

Noticiari d'activitats

Barcelona

Facultat de Medicina. Institut de Fisiologia.

Deu lliçons sobre « Qüestions actuals de Medicina Experimental ».

I. — OCLUSIO INTESTINAL, per F. Domènech-Alsina

Dóna importància a l'estudi fisiopatològic de l'oclusió intestinal l'enorme quantitat de treball experimental efectuat i el fet que l'aplicació a la clínica humana d'alguns dels coneixements derivats del treball experimental hagi millorat l'eficàcia de la terapèutica de l'oclusió.

Es difícil esquematitzar en el curs d'una lliçó els múltiples aspectes que enclou el tema; no sols per la seva extensió, sinó també per la freqüent discordança dels resultats obtinguts pels diferents autors.

Es comença per estudiar les similituds entre l'oclusió intestinal i l'oclusió humana; s'insisteix sobre la importància dels trastorns de la circulació intestinal, sobre el quadre clínic i sobre els trastorns generals que acompanyen la interrupció del trànsit intestinal.

A continuació s'estudien breument els següents problemes fisiopatològics.

- A) Motilitat intestinal en l'oclusió intestinal.
- B) Distensió intestinal i les seves relacions amb la motilitat intestinal i absorció dels gasos intestinals.
- C) Pressió intestinal.
- D) Absorció pel budell oclòs i pel budell distal.
- E) Secreció intestinal en l'oclusió, i importància de la pèrdua de fluid i ions a nivell del budell en els trastorns generals de l'oclusió intestinal.
- E) Modificacions químiques tissulars.
- F) Absorció pel peritoneu en el curs de l'oclusió.

Després de sintetitzar el criteri actual sobre la gènesi dels trastorns generals en l'oclusió intestinal i d'insistir en la importància conjunta i variable segons el tipus d'oclusió, de la intoxicació a partir del focus tòxic que representa el budell amb circulació alterada i de la intoxicació que impliquen les modificacions de la química hemàtica i tissular

provocades per l'eliminació anormal i exagerada de fluids a nivell del budell, s'estudien breument les aplicacions clíniques que deriven dels principis establerts per l'estudi fisiopatològic.

II. — TRANSFUSIO SANGUINIA I MECANICA CIRCULATORIA, pels Drs. A. Armengol i J. Pi-Sunyer i Bayo,

Aquesta lliçó vol conservar tots els caràcters d'una lliçó clàssica inspirada especialment en els treballs de Cannon i Bayliss, fets durant la guerra europea, i vistos a través del prisma crític d'una experiència ben dilatada en transfusions per part d'un dels expositors, i d'una sèrie experimental realitzada per la preparació d'aquest curs.

En el curs anterior, un company, Domènech-Alsina, s'ocupava d'un tema que guarda certes relacions amb el nostre actual: l'anèmia aguda; ens referirem també amb certa freqüència a aquella lliçó i als materials que serviren per preparar-la. Cal estudiar les indicacions generals de la transfusió (estímul hematopoiesi, immunotransfusió, hemorràgies, xoc, etc.) per referir-nos només a les que modifiquen la mecànica circulatoria. Des d'aquest punt de vista, té una importància fonamental el volum i la rapidesa de la sagnia, i en relació amb això, la noció de « nivell crític » i la defensa automàtica per dilució, contrastant amb el xoc on hi ha concentració sanguínia.

En parlar de les condicions de mecànica circulatoria modificables per la transfusió, cal plantejar-se prèviament el problema de l'hemostàsia espontània en les hemorràgies, diferenciant les dels petits vasos, generalment coaptades per coagulació en fer la transfusió i les dels grossos, amb augment de l'hemorràgia en millorar les condicions de pressió circulatoria. Mostren unes gràfiques amb aquests resultats, i recorden històries de casos clínics ben instructius.

L'estudi de la mecànica circulatoria, s'ha de fer tenint en compte cinc factors: acció de bomba del cor, resistència perifèrica, volum sanguini en els vasos, viscositat de la sang i elasticitat de les parets arterials. L'estudi particular de cada una d'aquestes condicions ens demostren com és poc important la primera, exposant uns electrocardiogrames fets en el curs de l'anèmia aguda i la

transfusió; menys encara en la segona, a part el problema de l'acció del CO_2 i molt modificable, de manera decisiva la tercera. En estudiar les condicions de viscositat de la sang, fan una valoració comparativa dels resultats obtinguts amb sèrum fisiològic, solucions gomoses i sang. Quant a l'últim punt, l'elasticitat arterial, els resultats d'altres autors i les recents observacions nostres, semblen demostrar l'existència de fets de certa importància, en relació amb la conservació de la sang, l'estudi dels quals ens separaria del nostre pla actual.

