIFIZA.
(Glanda pineală)

Nu se ştie încă absolut sigur dacă epifiza exercită o acţiune hormonală veritabilă, însă după cercetările din ultimii ani, acest lucru pare foarte probabil. Experienţele pe animale ale lui *Foa, Izawa, Yohokoh* ş. a. au arătat că extirparea epifizei la masculii tineri are drept consecinţă o desvoltare exagerată a glandelor genitale, a caracterelor sexuale secundare şi o stimulare a activităţii sexuale. Concluzia ce se impune este că această glandă împiedică desvoltarea prea rapidă a gonadelor şi a funcţiunii sexuale. După cercetările lui *Engel* se pare că epifiza secretă un hormon care este antagonistul unora dintre hormonii lobului anterior al hipofizei. S'a putut astfel extrage din epifiză o substanţă antigonadotropă, ce inhibă acţiunea hormonilor gonadotropi hipofizari; tot astfel epifiza inhibă probabil şi hormonul hipofizar de creştere.

O serie de observaţii clinice par să sprijine teoria-bazată pe date

experimentale — a influenţei inhibitorii pe care epifiza o exercită asupra desvoltării sexuale. S'a constatat în mod frecvent că distrugerea epifizei prin *procese tumorale* (deobicei teratome, mai rar pinealome sau gliome) determină apariţia unei veritabile *pubertăţi precoce*. In majoritatea cazurilor este vorba de băeţi, sexul femenin fiind foarte rar interesat. S'a observat la copii de câţiva ani o desvoltare completă a organelor sexuale, cu erecţie şi ejaculaţie, respectiv menstruaţie, precum şi apariţia instinctului sexual şi a tuturor caracterelor sexuale secundare. Creşterea poate fi deasemenea accelerată. In unele cazuri se observă o oarecare precocitate a vieţii afective şi intelectuale. In opoziţie cu turburările sferei sexuale din tumorile suprarenalle, în sindromul epifizar lipsesc caracterele heterosexuale, constatându-se doar apariţia precoce a caracterelor sexuale secundare. In afară de acestea, maturaţia precoce epifizară se observă aproape exclusiv la băeţi, în timp ce maturaţia precoce suprarenală apare mai frecvent la fete. In câteva cazuri izolate de *pinealom*, adică de hiperplazie tumorală a ţesutului epifizar, s'a constatat dimpotrivă o *atrofie genitală*, prezentând un tablou opus celui al pubertăţii precoce consecutive distrugerii epifizare. Deaceea mi se pare posibil ca multe din cazurile de distrofie adipozo-genitală şi infantilism cu hipotrofie genitală, în care nu există nici o leziune hipofizară sau diencefalică, să fie datorite unei hiperfuncţiuni epifizare. Această ipoteză nu a fost încă verificată.

Multe manifestaţiuni clinice din cursul tumorilor epifizare sunt datorite probabil-nu unei acţiuni hormonale, ci *localizării* acestor tumori. Fiind situate în zona tuberculilor quadrigemeni, ele pot comprima cu uşurinţă regiunile cerebrale învecinate şi apeductul lui *Silvius*, provocând astfel hipertensiunea lichidului cefalorachidian în ventricolul al III-lea şi compresiunea sistemului diencefalo-hipofizar. Când turburările neurologice se însoţesc de obezitate de tipul adipozogenital, de atrofie genitală, diabet insipid sau de turburări în termoregulare, trebue să admitem pentru a avea o explicaţie suficientă, şi existenţa unei leziuni mecanice a sistemului diencefalo-hipofizar.

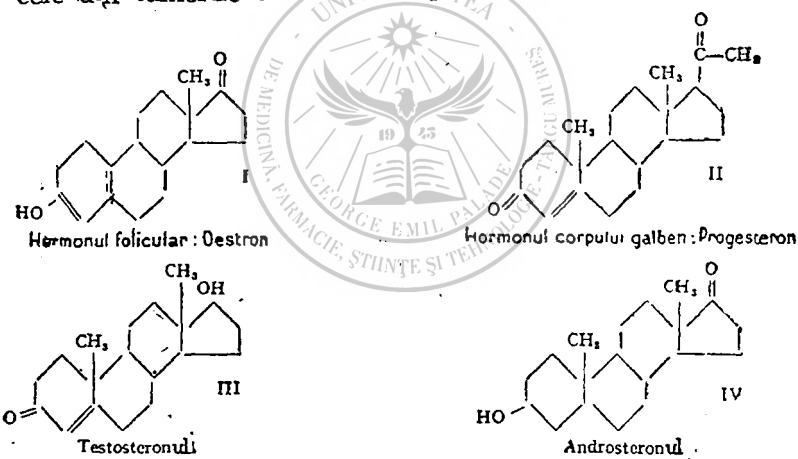
8. GLANDELE GENITALE.

Hormonii glandelor genitale sunt indispensabili desvoltării şi funcţiunii normale a organelor sexuale. In plus, tot ei determină apariţia caracterelor sexuale şi deci particularităţile fizice şi psihice ale personalităţii masculine şi femenine. După cum am arătat la capitolul asupra hipofizei, glandele genitale sunt subordonate hormonilor gonadotropi hipofizari. S'ar putea ca în circuitul hipofiză-gonade să se intercaleze şi un centru nervos din mezencefal, „centrul sexual". S'a emis ipoteza că diminuarea cantităţii de hormoni sexuali circulanţi ar provoca prin intermediul centrului sexual, o descărcare compensatorie de hormoni gonadotropi hipofizari, care ar stimula la rândul lor secreţia hormonilor sexuali.

Fiziologia hormonilor genitali a făcut în ultimii ani progrese extraordinare. Graţie cercetărilor lui *Butenandt* şi ale altora, ştim astăzi că aceste substanţe aparţin grupului *steroidelor*. Despre această problemă am mai discutat şi la capitolul hormonilor suprarenali (pag. 539). S'au izolat o serie întreagă de substanţe care posedă o acţiune identică cu a hormonilor sexuali. Vom da aci cîteva dintre formulele cele mai

importante. *Organismul femenin* elaborează două categorii de principii active: prima categorie este acela a *hormonului folicular*, secretat de foliculul ovarian al lui de Graaf. Principalul reprezentant este *oestronul* ($C_{18}H_{22}O_2$). Strâns înrudite cu acesta sunt *oestriolul* ($C_{18}H_{24}O_3$) și *oestradiolul* ($C_{18}H_{24}O$). Al doilea hormon femenin este *hormonul corpului galben*, secretat de corpul galben ce se formează în foliculi după eliminarea ovulelor. Acest corp a primit denumirea de *progesteron* ($C_{21}H_{30}O_2$). O altă substanță cu structură chimică apropiată, *pregnandiolul* ($C_{21}H_{32}O_2$) a fost identificată în urina femeilor gravide; ea poate fi ușor transformată în progesteron.

Hormonilor femenini li se opune un grup *de hormoni specifici sexului masculin*. Ei sunt reprezentați prin *testosteron* ($C_{19}H_{28}O_2$), care a putut fi extras din testicul și *androsteron* ($C_{19}H_{30}O_2$), ce se găsește în urina bărbaților și care este probabil forma de eliminare a hormonilor sexuali masculini. Strânsa înrudire chimică dintre hormonii masculini și cei femenini prezintă o mare importanță teoretică. Într'adevăr s'a reușit trasformarea în vitro a hormonilor femenini, în substanțe cu acțiune masculinizantă, fapt ce pune într'o nouă lumină observațiile de intersexualism și modificările caracterelor sexuale, ca s. ex. cele din tumorile cortexului suprarenal.



Hormonul folicular care corespunde unui extract total de folicul ovarian, condiționează structura organelor sexuale și caracterelor sexuale secundare, femenine. Ritmul menstrual este determinat de alternanța dintre secreția hormonală a foliculului în curs de maturație și cea a corpului galben, apărut după dehiscența foliculară. In ciclul normal, dela începutul ultimei menstruații și până la a 15-a zi, se găsește un folicul în curs de maturație, care prin hormonul său întreține procesele de proliferare ale endometriului *(stadiul de proliferare)*. Când foliculul se transformă după eclatare în corp galben, în a doua jumătate a perioadei menstruale, atunci mucoasa uterină va suferi sub influența hormonului luteinic, o nouă transformare, corespunzătoare *fazei de secreție*. Dacă oul este fecundat, corpul galben se menține și endometriul evoluează mai departe către structura proprie decidualei. Dacă fecundația nu are loc și oul se resoarbe, corpul galben dispare și odată cu el se decolează și mucoasa de secreție desvoltată sub influența acestuia.

