

CONTRIBUȚIUNI NOI LA STUDIUL SENILITĂȚII

(Influența vârstei asupra
potasiului tisular și sanghin.)



TEZĂ

pentru

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 9 NOEMVRIE 1939.

DE

PAVEL CIURDARIU

Preparator la Institutul de Fiziologie al Facultății de Medicină Cluj.

CONTRIBUȚIUNI NOI LA STUDIUL SENILITĂȚII

(Influența vârstei asupra
potasiului tisular și sanghin.)



pentru

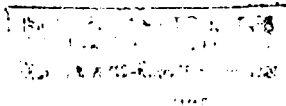
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 9 NOEMVRIE 1939.

DE

PAVEL CIURDARIU

Preparator la Institutul de Fiziologie al Facultății de Medicină Cluj.



24 MAY 2005

53.109

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

Decan : Domnul Profesor Dr. DRĂGOIU I.

PROFESORI :

Clinica stomatologică	— — — — —	Prof. Dr. Aleman I.
Farmacologia și farmacognozia	} — — — — —	„ „ Baroni V.
Microbiologie		
Fiziologia umană	— — — — —	„ „ Benetato Gr.
Istoria medicinei	— — — — —	„ „ Bologa V.
Patologia generală și experimentală	— — — — —	„ „ Botez A. M.
Clinica oto-rino laringologică	— — — — —	„ „ Buzoianu Gh.
Istologia și embriologia umană	— — — — —	„ „ D.ăgoiu I.
Semiologia medicală	— — — — —	„ „ Goia I.
Clinica ginecologică și obstetricală	— — — — —	„ „ Grigoriu C.
Clinica medicală	— — — — —	„ „ Hațieganu I.
Medicina legală	— — — — —	„ „ Kernbach M.
Chimia biologică	— — — — —	„ „ Manta I.
Clinica oftalmologică	— — — — —	„ „ Michail D.
Clinica neurologică	— — — — —	„ „ Minea I.
Igiena și igiena socială	— — — — —	„ „ Moldovan I.
Radiologia medicală	— — — — —	„ „ Negru D.
Anatomia descriptivă și topografică	— — — — —	„ „ Papilian V.
Clinica chirurgicală	} — — — — —	„ „ Pop A.
Medicina operatorie		
Clinica infantilă	— — — — —	„ „ Popoviciu Gh.
Chimia medicală	— — — — —	Prof. „ Secăreanu Șt.
Balneologia	— — — — —	„ „ Sturza M.
Clinica dermato venerică	— — — — —	„ „ Tătaru C.
Clinica urologică	— — — — —	„ „ Țeposu E.
Clinica psihiatrică	— — — — —	„ „ Urechia C.
Anatomia patologică	— — — — —	„ „ Vasiliu T.
Igiena generală	— — — — —	Agr. Zolog M.
Fizica medicală	— — — — —	Conf. Bărbulescu N.
Clinica bolilor infecțioase	— — — — —	„ Gavrilă I.

JURIUL DE PROMOȚIE:

Președinte: Dl Prof. Dr. Benetato Gr.

MEMBRII:	{	„ „ „ Hațieganu I.
		„ „ „ Minea I.
		„ „ „ Papilian V.
		„ „ „ Sturza M.
SUPLEANT	„	Conf. Dr. Gavrilă I.

Introducere

Studiul fiziologiei senilității prezintă importanță tot așa de vădită, ca și studiul fiziologiei celorlalte perioade ale vieții.

Dacă cunoștințele fiziologice sunt foarte avansate și în măsură să interpreteze exact diferite manifestațiuni vitale în celelalte etape ale vieții, în privința fiziologiei senilității sunt încă multe probleme nelămurite.

Până în prezent, cercetările privind acest domeniu sunt foarte restrânse și insuficiente pentru lămurirea acestei probleme atât de delicată și complexă.

Un studiu complet și amănunțit al senilității, ne-ar da posibilitatea întrevederii mijloacelor eficace pentru prevenirea sau chiar refacerea funcțiunilor organismului în toate stările unde aceste funcțiuni sunt amenințate să fie diminuate sau chiar compromise.

În lumina acestor considerațiuni generale, lucrarea de față constituie o nouă și modestă contribuție la studiul senilității, explicând această etapă declivă a vieții și în general toate stările unde funcțiunile organismului sunt diminuate, printr'un deranj profund al metabolismului mineral în general și al metabolismului potasiului în special.

Bazat pe analogia dintre insuficiența suprarenală și senilitate — justificată și experimental — în privința modificărilor profunde ale edificii coloidal al proteinelor tisulare, mi-am propus să studiez dacă și la baza modificărilor din senilitate sunt aceleași turburări în metabolismul potasiului ca și în insuficiența suprarenală.

Idea mi-a fost sugerată de D-l Prof. Dr. Gr. Benetato. Profit ca și pe această cale, să-i aduc adâncă recunoștință și deosebită stimă și admirație.

Lucrarea de față cuprinde:

I.

Cap. I. Morfologia senilității.

Cap. II. Date funcționale.

Cap. III. Date psihologice.

Cap. IV. Teoriile mecanismului senilității.

II.

Cap. I. Influența vârstei asupra potasiului sanguin.

Cap. II. Influența vârstei asupra potasiului tisular.

Cap. III. Discuția rezultatelor.

Cap. IV. Concluziuni generale.



I.

Generalități

Senilitatea se traduce prin caractere morfologice, funcționale și psihice. Aceste caractere apar sporadic, intensificându-se și înmulțindu-se pe vreme ce individul înaintează în vârstă.

Nu se poate stabili vârsta la care încep să apară primele semne ale senilității. Hippocrate a dat vârsta de 64 ani. În general perioada de 60—65 ani e considerată ca epoca aproximativă a apariției senilității.

Sunt cazuri de senilitate precoce în care tabloul simptomatic caracteristic apare într'o epocă mult mai timpurie.

În cele ce urmează voi enumera în mod succint caracterele morfologice, funcționale și psihice care sunt caracteristice senilității.

CAP. I.

Caracterele morfologice

În senilitate găsim modificări profunde în structura diferitelor țesuturi și organe, modificări care se traduc atât macroscopic cât și microscopic.

Organele prezintă un grad mai mult sau mai puțin evident de atrofie, ce interesează elementele parenchimatose și o scleroză accentuată. Din această cauză organele diminuează în volun și greutate.

Celulele în senilitate prezintă o serie de alterațiuni: dispariția nucleilor (*Albrecht*), citoplasma este mai hăzofilă (*Askanazy*), grănulele oxidante mai reduse, reacția oxidazelor diminuată, mitocondriile alterate, rezistența celulelor față de soluții ipertonice, alcaline, apă distilată și diverse substanțe toxice, diminuată (*Marinescu*).

