

UNIVERSITATEA »REGELE FERDINAND I« DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Nr. 745.

**CERCETĂRI DESPRE
SCHIMBURILE CALCIULUI, POTASIULUI
ȘI SULFULUI IN EPILEPSIE**



PENTRU DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

prezentată și susținută în ziua de 1 Martie 1934

de

IOAN GLATT

CLUJ 11 MAR 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

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

Profesori:

Clinica stomatologică (agr.)	DI Dr. <i>Aleman I.</i>
Istoria medicinei (agr.)	" " <i>Bologa V.</i>
Bacteriologie	" " <i>Baroni V.</i>
Patologia generală și experimentală	" " <i>Botez A. M.</i>
Istologia și embriologia umană	" " <i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă	" " <i>Gane T.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	" " <i>Grigoriu C.</i>
Semiologie medicală	" " <i>Goia I.</i>
Clinica Medicală	" " <i>Hațieganu I.</i>
Medicina operatoare }	" " <i>Pop A.</i>
Clinica chirurgicală }	" " <i>Pop A.</i>
Medicina legală :	" " <i>Kernbach M.</i>
Farmacologia și farmacognozia	" " <i>Martinescu Gh.</i>
Clinica oftalmologică	" " <i>Michail D.</i>
Clinica neurologică	" " <i>Minea I.</i>
Igienă și Igiena socială	" " <i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" " <i>Negru D.</i>
Farmacia chimică și galenică	" " <i>Pamfil Gh.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" " <i>Papilian V.</i>
Fiziologia umană	" " <i>Popoviciu Gh.</i>
Clinica oto-rino-laringologică (supl.)	" " <i>Remus Doctor</i>
Balneologie (agr.) :	" " <i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică	" " <i>Tătaru C.</i>
Clinica urologică	" " <i>Teposu E.</i>
Chimia biologică	" " <i>Thomas P.</i>
Clinica psihiatrică	" " <i>Urechia C. I.</i>
Anatomia patologică	" " <i>Vasiliiu Titu</i>

JURIUL DE PROMOTIUNE

Președinte: D-l Prof. Dr. C. I. Urechia

Membrii:
}

 " " *Dr. I. Hațieganu*
 " " *Dr. V. Papilian*
 " " *Dr. Gh. Popovici*
 " " *Dr. A. Pop*

Supleant: Dl. Doc. Dr. T. Popovici

Scumpei mele mame

pentru nemărginitele sacrificii și griji cari mi-le-a purtat, îi voi păstra veșnic dragostea de fiu.





PREFAȚĂ

Înainte de a intra în subiectul tezei mele țin să mulțumesc maestrului meu savantul Prof. Dr. C. I. Urechia pentru deosebita onoare ce-mi face prezidându-mi teza de doctorat. Îi datorez multă recunoștință și respect.

Dlui Prof. I. Hațieganu pentru cunoștințele câștigate în Clinica Medicală îi exprim profundă recunoștință și admirație.

Juriului meu de promoție respectuoase omagii.

Celorlalți Dni Profesori le mulțumesc pentru contribuția ce mi-au dat la formarea mea ca viitor medic.

Mulțumesc Dnei Dr. Retezeanu pentru îndrumările și sprijinul dat pentru alcătuirea acestei lucrări.

D-soarelor Viola Bod lic. Acad. Com. și Lissi RADIUS ca și prietenilor mei Dr. Nicolae Munteanu și Dr. Matz Strebl multă dragoste și amintiri prietenești.

INTRODUCERE

Etiologia și patogenia epilepsiei este încă neclarificată. În ultimul timp se observă numeroase lucrări asupra metabolismului în epilepsie și asupra patogeniei accesului epileptic. Pare că în timpul din urmă se pătrunde din ce în ce mai mult în tainele care cauzează accesul epileptic. Maestrul meu Prof. Dr. C. I. Urechia având și Domnia-lui contribuțiuni importante în direcția aceasta mi-a dat prin prezenta teză „Cercetări despre schimburile calciului, potasiului și sulfului în epilepsie“ ocazie, să mă ocup cu această importantă problemă.

Nu mă voi ocupa în lucrarea mea cu simptomatologia epilepsiei care e foarte bine studiată și cunoscută, nu mă voi ocupa nici cu etiologia și patogenia ei, decât cu lucrările cari vor să explice accesul epileptic prin deranjarea echilibrului acido-bazic din sânge. Pentru a putea explica mai bine abaterile dela normal mă voi ocupa înainte cu metabolismul normal al acestor substanțe. Voiu însira apoi lucrările despre echilibrul acido-bazic în epilepsie, studiind pe urmă fiecare substanță în parte la epileptici. Va urma să caut să explic rezultatele obținute de către Dna Dr. Retezeanu dozând calciul, potasiul și sulful în serul sanguin la 5 epileptici în Clinica Psihiatrică din Cluj.

Metabolismul calciului, potasiului și sulfului în mod normal.

1. **Calciul.** Calciul e luat de organism din alimente sub formă de săruri organice sau de combinațiuni coloidale. Laptele și derivatele lui ca și plantele conțin calciu în cantități considerabile. Necesitățile de calciu ale organismului sunt greu de stabilit, fiindcă ele variază după diferite condițiuni. Așa după o alimentație mai abundentă de proteine se ridică mult necesitățile calciului. Tot așa și grăsimile în cantități mai mari influențează aceste necesități.