Figura 3 reprezintă schema ciclului menstrual după *F. Schroeder*. Rândul orizontal de sus reprezintă foliculii mici, sub 5 mm., care întreţin funcţiile vegetative ale sistemului genital. In rândul mijlociu se vede maturaţia foliculului, eclatarea sa şi formarea corpului galben, iar ultimul rând reprezintă modificările concomitente ale endometrului, faza de proliferare, faza de secreţie şi menstruaţia.

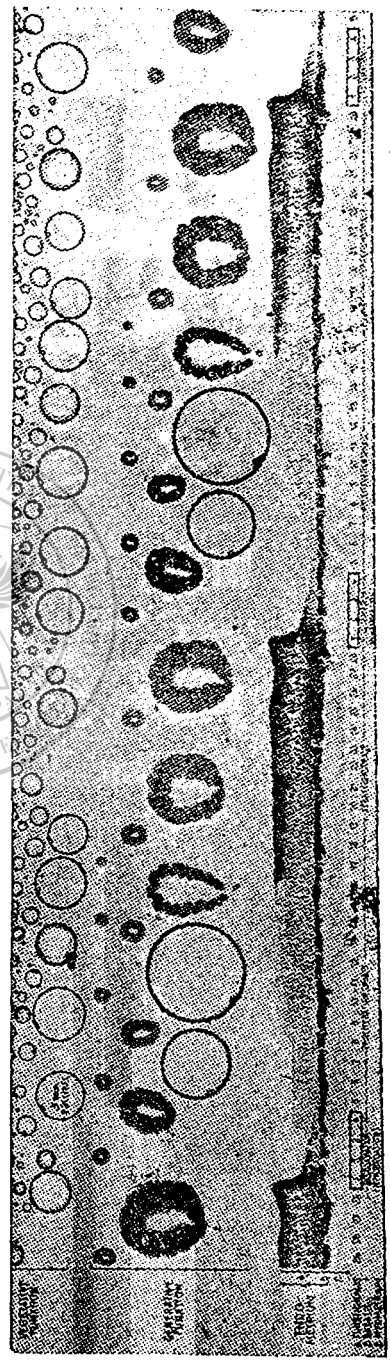


Fig. 3. — Schema ciclului menstrual, după *R. Schroeder*.

La animalele castrate ciclul menstrual poate fi provocat cu ajutorul hormonului folicular şi al corpului galben, ceeace demonstrează că ciclul menstrual este produs de intervenţia alternativă a acestor doi hormoni *(Clauberg)*. Deasemenea la femeile castrate, graţie unor doze masive de hormon folicular şi apoi de hormon luteinic, se poate declanşa un ciclu normal şi o veritabilă hemoragie menstruală. Experienţa necesită 300.000 unităţi de hormon folicular repartizat în 40 de zile şi apoi 100 unităţi de hormon luteinic.

Hormonul masculin imprimă caracterele fizice şi psihice specifice sexului. Această „acţiune de impregnare" este net demonstrată prin creşterea crestei de cocoş, la capon, sau prin desvoltarea coarnelor, la cerb. Testosteronul mai exercită în afară de această acţiune şi o puternică influenţă asupra potenţei, respectiv asupra rutului şi stimulează în acelaş timp funcţiunea şi desvoltarea prostatei şi a veziculelor seminale. Există o oarecare analogie cu efectul ce-l exercită hormonul luteinic, înrudit chimiceşte, asupra fazei de secreţie la femee.

Din aceste date asupra acţiunii hormonilor sexuali, reese că *insuficienţa glandelor genitale* trebue să dea naştere la perturbări în desvoltarea organelor şi a funcţiei sexuale, manifestate la femei în special prin turburări menstruale.

Hipofuncţiunea glandelor genitale poate fi datorită în primul rând unei hipoplazii constituţionale primitive : *eunucoidismul* propriu zis. Hipofuncţiunea genitală poate fi însă consecutivă şi unei distrugeri a gonadelor, fie înainte, fie după maturaţia sexuală, printr'o maladie, printr'un accident sau prin castraţie operatorie; însfârşit dispariţia hor-

monilor gonadotropi hipofizari, în urma unei afecțiuni a acestei glande, poate provoca o atrofie secundară a gonadelor. Aceasta mai poate surveni cu toate consecințele sale și prin alte îmbolnăviri ale sistemului diencefalo-hipofizar. Dacă glandele genitale sunt distruse sau grav afectate înainte de maturitatea sexuală, atunci organele sexuale vor rămâne într'un stadiu evolutiv infantil. La indivizii de *sex masculin* schimbarea vocii nu va avea loc, aceasta păstrându-și definitiv timbrul înalt al „vocii de castrat"; poate surveni deasemenea o întârziere în coborârea testiculelor sau chiar o criptorchidie. De multe ori indivizii devin foarte obezi, grăsimea acumulându-se mai ales în regiunea pieptului, a abdomenului și a bazinului, ceeace contribue la realizarea unui aspect femenin. La femei dimpotrivă, conformația corporală caracteristică sexului este absentă; ne frapează în special lipsa de desvoltare a sânilor. La ambele sexe, distrugerea glandelor genitale în perioada de creștere provoacă desvoltarea exagerată a scheletului, din cauza întârzierii survenite în osificarea cartilagiilor de conjugare și a creșterii exagerate în lungime a oaselor extremităților *(gigantism eunuchoidal)*. Se pare că absența hormonilor sexuali declanșează hiperfuncțiunea hormonului hipofizar de creștere. Invers, desvoltarea precoce a glandelor genitale inhibă creșterea oaselor lungi și membrele inferioare rămân astfel scurte. Când se stinge funcția glandelor genitale la o vârstă mai înaintată, atunci vor apare manifestările unei hiperfuncții hipofizare, luând aspectul unei acromegalii senile.

Când dispariția funcției glandelor genitale are loc la un adult, corpul complet desvoltat nu va mai suferi modificări atât de profunde ca atunci când acest lucru survine la un copil *(eunuchoidism tardiv)*; vor apare însă manifestări regresive ale organelor sexuale și anumite turburări ale caracterelor sexuale secundare, s. ex. la bărbat căderea mai mult sau mai puțin marcată a bărbii. Libido și potența dispar. Din această cauză se pot ivi stări grave de depresiune și conflicte sufletești.

La sexul femenin, dispariția funcției glandelor genitale duce la încetarea menstruației și prin aceasta, la cunoscutele turburări de *menopauză*. La bărbat stingerea funcției sexuale apare în genere mai târziu ca la femee și consecințele sunt deobiceiu mai puțin accentuate. Deaceea cu greu putem vorbi de o veritabilă „menopauză masculină". Regresiunea funcției sexuale poate fi însoțită de o stare de indispoziție, de oboseală și de creștere a tensiunii arteriale. Probabil că și *hipertrofia de prostată* este în legătură tot cu dispariția funcției testiculare.

Importanța hormonilor sexuali în geneza diferitelor stări patologice reese în deosebi din acțiunea lor terapeutică. Se știe astfel că administrarea unor doze masive de hormon folicular are drept consecință hipoplazia uterului, care devine inapt pentru concepție și gestație. Deasemenea putem declanșa menstruația la femeile castrate printr'un tratament cu hormon folicular continuat cu hormon de corp galben și putem trata cu succes diversele anomalii menstruale, cum ar fi fluxurile menstruale dureroase, cele prea frecvente, prea rare sau prea abundente. Tot astfel putem împiedica prin administrare de hormon lutеinic și *avortul habitual*, dacă acesta este datorit unei insuficiențe funcționale a corpului galben. Insfârșit pot fi înlăturate sau ameliorate la femei și turburările insuportabile ale meno-

pauzei, provocate prin dispariţia rapidă a funcţiei sexuale, dacă administrăm în mod temporar hormon folicular, spre a evita astfel scăderea bruscă a hormonilor circulanţi. Turburările consecutive reducerii activităţii glandelor genitale pot fi ameliorate şi la bărbat, graţie hormonilor sexuali; obţinem revenirea temporară a libido-ului şi a potenţei, precum şi redresarea stării generale. *Hipertrofia de prostată* pare a fi deasemenea influenţată în mod favorabil prin hormonoterapie.