Edificiul coloidal al proteinelor dela nivelul tuturor celulelor este alterat (*Marinescu, Rudzika. Lumière, Benetato-Opreanu-Munteanu*). Miceliile sunt mai grosolane în urma aglutinării și precipitării decât în țesuturile tinere. Suprafața de adsorbție este redusă. Umflarea coloidală diminuată.

Aceste modificări macroscopice și microscopice nu le găsim în acelaș grad la toate țesuturile și organele.

Organele cu funcțiuni mai delicate vor suferi mai de timpuriu și mai intens. Sistemul nervos și sistemul endocrin sufăr modificări importante, fapt care a determinat pe mulți să atribuie simptomatologia senilității alterării acestor organe, după cum se va vedea mai târziu.

În realitate însă, alterările acestor sisteme sunt secundare, ele se produc în scopul de a restabili funcțiunea organismului deranjat în mod primar.

Dealtfel surprinderea exactă a modificărilor anatomice din senilitate este foarte dificilă, deoarece în decursul vieții diverși factori mecanici, toxici, etc. au modificat structura organelor. Iată câteva modificări morfologice mai caracteristice la nivelul organelor.

I. Pielea și anexele sale: în senilitate pielea devine uscată, subțire, fără elasticitate, cu încreșturi și de culoare galbenă brună. Din punct de vedere istologic, epidermul (atrifiat) este mai subțire, stratul granulos aproape dispărut iar stratul bazal puțin proliferativ. În derm se petrece un proces degenerativ. Glandele sudoripare se atrofiază, ca și complexul pilosebaceu. Părul se crește, dinții cad, ca urmare a atrifiei proceselor alveolare.

II. Aparatul circulator: în senilitate inima ușor atrofiată prezintă (*Dogliotti*) ușoară atrofie a fibrelor musculare, mărirea conținutului pigmentar al fibrelor, mărirea țesutului elastic și invariabilitatea țesutului collagen și reticular. Arterele prezintă o atrofie a mușchilor netezi din tunica medie, hiperplazia țesutului conjunctiv și fenomene degenerative. Venele pe lângă aceste caractere microscopice, sunt rigide, dure. Capilarele sunt sinuoase, neregulate, umflate sau îngustate.

III. Aparatul respirator; a) la nivelul căilor traheo-bronșice se produce în vârsta înaintată, atrofia mucoasei, cu reducerea glandelor și a vaselor limfatice. Submucoasa suferă un proces de scler-

rozare. La nivelul cartilagiilor arborelui respirator apar fenomene degenerative și chiar deformări.

b) Plămânul este mai puțin vascularizat, mai puțin elastic, iar alveolele pulmonare unele sunt normale iar altele confluențe. Leziuni mai evidente se întâlnesc la nivelul capilarelor pulmonare.

IV. Aparatul digestiv :

a) La nivelul tractului gastro-intestinal mucoasa e atrofiată, deasemenea și țesutul muscular. Țesutul limfatic este foarte redus. Ptoza stomacului, intestinului și prolapsul rectal sunt frecvente.

b) Ficatul este redus în greutate și volum. Găsim atrofie ușoară și scleroză prin hiperplazia țesutului reticular.

c) Pancreasul și glandele salivare prezintă scleroză intersițială și lipomatoză.

V. Aparatul urinar :

a) Rinichiul. La nivelul rinichilor, glomerulii se pot transforma în blocuri hialine prin fuziunea ghemului arterial cu capsula lui Bowmann.

În mod secundar tubii uriniferi se atrofiază și degenerază. Alt-ori procesul începe la nivelul tubilor uriniferi. Țesutul reticular interstițial este îngroșat.

b) Prostata este micșorată de volum, și greutate prin atrofia elementelor glandulare și mărirea stromei fibroase.

VI. Aparatul de susținere și locomoție.

a) Oasele sufăr un fenomen de atrofie și osteoporoză. Acestea duc la micșorarea taliei și la curburi (cifoza senilă).

b) Cartilagiile degenerază sau albuminoide, sau se calcifică și chiar se osifică, ducând astfel la diminuarea elasticității cartilagiului.

c) Grăsimea se depozitează în organe (inimă, rinichi) iar paniculul adipos scade și devine flasc.

d) Țesutul conjunctiv de susținere se relaxează.

VII. Sistemul endo-limfatic:

a) În sânge numărul globulelor e crescut, emoglobina și plăcuțele sunt diminuate. Numărul leucocitelor e mărit.

b) Splina și organele limfactice sunt diminuate din punct de vedere al greutății, căci în senilitate țesutul limfatic este foarte mult diminuat.

VIII. Sistemul nervos:

În senilitate sistemul nervos central, periferic, vegetativ și cerebro-spinal este atrofiat. Neurofibrele sunt alterate. Pigmenții sunt acumulați în cantități însemnate iar nevroglia este hipertrofiată.

IX. Glandele endocrine:

a) Glandele sexuale. Testicolul este atrofiat. Tubii seminiferi reduși ca număr. Stroma este augmentată. Celulele interstițiale sunt diminuate.

Ovarul e redus de volum, având corticala subțiată și consistența mărită din cauza sclerozei difuze. Foliculii primitivii sunt foarte reduși.

b) Ipofiza se atrofiază abia după 70 ani (*Simmonds*). Modificările au loc mai ales la nivelul lobului anterior (mărirea celulelor bazofile, precum și a tramei colagene intracelulare și perivasculare).

c) Tiroida. Contrar atrofiei bănuită până acum la nivelul tiroidei, foliculii sunt reduși de volum, stratul epitelial mai îngroșat, iar numărul foliculilor este sporit.

d) Paratiroidele se încarcă cu o cantitate apreciabilă de grăsime în senilitate.

e) Timusul poate persista la senili în mediul adipos retrosternal și peritiroidian.

f) Epifiza se atrofiază, reducându-se la o masă fibroasă și într-o oarecare măsură calcifiată.

În rezumat, din punct de vedere morfologic, în senilitate avem atrofia parenchimului celor mai importante organe, hipertrofia țesutului conjunctiv și acumularea de pigmenți și substanțe degenerative.

CAP. II.

Date funcționale

În senilitate se produce o modificare profundă biochimică precum și diminuarea capacității funcționale a organismului.

a) Schimburi energetice.

La baza manifestărilor vitale sunt reacțiunile chimice.

Aceste reacțiuni se fac pe socoteala principiilor alimentari.

Țnergia eliberată din aceste reacțiuni trece prin diferite forme specifice, iar la urmă se transformă în căldură ce se pierde prin iradiere sau servind la evaporarea apei, la încălzirea urinei și a fecalelor.

Energia eliberată din alimente servește pentru întreținerea funcțiilor vitale (respirația, circulația, activitatea sistemului nervos) și pentru munca digestivă, efortul muscular, menținerea temperaturii. Primele cheltuieli formează metabolismul de bază, iar celelalte constituie cheltuiala de repaus sau de efort, variind cu cantitatea de alimente ingerate, cu temperatura mediului ambiant și intensitatea efortului muscular.