După *Wendt* în urma unui regim mixt necesitatea zilnică de calciu ar fi 0.27—0.71 gr. În urma unui regim bogat în lapte necesitatea de calciu se ridică. Deci nu se poate preciza cifre fixe, ci ele trebuie să se refere la alimentația respectivă. Apoi și eliminarea foarte înceată a calciului constituie încă o cauză dificilă pentru stabilirea precisă a necesității de calciu.

Calciu administrat intern peste necesitate n'are influență asupra organismului, fiind eliminat neresorbit. Însă cantitățile de calciu sub cifra necesității produc tulburări la copii (rachitis, spasmofilie etc.), chiar la adulți dacă carența de calciu este îndelungată (osteoporoză).

Resorbția calciului se face prin tubul digestiv după desagregarea substanțelor coloidale alimentare. În părțile superioare ale intestinului subțire este o reacție neutră sau slab acidă, pe când în colon reacția este neutră sau slab alcalină. Așa există posibilitatea de a se forma diferite săruri mai puțin sau mai mult insolubile. Sărurile insolubile nu se resorb. Însă după cercetările făcute în ultimul timp de către *Hesse* se pare că nu există o deosebire între sărurile solubile de calciu și între cele insolubile în ceea ce privește resorbția lor. El a putut obține o resorbție mai bună în urma administrării de gumă sau de saponine. *Jansen* a găsit că resorbția se orientează după anionii sărurilor de calciu. Este interesant că anionii mai ușor resorbabili formează săruri de calciu mai puțin solubile sau chiar insolubile. Bila are o mare putere

de disolvare asupra sărurilor de calciu, mai ales asupra săpunurilor de calciu. Calciul e resorbit numai într'o mică cantitate sub formă de ioni de calciu, se resoarbe sub formă de săpunuri intrând în combinațiuni cu acizii biliari. Resorbția ionilor de calciu prin introducerea directă sub această formă nu corespunde condițiilor normale fiziologice. Resorbția se face în duoden și jejun, iar eliminarea în colon prin materii fecale, într'o mică parte și prin urină.

Calciul se găsește în serul sanguin normal în termen mediu de 11 mg %_o. La bătrâni cifra e mai mică, la bărbați 10 mg %_o, la femei 9,7 mg %_o, la copii se găsește în termen mediu de 10 mg %_o.

La administrarea calciului per os, de regulă, după 5—7 ore se obține o urcare a calciului în serul sanguin. La introducerea parenterală de calciu după 2—3 ore se obține o mică urcare a calciului în serul sanguin care se menține numai 25—30 minute. Calciul va fi fixat în țesuturi și nu va fi eliminat, lucrul ce s'a dovedit prin extirparea colonului. Totodată cu acest proces se constată o eliminare mai pronunțată de magneziu, sodiu și fosfor. Când administrăm pe această cale calciu în doze mortale se elimină și potasiul.

După această reținere a calciului de către țesuturi urmează o eliminare mai mare, mai ales pe cale intestinală. Introdus parenteral în doză mijlocie se elimină de regulă în 24 ore.

Prin introducere de acizi sau de clorură de amoniu (NH₄Cl) se obține o ridicare a calciului în serul sanguin.

Introducând intravenos substanțe care precipită calciul (citrați sau oxalați) cantitatea de calciu din serul sanguin scade, producându-se de regulă simptome tetanice. Înlocuirea acestui calciu precipitat se face din depozitele de calciu ale țesuturilor.

Prin administrare de levuloză per os *Meyer—Bisch* au constatat o ridicare a calciului în serul sanguin cu 1—2 mg %_o.

Calciul are o acțiune desumflantă, sărurile de calciu au o acțiune diuretică mai ales în caz de hidrops. După *Barath* s'ar găsi și o micșorare a eliminării de azot și de albumină în nefropatii. Asupra metabolismului potasiului calciul are numai o acțiune neînsemnată.

Pentru înțel gerea acțiunii calciului și metabolismului calciului este important să cunoaștem starea chimică sub care se găsește în organism. În țesuturi calciul se găsește probabil sub formă coloidală. *Klinke* este de părere că calciul serului sanguin e în parte adsorbit de către coloizi, pe când cealaltă parte e legată de proteine sub formă de ioni. După *Brull—Eichholz* calciul s'ar găsi sub formă de soluțiune coloidală în serul sanguin.

Dacă substanțele coloidale ale serului sanguin sau ale țesuturilor capătă o putere mai mare de adsorbție față de complexul calciului atunci organele care necesită calciu nu-l vor avea la dispoziție în cantitate necesară cu toate că concentrația ionilor de calciu în serul sanguin se găsește în limite normale. Aceasta s'a văzut în tetanie după experiențele lui *Pinkus*, *Lui* și *Hertz*.

Regularea metabolismului calciului se face printr'o serie de factori: prin produsele secreției interne, vitamina D și influența celorlalte minerale. Resorbția e regulată de cantitățile însuși ale calciului, apoi de fosfați, grăsimi, magneziu, de hidrogeni-ioni, hidroxil-ioni și de bilă. Procesele de eliminare și de depozitare ale calciului depind de vitamina D, de hormonul glandei paratiroide și al ovarului ca și ale țesuturilor limfatice. Echilibrul acido-bazic are și el o influență. Așa după o alimentație acidă observăm o disolvare a depozitelor de calciu în oase, pe când după o alimentație alcalină o depun re mai mare de calciu. Și razele ultraviolete influențează depunerea de calciu în mod favorabil.