Sindromului insuficienţei glandelor genitale i se opune cel al *hiperfuncţiunii* acestor glande, tablou care este însă mult mai rar. El se caracterizează printr'o exagerare a instinctului sexual, fapt căruia i se datorează desigur unele cazuri de atentate la pudoare. In asemenea împrejurări, castrarea acestor delicvenţi ar constitui uneori un tratament etiologic. Anumite tumori testiculare se însoţesc şi ele de o hiperfuncţiune şi pot deveni cauza unei *pubertăţi precoce* sau a unui libido exagerat. La femee s'au observat uneori tumori cu punct de plecare ovarian, aşa zisele *tumori cu celule granuloase*. Ele produc o hiperfeminizare, caracterizată prin hipertrofie mamară însoţită uneori de secreţie lactată şi prin hiperplazie uterină complicată uneori cu hemoragii abundente, alteori cu amenoree. Aceste tumori pot provoca o hipersecreţie evidentă de hormon folicular, câteodată şi de progesteron.

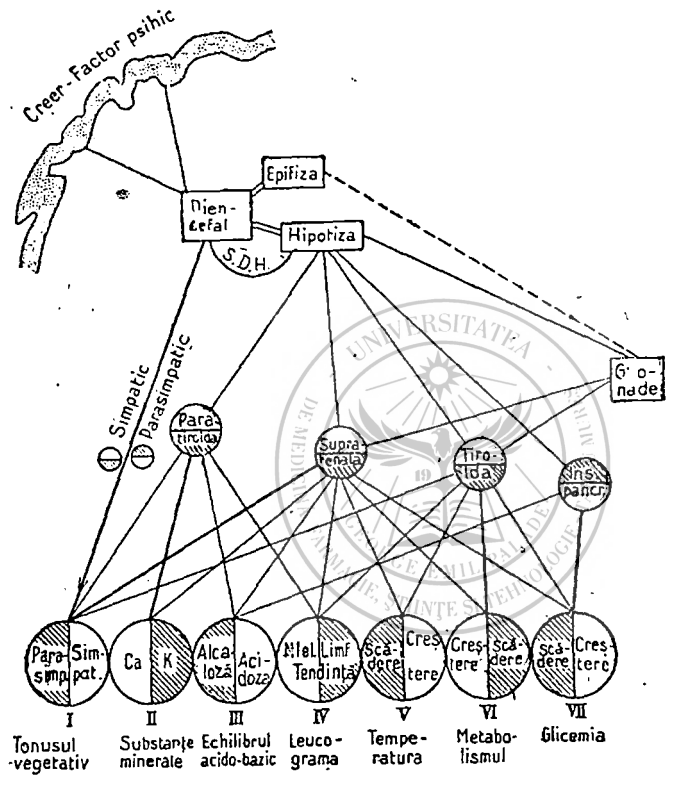
Demne de remarcat sunt observaţiile mai rare de tumori ale glandelor genitale având drept consecinţă apariţia unor *caractere heterosexuale*, de bună seamă prin secreţie de hormoni sexuali contrari. Aceste tumori provin din resturile organice embrionare ale sexului opus, deoarece la început glandele genitale sunt bisexuale, dar diferenţierea sexelor se face abia în cursul evoluţiei ulterioare a embrionului. Se cunosc astfel *tumori ovariene virilizante*, care masculinizează femeile purtătoare, precum şi *tumori testiculare feminizante*, ce pot provoca apariţia unor caractere femenine, de ex.: ginecomastie. In *corioepiteliomele* testiculare, se constată uneori o eliminare urinară abundentă de hormon folicular.

Intre glandele genitale şi celelalte glande ou secreţie internă, există deasemenea relaţii de interdependenţă. Legăturile dintre gonade şi hipofiză au mai fost menţionate în acest capitol; trebue să amintim pe scurt şi influenţa cortexului suprarenal, a cărei expresie este la femei virilismul şi hirsutismul, influenţa epifizei (maturaţia precoce epifizară), precum şi rapoartele gonadelor cu glanda tiroidă. Toate aceste relaţii au fost discutate în capitolele anterioare.

C. Concluzii asupra relaţiilor ce există între mecanismele reglatoare vegetative şi asupra turburărilor acestora

In introducerea capitolului destinat fiziologiei patologice a sistemului nervos vegetativ şi a glandelor cu secreţie internă, am arătat că între mecanismele de reglare ale acestora, există rapoarte strânse de interdependenţă, asupra cărora mai acţionează şi alţi numeroşi factori, s. ex.: substanţele minerale, echilibrul acidobazic, precum şi numeroase procese chimice, fizico-chimice şi metabolice, toate reunite de către *F. Kraus* în noţiunea de *sistem vegetativ*. Pentru claritatea expunerii, am considerat necesar ca turburările speciale ale sistemului nervos vegetativ şi ale diverselor glande cu secreţie internă să fie stu-

diate în capitole aparte, deşi separarea acestor noţiuni comportă riscul oricărui studiu parţial, unilateral. In acest capitol final vom căuta să depăşim analizarea izolată a diverselor componente ale sistemului vegetativ şi să realizăm o vedere de ansamblu. Desigur că aceasta nu este posibil decât dacă ne vom limita la o serie de noţiuni astăzi bine definite şi dacă fără a face abstracţie de numeroasele relaţii existente, vom studia totuşi, pe cât este posibil, doar interacţiunile cele mai importante şi cele mai cunoscute. Fig. 4 reprezintă schema acestei concepţii.



POZIŢIA A.

Faza I-a a virajului tonusului vegetativ.
Adrenalina I, II, III, IV, V, VI, VIII.
Tiroxina I, III, IV, V, VI, VII.
Hormonul paratiroidian I, II, III, IV.
Reacţia de necesitate a lui Cannon I, III, IV, V, VII, VIII.

POZIŢIA B.

Faza II-a a virajului tonusului vegetativ.
Insulina I, III, VII.
Addison I (III Acidoză), IV, V, VI, VII.
Simmonds IV, V, VI, VII.
Tetanie I, II, III, IV.
Mixedem I, III, IV, V, VI, VII.

Fig. 4. — Schema reglărilor vegetative. După *Hoff.*

Diferiţii factori ai reglării vegetative sunt reprezentaţi în partea inferioară a acestei scheme, prin 7 cercuri. Cercurile au o jumătate umbrită şi o jumătate neumbrită, fiind concepute ca mobile în jurul axei lor şi solidare între ele, astfel că rotirea unuia antrenează forţamente şi învârtirea cercului învecinat, întocmai ca într'un angrenaj de roţi dinţate. Rotaţia oricăruia dintre cercuri va provoca aşa dar rotaţia similară a întregului sistem. Dacă ţinem seama de acest angrenaj al cercurilor, atunci este clar că rotaţia de 90° a oricăruia dintre ele va face ca jumătăţile neumbrite să privească în sus, iar cele umbrite în jos, sau invers. Dacă s. ex. primul cerc va executa o rotaţie de 90° spre stânga, jumătatea neumbrită, care poartă inscripţia *simpatic*, va privi în sus şi odată cu ea vor lua aceiaşi poziţie toate jumătăţile neumbrite ale celorlalte cercuri. Poziţia superioară a unei jumătăţi de cerc reprezintă predominenţa tonusului acelui complex regulator vegetativ, a cărei inscripţie o poartă, asupra tonusului vegetativ înscris pe cealaltă jumătate care este deci situată acum la partea inferioară a cercului. Atunci când rotaţia unui cerc oarecare şi prin urmare a tuturor celorlalte, va face ca toate

jumătăţile neumbrite să privească în sus, vom defini această poziţie ca *poziţia A*, caracterizată prin predominenţa următoarelor componente ale regulării vegetative: simpatic, calciu, acidoză, tendinţă mieloică a tabloului sangvin, creşterea schimburilor metabolice şi a glicemiei.

Atunci când dimpotrivă, jumătăţile umbrite vor privi în sus *(poziţia B)*, vor predomina factorii opuşi: parasimpatic, potasiu, alcaloză, tendinţă limfocitară a formulei sanguine, scăderea temperaturii, a schimburilor metabolice şi a glicemiei.