Când energia potențială a alimentelor nu acoperă cheltuielile organismului se consumă rezervele organismului, iar mai târziu se consumă constituenții protoplasmatici (proteine tisulare, grăsimea de constituție). La început are loc un deranj funcțional, iar mai târziu degradarea structurală și moartea.

În senilitate metabolismul bazal e diminuat. După *Du Bois* între 60—80 ani metabolismul bazal variază dela 36,5—35,5 cal. pe lm^2 și pe 1 oră, la bărbat și dela 34—33 cal. pe 1 m^2 și pe 1 oră la femeie. Această scădere a metabolismului bazal corespunde și cu ipofuncția tiroidei și a gonadelor, insuficiente și ele în senilitate.

Capacitatea de fixare a oxigenului de către țesuturi din sângele circulant este diminuată. Ea depinde de cantitatea de oxihemoglobină, de viteza de circulație și de permeabilitatea capilară cari sunt deranjate în senilitate. Coșientul respirator este redus la 0,7. Aceasta denotă că în organism energia rezultă mai ales pe socoteala substanțelor grase.

În acelaș timp cantitatea de oxigen consumată este diminuată. Temperatura corpului, expresiunea schimburilor energetice, este diminuată. Temperatura pielii e mai joasă ca la adult și este mai joasă cu 1° față de temperatura internă. În privința schimburilor energetice în efort, *Montuski și Beretta*, au arătat că la cele mai mici eforturi, cari nu modifică apreciabil, consumarea de oxigen la tineri, la senili și cardiopați consumarea oxigenului se ridică cu 30% la eforturi similare.

De aici concluzia că senilii se comportă ca bolnavii în stare de insuficiență circulatorie relativă.

b) Metabolismul intermediar al proteinelor. În senilitate metabolismul proteinelor este diminuat. Celulele nu reușesc să-și refacă complet protoplasma uzată în decursul funcționării. Cantitatea de ureie, expresia metabolismului proteic, ce se elimină pe zi este mai scăzută decât la adult.

c) Metabolismul nucleoproteinelor este de asemenea interesat. După Pfeiffer acidul uric (produsul de eliminare al nucleoproteinelor) ce se elimină pe zi este scăzut. Această scădere după Dogliotti se datorește încetării ritmului proceselor de multiplicare celulară, diminuării metabolismului nuclear și afinității speciale a țesuturilor de a fixa acidul uric exogen ca și la bolnavii de gută. (Dogliotti și Moro.)

d) Metabolismul glucidelor. Epuizarea musculară, hipotermia, coeficientul respirator diminuat, atrag atenția asupra turburării oxidării glucozei. În senilitate glicozuria e rară, curba glicemică e mai prelungită, acidul lactic e mărit în sânge. Rezerva în glicogen e micșorată. Din această cauză după doze mici de insulină, glicemia scade brusc și destul de pronunțat. Toate aceste modificări în metabolismul glucidelor depind de turburarea în sinteza glicogenului și de incapacitatea relativă a țesuturilor de a arde glucoza din sânge. Probabil că și la senili ca și la diabetici glucoza este sub forma neutilizabilă. Ficatul, pancreasul și țesuturile sunt responsabile probabil de aceste turburări.

e) Metabolismul grăsimilor. Colesterina s'a găsit mărită, iar lecitina diminuată.

f) Metabolismul idric: Țesuturile senile conțin mai puțină apă decât cele adulte și în special decât cele tinere. Capacitatea funcțională a organismului urmează o curbă identică cu cea a apei. Metabolismul apei considerat din punct de vedere static (conținutul hidric tisular), dinamic (cantitatea de apă consumată în stare de repaus), precum și din punct de vedere al posibilității de adaptare, este diminuat. Această diminuare este determinată de variațiunile presiunii coloid-osmotice a proteinelor tisulare și ematice, cauzate de modificarea pH sanghin, a echilibrului electrolitic și lipocitic (raport $\frac{\text{colesterină}}{\text{lecitină}}$) și a permeabilității capilare. Toate acestea sunt influențate de sistemul neurovegetativ și endocrin. În senilitate cantitatea de urină zilnică e scăzută, senzația de sete diminuată, iar pierderile de apă sub formă de vărsături, dia-

rei, emoragii, sunt foarte greu refăcute, căci depozitele de apă în organism sunt reduse. În general vorbind, cu vârsta, organismul se deshidratează. Această deshidratare are repercusiuni asupra proceselor biochimice și fermentative de la nivelul celulelor.

g) Metabolismul mineral. Mineralele au rol plastic, rol în elaborarea secrețiilor externe (suc gastric, pancreatic etc), a secrețiilor interne (tiroxină etc), rol în presiunea osmotică și în echilibrul acido-bazic. În ultima analiză substanțele minerale au rol covârșitor în menținerea edificiului coloidal al protoplasmei celulare și în desfășurarea normală a proceselor vitale. Substanțele minerale intervin în procesele vitale prin acțiunea lor asupra reacțiilor fermentative: (clorul activează amilaza, calciul tripsina și participă la coagularea sângelui și laptelui, magneziul este coferment pentru fermentul glicolitic, fosforul intră în constituția esterilor exozo și triozofosforici) și asupra sistemului neuromuscular. Astfel potasiul este responsabil de excitabilitatea și contractilitatea musculară (*Bureau-Reginster, Ernest*). Potasiul mărește excitabilitatea sistemului nervos, pe când calciul o micșorează. Potasiul este mediatorul chimic al sistemului parasimpatic, iar calciul celui simpatic. Potasiul mărește permeabilitatea celulară față de substanțele hidrosolubile, iar calciul față de cele liposolubile. Din aceste considerațiuni generale se poate deduce rolul important al metabolismului mineral și al potasiului și calciului în special. În senilitate potasiul este mărit în sânge (25—30 mgr.‰ Lucchi). Calciul se menține normal (9—11 mgr.‰) *Parhon* a arătat scăderea calciului, iar alți autori mărirea lui în sânge, fiind mobilizat din oase și depozitat la nivelul țesuturilor.

h) Echilibrul acido-bazic în senilitate este deviat spre latura acidă pH la senili variază între 7,2—7,34 (*Benetato*).

i) Sângele. Masa sanghină, raportul plasmă: globule, serumalbumina, presiunea coloid-osmotică, rezerva alcalină, pH, emoglobina și plăcuțele sanghine sunt diminuate.