L'exposició de gràfiques referents als fenòmens mecànics de la circulació en les diverses condicions estudiades, i la projecció d'unes figures clàssiques de Bayliss, Cannon i Henderson, formen la part documental de la lliçó, i aclareixen les nocions exposades.

Demostració. Sagnia d'un gos per la vena jugular; estudi de la pressió arterial, ritme cardíac i modificacions respiratòries. Nivell crític. Hemostàsia espontània. Acció de la injecció de sèrum fisiològic. Nova hemorràgia. Acció comparada de les solucions gomoses, sang pròpia acabada d'extreure i sang d'un altre animal de la mateixa espècie, conservada a la nevera. Acció del CO_2 ; importància del contingut gasós de la sang injectada.

III. — LESIONS NERVIOSES PER VIES I PLANS, pels doctors A. Folch Pi i J. Pi-Sunyer Bayo.

Aquesta lliçó és de tipus diferent de les anteriors. Es tracta d'exposar un conjunt de fets, amb criteri sistemàtic, no d'un punt a estudiar monogràficament. La densitat del tema obliga a resumir molt.

Medulla: per plans, la cirurgia ha contribuït poderosament a ratificar o modificar els coneixements que la fisiologia ens ensenya. Per vies, és la clínica mèdica qui amb ajut de l'anatomia patològica ha permès de sistematitzar els nostres actuals coneixements. Record del quadre ben conegut de van Gehuchten sobre les afecions medullars, i dels esquemes de Bing. Detall de dades obtingudes per cordotomies i anàlisi de la síndrome paràlisi total amb hiperestèsia bilateral que donen dues hemiseccions medullars simètriques a nivells diferents, no distants.

Bulb i protuberància: l'existència dels centres essencials per a la vida impedeix l'estudi quirúrgic de la regió, almenys per ara. Record de les síndromes clàssiques descrites per la patologia mèdica (Jackson, Avellis-Schmidt, Millard Gluber, Foville, etc.) i dels centres vegetatius coneguts ja pels germans Weber, en 1845 (cardíac), 1858 (Claudi Bernard, glusosúric), Vulpian en 1874 (vasomotor), etc.

Peduncle: malgrat les diferències essencials que existeixen entre l'home i els animals d'estudi (major paper jugat per centres superiors!) podem recordar sobretot els estudis de Magnus. La clàssica síndrome de Weber és d'explicació claríssima i de reproducció evident. Les seccions són descrites sense cenyir-se estrictament a les de peduncle, per a no perdre en claredat. *Resum de les dades experimentals admeses avui per tots els autors:* Es pot obtenir: 1, rigidesa de descerebració, per secció immediata per sota del nucli roig, quedant íntegre el de Deiters; la rigidesa és de tipus antigravitatori, suma de reflexos d'estirament. 2, aparença de moviments normals, sense rigidesa, quan la secció és alta, quedant tàlem; l'animal es caracteritza per totes les reaccions de l'ira enfront de qualsevol estímul. 3, flaccidesa, quan la secció és inferior al nucli de Deiters. 4, to normal quan la secció travessa la part anterior del nucli roig (parvocel·lular) i rigidesa quan travessa la meitat posterior (magnocel·lular). Queda, doncs, provada amb evidència l'existència d'un centre de coordinació de reflexos antigravitoris a nivell del nucli roig, que en desaparèixer (seccions 1 i 4) posa en llibertat el de Deiters, determinant la caricatura de la posició vertical. En el curs de la lliçó és presentat el gat talàmic que té rodejat el mesencèfal per un fil de seda: l'animal, aparentment normal, en estirar-se el fil de seda i passar a ésser descerebrat, adopta la rigidesa i perd els reflexos redreçadors.