Secționând nervii splanchnici *Hess—Berg—Sherman* au constatat în serul sanguin o scădere a calciului până la 6 mg % pentru timp de 1—2 ore, fără să se producă simptome tetanice. Secționând nervul vag s'a observat o urcare inconstantă a calciului din serul sanguin.

În regularea metabolismului calciului rolul cel mai important îl joacă glandele paratiroide.

2. Potasiul. Potasiul reprezintă alcalinul mai puțin mobil, mai mult fixat de țesuturi, contrar sodiului. Prezintă o acțiune coloido-chimică exprimată căreia îi mulțumește antagonismul său față de calciu.

În serul sanguin se află în mod normal cam 19,2—20 mg %. Aici trebuie considerat în totalitatea sa ca ultrafiltrabil (*Richter—Quittner*). Este ca și sodiul complex ionizat (*Neuhausen, Marshall*).

Potasiul serului este infiltrabil numai sub împrejurări normale. La o reacție acidă sau alcalină o mică parte a potasiului poate fi găsit legat mai tare de substanțele proteice. *Mond* calculează că la o reacție normală a sângelui ar putea să fie legat mai tare numai 1% din alcalinele din care propabil potasiul face partea principală.

În țesuturile de construcție ale corpului potasiul se află în mare parte în combinație fixă cu substanțele proteice (nedisociat?) după cum reiese din cercetările de ultra-filtrație a lui *Quagliariello* ceea ce stă în contradicție cu lucrările lui *Höber* care a putut arăta și în celule aproape o ionizare completă. Nu se știe sub ce formă pătrunde în celule.

Neuschlosz a încercat într'o serie de lucrări să dovedească relațiile între funcțiunile mușchiului și conținutul său în potasiu liber sau combinat. El admite că potasiul se află în mușchiu sub trei forme: 1) potasiul liber, care n'are importanță pentru tonusul muscular; 2) potasiu care prin secționarea mușchiului devine fixat în mușchiu, care însă la mușchiul intact este difuzabil; 3) potasiu fixat (combinat).

Neuschlosz găsește diferențe în cantitatea potasiului după starea de activitate a mușchiului. După diminuarea tonusului ar urma o scăderea, iar după creșterea tonusului o sporire a cantității de potasiu. Potasiul are o importanță hotărâtoare pentru tonusul muscular, deoarece dovedește *Neuschlosz* și prin lipsa tetanosului strichnic după spălarea mușchiului printr'o soluție *Ringer* lipsită de potasiu.

Höber și *Raab* n'au putut confirma în toate punctele lucrările lui *Neuschlosz*.

Callison controlează lucrările lui *Höber* și *Raab*, cari n'au putut confirma lucrările lui *Neuschlosz*, și ajunge la concluzia, că în mușchiu nu se găsește potasiu sub formă combinată ci e întotdeauna liber difuzibil.

Voiu intercala aici o mică parte patologică pentru că autorii respectivi se referă la lucrările lui *Neuschlosz*.

Sager și *Roth* au studiat difuzibilitatea potasiului muscular la omul normal și în stări de contractură piramidală și extrapiramidală. Autorii au determinat la omul normal ca și în stări de paraplégie spastică și în stări de parkinsonism conținutul de potasiu și difuziunea potasiului. Părțile de mușchiu au fost luate sub anestezie locală din biceps. Din mușchiul normal potasiul a difuzat complet în 6 ore; la pacienții cu contracturi postencefalitice difuziunea era încetinită, anume cu atât mai mult cu cât contracturile erau mai pronunțate; același lucru și pentru paraplégia spastică, dar și aici potasiul a dispărut până la un mic rest după 48 ore. Autorii trag concluzia că în mușchiu potasiul este liber difuzibil și în împrejurări normale și în împrejurări patologice. Deosebirile observate în viteza de difuziune sunt probabil determinate prin diferențe în s'area coloidală a straturilor limitante între fibrilele și sarcoplasmă.

Necesitățile zilnice de potasiu sunt cam 2—3 gr. după *Wendt*. Organismul primește potasiul în cea mai mare parte în combinațiuni prin alimente, mai ales alimente vegetale. Există raporturi între metabolismul potasiului, calciului, sodiului și clorului.

Potasiul ajuns în organism împreună cu alimente nu se elimină imediat, ci e cedat prealabil țesuturilor (*Condorelli*). Mai precis nu se știe unde se depune potasiul. Din depozit potasiul ajunge încet în sânge și de aci este eliminat. Ace-

asta trecere a potasiului în sânge se face fără o creștere a lui (în sânge). Dacă se administrează cantități mari de săruri de potasiu atunci potasiul crește în sânge, dar și descrește repede. Când se administrează prea mult potasiu aceasta se elimină în totalitate prin rinichi în 24 ore. Nu se poate dovedi o paralelitate între cantitatea potasiului în ser și cantitatea eliminată prin rinichi. Pare — în urma analizelor metabolismului potasiului — că acesta se elimină ceva mai încet decât sodiul. Dacă se administrează îndelungat mai mult potasiu, atunci se elimină mai mult sodiu așa întrucât sodiul eliminat întrece sodiul ingerat (*Miller*). Această eliminare în exces a sodiului însă nu este constantă. Autorii își explică acest fenomen în mod diferit.

Potasiul desumflă și deshidratează. La această deshidratare a țesuturilor trebuie să se spele și sărurile depuse în țesuturi. Sărurile de potasiu însă nu se înmagazinează în aceeași măsură.

Se suportă bine destul de mult timp potasiul în exces în alimentație; să nu se scoată însă sodiul din hrană pentru că în acest caz animalele de experiențe sucombă.