Cât despre funcțiunile organismului (cardiacă, respiratorie, digestivă, renală și sensorială) în senilitate sunt diminuate.

a) Funcțiunea cardio-vasculară. Pentru a ilustra mai bine funcțiunea cardio-vasculară dau un tablou după *Dogliotti, Montuski și Beretta* care cuprinde variația câtorva manifestațiuni cardio-vasculară în senilitate:

ani	puls	p. art.	p. ven.	cons. oxig. pe minut	dif. ox. art. ven.	debit cord.	jet sist.	ind. cord.
62	72	110/ 60	8	260	61,74	4,20	58	2,26
63	60	170/105	—	200	50,04	4	66	—
68	76	135/ 75	7,5	200	81	2,41	31,7	1,84
69	64	130/ 70	8,5	200	71,78	2,81	43	1,81
76	65	130/ 65	5	200	62, 2	3,25	48,5	2, 1
79	66	120/ 75	7,5	160	38,26	4,18	62	—

Din tabloul de mai sus se vede la senili, scăderea presiunii venoase, a consumării oxigenului, a debitului cardiac, a jetului sistolic, a indicelui cardiac și creșterea presiunii arteriale.

Circulația capilară prezintă importanță deosebită. *Bastai* și *Dogliotti* în baza leziunilor suferite de capilare (rigiditate, atonie, modificare de calibru), atribuie acestor alterațiuni rolul fundamental în turburările circulatorii constatate în senilitate.

Dacă în timp de repaus capacitatea funcțională a organismului deși diminuată nu se resimte asupra organismului, în schimb în timpul unui efort organismul se resimte foarte mult, ceea ce denotă că individul senil se comportă exact ca un bolnav în stare de insuficiență circulatorie relativă. La acești indivizi aparatul cardio-vascular nu este capabil să se adapteze prompt noilor cerințe ale organismului.

În senilitate energia de rezervă este mult diminuată, în timp ce puterea de adaptare este limitată.

b) Funcțiunea respiratorie este redusă. Capacitatea vitală a plămânului și respirația externă sunt micșorate.

c) Funcțiunea digestivă. La nivelul stomacului găsim iposecreție și hipoclorhidrie (*Ewald*). Atât la stomac cât și la intestin atonia și ptiza sunt frecvente, deasemenea și constipația.

d) Funcțiunea renală este diminuată.

e) Funcțiunile sensoriale și sensitive sunt deasemenea diminuate (acuitatea vizuală, auditivă, gustativă, olfactivă, sensibilitatea tactilă, termică și profundă).

Dacă în senilitate avem modificări structurale și funcționale la nivelul tuturor organelor, cu atât mai mult aceste turburări se vor găsi la nivelul sistemului organo-vegetativ și de relație, precum și la nivelul glandelor endocrine, aceste organe având rolul de a conduce și reglementa funcțiunea tuturor organelor din economie.

În special sistemul nervos organo-vegetativ este labil (hipoamfotonie). Din punct de vedere endocrin în senilitate găsim hipofuncția ipofizei, a gonadelor, a paratiroidelor, a epifizei, probabil a tiroidei și hiperfuncția suprarenalelor în special a porțiunii corticale.

Această hipertrofie și hiperfuncție a corticalei în senilitate apare ca un fapt paradoxal, deoarece în senilitate simptomele sunt similare cu acelea din insuficiența corticalei suprarenală. În senilitate însă din cauza alterării edificiului coloidal, în mod secundar, drept reacție, pentru împiedecarea progresării alterației edificiului coloidal, corticala se hipertrofiază și își accentuează funcțiunea.

Deci din punct de vedere funcțional, funcțiunile celor mai importante organe din economie sunt diminuate în perioada senilă.

Modificarea funcțiunii sistemului neuro-endocrin cu rol de stimulare, control și coordonare a funcțiilor celorlalte organe, este secundară alterării structurii coloidale a proteinelor tisulare și se face tocmai cu scopul de a compensa turburările obvenite.

În concluzie, în senilitate găsim un deranj în metabolismul general, prin predominarea catabolismului, în metabolismul hidric, metabolismul intermediar al substanțelor proteice, nucleoproteice, a grăsimilor și hidraților de carbon și mai ales în metabolismul mineral; funcțiunile organismului (cardiacă, respiratorie, digestivă, renală, sensorială) sunt diminuate.

CAP. III.

Date psihologice

Concomitent cu modificările somatice și funcționale, cu vârsta se modifică și psihicul. Astfel senilitatea din punctul de vedere

psihic prezintă anumite particularități. În cele ce urmează voiu da un tablou sintetic al acestor modificări, fără a intra în detalii. Transformările psihice interesează pe lângă conștient și inconștient, sfera intelectuală, (înțelegera, memoria auditivă, vizuală, atenția), sfera afectivă (gradul de impresionabilitate, intensitatea emotivității, stabilitatea emotivă) și sfera voinței (impuls, iuțea reacțiunii, persistența în acțiune, inhibiția, puterea de rezistență la sugestibilitate, comunicativitatea mică sau mare).

Senilitatea schimbă raportul între aceste facultăți psihice, schimbă în acelaș timp, și relațiunile dintre individ și lumea exterioară.

Toate aceste facultăți psihice sunt diminuate într'o măsură mai mare sau mai mică.

CAP. IV.

Teoriile mecanismului senilității

Asupra mecanismului senilității sau emis mai multe ipoteze. În mod succint voiu enumera câteva teorii mai importante, dând o dezvoltare mai amplă—acelor teorii care sunt în strânsă legătură cu subiectul acestei teze.

1) Renelle (1835) consideră senilitatea ca o urmare a alterațiunii pulmonilor cu vârsta.

2) Hamelin pune pe primul plan osificarea cartilagiilor costale și secundar alterarea funcției respiratorii și senilitate.

3) Bouchard stabilește raport între senilitate și schimburi.

4) Metschinicoff (1904) atribue senilitatea unei autoitoxicațiuni de natură intestinală. Producții toxici rezultați la nivelul intestinului se resorb prin pereții colonului și ajungând la nivelul organelor determină procese de degenerescență — în parenchimul și vasele acestor organe.

În acest timp se exaltează funcțiunea macrofagelor care fagocitează celulele nobile ale organelor substituindu-le cu țesut conjunctiv. S'a observat însă că nu în toate stările de autoitoxicație chiar accentuate fiind nu apar semnele senilității. De altă parte în sistemul nervos Marinescu a arătat, că macrofagele sunt chiar celule

ale nevroglii. În sfârșit în organele care sufăr alterări mai evidente în senilitate (pielea, plămâni) nu se găsesc macrofage.

5) Zawialoff compară celulele cu bacterii cari mor, fiind distruse de substanțe rezultate prin propria lor funcțiune și acumulate în mediu de cultură.

6) Kotsovski atribue senilitatea intoxicației centrilor nervoși prin substanțe rezultate din metabolism și acumulate în decursul anilor.

7) Carrel bazat pe faptul că fragmente tisulare sunt capabile să viețuiască în plasmă mereu primentă cu substanțe nutritive (suc de embrion), pe când în plasmă de animal senil se mortifică, bănuiește prezența unei substanțe activante și mai ales a unei substanțe inhibitorii care predomină la animale senile.