Antagonismul dintre tonusul simpatic şi cel parasimpatic (cercul I), a fost expus la paginile 495—499.

Tonusul simpatic predomină s. ex.: în febră sau în cursul reacţiei de apărare a lui *Cannon;* poziţia opusă o întâlnim în faza care succede acestor stări. Cercul II reprezintă schematic relaţiile cu substanţele minerale. Nu este însă vorba atât de valorile cantitativ dozabile ale calciului şi potasiului, cât de fracţiunea biologic activă a acestor electroliţi. In febră şi în alte stări acidozice, predomină ionii de calciu asupra ionilor de potasiu *(Brown* şi *Stoyanova,* ş. a.). Rapoartele ce interesează metabolismul substanţelor minerale, sunt reprezentate mai bine decât prin formula $\frac{K}{Ca}$, de către coţientul lui György $\frac{K,\ Fosfaţi,\ CO^3\ H,}{Ca,\ Mg,\ H}$ despre care am discutat în mod amănunţit la capitolul tetaniei (pag. 534). In schemă sunt redate şi relaţiile echilibrului acido-bazic (cercul III), deoarece odată cu creşterea acidozei, se măreşte şi gradul de disociere al calciului şi invers (pag. 533). In cercul IV, *tendinţa mieloică* ne indică o înclinare spre leucocitoză neutrofilă cu deviere spre stânga, cu limfopenie relativă şi deobicei cu dispariţia eozinofilelor; *tendinţa limfatică* exprimă dimpotrivă o înclinare spre leucopenie cu limfocitoză şi adesea o creştere a eosinofilelor. Luarea poziţiei A în toate componentele se însoţeşte de o tendinţă mieloică a tabloului sanguin şi invers. Atât stările de excitaţie ale simpaticului (I), cât şi creşterea calciului (II), acidoza (III), sau ridicarea temperaturii, s. ex.: excitarea centrilor termici (V), vor provoca o leucocitoză cu tendinţă mieloică, însoţită de obiceiu în acelaş timp de o creştere a schimburilor metabolice şi a glicemiei (VI şi VII) *(Hoff).*

Dereglările vegetative, pe care le putem deduce din această schemă, nu apar desigur totdeauna simultan şi nici nu sunt totdeauna egal de intens realizate.

Unii dintre factorii componenţi pot lipsi. Dereglările tonusului vegetativ se însoţesc însă în genere, aproape în mod constant de aceleaşi modificări concordante, deşi diferitele elemente ale complexului pot avea o intensitate şi un moment de apariţie variabil. In poziţia A din schemă observăm adesea o *tahipnee* şi o *tahicardie,* iar în poziţia B, o comportare inversă. Mai există încă o serie de modificări ale *tensiunii sanguine, metabolismului apei şi lipoidelor,* ce evoluează parallel cu fenomenele amintite, dar nu sunt trecute în schemă.

Influenţa *hormonilor secretaţi de glandele endocrine,* asupra celor 7 elemente analizate se vădeşte în modul următor: acţiunile hormonale sunt figurate ca nişte cercuri având o jumătate liberă şi alta umbrită. Poziţia A ne indică o influenţare a componentelor tonusului vegetativ, de către suprarenale, tiroidă şi paratiroidă, în sensul acestei poziţii.

Pancreasul insular este figurat în poziţia B şi imprimă această situaţie elementelor vegetative ce depind de dânsul. Acţiunile principale

ale hormonilor sunt reprezentate prin linii mai groase. Efectele hormonale figurate în această schemă nu sunt valabile decât pentru o potențare sau o inhibiție *de scurtă durată* a acțiunii hormonului respectiv. Dacă turburările se prelungesc, atunci corelațiile devin confuze, datorită apariției proceselor compensatoare și caracterului bifazic al acțiunilor hormonale. In partea de jos a fig. 4, găsim încă odată rezumate efectele hormonilor. Cifrele romane însoțitoare corespund celor ale cercurilor din schemă.

Hipofiza poate dirija, după cum am văzut, prin intermediul unor hormoni speciali activitatea celorlalte glande endocrine. Producerea crescută a unora dintre acești hormoni provoacă o activitate mai mare a suprarenalelor, tiroidei și paratiroidelor, imprimând schemei poziția A în timp ce hiposecreția lor are un efect invers. Intre hipofiză, hormonii ei glandotropi, restul hormonilor și diencefal, există *circuite funcționale reglatoare* extrem de importante pentru echilibrul întregului sistem vegetativ.

Ca exemplu ne pot servi interrelațiile : hipofiză — tiroidă — diencefal reprezentate în *figura 5*. Hipofiza activează tiroida prin intermediul hormonului tireotrop, tiroida acționează prin hormonul ei specific asupra diencefalului. O hipersecreție de hormon tiroidian va scădea astfel, prin intermediul diencefalului, producerea de hormon hipofizar tireotrop, iar hiposecreția va provoca pe aceeaș cale o eliminare mărită de hormon hipofizar tireotrop. In acest chip se reglează prin circuitul funcțional hipofizo — tiroido — diencefalic, concentrația sanguină a hormonului tiroidian.

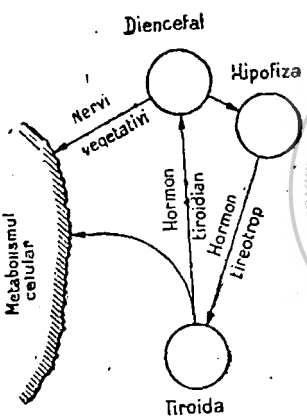


Fig. 5. — Schema circuitului funcțional : tiroidă — hormon tiroidian — diencefal — hipofiză — hormon tireotrop — tiroidă. După *Hoff.*

Hormonul tiroidian dirijează la rândul său metabolismul celular, în parte probabil printr'o acțiune directă, în parte prin intermediul centrilor diencefalici. Un circuit funcțional similar există cu siguranță între gonade — hipofiză (hormon gonadotrop) — diencefal. Se știe astfel că o hiperproducție de hormon sexual (sau chiar administrarea parenterală) are drept consecință oprirea activității gonadelor ; efectul se produce pe cale hipofizară. Hiposecreția hormonului sexual (precum și castrarea) va antrena o hipersecreție de hormon hipofizar gonadotrop. Este foarte probabilă existența unor circuite funcționale asemănătoare și pentru alte glande endocrine aflate sub influența hormonilor hipofizari glandotropi.

Relațiile ce există între hipofiză și diencefal, în sensul unui sistem diencefalo — hipofizar (în schemă figurat prin inițialele SDH), cele existente între hipofiză și epifiză, precum și între gonade pe de o parte și hipofiză, epifiză și tiroidă pe de alta, toate au fost expuse pe larg mai sus.

Privind schema din figura 4, vedem deci că în afară de acțiunea factorilor înscriși în partea superioară, asupra celor 7 elemente vegetative „inferioare", mai există și posibilitatea influențării glandelor endo-

crine şi a sistemului diencefalo—hipofizar, de „jos în sus". Contra-acţiunea celorlalte glande endocrine asupra hipofizei a fost expusă pe larg, mai înainte. Chiar şi modificările izolate ale unui singur element, din cele 7 figurate, pot duce în mod secundar la perturbări ale secreţiilor endocrine şi ale funcţiilor sistemului diencefalo—hipofizar. Există astfel foarte multe posibilităţi de influenţare reciprocă, de bună seamă mult mai numeroase decât sunt indicate în schemă. Ne mărginim doar să amintim influenţele diferiţilor hormoni asupra sistemului diencefalo—hipofizar, descărcarea de adrenalină consecutivă excitării hipoglicemice a centrilor nervoşi, creşterea secreţiei de insulină sub influenţa hiperglicemiei, deperdiţia calorică obţinută pe cale parasimpatică în urma creşterii temperaturii sanguine, precum şi reacţia opusă, în cazul scăderii acesteia.

Un factor extrem de important al acestor corelaţii, îl constituie *căile nervoase vegetative cu punct de plecare diencefalic* (în schemă ele sunt figurate prin legătura dintre diencefal şi cercul I). Pentru amănunte se va consulta capitolul asupra funcţiilor diencefalice (pagina 503).

