

· CONSIDERAȚIUNI  
FIZIO-PATOLOGICE ALE PORȚIUNEI  
CORTICALE A. CAPSULEI SUPRARENALE  
ȘI CORTIGENUL HORMONULUI EI



PENTRU DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 14 DECEMBRIE 1933

DE

FRUMUZACHE GRIGORE



CLUJ

TIPOGRAFIA „CARTEA ROMĂNEASCĂ”  
1933

No.

CONSIDERAȚIUNI  
FIZIO-PATOLOGICE ALE PORȚIUNEI  
CORTICALE A CAPSULEI SUPRARENALE  
ȘI CORTIGENUL HORMONULUI EI



PENTRU DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 14 DECEMBRIE 1933

DE

FRUMUZACHE GRIGORE



CLUJ

TIPOGRAFIA „CARTEA ROMÂNEASCĂ”  
1933

23 MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

---

**Decan :** D-nul Prof. Dr. GH. MARTINESCU


**Profesori :**

|   |                      |
|---|----------------------|
| Clinică stomatologică (agr.) . . . . .                    | Prof. Dr. ALEMAN I.  |
| Istoria Medicinii (agr.) . . . . .                        | " " BOLOGA V.        |
| Microbiologie . . . . .                                   | " " BARONI V.        |
| Patologia generală și experimentală . . . . .             | " " BOTEZ A. M.      |
| Istologia și embriologia umană . . . . .                  | " " DRĂGOIU I.       |
| Clinică infantilă . . . . .                               | " " GANE T.          |
| Clinică ginecologică și obstetricală . . . . .            | " " GRIGORIU C.      |
| Semiologie medicală . . . . .                             | " " GOIA I.          |
| Clinică medicală . . . . .                                | " " HAȚIEGANU I.     |
| Clinică chirurgicală }<br>Medicină operatoare } . . . . . | " " POP ALEX.        |
| Medicina legală (supl.) . . . . .                         | " " KERNBACH M.      |
| Farmacologia și farmacognozia . . . . .                   | " " MARTINESCU GH.   |
| Clinică oftalmologică . . . . .                           | " " MICHAÏL D.       |
| Clinică neurologică . . . . .                             | " " MINEA Î.         |
| Igiena și igiena socială . . . . .                        | " " MOLDOVAN I.      |
| Radiologia medicală . . . . .                             | " " NEGRU D.         |
| Farmacia chimică și galemică . . . . .                    | " " PAMFIL GH.       |
| Anatomia descriptivă și topografică . . . . .             | " " PAPILIAN V.      |
| Fiziologia umană (supl.) . . . . .                        | " " POPOVICI GH.     |
| Clinică oto-rino-laringologică . . . . .                  | " " PREDESCU-RION I. |
| Balneologie (agr.) . . . . .                              | " " STURZA M.        |
| Clinică dermatovenerică . . . . .                         | " " TĂTARU C.        |
| Clinică urologică . . . . .                               | " " ȚEPOSU E.        |
| Chimia biologică . . . . .                                | " " THOMAS P.        |
| Clinică psihiatrică . . . . .                             | " " URECHIA C.       |
| Anatomia patologică . . . . .                             | " " VASILIU TITU     |

**JURIUL DE PROMOȚIUNE :**

**Președinte :** D-l Prof. DR. C. URECHIA

Membrii : { " " " I. HAȚIEGANU  
" " " I. GOIA  
" " " GH. POPOVICI  
" " " V. BOLOGA

Supleant : Dl. *Docent*  *Gavrilă.*

*Scumpei mele mame  
care a făcut atâtea sacrificii  
în timpul școlarității mele îi  
închin această modestă  
lucrare.*



*Surorii, fraților mei, Angelei  
dragoste neșarmurită de care și  
ei mi-au dat devadă.*

*D-lui Prof. Dr. G. Urechia  
îi păstrez toată stima și conside-  
rațiunea pentru bunăvoința de  
a-mi prezida teza de doctorat.*



*Zizei*

*dragostea deosebită ce i-o  
păstrez.*

## Prefață.

*Cu lucrarea de față închei activitatea mea studențească și în acelaș timp o parte din tinerețea mea. Suni prea puține câteva rânduri pentru a descrie drumul spinos cu toate dificultățile avute în urmarea facultății. Nimeni n'a putut ști sbuciumul eului meu decât acei ce au fost în imediata mea apropiere.*

*Revoc memoria tatălui meu care s'a stins din viață în 1932 cu tristețe adâncă neștiindu-și fiul determinat într'o oarecare măsură în vremurile sbuciumate pe care le străbatem.*

*Mamei și Luciei, recunoștința mea nețârmurită prin sprijinul moral pe care mi l-au dat tot timpul. Angelei îi port cel mai profund respect și recunoștință ca una ce a luat parte la sbuciumurile ce le am avut în ultimul timp. Lui Costel și celorlalți frați, dragoste frățească.*

*Dlui Prof. C. A. Urechia, căruia îi sunt recunoscător îi mulțumesc pe această cale pentru ocazia ce mi-a pus-o la dispoziție pentru a lucra teza în cadrele Clinicei Psihiatrice. Juriului meu de promoție omagii respectuoase. Celorlalți Dni Profesori le mulțumesc pentru contribuția ce mi-au dat la formarea mea ca viitor medic. Dlui Prof. Popoviciu îi mulțumesc pentru bunătatea ce a avut de a-mi pune la dispoziție pentru cercetări biblioteca Institutului de Fiziologie. Dnei Dr. Retezeanu deasemenea îi mulțumesc pentru sprijinul și îndrumările date în cadrele acestei lucrări. Mulțumesc și Dlui Gr. Benetato șef de lucrări la Fiziologie pentru explicațiile date. Nu pot încheia aceasta prefață ne gândindu-mă la dragălașa mea Zizi.*

*Dșoarei Lisette Radius și colegilor mei Paul, Dejenaru, Nagler plăcute amintiri. Nu voi uita clipele petrecute în cadrul familiilor Lt. Colonel Predescu și Prof. Drăgan.*

---

## CONSIDERAȚIUNI FIZIO-PATOLOGICE ALE PORȚIUNEI.

### CORTICALE A CAPSULEI SUPRARENALE ȘI CORTIGENUL HORMONUL EI.

Datele cele mai îndepărtate în domeniul fiziologiei porțiunei corticale ale capsulei suprarenale ne conduc la cercetările lui Brown Séquard (1855) asupra „valorii vitale” a corticalei.