Lipsa de potasiu are urmări mai grave. Șobolanii tineri mor în 8 zile la o lipsă absolută de potasiu.

Potasiul are o acțiune diuretică. Cantități mai mari de potasiu au o acțiune asupra echilibrului acido-bazic care se exteriorizează printr'o alcalinitate mai mare a urinei (*Benath — Händel, Hetényi — Hollo, Hummel*).

Calciul are o acțiune acidifiantă. Antagonismul între potasiul și calciul se poate observa la aproape toate funcțiunile corpului. Excitabilitatea cordului, a mușchilor și a nervilor, producerea hormonilor este ajutată de potasiu, inhibată de calciu. După adrenalină, în cele mai multe cazuri se produce o scădere ușoară a potasiului. După insulină *Kerr* găsește tot o scădere a potasiului și mai ales a fosfatului.

Nu se pot dovedi relații între potasiu și glucoză din sânge. Despre acțiunea celorlalți hormoni nu există analize. Razele ultra-violete pare că nu influențează metabolismul potasiului.

În concluzie se poate spune că potasiul e mai mult atașat țesuturilor și ca atare se folosește mai puțin în metabolismul de regulare. Are o acțiune exprimată tisulară prin care se explică efectul său diuretic. Și în caz de exces a potasiului față de sodiu în alimentație conținutul de potasiu în sânge rămâne neinfluențat. Nu există un antagonism direct între sodiu și potasiu. Cauza eliminării mai mare de sodiu în urma administrării de potasiu trebuie căutată în acțiunea potasiului asupra metabolismului hidric în țesuturi. Ionii de po-

tasiu deshidratează și aduc în același timp cu apă și clorura de sodiu la eliminare.

3. **Sulful.** În ceea ce privește metabolismul sulfului mă voi dispensa de a-l descrie aici, fiindcă după cercetările făcute în Clinica Psihiatrică la epileptici sulful serului sanguin se găsește în limite normale.

Amintesc doar că în mod normal găsim 3,7—4,5 mg sulf total neproteic la 100 cmc. de ser.



Echilibrul acido-bazic în epilepsie.

Studiul echilibrului acido-bazic în epilepsie a început cu lucrările lui *Bigwood* (1924) care a căutat să arate ruptura acestui echilibru la epileptici și rolul alcalozei în patogenia accesului epileptic. După lucrările lui *Bigwood* această turburare a echilibrului acido-bazic în spre alcaloză se găsește la epilepsie esențială, dar nu se găsește la cea simptomatică, Jacksoniană, sifilitică, traumatică sau toxică. *Bigwood* a determinat pH-ul sângelui după metoda lui Cullen în plasmă și-l găsește la 23 cazuri studiate, variind între 7,26 și 7,48. În general pH-ul se află în zona alcalină înaintea crizelor, tinde a reveni la normal sau chiar de a trece în zona acidă după crize. Procesele fiziologice care tind la scăderea pH-ului sanguin au în genere o influență favorabilă asupra epilepsiei. *Geylin* a arătat că epilepticii hipoalimentați, cari elimină acizi în abundență, sunt acei cari beneficiază mai mult de tratamentul prin hipoalimentație. Același lucru pentru regimurile bogate în grăsimi și sărace în hidrați de carbon, pentru administrarea acidului clorhidric, pentru tratament cu tartrat borico-potasic și administrarea clorurei de calciu acidifiante așa cum au arătat *Haldane*, *Hill* și *Luck*.

Așadar fără a putea plasa epilepsia esențială în cadrul alcalozei am fi îndreptățiți de a gândi că există câteva relațiuni între aceste două stări; poate prin intermediarul scăderii calciului ionizat care antrenează alcaloza, stare care din partea ei cauzează o iritabilitate a sistemului nervos ușurând declanșarea acceselor.

Pe de altă parte relația între alcaloză și crizele epileptice nu este constantă, ajunge o privire asupra tabelelor lui *Bigwood* pentru a vedea că regula suferă numeroase excepții.

Dautrebande (1926) a reluat studiul echilibrului acido-bazic sanguin la 7 cazuri de epilepsie esențială. Acest autor a asemănat rezultatele obținute după diferite metode. A cercetat pH-ul sângelui arterial tot după metoda lui Cullen în plasmă, apoi prin formula lui Hasselbach estimând direct cantitatea de bicarbonați din sânge și din plasma arterială

sub parafină și servindu-se de aerul alveolar pentru a cunoaște cantitatea acidului carbonic simplu dizolvat. El a determinat pe de altă parte rezerva alcalină in vitro la aceeaș probă de sânge. Ca și *Bigwood*, *Dautrebande* a găsit că pH-ul plasmelor derteminat după metoda lui Cullen tinde către hiperalkalinitate cu toate că, contrar lui *Bigwood*, n'a găsit la bolnavii săi relațiuni între variațiunile pH-lui și apariția criselor convulsive.

Dautrebande a găsit in totdeauna, contrar lui *Bigwood*, presiunea ac. carbonic alveolar destul de mult augmentată. Aceasta provine probabil prin aceea că *Bigwood* s'a servit pentru recoltarea aerului alveolar de metoda lui Fridericia care e departe de a avea preciziunea metodei Haldane—Priestley; după care a lucrat *Dautrebande*.