8) Mühlmann concepe senilitatea ca fiind dorită lipsei de nutriție a țesuturilor din cauza reducerii relative a suprafețelor de adsorbție pentru materiile nutritive. Consecutiv acestei lipse de nutriție, survin procesele de atrofie cu tendința la depozitare în protoplasmă a produșilor catobolici și pigmentilor. Fenomenele de oxidație sunt reduse foarte mult.

9) Bastai-Dogliotti incriminează leziunile capilarelor drept cauză a senilității. În spiritul acestei ipoteze, toate turburările morfologice, funcționale precum și deranjul în edificiul coloidal ar fi datorite turburării circulatorii survenite în urma lezării capilarelor și a modificării permeabilității acestor capilare. Capilarele ar fi lezate de factorii mecanici, toxici, constituționali. În insuficiența suprarenală modificarea coloidală este identică cu cea din senilitate fără să se poată evidenția leziuni la nivelul capilarelor organelor.

10) Goethe, Br. Sequard, Steinach, Voronoff, emit teoria endocriniană. Senilitatea potrivit acestei teorii este cauzată de atrofie și ipofuncția gonadelor.

11) Pende atribue senilitatea factorilor umoral, tisulari și ormonali. În special reducerea sistemului reticulo- endotelial și desechilibrul endocrin (hipofuncția gonadelor, a splinei, hiperfuncția suprarenalelor și postipofizei) sunt responsabile de turburările ce survin în senilitate. Hiperfuncția capsulelor suprarenale (în special a corticalei) prezentă în senilitate nu poate fi considerată drept cauza senilității. Cel mult această hipertrofie și hiperfuncție a

corticalei suprarenalelor se poate interpreta ca o reacțiune necesară a organismului pentru a-și menține edificiul coloidal amenințat să fie profund deranjat de cauzele adevărate ale senilității, încă necunoscute.

Din teoriile de mai sus, menite să explice mecanismul senilității, se poate deduce că senilitatea este atribuită fie leziunilor aparatului respirator, fie intoxicării organismului sau a centrilor nervoși cu diverse substanțe toxice, a căror natură n'au putut-o preciza, fie leziunilor glandelor endocrine. Deci s'au adresat sistemelor de organe cari de fapt reglementează și întrețin funcțiunile organismului. Alterările anatomice și funcționale evidente în aceste nobile organe ale economiei sunt însă și ele secundare altor turburări cari s'au resimțit mai ales asupra lor, ele fiind mai sensibile și mai mult obligate să infrunte deranjul de care e amenințat organismul.

Marinescu încă din 1913 a relevat importanța edificiului coloidal celular pentru menținerea capacității vitale ale țesuturilor.

Acest edificiu coloidal al celulei și schimbă aspectul cu vârsta. La indivizi adulți protoplasma celulară prezintă granulațiuni fine de culoare alb argintie, iar la senili protoplasma conține granulațiuni mai voluminoase de culoare galben-portocalie.

Aceste cercetări le-a făcut pe celule nervoase ganglionare și simpatice la om și animale cu ajutorul metodei ultramicroscopice și a colorațiunii vitale.

Cercetările au fost reluate de *Rudzika*. Acest autor a arătat că edificiul coloidal al tuturor celulelor în decursul ciclului vital al individului suferă un proces de insolubilizare și de condensare care duce la degradarea funcțională a organismului (histereză protoplasmatică). În același timp se produce o diminuare progresivă a sarcinii electrice a coloizilor.

Rudzika a utilizat metoda digestiei triptice determinând viteza cu care se face digerația țesuturilor. El n'a ținut însă seama pe lângă calitățile fizice ale sistemului coloidal protoplasmatic și de compoziția chimică a țesuturilor ce se modifică foarte mult cu vârsta.

Pentru a-și putea da seama de precipitarea coloizilor celulari a determinat și pH cu metoda colorimetrică a lui *Michaelis*. Re-

zultatele obținute nu corespund realității deoarece în serul și țesuturile senile pH devine acid (*Benetato*).

Lumiére explică senilitatea prin fenomenul de floculație. Protoplasma celulelor epiteliale, glandulare, nervoase etc., cari iau parte la funcțiunile vitale este relativ fluidă iar coloizii ce o compun ajung repede la maturitate.

Substanțele coloidale din țesutul conjunctiv sunt mai rezistente coagulării, maturizarea lor făcându-se mai lent. Din această cauză celulele nobile ale parenchimului mai fragil îmbătrânesc și mor pe când țesutul conjunctiv continuă să prolifereze și să se substituie parenchimului organelor.

Benetato-Oprean-Muntean au reluat cercetările lui *Rudzika* în legătură cu influența vârstei asupra sistemului coloidal tisular. Acești autori lucrând pe șobolani (noi născuți, adulți și senili) au determinat starea coloidală a țesuturilor după solubilitatea proteinelor (metoda *Deuticke*). Această metodă este mult mai exactă ca cea folosită de *Rudzika*.

Din cercetările acestor autori rezultă că solubilitatea proteinelor mică la animalele nou-născute, crește cu dezvoltarea, ajungând la maximum la animalele adulte, pentru ca la cele senile să scadă din nou. *Grafic* se obține o curbă parabolică cu punctul culminant corespunzând vârstei adulte. Este semnificativ că această curbă urmează întocmai capacitatea funcțională a organismului în decursul evoluției sale. La *Rudzika* rezultatele sunt în funcție liniară cu vârsta, comportându-se ca un fenomen fizic și nu biologic ca cel al autorilor de mai sus. Diminuarea solubilității evidențiată în senilitate se mai constată în oboseala musculară, în intoxicația cu acid monoidacetic (*Emden, Deuticke*), precum și la animalele suprarenoprive (*Benetato—Oprean*). Deci solubilitatea proteinelor scade în acele stări cari sunt caracterizate prin scăderea capacității funcționale și a vitalității. Concomitent cu alterarea stării coloidale a proteinelor se produc turburări și în procesele de sinteză atât în oboseala musculară cât și la animalele senile și suprarenoprive. Refacerea solubilității proteinelor tisulare se poate face prin administrare de hormoni (testiculari, cortină). În special cortina la animalele senile mărește solubilitatea proteinelor și restabilește capacitatea funcțională a organismului.

În consecință din cercetările de mai sus, reiese că la baza tabloului complex al senilității stă modificarea edificiului coloidal al proteinelor tisulare. Mai nou, modificările coloidale ale protoplasmei sunt datorite deranjului profund ce survine în metabolismul mineral în general și al potasiului în special.



II.

Cercetări personale

Bazat pe asemănarea dintre insuficiența suprarenală și senilitate în privința modificărilor edificiului coloidal al proteinelor tisulare, ne-am propus să studiem dacă și la baza modificărilor din senilitate sunt aceleași tulburări în metabolismul potasiului ca și în insuficiența suprarenală.