### ANATOMIE, EMBRIOLOGIE, ISTOLOGIE.

Capsulele suprarenale sunt glande situate în partea postero-superioară a abdomenului deasupra și înapoia rinichiului. Au forma unei virgule întoarse. Greutatea la adult e circa 12 gr. Greutatea lor crește în timpul gestațiunei, dându-ne, variațiuni sezoniere în raport cu funcțiunile sexuale. (Stilling). Se știe, că ablațiunea testiculelor aduce hipertrofia suprarenalelor. Glanda e fixată într'o lojă fibroasă, astfel, că ablația ei implica deschiderea lojei. (M. Bleicher, 1931). Culoarea lor e brună-galbenă. Embriologic corticala are origină mezoblastică epitelială, formând stratul extern al glandei, iar stratul intern, medulara, e parasimpatică sau paraganglionară, având origine ectodermică. Ontogenetic cele 2 porțiuni pot fi separate, alipite, amestecate și în urmă deosebite. Filogenetic se observă acelaș lucru, dela selacieni, amfibieni, păsări și până la mamifere unde găsim dispoziția ontogenetică cu gradele ei de sus. Istologic corticala are trei straturi: a) glomerular, compus din cordoane celulare; b) fasciculat cu cordoane flexuoase și c) reticulat cu cordoane celulare unite, lăsând între ele ochiuri. Corticala e lecitinogenă, secretă, grăsimi și pigment. Medulara, în afară de originea ei deo-

sebită, o putem diferenția de corticală prin următoarele reacțiuni: 1. Cu perclorura de fier dă culoare verde (Vulpian); 2. Cu vapori osmici dă culoare roză ce trece în roșu-brun (Mulon); 3. Cu acidul cromic dă culoare brună închisă (Henle, reacția cromafină). Deosebirea netă constă în funcțiunile lor diferite. Adrenalina ce e dată de medulară e hipertensivă (Takamine, 1911), iar corticala e vitală la care se mai adaugă o serie întreagă de funcțiuni pe care le vom vedea în cadrul acestei lucrări. Despre celulele de vară (cellules d'été) a lui Stilling, care spunea că ar apărea în raport cu funcțiunile sexuale, iar iarna ar involucra cercetările recente spun că nu sunt elemente tranzitorii, ci sunt constante (Ciaccio—Grynfeldt). În cadrul acestor chestiuni, mențin că absența unui rinichiu nu aduce după sine absența suprarenalei. S'a găsit țesut suprarenal accesoriu, constituit sau numai din medulară sau numai din corticală. La femeie s'a găsit paraoofor și în ligamentele largi, iar la bărbat în regiunea epididimului.



#### Substanțe aflate în corticală:

a) *Lipoizii*. După cum am amintit mai sus corticala e lipoidogenă. Lipoizii sunt vărsați în sânge, iar cel predominant e colestestina și eterii săi, făcând din suprarenală organul cel mai bogat în colesterină (corticala 36—54<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, creier 25<sup>0</sup>/<sub>100</sub>). După părerea lui Troisier și Grigaut, Park și Quinquaud, Mulon, lipoizii ar conține materialul unei adevărate secrețiuni interne. Aici adaug și părerea lui Aschoff, că, pe lângă faptul, că suprarenala e organul bogat în colesterină, dar ea o și acumulează din organism. Rolul lipoizilor în organism este:

1. De a apăra organismul (antitoxic). S'a observat acest lucru favorizându-se la un animal condițiunile de autointoxicațiune (nefrectomie, uni- sau bilaterală), de intoxicațiune, de injecțiuni cu otrăvuri, microbi atenuați, în care cazuri s'a pus în evidență hipertrofia zonei fasciculate, ale cărei celule se măresc și se încarcă cu lipoizi. Dacă toxicul e intens se observă leziuni, congestie, inflamație și degenerescență celulară.



2. Alt rol lipoizii îl au în nutriția generală și dezvoltarea anumitor aparate (sistem nervos central, glande genitale). Morgagni și alți autori au observat că la anencefalii, capsulele suprarenale sunt atrofiate; glandele ating dimensiuni foarte mici. În scleroza tuberoasă la idioții tuberoși pe lângă leziunile din creier cu nodozități la suprafața circonvoluțiilor, adenoma sebaceum, observăm și atrofia suprarenalelor. Ipoplazia capsulelor suprarenale s'a observat și în alte anomalii cerebrale, și anume: în emicefalie, microcefalie, hidrocefalie congenitală. La indivizii cu anomalii cerebrale, capsulele suprarenale sunt ca la sugăcii de 6 luni. Nu se știe precis, dacă lipsa de dezvoltare a creierului suferă din cauza că nu e normal formată capsula suprarenală. După Thomas și Zander, părțile anterioare ale creierului sunt indispensabile pentru dezvoltarea capsulelor suprarenale. Ceni a observat hipertrofia capsulei suprarenale după îndepărtarea porțiunii anterioare a creierului, fapt ce merge paralel cu atrofia genitalelor.

b) *Sulful* a fost constatat de diferiți autori; după administrarea de sulf cantitatea e crescută în corticală (Mark Lurie). Sulful e mai abundent ca în medulară (Leulier și L. Rivol).

c) *Glutitionul*. În privința acestei substanțe, după Blanchetière, L. Binet și Arnaudet, putem spune că: 1. Suprarenala e organul cel mai bogat în glutition. 2. Cantitatea scade sub influența ovariectomiei și crește sub influența gestațiunii. 3. Sângele venos suprarenal e în special bogat în glutition. Sinteza acestei substanțe (din cisteină, acid glutamic), se face în corticala suprarenalei și în intimitatea țesuturilor sub influența catalizantă a hormonului.