Când posedăm de o parte presiunea ac. carbonic alveolar și prin ea cantitatea ac. carbonic dizolvat și pe de altă parte cantitatea bicarbonaților arteriali, putem calcula prin formula lui Hasselbach pH-ul arterial. *Dautrebande* a găsit că această valoare la epileptici cu toate că variază din zi in zi, rămâne totuși in limite normale. Când pH-ul colorimetric este 7,46 atunci cel al plasmelor, după formula lui Hasselbach, este 7,36, iar cel al sângelui total e 7,30.

Deci *Dautrebande* este de părere că pH-ul sanguin la epileptici rămâne in limite normale.

Frisch și *Fried* (1926) determină după metoda lui Höllo și Weiss concentrația H-ionilor și conținutul de bicarbonați la epileptici, Variațiunile individuale câteodată destul de mari n'au avut relațiuni cu manifestațiunile epileptice. N'au putut arăta o alcaloză adevărată nici in stadiul preparoximal. Datele contrare ale lui *Bigwood* le explică autorii prin greșelile metodice ale acestuia. Autorii nu consideră alcaloza ca principiul activ epileptogen nici in hiperventilație pentru că crampele des nu se produc și când există alcaloză. Autorii au văzut într'un caz de hiperventilație un acces epileptic înainte de a fi ajuns la o alcaloză exprimată. Aciditatea urinară preparoximală nu o relatează la o sărăcire acidă ci la o retenție acidă. Pentru aceasta însă nu aduc dovezi experimentale.

Deci *Frisch* și *Fried* nu pot obține o alcaloză la epileptici și își explică rezultatele lui *Bigwood* prin greșelile metodelor acestuia.

Ary-Riberio Vianna (1930, Rio-de-Janeiro) face cercetări asupra 23 de bolnavi epileptici și ajunge la următoarele concluziuni: echilibrul acido-bazic in epilepsie esențială in afară de criză este normal sau compensat prin excreția renală și schimbările respiratoare. In perioada preparoxistică se instalează un desechilibru caracterizat prin descreșterea re-

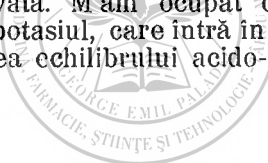
zervei alcaline, câteodată fără deviația reacțiunii actuale a sângelui (acidoză compensată), altădată cu scăderea pH-ului (acidoză necompensată); în acest caz, când organele epilepticului sunt sănătoase, atunci organismul tinde prin mecanismul regulator a funcțiunilor renale de a restabili echilibrul acido-bazic normal.

Deci după *Ary Kiberio Vienna* scurt timp înaintea accesului epileptic rezerva alcalină ar scădea și am avea o acidoză compensată sau necompensată, după cum reacționează organismul bolnavului respectiv.

Mercier și Rossier (1931) au determinat pH-ul în plasma venoasă pe cale electrometrică după metoda lui Michaelis modificată, n'au putut stabili o alcaloză în epilepsie, ci au găsit pH-ul în termen mediu de 7,30. Accesul epileptic după acești autori nu poate fi raportat la schimbarea echilibrului acido-bazic sau la o micșorare a ionizării calciului. După acces deseori au găsit chiar o exprimată acidoză, probabil în urma sforțării musculare.

În urma lucrărilor lui *Mercier și Rossier* putem afirma, că în epilepsie nu există o alcaloză decompensată.

Din toate aceste lucrări se vede că părerea autorilor despre echilibrul acido-bazic în epilepsie esențială nu este încă unică, unii găsesc o alcaloză, alții găsesc pH-ul nemodificat și alții găsesc o tendință spre acidoză. Problema nu este încă complect rezolvată. M'am ocupat cu această problemă pentru că calciul și potasiul, care intră în subiectul tezei mele, iau parte la stabilirea echilibrului acido-bazic în sânge.



III.

Calciul, potasiul și sulful în epilepsie.

Înainte de a intra în cercetările făcute la Clinica Psihiatrică din Cluj prin dozarea acestor substanțe în serul sanguin dela epileptici vreau să aduc datele care le-am putut culege referitor la aceste substanțe în literatura medicală. Menționez, că aceste date sunt foarte puține, fiindcă despre aceste substanțe în epilepsie au apărut până acuma numai puține lucrări.

Pare că primul care a dozat calciul în sângele epilepticilor este *Salvesen* (1923), care la 6 epileptici găsește calciul normal în serul sanguin (9,5—10,5 mg. ‰).

Bigwood (1924) găsește în perioada hipercalcemiei conținutul de calciu în sânge scăzut până la 1,7 mg. ‰, pe când concentrația minimă în cazuri normale este 22 mg. ‰. La un conținut mic de calciu s'au instalat accese, pe când accesele nu s'au instalat când calciul era ținut ridicat pe cale artificială.

Reiter (1926) găsește la epileptici calciul la limita inferioară a normalei fără raporturi cu accesele epileptice.

Ar urma lucrările lui *Zagami* (1928), care a dozat calciul și potasiul în serul sanguin la câni în epilepsie experimentală prin excitarea zonei epileptogene a creierului fără narcoză. Autorul a găsit valorile calciului scăzute și cele ale potasiului și mai scăzute așa, întrucât află raportul calciu : potasiu mai mare la animalele bolnave decât la cele normale. Extirparea tiroidei a dus la o scădere rapidă a calciului și o urcare rapidă a potasiului. Raportul Ca : K normal la câni este în medie 38,10, iar la câni care reacționează la epilepsie experimentală este în medie 49,17.