Acolo am arătat că după turburări cerebrale de scurtă durată, mai ales după hemoragii în ventricolul 3, se produce un viraj vegetativ bifazic, perfect exemplificat prin figura 2 dela pagina 508 (dereglări vegetative după excitarea centrilor nervoşi prin insuflaţie de aer în sistemul ventricular).

Din cele spuse, rezultă că prima fază a virajului vegetativ declanşat prin intermediul centrilor nervoşi coincide cu poziţia A din schemă, iar cea de a doua fază cu poziţia B. Este posibil ca faza a 2-a să se găsească sub conducerea centrilor vagali din bulb. Prima fază corespunde şi reacţiilor de apărare ale lui Cannon, ce apar atunci când se simte brusc nevoia unui efort fizic sau psihic intens. Aceste reacţii mai pot fi produse şi printr'un tonus „vegetativ" cu predominenţă simpatică, însoţit de o revărsare adrenalinică. Reiese deci că legătura obligatorie dintre diferitele mecanisme, aşa cum este figurată în schemă, se bazează şi pe o cuplare a acestora cu centrii nervoşi.

Poziţiei A, îi succede de obiceiu în timp poziţia B.; fapt ce vădeşte caracterul compensator al reglărilor vegetative. Orice abatere mai puternică a uneia dintre componentele tonusului vegetativ dela valoarea medie fiziologică, într'un sens oarecare, este urmată înaintea revenirii la normal, de o pendulare fugitivă hipercorectoare a tonusului, în sens invers.

Astfel în cursul bolilor, observăm după perioada de febră, tahicardie, creştere a metabolismului şi leucocitoză cu tendinţă mieloidă, înainte de a se ajunge la normal, o altă fază caracterizată prin hipotermie, bradicardie, scăderea schimburilor metabolice şi leucopenie cu tendinţă limfoidă. Centrii diencefalici joacă probabil un rol important în cursul acestor procese compensatoare; astfel se explică hiperglicemia simpaticotonică după o hipoglicemie insulinică, precum şi faza de hipoglicemie insulinică consecutivă unei hiperglicemii adrenalinice sau alimentare; devine deasemenea inteligibil mecanismul termoregulator, care este capabil să readucă la normal abaterile termice survenite. Acelaş mecanism ne dă şi cheia înţelegerii acţiunii bifazice a hormonilor. Din motive similare nu vom putea observa alternarea regulată pură a tablourilor vegetative în sensul A—B, decât în cursul unor abateri scurte,

dela normal, căci altminteri se ivesc imediat diferite procese compensatoare contrarii, care adăugându-se modificărilor primitive, contribue la deformarea tabloului caracteristic. Astfel spre exemplu, eforturile fizice scurte, provoacă o intensă poziție A, urmată de un viraj compensator în poziția B. Eforturile fizice repetate, care au creiat o „stare de antrenament" prezintă dimpotrivă dela început fenomene compensatoare: alcaloza și limfocitoza relativă a sportivilor. Administrarea pentru moment a tiroxinei duce la o poziție A. In tireotoxicoză întâlnim însă, pe lângă manifestări simpaticotonice și alcaloză, limfocitoză precum și alte semne datorite parasimpaticotoniei, astfel că ne găsim în fața unui tablou foarte complex.

Alternările de tonus figurate în schemă ne explică evoluția turburărilor patologice în foarte multe boli. Astfel majoritatea bolilor infecțioase acute care evoluează spre vindecare, prezintă dela început și până în perioada de atingere a punctului evolutiv culminant, un tablou în sensul poziției A. Aceasta virează la începutul convalescenței în poziția B. Putem obține aceleași succesiuni și în mod experimental, dacă injectăm produse bacteriene (fig. 6). Tot pe cale experimentală s'a putut dovedi că sistemul nervos vegetativ cerebral joacă în cursul acestor procese, un rol deosebit. Toate dereglările vegetative amintite (febră, leucocitoză, creșterea metabolismului bazal, hiperglicemie), nu mai apar după injectarea de produse microbiene, dacă secționăm în prealabil măduva cervicală. In legenda figurei 4, găsim și alte exemplificări clinice. Deficiența funcției suprarenale în cursul maladiei lui Addison va avea drept urmare — deoarece hormonii suprarenali imprimă o poziție A — virajul a numeroși factori, — în sensul unei poziții B.

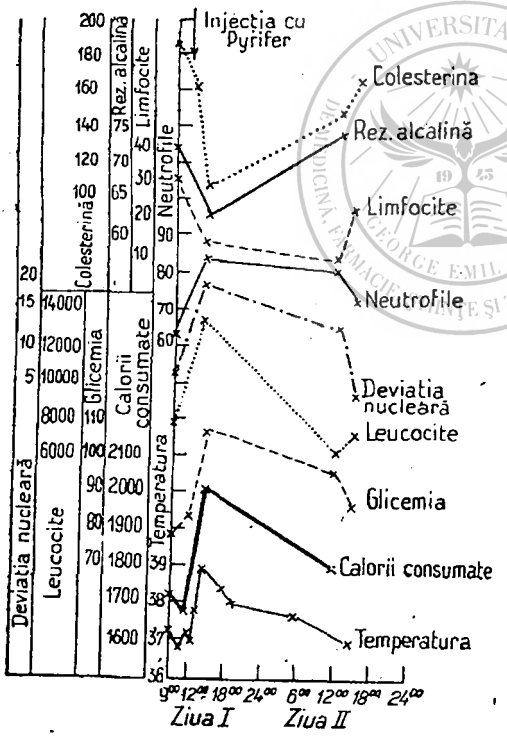


Fig. 6. — Desfășurarea reacțiunilor vegetative după injectarea de substanțe microbiene la om. După *Hoff.*

Dacă ținem seama că tabloul tetaniei este caracterizat printr'o poziție B a câtorva dintre factorii determinați principali ai tonusului vegetativ, atunci vom putea înțelege dece este posibil să vindecăm acest sindrom morbid, prin administrare de calciu, printr'o acidoză experimentală (cu clorură de amoniu) sau prin injectare de hormon paratiroidian, toți factori ce acționează în sens opus dereglării vegetative apărute.

Tot grație schemei din fig. 4, ne putem da seama că poziția A poate apare în metabolismul hidrocarbonatelor (hiperglicemie cu

tendinţă de glicozurie), atât prin excitarea diencefalului, cât şi prin afecţiuni hipofizare (s. ex. acromegalie), hiperfuncţiuni tiroidiene (tireotoxicoză), hipofuncţiuni pancreato-insulare sau hiperadrenalinemie suprarenală. Deasemenea poziţia B a metabolismului hidrocarbonatelor (predominenţă insulinică şi tendinţă la stări hipoglicemice) nu se întâlneşte numai în hiperinsulinism, ci şi în insuficienţele suprarenale (Addison), precum şi în cele ale hormonului hipofizar contrainsular, care acţionează asupra capsulelor suprarenale prin intermediul simpaticului (de ex. în maladia lui Simmonds). Ca un ultim exemplu al corelaţiilor vegetative, vom reprezenta schematic în fig. 7, mecanismele ce intervin în reglarea metabolismului glucidelor. Această schemă trebue interpretată în acelaş mod ca şi cea din fig. 4, pag. 562. Poziţia superioară a jumătăţii neumbrite a cercului e denumită tot poziţie A şi corespunde cercului VII din fig. 4. Poziţia A înseamnă hiperglicemie şi glicozurie, poziţia B, hipoglicemie.

In porţiunea superioară a schemei se găsesc factorii ce imprimă o poziţie A (hiperglicemie şi glicozurie), înscrişi în căsuţe nehaşurate, iar cei cu efect invers, în căsuţe haşurate. Vedem că hipofiza acţionează prin hormonul ei contrainsular şi prin cel tireotrop, în sensul poziţiei A, la fel ca suprarenalele şi tiroida. In schimb pancreasul şi hormonul hipofizar pancreatotrop (a cărui existenţă este încă supusă controversei), imprimă o poziţie B. In această schemă găsim reprezentat şi circuitul funcţional prin care glicemia intervine în metabolismul hidrocarbonatelor: glicemia acţionează asupra centrilor vegetativi diencefalici atât prin intermediul sistemului nervos, cât şi prin acela al hormonilor hipofizari glandotropi. Există aci un mecanism similar cu cel al circuitului funcţional tiroidian, schiţat în fig. 5. In lumina acestor fapte nu mai putem considera astăzi diabetul ca o afecţiune exclusiv locală a pancreasului, ci ca o problemă de echilibru între numeroşii factori reglatori, printre care hipofiza, diencefalul, pancreasul, suprarenalele şi tiroida joacă un rol deosebit.