Fiziologia completă a corticalei s'a obținut în urma studiului pe animale, prin ablația capsulelor și prin extragerea hormonului cu ajutorul diferitelor procedee; prin hormon s'a putut menține în viață animalele total suprarenalectomizate. Brown Séquard a observat deja dela 1855, următoarele în urma ablației: anorexie, ipotensiune, astenie, miastenie și apatie, slăbire, tulburări nervoase și sensitivo-motorii, tulburări în pigmentație, tulburări de metabolism și modificări ale organelor interne, precum și modificări psihice. În urma ablației moartea venea prin aceste simptome, la care mai pot adăuga: toxicitatea sângelui (aciditatea crescută și ipoglicemie), căderea părului (Pende),

vărăsturi cu evacuări sanghine și biloase, fenomene de gingivită și conjunctivită.

Studiul tulburărilor funcționale de unde s'a dedus mai precis fiziologia glandei și a porțiunii corticale care ne interesează pe noi, s'a făcute prin mai multe metode: 1. Grefa n'a reușit de câte ori s'a făcut; unor autori le ar fi dat anumite rezultate asupra caracterelor secundare sexuale. 2. Prin opoterapia corticală. În această privință amintesc că din coticală s'a extras colina la 1907 de Lohman, iar la 1926 „cardaissina” de Cameron, substanțe care au dat diferite fenomene asemenea extractului cortical și anume: ipotensiune, excitația respirației și a peristaltismului intestinal, însă acestea n'au caracterul unui hormon special. Extractul cortical acționează asupra organelor genitale externe și a caracterelor sexuale secundare. Stimulează creșterea generală și desvoltarea musculaturei scheletice. Lipsa hormonului dă intoxicațiuni, astenie, fenomene gastro-intestinale, convulsii și delirul din maladia lui Addison. Efectele extractului cortical sunt opuse celui medular. Corticala e vagotropă, medulara (prin adrenalină) e simpaticotropă. E un antagonism armonic. Suprarenala e un loc unde se regulează metabolismul colessterinei. Știm rolul lor desintoxicant. Chiar imunizarea e în legătură cu punerea în libertate în sânge a colessterinei corticalei. Fapt e, că extractul cortexului favorizează bine imunitatea. 3. Metoda ablației e capitala pentru punerea în evidență a valorii funcționale. La acest punct vom aminti despre insuficiența cortico-suprarenală experimentală. În urma extirpării capsulelor suprarenale la câini, diferiți autori au observat în primul rând astenie progresivă cu amortire și torpoare. La 3 zile după operație animalul are turburări digestive (vărsături, diaree), respirație diminuată, presiunea arterială scăzută, iar animalul sucumbă prin colaps. Extirpând una după alta, capsulele suprarenale la un interval de 8—12 zile, animalul va trăi, iar moartea va veni în a 7-a—8-a zi după ablația ultimei capsule suprarenale. Ablațiunea medularei dă puține tulburări, pe când ablația totală dă tulburări de insuficiență. Corticala e cea mai importantă deoarece fenomenele de insuficiență apar în urma ablației ei. În cursul insuficienței corticale avem următoarele modificări:

A). *Humorale.*

1. Diminuarea rezervei alcaline.

2. Ipoglicemie.

3. Ipocloremie prin care s'ar explica vărăsturile și diareele.

4. S'a citat retenție de K.

5. Diminuarea plasmei sanguine, dispariția colinei, lecitinei și a lactacidogenului.

6. Azotul neproteic și ureea scăzute.

B). *Metabolismul caloric*. Din cauza tulburărilor sale avem diminuarea oxidațiilor, iar consecutivă ei avem scăderi de temperatură. Acest metabolism e scăzut cu 15—30%.

C). *Intoxicațiunile*. Am amintit mai sus rolul lipoizilor în intoxicațiuni; aci nu voi adaugă decât că și alte elemente corticale ce constituiesc hormonul, eventual iau parte la slăbirea animalelor față de toxine și microbi în urma decapsulării.

D). *Oxireducțiile și metabolismul sulfului*. În lipsa sintezantului catalizant, a glutatationului, avem o diminuare a combustiu-nilor anaerobe, fapt ce ar explica astenia, tulburările termice și sensibilitatea extremă la toxine exogene. Lipsa din plasma a cisteniei și a glutatationului o explicăm prin lipsa cortexului cap-sulei suprarenale, care este depozitul acestor substanțe.

E). Că sângele unui animal suprarenalectomizat conține substanțe și dau insuficiență o dovedește faptul că, prin injecții de sânge dela animalul cu ablație la unul fără ablație dă fenomene analoage ca la cel cu ablație, fenomene ce dispar în urma neutralizării de corticala animalului ce a primit sânge; aceeaș cantitate de sânge dată la un animal cu ablație, accentuiază fenomenele de insuficiență. (J. E. Abelous, H. Lasalle).

F). Rezistența înăscută nu suferă variațiuni pe când aceia câștigată e abolită. (J. Marsmortson—Gutermann și David Perla).

G). Se observă degenerescență grasă a tubilor contorți din rinichiu înmulțirea limfocitelor din sânge, creșterea în mărime și în număr a celulelor interstițiale ale testiculului.

H). Injecând electrargol la câini cu ablație nu observăm iperglicemia câinilor normali.