Cervellet: Record dels treballs de Flourens en el colom, Luciani en el gos, Magnus en gats i altres animals, Sherrington, André Thomas i Durupt, Barany, etc. El més interessant és la comprovació que en l'animal descerebrat, és a dir, que té secció per sota del roig i per damunt del Deiters, ve sovint inhibició de rigidesa del mateix cantó i, de vegades, dels quatre membres. Aquests resultats, obtinguts per Sherrington, no són els de Magnus: el problema és probablement complex i no resolt. Record dels nistagmus, i de com la lesió unilateral aguda dona actitud de cara que fuig la lesió, al pas que l'extirpació del laberint fa que l'animal «miri» la seva lesió, comprensible pel creuament de les fibres que surten del cervellet via olivo-rúbrica i de les que arriben vestibulo-cervelletoses.

Tàlem: record dels més recents treballs de Bard en els gats i de Cannon, qui localitza en ell el centre de l'expressió emocional. Per tal funció, estretíssima relació amb cossos estriats, efectors. L'aïllament de l'escorxa deixa lliure sols la sensibilitat protopàtica, amb hiperestèsia dolorosa i tèrmica i anestèsia epicrítica. Record del quadre clínic de Dejerine-Roussy.

Cossos estriats: extirpats quirúrgicament en el gos per Pachon, per Lewis en el simi i Morgan en el gat. S'obtenen quadres semblants al Parkinson. Músculs afectats en proporció inversa de llur massa, pobresa de moviments, manca d'associacions, no expressió de les emocions, però persistència normal de la termoregulació, contràriament al que era admès per la clínica fins fa poc. Ajudant a la intervenció quirúrgica, la intoxicació per CO i manganès completen el quadre del que esquemàticament en clínica seran mioclonies, corees, atetosi (estriat) i akinèsia, amímia, pèrdua de moviments associats (pàl·lid). En la malaltia de Wilson els dos quadres s'imbriquen i es completen.

Centres diencefàlics: actualment en ple estudi. Karplus en 1932 determina el del metabolisme glúcid, Ranson en 1934 el ratifica. Erb en 1933 demostra el termoregulador. Glossa de la interacció d'increcions hipofisàries i centres vegetatius diencefàlics tan treballada per Camus y Roussy des del 1914; i de l'acció (Cushing) de la pituitrina per via intraventricular.

Escorxa: Des que Flourens i Goltz l'estudiaren en els animals, i en la guerra del 1870 Fritsch i Hitzig establiren en els soldats amb escorxa al descobert el mapa de les localitzacions, ha passat molt de temps. Ja Karpus-Kreidl en 1914 pot extirpar en el simi un hemisferi, i al poc temps l'altre, i en 9 casos obté que l'animal visqui algunes setmanes amb quadre totalment diferent del que feien suposar els coneixements admesos de fisiologia cortical. Eddinger estudia durant 3 anys un nen nascut sense còrtex, i més tard els treballs de Foerster i sobretot de Head, Sherrington, Lashley revolucionen els nostres coneixements. En resum, diu Head, no hi ha àrees reals en el còrtex, sinó que les funcions corticals comprenen descàrregues nervioses de certes regions a altres properes o llunyanes, que repeteixen a llur torn el fet fins a fer-lo inimaginable: L'equilibri, la integració de tot ell és el que diem una idea o un impuls motriu. Les rates a qui es condicionen certs reflexos es poden després estudiar per ablació de determinades regions corticals, i es veu, per exemple, com en el cas de reflex condicionat per estímul lluminós, si s'extirpa l'escorxa del terç posterior del cervell el reflex es perd, però passat un temps pot recuperar-se, i aleshores no depèn d'una regió cortical determinada. Sherrington per ablació de la zona rolàndica en simis no veu, com es podria esperar, paràlisi de les potes, sinó que sols existeix dificultat per a pujar escales, però el caminar i el nedar es fan normalment. Ja Goltz havia notat com el gos sense escorxa tanca els ulls davant la llum i es

desperta per un crit fort. Un film de Sherrington presenta un simi que per ablacions successives queda sense centres de motilitat i al cap d'un temps pot obrir una porta amb una clau, per suplència d'altres zones corticals. No poden, doncs, descriure's àrees com a centres de funcions: serien, diu Herrick, punts nodals, com les estacions per al tren. Són grans acumulaments, en quantitat, de fibres, però no tenen poder misteriós de generar forces psíquiques o altres. Aquestes són un misteri, avui per avui. Demostrada plenament la suplència de les àrees corticals, hem de considerar el mapa de les localitzacions en l'animal íntegre com una realitat pràctica, una disposició funcional que representa la normalitat. En l'home no s'ha d'oblidar que l'escorxa és més del doble de la del simi d'igual pes, i que la jerarquia de l'òrgan i l'especialització funcional són probablement, també, molt més elevades que en aquell.