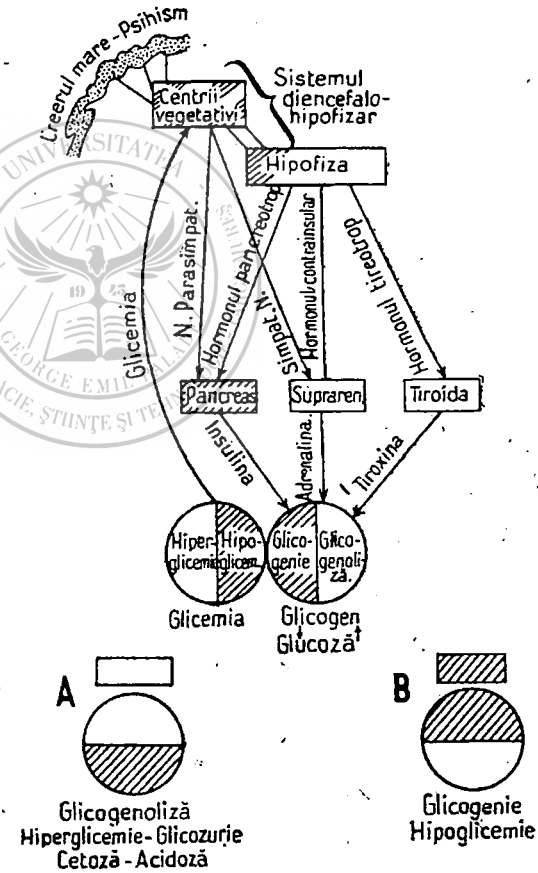


Fig. 7. — Schema reglării metabolismului hidrocarbonatelor. După *Hoff.*

Dereglarea oricăruia dintre aceste elemente poate da naştere unor turburări ce realizează tabloul clinic al diabetului.

Reamintim că dins chemele figurilor 4 şi 5 lipsesc numeroşi factori activi în condiţiunile naturale. Astfel nu este figurat timusul, ale cărui legături cu tiroida şi paratiroidele au fost pomenite.

Mai reamintim interacţiunile vitamino-hormonale, s. ex. strânsele corelaţii dintre vitamina D şi paratiroide (vezi pag. 535), precum şi dintre vitamina C şi suprarenale (vezi pag. 491). Deasemenea vitamina A pare a fi în unele privinţe, un antagonist al tiroidei.

Putem observa o influenţă chiar şi a felului de alimentaţie în apariţia dereglărilor vegetative. In descrierea tabloului cretinismului endemic am amintit despre importanţa alimentaţiei pentru metabolismul iodului. Menţinerea îndelungată a unui regim carnat — acidifiant —, sau a celui opus, lacto-vegetarian alcalinizant, poate să exercite cu timpul o influenţă asupra tonusului vegetativ.

Cercetătorul italian Pende, susţine că la indivizii umani cu o alimentaţie de tip vegetarian, predomină tonusul parasimpatic şi funcţiile glandulare vagotrope (insulină, timus, cholină), pe când la indivizii cu un regim predominent carnat, precumpăneşte simpaticul, tendinţa la acidoză şi funcţia tiroidiană. Aceste constatări ne-ar explica efectul favorabil al anumitor măsuri dietetice, observat spre exemplu, în tireotoxicoză.

Ca încheere, accentuăm din nou că encefalul şi deci factorul psihic, poate influenţa totalitatea mecanismelor reglatoare vegetative (vezi expunerea amănunţită la pagina 499).

Numeroasele componente ale complexului reglator vegetativ se influenţează una pe alta în mod armonios, iar tonusul vegetativ într'un moment dat este rezultanta colaborării armonioase a tuturor factorilor. Aceasta înseamnă că o anumită modificare a unui element izolat, s. ex. a termoreglării, a tabloului sanguin sau a metabolismului bazal, nu poate fi urmarea unilaterală şi constantă a unei singure cauze, ci dimpotrivă, poziţia fiecărei componente a mecanismului reglator vegetativ fiind „o funcţie a mai multor variabile", ea trebue considerată ca rezultatul cooperării tuturor celorlalţi factori. Fiziopatologia mecanismelor reglatoare vegetative capătă astfel o însemnătate covârşitoare pentru înţelegerea tuturor manifestărilor patologice din organism.

LITERATURĂ

1. *SISTEMUL NERVOS VEGETATIV.*

MÜLLER, L. R., Die Lebensnerven, ed. 3-a, 1931.
v. BERGMANN, G., Das vegetative Nervensystem und seine Störungen. Handb d. inn. Med., vol. 5. — Klinische functionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems. Handb. d. Physiol. 16, 1930.
FRANK, E., Pathologie des vegetativen Systems, Handb. d. Nurol. 6, 1936.
GAGEL Symptomatologie des Hipothalamus, Handb d Neurol. 5, 1936.
GREVING R. Die zentralen Anteile des vegetativen Nervensystems. Handb. d. mikrosk. Anatomie, vol. 4.
HOFF, F., Die zentralnervöse Blutregulation, Fortschr, Neurol., 1936.

KROETZ, CHR., Allgemeine Physiologie der autonomen nervösen Korrelationen, Handb d. Physiol., 16, 1931.
LANGLEY, Das autonome Nervensystem, 1922.
SCHILF, Das autonome Nervensystem, 1926.
SPIEGEL, E. A., Autonomes Nervensystem. Handb. d. Physiol. 10, 1927.

2. *SECREŢIA INTERNA.*

TRENDELENBURG, P., Die Hormone, vol. 1, 1929; vol. 2, 1934.
ASHER, L., Physiologie der inneren Sekretion 1936.
BERBLINGER, CLAUBERG şi KRAUS, Innere Sekretion, Handb. d. Gynäkol 9, 1936.
BAUER, J., Innere Sekretion, 1927.
BAYER şi VAN DEN VELDEN, Lehrbuch der Inkretologie, 1927.
BIEDL, Innere Sekretion. 1922.
BREDERECK, Vitamine und Hormone, 1936.
FALTA, Die Erkrankungen der Blutdrüsen, ed. 2-a. 1928. — Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handb. d. inn Med. vol. 4.
HIRSCH, M., Handbuch der inneren Sekretion. 1928-1933.
HOFF, Schilddrüse und vegetative Regulation, Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med., 1937.
JORES, A., Klinische Endokrinologie, 1939.
KEMP şi OKKELS, Lehrbuch der Endokrinologie. 1936.
LESCHKE, E., Die Wechselwirkungen der Blutdrüsen. 1938.
LAQUEUR, Hormone und innere Sekretion. ed. 2-a. 1934.
ZONDEK, H. şi G. KÖHLER, Handb. d. Physiol. 16, 1930.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ŞTIINŢE ŞI TEHNOLOGIE TÂRGU MUREŞ GEORGE EMIL PALADE

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE - TÂRGU MUREȘ
GEORGE EMIL PALADE
1945

Tabla de materii.

I. Sângele.

de **Ludwig Heilmeyer**, Jena.

cu 18 figuri în text şi 2 planşe în culori.