I). S. W. Britton făcând experiențe la marsupiale hibernante și mamifere superioare, a observat aceleași simptome de insuficiență. La marmotele operate vara, fenomenele de insuficiență apar între a 2-a și a 10-a zi. Dacă au fost operate în timpul hibernării moartea s'a produs primăvara prin simptome

tipice de insuficiență. (Supraviețuirea din timpul hibernării se explică prin scăderea metabolismului din acest sezon).

J). Ipotensiunea în ablație. Dacă e cortex sau numai o parte din el, n'o observăm.

K). Ablațiunea concomitentă cu a pancreasului împiedică diabetul (rolul ei ipoglicemic); înervația suprarenalei nu influențează diabetul prin pancreatomie. (E. Turcatti Esteban și S. Turcatti).

L). După concluziile autorilor (Gaetano—Viale, Hjalmar E. Carlson), extirpând o suprarenală, urmează ipertrofia celeilalte, care e suficientă pentru necesitățile organismului. (La șoareci la 5—6 săptămâni după operație constatăm o mărire a celei ce a rămas cu 36%: 0,028 gr. în loc de 0,021 gr. în medie). Hipertrofia se referă mai mult asupra corticalei.

Rolul corticalei în alte funcțiuni ale organismului: 1. În timpul gravidității avem ipertrofia cortexului, modificări istologice în raport cu ciclul ovarian la cobai (Kolmer). Modificări se constată în cortex în timpul menstruației și în castrație. (Reacțiunile ce le explicăm prin originea comună a celor două sisteme glandulare). Glutathionul crește cantitativ în graviditate și către finele gestațiunii. 2. Prin administrare de substanță corticală uscată avem creșterea și maturitatea puilor tineri. Dacă dăm în același timp medulară la o serie de puși, corticală la altă serie, vom vedea că la pușii normali testiculii au o greutate de 0,2 gr., la cei ce au primit medulara, obținem o greutate de 0,1242 gr., iar la cei ce au primit cortex greutatea devine 0,2171 gr. Și alți experimenterii au observat maturitate sexuală prin administrare de 0,5 gr. cortex uscat.

3. În urma încetării acțiunii stimulante suprarenalelor prin extirpare s'a obținut modificarea cantității de apă în diferite organe. E crescută în timus, rinichi, etc., în testicul e diminuată cu 0,25% (Parhon, M. Cahane, V. Marza). Trebuie să atrag atenția că, după ablație, unele animale pot trăi, fapt ce ni-l putem explica prin existența unui țesut accesoriu ce îndeplinește funcțiunea, rămânând ca singurul element suprarenal al organismului.

4. Tiroida după ablație e la început în iperfuncțiune în urmă stabilindu-se o ipofuncțiune. În lobul anterior al hipofizei avem o mărire celulară și o degenerescență a glandelor sexuale. (T. Yasuda).

5. Acidul lactic și lactacidogenul mușchilor diminuează în caz de iperfuncțiunea corticalei. (Tanaka).

6. Tot în cadrul fiziologiei suprarenalei s'au mai observat și alte fenomene precum urmează: 1. Secrețiunea suprarenală poate fi inhibată de impulsunile pornite din regiunea cardiacă și pulmonară transmise de vagi (N. E. Freemann). 2. Făcând o secțiune a măduvei între a 3-a și a 4-a vertebră dorsală a cânelui s'au obținut modificări istochimice, ce interesau corticula și care modificări se rezumau în: ridicarea globală a conținutului grăsimilor neutre și fosfatide, o diminuare a substanțelor birefringente (eteri și colesterină) din zona reticulată, pe când în zona glomerulară se constată o creștere a lor. Aceste fenomene sunt în raport cu o turburare intensă a metabolismului celulelor corticale și o alterare a procesului de secrețiune și excrețiune a celulelor însăși (L. la Grutta). La finele acestui capitol vom adăuga câteva cuvinte despre influența educației fizice asupra glandelor endocrine, mai ales din punct de vedere al activității musculare, fapt ce-l coordonez în raport cu corticula suprarenalei. După cum știm, funcțiunea creiază organul, îl repară, îl perfecționează, astfel că, activitatea totală a individului influențează majoritatea organelor și ca o urmare creiază armonia funcțională. Educația fizică care cere un travaliu muscular rezonabil și armonios e unul din principalii factori ai acestei sinergii. Se înțelege într'adevăr rolul activității musculare asupra secrețiunilor interne. În cazul nostru rolul suprarenalei în lupta contra oboselei musculare și menținerea cronaxiei și a valorii sale. Găsim alte exemple ale acestei educații fizice și la alte glande, așa rolul stimulant al tiroidei și a glandelor genitale, rolul pancreasului în utilizarea zahărului (elementul esențial al mușchiului), rolul paratiroidelor în tetanie, etc.

### III.

#### HORMONUL CORTICO-SUPRARENAL.

Mai sus am amintit că deja din 1906 și 1926 s'au extras din cortex diferite substanțe cu rol hormonal. Numele de „cortină”, a fost dat în 1928 de Hartmann F. A., K. A. Brownel, G. A. Dean și C. G. Mac Arthur. Acești autori l-au obținut

prin salificațiune cu Cl Na. Animalele suprarenalectomizate complet, primind injecții de 2 ori pe zi, au supraviețuit 27 zile.

*Prepararea.* Raymond L. Zwemer a preparat extractul cortexului întrebunțând solvanți succesivi: alcoolul etilic (un litru alcool de 95° pe kg. de glandă proaspătă), benzină, eter și apă. Injecțând extractul au obținut vindecarea insuficienței cu revenirea cantității de cloruri în sânge și creșterea azotului neproteic. Au observat ameliorări rapide dând extractul în intoxicațiile intestinale ale sugacilor. Swingle și Pfiffner în 1929 l-au preparat astfel: din 5 kgr. țesut suprarenal prepară 100 cmc. de extract. Metoda e bazată pe extracțiuni succesive urmate de uscări în alcool de 95°.