Intr'adevăr la animalele descapsulate *Zwemer* a arătat creșterea potasiului sanguin, iar *Urechia—Benetato—Retezeanu* diminuarea potasiului tisular. Aceste rezultate au fost confirmate ulterior de *Zwemer, Truscowski, Marenzi*.

În stare de senilitate singur *Lucchi* a arătat creșterea raportului K: Ca peste valoarea normală 1,8—2.

CAP. I.

Influența vârstei asupra potasiului sanghin

Cercetările au fost făcute pe șobolani (între 8—9 luni și 2 ani) și oameni adulți (20—22 ani) și senili (70—104 ani).

Metoda de dozare. (*Leulier*).

Ca metodă pentru determinarea potasiului din serul sanguin am folosit metoda lui *Leulier*. Sângele recoltat din inima stg. la șobolan și vena cotului la om e lăsat să coaguleze timp de 3 ore. Apoi se centrifughează pentru a obține ser. Serul se desalbu-minează cu acid tricloracetic 20% părți egale și se filtrează prin filtru No. 42.

Se ia 1 cc. din filtrat în tub de centrifugă și se adaugă 1 cc. reactiv cobalt nitrit de sodiu (preparat după tehnica *Billman*). Se lasă timp de 1/2—1 oră. Apoi se centrifughează și se spală cu

câte 5 cc. din lichid No. 1. (Amestec de alcool 95° 12 cc, Eter 12 cc., acid acetic placial 4 cc., apă distilată 6 cc.) de 3 ori. No. II. (alcool 95°, eter aa) de 2 ori, No III. (Eter pur) odată.

Peste precipitatul astfel spălat se pun 5—10 cc. fosfat disodic 5% și se fierbe 5'. Se varsă conținutul într'un pahar de lina în care se află 20 cc. permanganat de potasiu n/100 și SO₄ H₂ 25%. Tubul se spală cu apă distilată 10—20 cc., cari se varsă peste permanganat.

Culoarea soluției devine brună.

După 30' se face dozarea. Se adaugă 2 cc. IK 10% se lasă 3' apoi se titrează cu tiosulfat de sodiu n/100 până culoarea devine galbenă deschisă persistentă. Se adaugă 2—3 pic. amidon 1% și se titrează mai departe până la dispariția completă a culorii albastre. Se face în acelaș timp și martor (5 cc. permanganat de K n/100+1 cc. acid sulfuric 25%+2 cc. IK 10% și se titrează ca mai sus.

Tabloul No. I.

Ș o b o l a n i

Vârstă și sex :	Concentrația K-lui în mg. la 100 cc. de ser sanghin	Vârstă și sex :	Concentrația K-lui în mg. la 100 cc. de ser sanghin
8-9 luni (adult)	32,50	2 ani (senil)	37,00
" "	32,02	" "	47,00
" "	29,36	" "	46,58
" "	32,50	" "	30,53
" "	31,36	" "	34,70
Medie	31,50.	medie	39,16

Tabloul No. II.

O a m e n i

N. I. 21 ani m.	21,016	A. V. 76 ani m.	34,860
P. I. 22 ani m.	21,580	K. K. 70 ani m.	35,720
N. V. 22 ani f.	20,730	I. A. 74 ani m.	35,570
G. T. 20 ani m.	15,900	I. S. 89 ani m.	33,090
B. I. 19 ani m.	25,560	C. M. 70 ani m.	35,190
S. C. 19 ani m.	18,460	T. S. 75 ani f.	30,460
V. A. 20 ani m.	27,110	S. I. 78 ani f.	25,480
N. M. 20 ani f.	20,630	D. A. 104 ani m.	32,580
M. A. 21 an. f.	21,580	D. I. 76 ani m.	31,750
		I. I. 74 ani m.	31,440
		D. 80 ani m.	25,900
		S. V. 70 ani m.	28,800
		S. Z. 70 ani m.	37,800
Medie 21,390		medie 32,390	

Din cifrele obținute la 10 animale și 22 oameni, reiese că K e crescut în sânge la senili față de cel al adulților.

Intr'adevăr la șobolanii adulți potasemia este în medie 31,50 mgr.‰ pe când la cei senili ea este cu 24‰ mai mare și se ridică până la 39,16 mgr.‰. La oameni diferența între potasemia adulților și a senililor este și mai accentuată. La adulți ea este de 21,39 mgr.‰, iar la senili de 32,39 mgr.‰, depășind cu 52‰ potasemia adulților.

Această hiperpotasemie se mai găsește și la persoanele cu stări caracterizate prin scăderea vitalității și a capacității funcționale: insuficiența suprarenală, la animalele obside (*Harrop—Benedict—Schenk*), la cele expuse acțiunii frigului (*Macco*) și la cele tratate cu istamină (*Kuschinsky*).

CAP. II.

Influența vârstei asupra potasiului din țesuturi

Pentru aceasta, dozarea potasiului s'a făcut din mușchiul gastrocnemian și creierul de șobolani adulți și senili.

Încinerarea organelor s'a făcut pe baia de nisip, adăugând acid azotic și perhidrol. După clarificare, se adaugă 2-3 pic de acid clorhidric diluat și 10 cc. apă bidistilată. Se evaporă lichidul: La cantitatea (mică) rămasă se adaugă 2 pic de metanitrofenol și NaOHn/1 până ce apare culoare galbenă. Se adaugă din nou apă și se continuă evaporarea. Când au mai rămas câteva picături se neutralizează cu acid sulfuric 2^o/_o până la decolorare. Se transvazează acest lichid într'un tub de centrifugă și se adaugă 2 cc. reactiv cobalt nitrit de sodiu 50^o/_o lăsându-se 1 oră să precipite.

Urmează spălarea și titrarea cari se fac ca și la dozarea potasiului din serul sanguin.

Rezultatele sunt trecute în tabloul de mai jos:

Tabloul No. III.

C re i e r :		M u ș c h i u :	
Adulți :	Senili :	Adulți :	Senili :
3,569 gr. ^o / _{oo}	2,813 gr. ^o / _{oo}	3,730 gr. ^o / _{oo}	3,244 gr. ^o / _{oo}
5,430 "	3,205 "	4,238 "	3,736 "
3,590 "	4,316 "	4,110 "	3,217 "
3,910 "	3,655 "	4,290 "	3,634 "
3,569 "	3,484 "	4,230 "	3,210 "
3,917 "	2,230 "	3,822 "	3,842 "
3,985 "	2,891 "	3,740 "	3,566 "
	3,212 "		4,391 "
3,997 "	3,224 "	4,024 "	3,605 "

Din tabelă se vede că la animalele adulte potasiul se află în mușchi în cantitate de 4,024 gr.^o/_{oo} pe când la cele senile în cantitate de 3,602 gr.^o/_{oo}, fiind cu 10,4^o/_o mai mică.