	Pagina
Introducere	2
A. **Transportul oxigenului şi organul eritrocitar**	2
1. Fixarea oxigenului şi turburările sale	2
2. Chimia hemoglobinei şi metabolismul hemoglobinei	6
3. Hemoliza în vitro şi în vivo. Grupele sanguine	17
a) Grupele sangvine	19
b) Hemoliza intra-vitală	23
4. Sarcina electrică şi viteza de sedimentare a globulelor roşii	25
Viteza de sedimentare normală şi patologică	25
5. Biologia globulelor roşii. Regenerarea sângelui	27
Consideraţiuni asupra intensităţii procesului de regenerare	29
6. Patologia proceselor de regenerare globulară	30
a) Anemii	31
α) Anemii post-hemoragice	32
β) Anemii prin distrucţie sangvină exagerată (anemii hemolitice)	33
γ) Anemii hemolitice, cu insuficienţă concomitentă a măduvei osoase	35
δ) Anemii prin insuficienţă funcţională primitivă a măduvei osoase	37
ε) Anemii cu disfuncţiune şi relativă insuficienţă a măduvei osoase, asociată cu o distrucţie sangvină moderat crescută	39
b) Poliglobuliile (Policitemiile)	41
Policitemia idiopatică (Vaquez-Ossler)	42
7. Cantitatea totală de sânge	42
B. **Transportul bioxidului de carbon şi echilibrul acido-bazic al sângelui**	45
1. Date fiziologice	45
2. Turburările cele mai importante în echilibrul acido-bazic al sângelui	48
a) Alcalozele	48
b) Acidozele	49
c) Repartiţia cationilor şi anionilor în sânge	52
d) Sângele ca sistem fizico-chimic	53
C. **Izostructura sângelui**	53
1. Constantele fizice ale sângelui	53
2. Compoziţia chimică a sângelui	57
D. **Transportul substanţelor negazoase şi funcţiunile coloizilor plasmatici**	57
E. **Funcţiunea de apărare a sângelui şi organul leucocitar**	66
1. Substanţele imunizante humorale	66
2. Apărarea celulară (organul leucocitar)	70
F. **Coagularea, hemostaza şi organul trombocitar**	80
1. Coagularea	80

Pagina

2. Organul trombocitar 84
3. Hemostaza şi timpul de sângerare 87
4. Fiziopatologia diatezelor hemoragice 88
a) Diateze hemoragice prin turburări ale fazei a III-a a coagulării . 88
b) Diateze hemoragice prin turburări în numărul şi funcţiunea plăcuţelor 89
c) Forme de purpură vasculară 90
5. Predispoziţia la tromboză 92
G. Insuficienţa totală a măduvei osoase (Panmielopatia) 92
H. Turburările funcţiunii splenice în bolile sângelui 93
Literatură 95

II. Respiraţia.

de **Rudolf Schoen**, Göttingen.

cu 6 figuri în text.

1. Turburările mecanicei respiratorii 97
Modificările formei toracelui şi ale tonusului muşchilor respiratori 99
2. Turburări interesând căile respiratorii 101
Stenoza căilor respiratorii 103
3. Modificări ale capacităţii aeriene a pulmonului 106
4. Turburări în teritoriul cavităţii toracice 111
Pneumotoraxul 112
5. Turburări în circulaţia pulmonară 116
6. Turburările mecanismului de coordonare nervoasă a respiraţiei 118
a) Reflexe de apărare 118
b) Reglarea periferică a respiraţiei 120
c) Reglarea cerebrală a respiraţiei 121
7. Turburările mecanismului de reglare chimică a respiraţiei 125
a) Respiraţia şi echilibrul acido-bazic 126
b) Importanţa bioxidului de carbon în turburările de respiraţie . . 127
c) Tulburările oxigenării 130
8. Formele insuficienţii respiratorii 134
Literatură 136

III. Circulaţia.

de **Helmuth Bohnenkamp**, Freiburg.

Cu 10 figuri în text.

A. **Rolul circulaţiei în metabolism şi în termoregulare** 137
Importanţa suprafeţei de schimb a capilarelor şi curentul limfatic. Circulaţia, sistemul de distribuire a sângelui. Inima şi forţele care o ajută în funcţia sa. Volumul pe minut, organele-depozit ale sângelui, vitesa curentului sanguin, „panta" (căderea) de presiune 137
B. **Turburări generale ale inimei** 141
1. Zona de adaptare a inimei 141
Rezervele de forţă care rezultă din legea „tot sau nimic"
Din hipertrofia inimei
Din intervenţia sistemului nervos al inimei
Din modificarea ritmului
2. Insuficienţa cardiacă şi insuficienţa circulatorie 145
Prin turburările metabolismului energetic al miocardului
Prin alteraţiuni circumscrise ale miocardului
Prin paralizia de origină centrală sau periferică a vasomotorilor
Consecinţele: Modificarea diferenţei de oxigen dintre sângele arterial şi cel venos.
Staza.
Turburări în compoziţia sângelui.
Datoria de oxigen.
Dispneea, pneumonoza.
Turburări la nivelul ţesuturilor.
Insuficienţa vasomotorilor.

Pagina

3. Hipertrofia inimei consecutivă creşterii presiunii arteriale 150
consecutivă creşterii volumului cavităţii cardiace
consecutivă influenţelor inotropă şi klinotropă ale simpaticului
tensiunea fibrei musculare, condiţie mecanică a hipertrofiei
4. Sistemul nervos al inimei 157
5. Presiunea sanguină 159
Influenţele centrale asupra presiunii sanguine.
Hipertonia esenţială.
Hipertonia nefrogenă.
C. **Turburări speciale ale inimei** 170
1. Turburări de ritm 170
a) Turburări în mecanismul de producere a stimulilor 171
Turburări nomotope: tachicardia,
bradicardia,
tachicardia paroxistică,
aritmia respiratorie.
Turburări heterotope: extrasistolele, ... 180
extrasistolia interpolată,
parasistolia,
aloritmia extrasistolică.
Aritmia absolută 180
b) Turburări în sistemul de conducere 182
Blocul parţial
Blocul total
Blocul de ramură
c) Turburări de ritm datorite modificării forţei de contracţie a miocardului 185
Ritmul de galop, pulsul alternant, pulsul paradoxal 185
2. Turburări ale dinamicei circulatorii, în special în leziunile valvulare . 186
Valvulele aortice
Valvula mitrală. Staza pulmonară
Astmul cardiac
Alte turburări în circulaţia pulmonară.
Valvulele pulmonare
Valvula tricuspidă
3. Turburări speciale datorite afecţiunilor pericardului 194
Revărsate pericardice
Aderenţe (simfiza pericardică)
4. Turburări speciale datorite leziunilor vaselor coronare 195
Infarctul miocardic, zonele de scleroză şi anevrismele miocardului.
Angina pectorală
D. **Turburările sistemului vascular** 198
a) Arterele 198
Mecanismul de autoregulare
Turburări ale presoreceptorilor
Arterioscleroza
Arteritele. Anevrismele
Reflexe cu punct de plecare pleural
Hiperemia activă şi anemia
Turburările generale ale teritoriului arterial
Vasoconstricţia prin substanţe toxice
Vasodilataţia prin substanţe toxice, colapsul
Stările de decompensare şi corectarea lor
b) Capilarele 204
Creşterea circulaţiei capilare
Diminuarea circulaţiei capilare
Edemul prin stază
Alteraţiunile peretelui capilarelor
c) Venele 207
Staza venoasă generală
Staza venoasă locală

Pagina

Varicele
Hiperemia pasivă 209
d) Căile limfatice 210
Literatură 210

IV. Secreţia renală.

de **Erwin Becher**, Frankfurt şi **Walter Hülse**, Halle.

Cu o figură în text.

Introducere 211
A. Albuminuria 213
1. Albuminuria în cursul afecţiunilor renale hematogene bilaterale . . . 213
2. Albuminuria lordotică 217
3. Albuminuria din staza renală 219
B. Insuficienţa renală 220
1. Activitatea secretorie a rinichiului bolnav 220
2. Retenţia de substanţe urinare 223
a) Retenţia extrarenală 223
b) Retenţia renală în sânge şi ţesuturi 224
3. Acidoza 227
4. Calciul şi clorurul de sodiu în serul sanguin. Hipocloremia 227
5. Turburări vasculare şi tubulare 229
6. Turburări ale funcţiunilor renale intermediare 230
7. Culoarea urinii şi culoarea pielii 230
9. Turburări ale funcţiunii antitoxice în insuficienţa renală 231
C. Edemul renal 232
1. Rolul inimii 232
2. Localizarea 232
3. Conţinutul corpului în sare şi apă 232
4. Hidropizia şi insuficienţa renală 233
5. Turburări periferice ale metabolismului apei ca origină a retenţiei de apă 234
a) Capilarele 234
b) Sângele (presiunea coloidosmotică) 237
c) Ţesuturile (presiunea de imbibiţie) 239
D. Hipertensiunea 242
1. Presiunea sanguină normală 242
2. Factori de cari depinde presiunea arterială 243
a) Afluxul sangurin (volumul pe minut) 243
b) Rezistenţa elastică a pereţilor arteriali 244
c) Defluxul sanguin (debitul arteriolar) 245
3. Presiunea sanguină şi rinichii 246
4. Hipertensiunea renală (hipertensiunea palidă) 247
5. Hipertensiunea esenţială (hipertensiunea roşie) 248
a) Hereditate, constituţie 250
b) Arterioscleroza 250
c) Cauze nervoase centrale 251
d) Secreţiuni interne 251
E. Uremia 252
Clasificarea uremiilor 252
1. Uremia propriu zisă (adevărată) 255
a) Produsele de putrefacţie intestinală 255
b) Acidoza 256
c) Produşii intermediari ai metabolismului proteinelor (urea) . . . 257
d) Exagerarea proceselor de desintegrare proteică 258
e) Hipocloremia, modificări ale bilanţului mineral 258
f) Turburări hepatice, toxicitatea proteinelor serice 259
g) Pericardita şi „miodegeneratio cordis" 259
h) Diferite forme de uremie adevărată 260
i) Zonele de atac ale toxinelor uremice 260
2. Pseudo-uremia acută 260
a) Edemul cerebral şi hipertensiunea lichidului cefalo-rachidian . . 262