*Proprietăți.* Caracterele fizico-chimice ale hormonului. Natura lui e albuminoidă, e relativ stabil, acizii slabi nu-l distrug, nu-i alterat de fermenții proteolitici (pepsină și tripsină), fapt ce ne explică activitatea lui pe cale digestivă. Conține o cantitate mică de sulf, se poate ca el să fie un produs sulfurat; e termolabil, dă reacția biuretului și xantoproteică (Millon), își păstrează activitatea la temperatura ordinară în acid benzoic o. 1%.

Proprietățile fiziologice ale hormonului:

a) *Activitatea vitală.* Impiedecă moartea animalelor decorticate (injecția zilnică de 1 cmc. de extract activ pe kg. de animal îl menține perfect sănătos), menține apetitul, animalul se îngrașă. Fenomenele de insuficiență apar mai lent la animalele decapsulate și tratate anterior decât la cele netratate. Dacă nu facem injecție după ablație apar fenomenele de insuficiență, care revin imediat după injecție. Doza dată în cazul nostru e mult superioară greutății suprarenalei scoase. Despre activitatea sa vitală toți autorii au aceleași păreri. Swingle a observat restabilirea pisicilor atinse de insuficiență cu ajutorul unui extract apos din corticală. Cortina a preparat-o aici din corticala bouului fără a conține adrenalină, apoi a dat-o intravenos sau intraperitoneal în cantitate de 1 cmc. extract luat din 30 gr. capsulă suprarenală, obținând rezultate bune. Intr'un cuvânt extractul corticalei poate menține viața animalelor decorticate, natural, dacă nu mor din alte cauze.

b) *Compoziția chimică a sângelui.* Rezervă alcalină și azotul neproteic diminuează, zahărul și clorul sanghin revin la normal. Dând la animale decorticate pudră de cortex, obținem diminuea-

rea fibrinei și creșterea timpului de coagulare a sângelui (K. Ichikawa). Azotul rezidual se ridică în sânge numai în prezența hormonului.

c) *Rolul hormonului în metabolismul caloric.* În urma injecției de hormon metabolismul bazal se ridică la animalele decorticate, a căror temperatură e ca la acele normale, temperatura centrală nu diminuează decât cel mult cu un grad. Rezistența la frig e crescută. La animalele ce nu primesc hormon temperatura rectală scade după 2 ore de expunere la frig. (Leland C. Wymann și Caroline Tum Suden).

d) Prin hormon crește metabolismul ferului. (Boris Sokoloff).

e) *Acțiunea antitoxică.* Administrând hormon animalelor decorticate vom observa o rezistență crescută față de intoxicațiuni și infecțiuni, iar operațiile și traumatismele sunt mai bine suportate. Sensibilitatea animalelor față de histamină și morfină e diminuată prin injecțiuni de hormon. (B. A. Houssay și A. D. Marenzi). În general toxicele diminuează cantitatea de grăsimi și lipocizi din corticala de unde deducem rolul lor antitoxic.

f) *Acțiunea asupra substanțelor sulfhidratate din țesuturi.* Rolul hormonului e de a sintetiza aceste substanțe. Injecționând hormon la animalele decorticate sinteza substanțelor se restabilește.

g) *Glicemia și hormonul.* Are acțiune iperglicemică care nu e dată de prezența adrenalinei. În ablație glicemia scade, glicogenul ficatului deasemenea scade; dând hormon totul se restabilește.

h) *Prin darea hormonului s'a constatat o scădere a metabolismului.* (5—6 cmc. extract la 4 ipertiroidieni). În 8 cazuri de maladia lui Addison s'a constatat ameliorare clinică intensă în special prin creșterea diurezei. (G. A. Harrop, H. Windenhorn și A. Weinstein).

i) *Hormonul și desvoltarea.* Administrând la șoareci s'a observat o desvoltare a prostatei, la femele nici un semn de virilism (volumul clitorisului). Cantitatea dată a fost de 60 gr. glandă proaspătă pe zi. Dat bucal sau intraperitoneal produce maturitate precoce. (Britton, S. W. J. C. Flippin și H. Silvette).

j) *Rolul asupra caracterelor sexuale.* E un hormon analog celui genital, acționând asupra caracterelor secundare sexuale. El sprijinește manifestarea caracterelor heterosexuale rămase

latente și acoperite. El e antagonist celui genital în privința calităților sexuale (e analog numai ca acțiune dar antagonist ca rezultat). Acel genital menține și influențează caracterele secundare feminine, cortexul distruge aceste caractere.

k) *Acțiunea asupra glandelor endocrine.* 1. Avem ipertrofia timusului ca un fenomen de compensație; prin ablația timusului avem oboseala musculară și ipersensibilitate la toxine analoagă insuficienței cortico-suprarenale. În același timp se vede și iperplazia cortexului. Către pubertate timusul involuează, când începe evoluția corticalei. 2. Tiroida e mărită în insuficiența suprarenală. Unii autori americani cred că iperplazia e un fenomen secundar insuficienței suprarenale. Ablațiunea parțială a suprarenalelor determină apariția unui sindrom vecin celui Basedowian.

1. *Acțiunea virilizantă a hormonului.* S'a bănuit de mult, că e un hormon cu determinare genitală și virilizantă. Se știe că ipernefremele cortexului dau hirsutismul. O iperfuncțiune secretorică a cortexului dă amplificarea caracterelor virile la bărbat și transformarea caracterelor feminine la femeie. Virilizarea climacterică e în legătură tot cu cortexul. Tratamentul cu hormon în unele cazuri a dat rezultatul dorit. El se întrebuintează în cazurile de virilizare moderată; în acele cu tumori suprarenale facem tratamentul chirurgical. În rezumat pot spune că hormonul cortico-suprarenal menține în viața animalele decapsulate scoțându-le din colaps, favorizează dispariția alterațiilor chimice ale sângelui, turburării de metabolism și sensibilitatea excesivă la toxine.

m) *Rolul hormonului în maladia lui Addison.* (Acest paragraf nu-l amintesc la patogenie, ci-l încadrez aici ca o proprietate a hormonului în a modifica simptomele maladiiei).