Futer și *Weiland* (1929, Moscova) au determinat calciul după metoda lui de Waard și potasiul după metoda lui von Kramer și găsesc la o serie de bolnavi neuro-psichici, unde în același timp există și o alterație a activității vegetative ca în parkinsonism, epilepsie etc., o tulburare a coeficientului Ca : K. Autorii sunt de părere, că în patologie ca și în stare normală nu fiecare electrolit în parte, ci raporturile electro-

ritelor între ele au importanță. Despre importanța diagnostică a metabolismului calciului și potasiului în stări neuro-psichice, autorii nu pot spune nimic sigur.

Lennox și Allen (1930) sunt de părere, că alterațiunile fizico-chimice (anoxemie și alcaloza) sunt cauza acceselor la animale epileptice lipsite de capsula suprarenală.

Au examinat 77 cazuri de epilepsie genuină. Conținutul de calciu în ser era 9,5—10,5 mg. %, conținutul de calciu în lichidul cefalo-rachidian era 4,75—5,25 mg. %. La normali conținutul de calciu în liquor e aproape totdeauna 45—50‰, a conținutului de calciu a serului; la 16% dintre epileptici examinați au găsit abateri dela acest raport.

Longo și Moraci (1932) găsesc la epilepsie Brown-Séquard indexul Ca—K mai mare la animale predispușe decât la animale nepredispușe.

Marchand (1932) găsește calciul și magneziul diminuate în epilepsie.

Rezumând aceste lucrări se poate spune că nu există încă o părere unică despre valorile calciului și potasiului în sânge la epileptici. Unii găsesc calciul scăzut și-l aduc în legătură cu accesele epileptice, alții nu pot face această legătură, sau găsesc calciul chiar în limite normale. Raportul Ca:K în epilepsie experimentală la câini se găsește mărit, potasiul fiind și mai scăzut decât calciul.

Dozarea sulfului în sânge la epileptici până acuma nu s'a făcut. În urină sulful sub formă de acid sulfuric se găsește mărit. (*Kaufmann*).

Dozarea calciului, potasiului și sulfului în sânge la epileptici.

Dozările, asupra acestor substanțe au fost făcute de Dna Dr. Retezeanu în Clinica Psihiatrică din Cluj dela 1 Iulie — 1 Decembrie 1933, tabloul lor îl dau mai jos.

Calciul a fost dozat după metoda lui *de Waard*, potasiul după *Kramer—Tisdall* și sulful după *Pohorecka Leslez*.

Cazurile clinice		Ca în mg. la 100 cc. ser	K în mg. la 100 cc. ser	S total ne-proteic la 100 cc. ser în mg.
	Datele normale după metodele amintite	9,5—10,5	19,2—20	3,7—4,5
I. M. F.	1. înaintea accesului în aceeași zi cu acces	8	19,3	3,4
	2. în timpul accesului	7,6	14	3,4
	3. după acces în aceeași zi	7,6	19,3	3,7
II. R. A.	1. înaintea accesului în aceeași zi	8	21	4
	2. în timpul accesului	8,4	17	3,8
	3. după acces în aceeași zi	8	23	4,1
III. E. T.	1. înaintea accesului în aceeași zi	8,4	16,5	3,9
	2. în timpul accesului	8,2	16	3,9
	3. după acces a doua zi	8,2	21	3,9
IV. T. A.	1. înaintea accesului cu o zi	7,8	18	4,5
	2. în timpul accesului	7,4	14,2	4,2
	3. după acces a doua zi	8	20	4,2
V. E. S. (echival)	1. înaintea accesului în aceeași zi	7	17	3,5
	2. în timpul accesului	7	17	3,3
	3. după acces în aceeași zi	7,3	16	3,5

Din aceste cercetări rezultă înainte de toate că *calciul* este scăzut în epilepsie atât în stadiul interparoxismal cât și în timpul acceselor. În perioada convulsivă nu este mai mult scăzut decât înainte sau după acces. Deci nu se poate pune o legătură între accesul epileptic și scăderea calciului în serul sanguin.

Această scădere a calciului este greu de explicat. Este greu de spus unde se află acest calciu care lipsește din serul sanguin la epileptici; este reținut de țesuturi sau este absorbit din alimente în cantitate prea mică? Nu cumva se găsește în sânge o substanță care disolvă sărurile de calciu? Nu se știe.

Numeroși autori după I. Loeb (1900) au atribuit fenomenele de hiperexcitabilitate nervoasă creșterii raportului

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$$

Münzer (1893) prin injecție de clorură de sodiu a produs simptome de tetanie.

Parhon și Urechia (1907) au arătat că injecția unei soluții de Na Cl 1% la animale paratiroidectomizate provoacă o exacerbare a simptomelor.

Rosenstern (1910) arată că administrarea de Na Cl la copii atinși de spasmodia provoacă revenirea crizelor. Ca și în epilepsie s'a găsit și în tetanie prin determinarea electrometrică a pH-ului, că calciul ionizat se găsește în limite normale.

Nu se poate deci explica până în ziua de astăzi hiperexcitabilitatea nervoasă numai prin schimbările sărurilor. Probabil că intervin o serie de factori endocrini, eventual și vitamina D care împreună cu deranjarea cantităților diferiților ioni (de calciu, potasiu, sodiu, magneziu etc.) colaborează la hiperexcitabilitatea nervoasă și provocarea accesului epileptic.

Potasiul după dozările făcute de către Dna Dr. *Retezeanu* se găsește scăzut în timpul acceselor epileptice; în stadiul interparoxismal se mișcă aproape între limitele normale. Nu se poate constata o regularitate prea mare, nici variațiuni prea mari.