Din aceste cifre se poate deduce în mod evident că la șobolanii senili potasiul muscular e scăzut.

În cazul creierului, la șobolanii adulți potasiul se găsește în

concentrație de 3,997 gr.⁰/₁₀₀, iar în creéruł șobolanilor senili în concentrație de 3,224 gr.⁰/₁₀₀.

Diferența așa dar e și mai evidentă (19,3%).

Din aceste date concluzia logică este următoarea: În țesuturile animalelor tinere potasiu este mai ridicat decât la cele senile. Concentrația potasiului fiind direct proporțională cu activitatea tisulară. Și din acest punct de vedere există asemănare între insuficiența suprarenală și senilitate.



Discuțiunea rezultatelor

Potasiului i se atribuie un rol deosebit de important în activitatea tisulară. Se pune întrebarea de unde provine potasiul din sânge și sub ce formă se găsește?

Postasiul se află în sânge în concentrație (19—21 mgr.‰), din care 1—6‰ se află legat de proteine sub formă nedifuzibilă (*Mond, v. Slyke*) restul fiind sub formă de ion. În globulele roșii se găsește în concentrație de 0,4 gr.‰ așa că ar putea veni din globule prin mărirea permeabilității globulelor roșii. Neputând doza potasiul din globulele roșii, și în acelaș timp aflând scăderea pronunțată a potasiului tisular, suntem îndreptățiți să credem că mare parte din acest potasiu sanguin e mobilizat din țesuturi.

De fapt la nivelul țesuturilor potasiul se găsește în combinațiuni organice complexe, (nedifuzibil) *Quagliariello, Höber, Burridge, Mac Donald, Ernst, Reginster*.

În mușchi în stare de repaus raportul între potasiul nedifuzibil și ionizat este egal cu 2 sau 4. (*Ernst, Reginster*).

Mac Collum (1908) cu ajutorul reacției de colorație histochimică a evidențiat potasiul în interiorul fibrilei musculare. În baza aceasta el a emis ipoteza că potasiului îi revine un rol covârșitor în activitatea musculară, el având proprietatea de a determina contracția mușchiului.

Potasiul acționează sub formă de ion.

Dacă până acum contracția musculară era atribuită formării acidului lactic, mai nou s'a văzut că și la un mușchi în repaus se poate forma acid lactic fără să se producă scurtarea miofibrilelor. Acidul lactic se formează în sarcoplasmă atât înainte de contracție, în timpul contracției cât și după contracție (mai ales). Din aceste considerațiuni reese că provocarea contraacțiunii musculare nu se datorește acidului lactic, ci eliberării potasiului din com-

bi-națiunile complexe (*Ernst*). Acidul lactic are rolul de a furniza energia necesară contracției și refacerii mușchiului.

După *Ernst* descompunerea potasiului combinat se produce sub influența curentului de acțiune ce ia naștere în momentul excitațiunii.

După *Emden* oboseala mușculară este însoțită de creșterea permeabilității față de ioni, din cauza deranjului ce survine în funcționarea membranelor de polarizație. După *Ebbecke* atunci când se excită un mușchi cu curent electric ionii se repartizează în mod inegal la nivelul miceliilor coloidale alcătuind așa zisele membrane funcționale de polarizație.

În cazul când permeabilitatea față de ioni e mărită membrana se relaxează, iar ionii se repartizează în mod uniform în mușchi, excitantul rămânând ineficace. Dimpotrivă în momentul excitării unui mușchi membranele de separație se relaxează la nivelul polului negativ și se condensează la cel pozitiv. Când se schimbă direcția curentului într'un mușchiu ce a funcționat până la oboseală, așa ca polul pozitiv să devină polul negativ și invers, la o nouă excitare mușchiul continuă să funcționeze, indiferent de cantitatea de acid lactic acumulat. În regiunea catodului (cu excitabilitatea mai mare) potasiu se eliberează din combinațiunile organice, pe vreme ce mușchiul funcționează, transformându-se în potasiu ionizat.

Deci potasiu are rol important în excitabilitatea și concentrația mușculară.

După *Keller* potasiul tisular se găsește sub formă coloidală complexă și este încărcat negativ. În senilitate și în general în stările caracterizate printr'o diminuare a capacității funcționale a organismului încărcarea pozitivă a țesuturilor e micșorată spre deosebire de cea a adulților unde e mărită (*Eppinger*). Din această cauză la aduțți potasiul coloidal este atras, pe când în senilitate și stări asemănătoare este respins.

În insuficiența circulatorie deasemenea este respins potasiul coloidal și înlocuit cu ClNa ce contribuie la formarea edemelor.

În legumele crude, nefierle, potasiul se păstrează în stare coloidală (electronegativ).

Acțiunea potasiului asupra organismului se credea că se datorează proprietății radioactive, fiind unicul element din corpul uman dotat cu această proprietate:

Într-adevăr *Zwardemaker* a arătat că contracțiunile cardiace cu loc într'un soluție de *Ringer* la care s'a adăugat potasiu. Într'un *Ringer* fără potasiu, inima încetează să se mai contracte.

Contracțiunile revin după introducerea de potasiu sau alte elemente radioactive (Rubidiu, Toriu, Uran) sau raze B. (Înlocuirea se face pe baza radio-echivalanței și anume la 100 gr. ClK= 10-12 gr. sare de uran= 50 gr. Torium= 150 gr. Rubidium.

Katori a încercat acțiunea razelor B emise de potasiu asupra dezvoltării micro-organismelor (coli, stafilococ) și s'a ajuns la concluzia că razele B împiedică creșterea acestor microorganisme.

Deasemenea *Katori* a încercat efectul potasiului, Rubidiului și razelor B asupra circulației glomerulare a rinichiului și s'a constatat, că ioni de potasiu și Rubidiu produc contrația capilarelor glomerulare, până când razele B, emise de potasiu, nu prezintă acest efect. În consecință acțiunea potasiului asupra organismului, nu se poate atribui exclusiv radioactivității. Asupra automatismului inimii probabil că și proprietatea radioactivă a potasiului se manifestă.

Din cercetările de mai sus rezultate că potasiul e mărit în sânge și e scăzut în țesuturi (la animale senile.)

Potasiul din sânge provine din țesuturi după ce în prealabil s'a transformat în stare de ion. Acumularea potasiului ionic în sânge e toxică pentru organism în întregime și inimă în special. Creșterea potasiului sanghin dela 20 la 60 70 mgr.%, oprește inima. Prin injecții de Cl K la câini în urma ridicării potasiului sanghin s'au obținut simptome similare cu cele din insuficiența cortico-suprarenală. Chiar s'a căutat să se explice simptomele produse prin decapsulare, prin efectul toxic al hiperpotasimei.