Această maladie anatomo-patologic se caracterizează prin leziuni a corticalei; e o topire cazeoasă totală a suprarenalelor. E o leziune tuberculoasă. Afară de această leziune s'a mai observat și o scleroză sau o ipoplazie a corticalei cu atrofia ei fără leziuni inflamatorii și fără atingerea medularei. Tetrada simptomatică a maladiiei e următoarea: 1) pigmentație, 2) astenie, 3) ipotensiune arterială și 4) turburări digestive. Toate aceste simptome sunt destul de bine influențate prin tratamentul cu cortigen. La dozajul sângelui avem ipoglicemie, azot neproteic puțin crescut, ipocloremie simptome asemenea cu insuficiența cor-



tico-suprarenală experimentală. Prin ingerarea de C1Na sau injecție de ser fiziologic hipertonic, vărsăturile au cedat, iar starea generală s'a ameliorat. Tratamentul îl facm cu cortigen care ne dă aceleași rezultate ca și insulina în diabet. Extractul îl dăm intravenos și digestiv, dar în acest caz, trebuie să mărim doza. Inconvenientul constă în scumpetea substanței, care teoretic trebuie dată zilnic 1 cmc. pe kg. de animal (cam 65—70 cmc. în medie zilnic, având în vedere greutatea umană mijlocie), ceea ce e foarte mult. Rezultate s'au obținut și cu doze mai slabe de 30—40 ori ca aceia teoretică. Extractul trebuie să fie foarte bine desadrenalizat. După injecție observăm: 1) dispariția vărsăturilor, 2) pigmentarea diminuează în 4—5 zile; 3) creșterea în greutate; 4) ridicarea tensiunii arteriale; 5) diminuarea oboselei și creșterea puterii; 6) somn foarte bun; 7) creșterea rezistenței la infecțiuni, intoxicațiuni și intervenții chirurgicale; 8) creșterea metabolismului bazal; 9) creșterea glicemiei și a cloremiei; 10) scăderea azotului neproteic din sânge. Dacă nu mai dăm hormon fenomenele retrocedează.

Ca mod de administrare al hormonului nu vom întrebuița calea digestivă, fiindcă trebuie dat în cantități mari, ci vom întrebuița pe aceia intraperitoneală și în special pe aceia intravenoasă ca fiind mai eficace.

După cum am văzut hormonul corticalei are toate calitățile cortexului și fiziologii cu clinicienii, din proprietățile fiziologice ale corticalei au pus ipoteza existenței unui hormon în care în ultimul timp a dus la izolarea lui și rezultate foarte frumoase.

#### IV.

### PATOLOGIA CORTEXULUI.

În acest capitol al lucrării mele voi da câteva noțiuni despre „Sindromul hipernefritei corticalei”, fiind în strânsă legătură cu patologia cortexului. Sindromul e în legătură cu un adenom cortical sau hiperplazia difusă bilaterală. Simptomele acestui sindrom sunt în raport cu etatea la care se dezvoltă adenomul (Rivoire): 1) Dacă debută în viața intrauterină simptomul capital va fi pseudohermafroditismul; 2) debutând în copilărie avem pubertate precoce. La această etate observăm

macrogenitosomie precoce, unde caracterele izosexuale și eterosexuale, ajung la o formare peste măsură și timpurie constând într'o ipertricoză și adipozitate aparentă. La fete se dezvoltă genitalele externe foarte mult, clitorisul poate lua formă de penis, mamelele excepțional se dezvoltă, vocea se îngroașe timbrul bărbătesc, musculatura se dezvoltă, creșterea rapidă, greutatea corpului e peste normală. La băieți crește prostata, penisul, dentiția a 2-a apare de timpuriu, vocea se poate schimba chiar dela 3 ani. Deci după cum se vede în caz de iperandrogenism avem un pseudohermafroditism. 3) Dacă manifestările le observăm tardiv avem apariția virilismului, hirsutismului (adică involuția caracterelor secundare feminine, care se apropie de acelea masculine), dispariția sânilor, mărirea clitorisului, ipertricoză precupări masculine etc. Alte semne generale care apar concomitent cu adenomul: a) Obezitate tip specială atingând fața și abdomenul (ceea ce caracterizează aceasta obezitate e durerea, adică bolnavul are senzație de tensiune violentă făcându-i viața insuportabilă, fapt ce nu se remarcă în celelalte obezități); b) Se văd vergeturi brune pe abdomen, pete purpurice pe membrele inferioare; c) hipertensiunea arterială ( $Mx=18-20$ ); d) ipertricoză (elementul virilismului), hirsutismul e uneori bine evidențiat, alte ori se vede numai un puf generalizat pe corp. La bărbat ipertricoza coexistă cu rarefierea părului de pe cap. Deci, caracterele constante ale adenomului cortical sunt: adipozitate, hipertensiune arterială, ipertricoză, simptomele generale sunt variabile coexistând adesea cu atrofia genitală (amenoree la femeie, impotență la bărbat). Sindromul e frecvent la femeie, dar se poate observa și la bărbat nu cum era concepția clasicii că e exclusiv la femeie. Greșelile se făceau prin faptul că aspectul viril la femeie e mai evident ca la bărbat pe când la bărbat tipul clinic e mai puțin izbitor. După concepția cercetărilor lui Rivoire secrețiunea cortexului ar da un hormon virilizant (fapt ce l-am observat și la alți autori).