Din metabolismul mineral normal reiese că potasiul este antagonistul calciului. Potasiul este necesar pentru funcționarea în bune condițiuni a multor organe. Joacă un rol important stimulând excitabilitatea cordului, a mușchilor și nervilor și producerea hormonilor. Găsindu-se scăzut în timpul acceselor s'ar putea spune că aceste funcțiuni suferă. Dar pentru aceasta variațiunile potasiului la epileptici sunt prea neînsemnate. Și aici intervine în parte factorul hormonal. Rămân deci cele spuse mai sus în raport cu calciul, potasiul singur ne putând influența prea mult ivirea acceselor epileptice.

Sulfur după aceste cercetări se află în toate cazurile în limite normale, deci nu joacă nici un rol deosebit în epilepsie.

IV.

Cazurile observate la Clinica Psihiatrică.

I. *Moisă F.* 27 ani, calfă de comerciant, intră în serviciul clinicei psihiatrice la 18. XII. 1929. Diagnostic: Epilepsie traumatică. În anteced. familiare nimic deosebit. Anteced. pers.: a suferit un traumatism în regiunea parietală stângă la etatea de 7 ani. Imediat pierde cunoștința și avea convulsii tonico-clonice ale brațelor. Accesele se repetau la 6—8 săptămâni, au început cu un strigăt, convulsii, spumă la gură, nu cădea pe pământ. O săptămână înaintea intrării în clinică, bolnavul era confuz, agitat timp de 2 ore. Stările acestea se repetau și în clinică. Bolnavul a primit zilnic tartrat borico-potasic, luminal sodic și autohemoterapie. Se ameliorează și părăsește clinica la 22 I. 1930. Peste 2 luni e adus din nou de 2 sergenți cari l-au găsit confuz, desbrăcat pe stradă. Nu se ameliorează, este transmis la Clinica Chirurgicală la 10 X. 1930 unde este operat de domnul Prof. Jacobovici. Se găsește o cicatrice a durei, substanța cerebrală intactă. Bolnavul și după operație e confuz, prezintă o afazie motorică și hemipareză dreaptă care până la 22 XI. dispar complet. La 8 XII. 1930 face primul acces mare de epilepsie dela intervenție încoace. De atunci accesele se repetă des, chiar de mai multe ori pe zi; agitații, confuzii. Cu toate că este tratat continu bolnavul nu se vindecă. Prezintă câteva perioade de ameliorare în timpul anilor 1931—1933, se găsește și azi la clinică, prezentând accese epileptice repetate.

II. *Ana R.* 16 ani casnică. Data intrării: 23 XI. 1929. Diagnostic: Epilepsie. În antecedentele familiare nimic deosebit. Bolnavă dela vârsta de 9 ani când s'a speriat mult fiind prinsă de haine de un câine într'o seară. De atunci vedea mereu câinele înaintea ei timp de 4 ani. Avea accese de pal-pitații și dureri în mâini cari în timpul acceselor le strângea de gură. Dela vârsta de 13 ani cădea la pământ, avea convulsii tonico-clonice, care țineau 5 minute. Avea emisiuni de urină. După acces prezenta tendința la fugă ori adormea. Accesele cari la început erau săptămânale au devenit zilnice

sau chiar de mai multe ori pe zi în anul intrării în clinică. Avea accese și în clinică, dar mai rare. Făcea tratament cu luminal; în luna Martie 1931 nu avea nici un acces. După scurt timp accesesele revin. Astfel variază boala până 17 VII. 1933 de când bolnava prezenta zilnic și incontinuu accese epileptice. A slăbit mult și a respins alimentele. Prezenta la orice încercare de alimentare tuse și accese de sufocare; nistagm rotator permanent. Starea aceasta se menținea, bolnava devenea și confuză. Sucombă la 20 VII. 1933 în status epilepticus. La autopsie s'a găsit creierul congestionat. Pe secțiuni rontale nimic deosebit. (Prof. Urechia).

III. *Elena T.*, intră în clinică la 8 VI. 1933, adusă într-o stare de confuzie după accese repetate. Suferă de epilepsie esențială. Primește tartrat borico potasic, luminal și autohemoterapie. Părăsește clinica la 19 XI. 1933, ameliorată.

IV. *Adela T.* 13 ani, casnică. Intră la 27 X. 1932. Diagnostic: Hemiplegie și epilepsie. În antecedente familiare nimic deosebit: Bolnavă dela vârsta de 1½ ani, când a prezentat brusc o hemiplegie stângă și paralizie a nervului facial stâng. De atunci are mișcări limitate la membrele din partea stângă. Intellectul e redus. Din I. 1932 are accese epileptice tipice care durează 2-3 minute și survin mai ales noaptea. Are accese și în clinică chiar mai multe pe zi. Către sfârșitul anului 1932 se ameliorează și accesesele de atunci survin mai rar, se mențin însă și până în ziua de astăzi. Bolnava se află la clinică fiind tratată cu tartrat borico-potasic, luminal; iar pentru ameliorarea hemiplegiei i-se face masaj electric.