Pagina

b) Modul de producere al edemului cerebral şi al hipertensiunii lichidului cefalo-rachidian 263
3. Pseudo-uremia cronică 265
a) Spasmele vaselor cerebrale 265
b) Rolul insuficienţei cardiace 267
c) Forme mixte de uremie 267
Literatură 269

V. Digestia, Resorbţia şi Nutriţia

de **Norbert Henning**, Fürth.

Cu 11 figuri în text.

A. **Aportul şi transportul alimentelor** 271
1. Turburările masticaţiei 271
2. Turburări de deglutiţie 272
3. Patologia motilităţii gastrice 274
4. Turburările motilităţii intestinale 277
5. Turburările motilităţii căilor biliare extra-hepatice 283
6. Acţiunea substanţelor farmacologice şi a hormonilor asupra motilităţii tubului digestiv 285
B. **Senzaţiile de „foame" şi „poftă de mâncare"** 287
C. **Turburările de secreţie** 288
1. Turburările secreţiei salivare 288
2. Fiziopatologia secreţiei gastrice 290
3. Fiziopatologia afecţiunilor gastrice mai importante 306
a) Gastrita 306
b) Maladia ulceroasă 307
c) Cancerul gastric 312
d) Stomacul operat 313
e) Sensibilitatea dureroasă a stomacului 314
4. Fiziopatologia secreţiei externe a pancreasului 317
5. Fiziopatologia secreţiei biliare 319
6. Probele funcţionale ale ficatului 326
7. Turburările secreţiei intestinale 328
8. Fecalele 333
Literatură 335
D. **Resorbţia în tractusul digestiv** 336
Literatură 341
E. **Turburările nutriţiei** 342
1. Minerale şi alimente energetice 342
2. Vitaminele şi maladiile carenţiale 346
Vitamina A (axerophtol, xerophtol) 349
Grupa vitaminică B 352
Vitamina B_1 (vitamina antinevritică, aneurina) 352
Grupa vitaminică B_2 355
Factorul de creştere (lactoflavina, riboflavina) 355
Vitamina antipelagroasă (acidul nicotinic, amida acidului nicotinic) 357
Vitamina B_6 (adermina, eluat factor) 359
Factorul antianemic (hemogenul) 360
Vitamina M (factorul anti-aleucic) 361
Vitamina C 362
Vitamina D 365
Vitamina E (vitamina antisterilităţii, tocoferolul) 368
Vitamina H 369
Vitamina K (vitamina antihemoragică) 369
Vitamina P (citrina, vitamina permeabilităţii) 370
Literatură 371

VI. Metabolismul

de **Alexander Sturm**, Jena.

Cu 18 figuri în text.

A. **Metabolismul general** 374
1. Date generale 374

Pagina

2. Stări metabolice speciale 380
a) Supranutriția (obezitatea) 380
b) Subnutriția 384
Starea de inaniție 384
Slăbirea 386
c) Febra 388
B. **Metabolismul intermediar** 391
1. Metabolismul proteinelor 391
a) Date chimio-fiziologice preliminarii 391
b) Date generale asupra metabolismului protidic 395
c) Stări metabolice speciale 397
Metabolismul creatinei 397
Metabolismul cistinei 399
Alcaptonuria (ochronoza) 401
„Diazo"-urina 402
Proteine patologice 402
1. Amiloidul 402
2. Albuminele Bence-Jones 403
3. Proteinele tumorilor maligne 403
Pigmenți proteinogeni 404
Putrefacția proteinelor 406
2. Metabolismul nucleinelor 408
a) Date chimio-fiziologice 408
b) Date generale asupra metabolismului purinic 411
c) Stări metabolice speciale 413
Guta 414
Litiaza urică 416
3. Metabolismul hidrocarbonatelor 417
a) Date chimio-fiziologice preliminarii 417
b) Date generale asupra metabolismului glucidelor 421
Glicogeneza 422
Glicogenoliza 424
Glicoliza 425
Gliconeogeneza 427
c) Stări metabolice speciale 428
Diabetul pancreatic 429
Diabetul bronzat 434
Diabetul „renal" (glycosuria innocens, diabetul florizinic) 435
Glicozurii prin acțiune stimulantă nervoasă sau toxică asupra ficatului 436
Levulozuria, lactozuria, pentozuria 436
Maladia de înmagazinare a glicogenului (von Gierke) . . . 437
1. Cetonuria ne-diabetică 437
2. Oxaluria 437
4. Metabolismul grăsimilor 438
a) Date chimio-fiziologice 438
b) Date generale asupra metabolismului grăsimilor 439
c) Stări metabolice speciale 442
5. Metabolismul lipoidelor 443
a) Fosfatidele 443
b) Cerebrosidele 444
c) Sulfatidele 445
d) Sterinele 445
Metabolismul colesterinei 446
6. Metabolismul substanțelor minerale 451
Funcțiunile fizico-chimice generale ale substanțelor minerale 452
a) Reacțiunea — respectiv concentrația în H-ioni — a umorilor organismului 452
b) Osmoza 454
c) Influența asupra coloizilor 454
Metabolismul apei 456
Metabolismul special al mineralelor 461
a) Anioni 461
1. Halogeni: clorul, bromul, iodul, fluorul 461
2. Sulful 465

Pagina

3. Fosforul 466
4. [Bicarbonatul] 468
b) Cationi 468
1. Metale alcaline: sodiul, potasiul 468
2. Metale alcalino-teroase: calciul, magneziul 469
3. Metalele grele: ferul, ouprul 474
4. Cationi metalici cu importanță neprecizată 477
5. Amoniul 477
Privire sintetică asupra metabolismului mineralelor 477
C. **Metabolismul celular** 478
Metabolismul aerob și anaerob (reacția **Pasteur**) 479
Acțiuni fermentative 481
Activarea hidrogenului (**Wieland**) 481
Activarea oxigenului (**Warburg**) 481
Catalizori intermediari (sisteme redox) 482
Literatură 485

VII. Sistemul nervos vegetativ și Secreția internă

de **Ferdinand Hoff**, Würzburg.

Cu 7 figuri în text.

Introducere 487
A. **Sistemul nervos vegetativ** 491
1. Concepție și structură 491
2. Funcțiunea globală a sistemului vegetativ 493
3. Inervația antagonistă și problema vagotoniei și a simpaticotoniei . . . 495
4. Turburările funcționale ale creerului mare și inervația vegetativă . . 499
5. Turburările funcționale ale diencefalului și mezencefalului și inervația vegetativă 503
6. Turburările funcționale ale bulbului și inervația vegetativă 510
7. Turburările funcționale ale măduvei și inervația vegetativă 512
8. Turburări viscerale reflexe, sensibilitatea viscerală 514
9. Turburările tisulare, turburările organice și inervația vegetativă . . . 518
B. **Secreții interne** 522
Introducere 522
1. Glanda tiroidă 526
2. Paratiroidele 533
3. Timusul 536
4. Glandele suprarenale 537
5. Pancreasul insular 544
6. Hipofiza 545
7. Epifiza 556
8. Glandele genitale 557
C. **Concluzii asupra relațiilor ce există între mecanismele reglatoare vegetative și asupra turburărilor acestora** 561
Literatură 571