Cercetările actuale au confirmat că adenomul cortical determină la bărbat mai de grabă o feminizare decât un ipervirilism în timp ce adipozitatea, hipertensiunea, ipertricoza se observă la ambele sexe. În privința aceasta citesc cazul lui Bitorff-Mathias, care au avut un individ cu atrofia testiculară, gînicomastie, păr nemodificat; apoi cazul lui P. Weber care a

văzut la un bucătar crescând mamelele, iar microscopic, țesutul, era asemenea ca acel dela femeie.

Trebue să mențin că cu toate afirmările autorilor de mai sus până în prezent a eșuat orice încercare de a prepara un hormon virilizant. Unii susțin că, aspectul viril al femeilor cu adenom suprarenal cortical, ar fi mai mult o aparență decât o realitate, fiindcă apariția adipozității și hipertricozei cu caractere sexuale feminine atenuate sunt date în urma insuficienței ovariene concomitente. Prin această ipoteză ne putem explica și feminizarea bărbaților cu adenom cortical la care dispariția caracterelor sexuale secundare, coexistă cu atrofia testiculară.

Se știe că și adenomul bazofil al lobului anterior hipofizar dă un sindrom asemenea cu acel cortico-suprarenal, însă acesta e dat de hiperfuncțiunea cortico-suprarenală, excitată fiind de hormonul hipofizar ce devine excito-cortico-suprarenal — de altfel știm relația intraglandulară amintându-ne raportul interglandular după schema lui Waltha—Epinger.

Chiar anatomo-patologic s'au observat coexistența adenomului hipofizar cu acel cortico-suprarenal. Tumorile maligne corticale dau un sindrom similar adenomului. Ablatiunea suprarenalelor adenomatoase a dat multor chirurghi o vindecare completă a sindromului. Astfel Thorstan a avut în serviciul său o femeie cu tumoră dreaptă cortico-suprarenală. După ablație hipertricoza a dispărut, iar menstruația a apărut. În cazul lui Holmes s'au observat apariția menstruației la o femeie în etate de 26 ani, după 36 zile dela îndepărtarea tumorii corticalei drepte, menstruație ce nu se mai produsese de 9 ani; târziu a observat căderea părului de pe față. Libidoul eterosexual era dispărut, clitorisul mărit înainte de operație, iar la 6 ani după ea, s'a văzut comportare sexuală normală. Bertelotti a obținut dispariția hipertricozei prin iradiere de raze X la o fată tinăra cu ipernefrom drept.

#### *Anatomia patologică (Fränkel).*

Acest autor a pus ipoteza existenței tumorilor în cortex, făcute din țesut masculin sau feminin, iar efectul morfogenetic ar depinde de potrivirea sau nepotrivirea țesutului tumoral cu glanda genitală a purtătorului. După Apert sindromul genito-suprarenal e numit hirsutism. S'a emis ipoteza că hormonul cortico-

suprarenal și organele sexuale (prin hormonul lor), de diferențiere au o deosebită afinitate pentru bulbul părului. (Haarbälgen Falta).

În ipernefroză când e o hiperfuncțiune depășită a cortexului avem hipertricoză, fapt ce se vede la femei și în climacterium când e involuție ovariană. Neoformațiunile corticale sunt cele mai comune (adenom, epiteliom). Se face o hiperplazie nodulară pe suprafața glandei de culoare galbenă. Histologic adenomele sunt încapsulate și formate din sinuri celulare anastomozate. La indivizii morți prin asistolie se vede o congestie a capsulelor suprarenale. Tot anatomo-patologic au fost observate de autorii (H. E. Mac Mahon și R. I. Zwemer) și alte organe în ablație bilaterală a capsulei suprarenale, pe tubii conctorți ai rinichiului s'a văzut degenerescență grăsoasă (colorația Soudan), hiperplazia organelor limfoide, hiperactivitate tiroidiană.



## RAZELE X ȘI CAPSULELE SUPRARENALE.

Iradiația directă de raze X cu o intensivitate mai mare de 3 ori și  $\frac{1}{2}$  ca a dozelor umane eritematoase nu produce decât o ușoară fibroză. Timp de 3—12 luni nu se observă nimic funcțional. Dând 6—8 doze eritematoase obținem o proliferare fibroasă. Simptome de insuficiență cortico-suprarenală se pot obține scoțând pe una și iradiind pe cealaltă, în acest caz după luni de zile vom observa: apariția treptată a unei slăbiri musculare progresive, scăderea metabolismului o cădere terminală a clorurilor sanghine și în urmă moartea. Doze forte de raze X, dă întâi degenerescență medulară, apoi corticală (reticulata și glomerulara) cu o proliferare intimă asupra țesutului fibros din glandă.

## VI.

### EXPERIENȚE.

Voiu da rezultatele observate în 2 cazuri în Clinica Psihiatrică prin administrare de cortigen Richter  $\frac{1}{15}$ .

1. *C. Aurica*, intră în serviciul cliniceî cu miastenie. La dozarea sulfului oxidat și total, înainte de administrarea cortigenului, s'au obținut următoarele rezultate:

1. Sulf oxidat 1,603 mlgr. %;
2. Sulf total 1,80 mlgr. %.

Făcându-i-se 2 injecțiuni de câte 1 cmc. și luând sânge la 2 zile, sulful a rămas neschimbat. După alte 5 zile s'au administrat 2 injecții dimineața și 2 seara. Rezultat neschimbat.

2. *Iosefina Baci*. Pacientă venită la ambulanță căreia i s'a pus diagnosticul de reumatism ovarian.

Dozarea. Inainte de injecțiuni sulful a fost de 2 mlgr. %. Administrând câte 2 injecțiuni zilnic subcutan, după 7 zile, rezultatul dozării sulfului a fost neschimbat.