V. *Emilia S.* 16 ani, ucenică la țesătorie. Data intrării: 26 V. 1931. Diagnostic: Epilepsie. Antecedente familiare fără importanță. Anteced. pers: la vârsta de 2 și 6 ani a fost operată la cap prezentând la nivelul vertexului un abces(?). Boala actuala datează dela vârsta de 7 ani când bolnava avea un acces epileptic tipic. Accesesele au survenit la început numai de 2-3 ori pe an, apoi devin mai dese. Nu are totdeauna accese complete, ci devine numai confuză, lovește pe cei din jur, vorbește fără legătură sau merge pe stradă, iar după 5 până 30 minute își recapătă cunoștința, prezentând însă o amnezie completă asupra celor petrecute. La 28 V. 1931 prezintă un acces de automatism ambulatoric cu absență. I-se face tratament, se ameliorează și pleacă din clinică la 23 VI. 1931. Acasă bolnava face continuu accese epiletiforme, uneori absențe epileptice, iar câte odată 3-5 accese tipice pe zi. Vine din nou la 25 IX. 1933 este tratată cu luminal și tartrat borico-potasic. Iasă din clinică la 12 XII. 1933 după ce mai mult de o lună de zile n'a avut nici un acces.



CONCLUZIUNI

1. Problema echilibrului acido-bazic în sângele epilepticilor nu este încă complet rezolvată. Unii autori găsesc o alcaloză, alții găsesc pH-ul nemodificat și alții o tendință spre acidoză.

2. Schimbarea echilibrului acido-bazic în sânge nu ne poate explica în mod complet mecanismul accesului epileptic.

3. Calciul se găsește scăzut în serul sanguin atât înaintea accesului cât și în timpul cât și după acces. Calciul prin urmare nu poate juca un rol în mecanismul accesului epileptic.

4. Potasiul este micșorat în timpul acceselor, dar variațiile sunt neregulate și neînsemnate.

5. Sulfurul total neproteic se află în limitele normale în serul sanguin al epilepticilor. Ipoteza unui rol al suprarenalelor, glande ce intervin în metabolismul sulfurului, și extirparea lor parțială sau radioterapia ce s'a încercat nu par a fi fondate, având în vedere metabolismul normal al sulfurului.

Văzută și bună de imprimat.

Decan:

(ss) Dr. GH. MARTINESCU

Președintele tezei:

(ss) Dr. C. I. URECHIA

Bibliografie.

- Ary-Riberio Vianna*: De l'équilibre acido basique dans l'épilepsie Rev. Sud. Amer. Chir. V. 1930. (după; Journ. de Phys. et de Path. Gen. 1932.)
- I. Bigwood*: L'équilibre physico-chimique du sang dans l'épilepsie. Ann de méd. XV. 1924. (după; Journ. de Phys. et de Path. Gen. 1924.)
- I. Bigwood*: La carence du sangue en ions calcium chez les épileptiques. C. rend des séances de la soc. biol. 90, 1924. (după; P. Rona: Berichte über die gesamte Phys. u. experim. Pharmakologie Bd. 36, 1926.)
- Callison*: The alleged presence of „bound potassium“ in muscle. I. of biol. Chem. 90, 1931 (după; P. Rona: Berichte Bd. 63, 1932.)
- L. Dautrebande*: Les échanges respiratoires. Paris 1930.
- Frisch Fried*: Zur Frage der angebl. Alkalose bei Epilepsie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 49, 1926. (după; P. Rona: Berichte B. 36, 1926.)
- Futer-Weiland*: Der K-Ca Umsatz bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Z. Neur. 122, 1929. (după; P. Rona: Berichte Bd. 55, 1930)
- Katsch-Brugsch*: Handb. der inneren Krankheiten. Leipzig 1924.
- K. Klinke*: Der Mineralstoffwechsel (Physiol. u. Path.) Leipzig-Wien 1931.
- M. Labbé et F. Nepveux*: Acidose et Alcalose, Paris 1928.
- Lenox-Allen*: Studies in epilepsy XI. Arch. of Near. 24.1930 (după Rona: Berichte Bd. 61, 1931.)
- Longo-Moracci*: Contributo sperimentale alla conoscenza della cosiddetta „epilessia di Brown-Séguard“. Arch. di Fiziol. 30, 1932 (după; P. Rona: Berichte Bd. 68, 1932.)
- L. Marchand*: Le sang dans les maladies mentales, l'épilepsie et la paralisie generale. (in Traité du sang Gilbert-Weiberg, Paris 1932.)
- Mercier-Rossier*: Etudes sur l'équilibre acido-base du sang III. Epilepsie et alcalose. Arch. internat. Méd. exper 6.1931. (după P. Rona: Berichte Bd. 66.1932.)
- Parhon et Urechia*: (Extr. de Folia haemat. 1908. după: L. Dautrebande; Les échanges respiratoires. Paris 1930).
- P. Reiler*: Recherches sur le calcium total de serum chez les épileptiques au sens propre et dans les états voisins. C. r. d. séan. de la Soc. de biol. 92, 1925. (după Rona: Berichte Bd. 33, 1926.)
- Sager-Roth*: Sur la diffusibilité du K du muscle chez l'homme normal et dans les états de contracture pyramidal et extrapyramid. C. r. soc. biol. 103, 1930. (după Rona: Berichte Bd. 57, 1931.)
- H. A. Salvesen*: Der Blutkalk unter normalen und gewissen path. Zuständen. Norsk. magaz. f. laegevid. Jg. 84, 1924 (după; P. Rona: Berichte Bd. 26, 1924.)
- Urechia-Mihalescu*: Tratat de patologie neuro-mentală. Fascic. VIII. Cluj 1929.
- V. Zagami*: Contenuto in calcio e potassio del siero di sangue ed epilessia sperimentale nel cane. Arch. di Sci. biol. 11, 1928. (după P. Rona: Berichte Bd. 47, 1929.)