În consecință potasiul tisular reprezintă forma biologic activă a potasiului, pe când cel sanghin e toxic în cantități mari. În senilitate potasiu tisular e diminuat iar cel sanghin mărit. Micșora

rea capacității funcționale din senilitate prodabilă că se datorește potasiului.

Modificări asemănătoare ale potasiului cu cele din senilitate au fost găsite și în cazurile de oboseală, astenie supranorivă, unde avem modificări ale edificiului coloidal al proteinelor tisulare. (*Urechia—Benetato—Retzeanu, Benetato—Oprean—Muntean*).





Concluziuni

1. În starea de senescență metabolismul potasiului suferă modificări profunde, care se traduc prin urcarea pronunțată a potasiului sanghvin și diminuarea celui tisular.
2. Hiperpotasemia de senilitate poate fi atribuită în parte mobilizării potasiului din țesuturi, ceea ce presupune o prealabilă transformare a potasiului nedifuzibil complex în cel ionizat.
3. Acumularea potasiului sanghvin și mobilizarea celui tisular explică în parte scăderea capacității funcționale a organelor senile.
4. Starea potasiului tisular este strâns și reciproc legată de integritatea edificiului coloidal al proteinelor protoplasmătice.

Văzută și bună de imprimat:

Decanul Facultății de Medicină:
ss.) Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Președintele tezei:
(ss.) Prof. Dr. GR. BENETATO

Bibliografie

- BASTAI, P.—DOGLIOTTI, G. C.: Physiopathologie de la vieillesse. Masson, Paris, 1938.
- BENETATO, G.—BENETATO, M.: C. r. de la Soc. de Biol. 1933, t. 114.
- BENETATO, G.: C. r. de la Roc. de Biol. 1934, t. 116.
- BENETATO, G.—OPREAN, R.: C. r. de la Soc. de Biol. 1936, t. 121.
- BENETATO, G.—OPREAN, R.: Bull. de la Soc. de Chim. Biol. 1937, t. 19.
- BENETATO, G.—OPREAN, R.—MUNTEANU, N.: Journal de Physiol. et de Path. gén. 1939 t. 37.
- BENETATO, G.—OPRIȘIU, C.—CIURDARIU, P.: C R. de la Soc. de Biol. 1937. Paris.
- BENETATO, G.—CIURDARIU, P.: Clujul Medical 1939 No. 5.
- BENETATO, G.—CIURDARIU, P.: C. R. de la Soc. de Biol. (sub presă). Paris.
- BENETATO, G. în colaborare cu Munteanu N, Oprean R., Agâr-biceanu T., Ionescu A., Taga O., Ciurdariu P., Popescu Șt. „Problema alimentației pentru individ și colectivitate“ Ed. Cartea Românească, Cluj 1939.
- BUREAU, V.: Arch. int. Physiol. 1937, t. 45.
- DU BOIS: The basal metabolism of old men. Arch. Int. Med. XIX. 1917.
- DRAGOMIREANU, M.: Bull. de la Soc. Roum. de Neurol. Psychiatrie, Psychologie et Endocrinologie. Iassy 1933, No. 5—6
- GELLHORN, E.—RÉGNIER, J.: La permabilité en physiologie et en pathologie générale. Masson, Paris, 1936.
- HAȚIEGANU, I.—GOIA, I.: Tratat elementar de Semiologie și Patologie internă. Vol. 1. Cluj 1934.
- HEINRICH, A.: Beiträge zur Physiologie des Alters. Z. f. exp. Med. 96, 1935.
- HANROWITZ, F.: Fortschritte der Biochemie. 1938.
- HEUBNER, W.: Mineralbestand des Körpers in Handb. d. norm. u. path. Physiol Bd. 16. 1931.
- KLINKE, K.: Der Mineralstoffwechsel. Leipzig und Wien. 1931.
- KATORI, S.: Über die biologische Wirkung der Radioaktivität des Kaliums. Ref. in Berichte u. d. ges. Phys. 100. 1937.
- KELLER, R.: Kolloid-Zeitschrift Bd. 76. 1936.
- LUMIÈRE, A.: Théorie colloïdale de la vie et de la maladie. Lyon 1925.

- LUMIÈRE, A.: La vie, la maladie et la mort 1928.
- LUCCHI, G.: Contributto allo studio della fisiopatologia della vecchiaia. *Fisiol. e. Med.* 1931.
- MARINESCU, GH.: Sur le mecanisme chimico-colloidal de la senilité et la probleme de la mort naturelle. *C. R. S. B. LXXV.* 1933.
- MARINESCU, GH.: Etudes sur le mecanisme de la vieillesse. *R. Soc. Ang. Biol.* X. 1934.
- METSCHNIKOFF: Etudes biologiques sur la vieillesse. *Ann. Inst. Pasteur.* 1902.
- MINOT, C. S.: The problem of age, growth and death Murray, London. 1908.
- NEUSCHLOSS, S.—WALTER, K.: *Pflüger's Archiv.* 1925. Bd. 213.
- ORNSTEIN, S.: *Bull. de la Soc. Roumanie de Neurologie, Psychiatrie, Psychologie et Endocrinologie.* Jassy, 1933. No. 4.
- POPOVICI, GH.: *Elemente de Fiziologie medicală, Vol. I.* Cluj. 1934.
- POPOVICI, GH.—BENETATO, G.: *Elemente de Fiziologie medicală, Vol. II.* Cluj. 1934.
- PARHON, C. S.: *Bull. de la Soc. R. de Neurologie, Pshychiatrie, Psychologie et Endocrinologie.* Jassy, 1933. No. 5—6.
- PREDĂ, G.: *Bull. de la Soc. R. de Neurologie, Psychiatrie, Psychologie et Endocrinologie.* Jassy, 1933. No. 4.
- RUDZIKA, V.: *Archiv. f. mikroskopische Anatomie u. Entwicklungsmechanik,* t. 101. 1924.
- REGINSTER, A.: *Arch. int. de Physiol.* 1937. t. 45. p. 69.
 " " " " 1938. t. 47. p. 24.
 " " " " 1938. t. 47. p. 81.
- SELYE, H.: *Britisch Journ. of. Exper. Path.* 1936. v. 17.
 " *Endocrinology* 1937. v 21.
 " *Science* 1937 v. 85.
- STURZA, M.: *Noțiuni elementare de Balneologie.* Cluj, 1933.
- SEULIER A. M.: *Bull. Soc. Ch. Biol.* 1933. 15.
- SCHEMINSZKY, F.: *Klin, Woch.* 1929
- URECHIA, C. MIHALESCU, S. *Tratat de patologie neuro-min-tală Fasc. III—IV.* Lepage, Cluj. 1927.
- URECHIA, C.—BENETATO, G. et RETEZEAN, A.: *C. r. de la Soc. de Biol.* 1936. t. 123.