## CONCLUZIUNI.

A) Corticala capsulei suprarenal e porțiunea cea mai importantă deoarece în urma ablației ei se observă:

1. Modificări humorale: diminuarea rezervei alcaline, ipoglicemie, ipocloremie, diminuarea plasmei sanghine, a lecitinei și a lactacidogenului precum și o scădere a azotului neproteic.

2. Slăbirea rezistenței față de infecțiuni, intoxicațiuni și auto-intoxicațiuni, scăderea rezistenței la operație și traumatism de unde iese rolul ei capital ca antitoxic.

3. Turburări în metabolismul sulfului și al ferului.

B) Hormonul (cortina), are o serie întreagă de acțiuni: 1) asupra activității vitale, hormonul menține viața animalelor decorticate; 2) asupra compoziției chimice a sângelui: rezerva alcalină crește, azotul neproteic diminuează sub influența lui; 3) asupra metabolismului bazal. Animalele sunt rezistente la frig prin administrare de cortigen la animalele decorticate; 4) cortigenul e antitoxic; 5) el e iperglicemic; 6) înlesnește sinteza glutatationului în țesuturi; 7) ar avea acțiuni virilizantă (încă nu e bine cunoscută); 8) cortigenul ameliorează simptomele în maladia lui Addison.

C) Simptomele de iperfuncțiune cortico-suprarenală se observă în cazurile de adenom al corticalei.

D) Preparatul cortigen al casei Richter nu modifică sulful.

Cluj, 6 Noembrie 1933.

Văzută și bună de imprimat,

Decan:  
ss) G. MARTINESCU.

Președintele tezei:  
ss) C. A. URECHIA.

## BIBLIOGRAFIE.

1. *Bauer Julius*, Innere Sekretion. (1927).
2. *Blanchetière, L. Binet și Amand*, Suprarenala și glutatioul. (Journale de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXXII. Nr. 3. 1930).
3. *Bleicher M.*, Loja fibroasă a suprarenalei. (Revue France Endocr. IX. 81—92).
4. *Britton S. W., J. C. Flippin, Corey, H. Silvette*, Observări asupra suprarenalectomiei la marsupiale, administrarea orală a extractului. (Journale de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXX, 53, 1932).
5. *Debarge Claire*, Hipernefrom și hiperplazie suprarenalelor. (Journale de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVII, 4, 1929).
6. *Gallerani G.*, L'educazione fisica e gl'andole endocrine con speciale riguardo alla funzione muscolare. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXIX, 4, 1931).
7. *La Grutta L.*, Su di alcune modificazioni iostologiche de surreni in seguito al taglio del midollo spinale. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXX, 3, 1932).
8. *Hartman A., Frank A., Katherine Brownel și Werren E. Hartman*, A furthen study of the hormone of the adre-nale cortex. (Journale de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXIX, 4, 1931).
9. *Hermann și Morel*, Précis d'Anatomie Pathologique, 1926.
10. *Kohno T.*, Toxicele și lipoizii suprarenalei. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVII, 4, 1929).
11. *Loewe S. L. Marx, F. Rotschild, H. E. Vass și Buresch*, Observațiuni experimentale și clinice asupra hormonului scoarței. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXX, 4, 1932).
12. *Mark Lurie*, On the storage of sulphur in the adrenal glands. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVII, 4, 1929).
13. *Parhon C. J., M. Cahane, V. Marsa*, Asupra conținutului în

- apă a țesutului muscular a câtorva glande după extirparea capsulei suprarenale. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVII, 3, 1930).
14. *Dr. Popovici, Dr. Căpricară, Dr. Purge*, Considerațiuni asupra stării intersexuale și viriloide. (Clujul Medical, Nr. 2, 1933).
  15. *Rivoire*, Les aquistions nouvelles de l'endocrinologie. 1932.
  16. *Roger, Pr. G. H.*, Traité de Physiologie normale et pathologique. (Tome IV, Les secretions internes, 1927).
  17. *Rogers F. T. și C. L. Martin*, Efectele razelor X asupra suprarenalelor. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXIX, 1, 1931).
  18. *Sokoloff Boris*, Extractul suprarenal și metabolismul fierului. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 1, 1930).
  19. *Swingle W. W. and J. J. Pfiffner*, Studies on the adrenal cortex. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXX, 1, 1932 și tome XXIX, 4, 1931).
  20. *Tanaka K*, Cortexul și acidul lactic al organelor și lactacidogenul mușchilor. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 2, 1930).
  21. *Testut L.*, Traité d'Anatomie humaine. (Tome troisième. Glandes Endocrines. 1930).
  22. *Thompson G. P., A. G. Eaton, W. W. Insko și F. E. Chidester*, Influența corticalei asupra creșterii și maturației puilor tineri. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 1, 1930).
  23. *Turcatti Estban*, Suprarenales y diabeta pancreatica. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 2, 1930).
  24. *Urechia C. A. și S. Mihalescu*, Tratat de Pathologie neuro-mintală. (Fascicola VII—VIII, 1929).
  25. *Zwemer L. Raymond*, An adrenal cortex extract: its development and experimental and clinica use. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXIX, 3, 1932). Impreună cu *Mac Mahon H. E.*, Studiul anatomic-patologic al diverselor organe după ablație bilaterală a capsulei suprarenalei. (Tome XXIX, 1, 1931). Rolul în supraviețuire a cortexului. (Tome XXVI, 1, 1928).
  26. *Yasuda T.*, Experiențe asupra suprarenalectomiei. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 3, 1930).
  27. *Waternabe și H. Sato*, On the extract of the suprarenal cortex of the rabbit. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVII, 3, 1928).
  28. *Wyman C. Leland și Caroline Tum Suden*, Studii asupra insuficienței suprarenalei. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Tome XXVIII, 1, 1930).