Acaba la lliçó demostrant en el gos les localitzacions corticals motrius, mitjançant l'estímul elèctric de les diferents zones de l'escorxa.

IV. — VIES D'ADMINISTRACIÓ I RITME D'UTILITZACIÓ DE LES HORMONES; CAS DE LA INSULINA: PROTAMIN-INSULINA, per R. Carrasco-Formiguera.

L'elecció entre la via digestiva i el grup de les vies parenterals està condicionada, en primer lloc, pel fet que l'hormona a administrar conservi o no la seva activitat en posar-se en contacte amb els suc digestius. Des d'aquest punt de vista hi ha dos extrems, representats l'un per l'hormona tiroïdiana, que, pràcticament, no perd activitat en passar i ésser absorbida pel tub digestiu, i, en conseqüència, pot ésser administrada per via gàstrica amb molta eficàcia; i, l'altre, per la insulina, que, al contrari, perd la seva activitat d'una manera pràcticament total en posar-se en contacte amb els suc digestius, i, en conseqüència, no pot ésser administrada per via gàstrica. La major part de les altres hormones ocupen una situació intermèdia, algunes molt acostades a l'un o a l'altre dels dos extrems. Quan aquest factor no és decisiu, d'altres decideixen l'elecció. En el cas de les hormones per les quals la via digestiva és plenament inadequada o molt desaconsellable, són també diferents factors que decideixen entre les diferents vies parenterals.

Un factor d'interès màxim, tant per a l'elecció de via com per a la dosificació global, distribució de dosi, etc., en vistes a assolir la màxima eficàcia de l'hormona administrada, és el ritme de la seva utilització dins l'organisme.

L'estudi de tots aquests punts per a cada una de les diferents hormones que són emprades en

medicina, fóra excessivament llarg, i, per això, ens limitem al cas de la insulina.

Ja hem dit que la insulina no és pas activa per via gàstrica. La via intramuscular no presenta cap avantatge especial. La via intravenosa, en la imensa majoria dels casos, comprès el coma, no tan sols no és pas preferible a la via hipodèrmica, sinó que, al contrari, és menys avantatjosa. Cal recórrer a la via intravenosa tan sols en dos grups de casos: 1.^a Els molt excepcionals en què, per causa d'edemes generals o de debilitat cardíaca extrema, hom pugui témer que la insulina dipositada al teixit subcutani no passarà a la circulació general. 2.^a Un cert nombre de casos d'un tipus especial d'insulinore resistència en els que la insulina, plenament activa per via intravenosa, és gairebé inactiva per via subcutània. La via d'elecció general és, doncs, la hipodèrmica. Altres vies parenterals no tenen pas interès pràctic.

L'ideal de l'aplicació terapèutica de la insulina en el diabètic és acostar-se tant com sigui possible a la situació determinada en el subjecte sa per la seva pròpia secreció normal d'insulina. Aquesta és continua, però d'intensitat variable, adaptada a les variacions del metabolisme de la glucosa. Aquest metabolisme, d'intensitat variable, dóna lloc a una que podríem anomenar corba de necessitat d'insulina. La secreció d'insulina dóna lloc a una corba de presència d'aquesta hormona. Normalment aquestes dues corbes coincideixen en tot moment d'una manera gairebé perfecta, gràcies al funcionament d'un mecanisme automàtic, molt fi, de regulació de la secreció d'insulina.

L'assegurar, en un diabètic greu, que la seva corba de necessitat d'insulina, influïda per la ingestió discontinua d'aliments i també pels processos catabòlics continus del seu metabolisme, estigui coberta constantment per una corba de presència, determinada per injeccions d'insulina, de manera que mai no hi hagi hiperglucèmia patològica i això sense que la corba de presència mai no ultrapassi d'una manera excessiva els rasants de la corba de necessitat, de manera que mai no hi hagi hipoglucèmia, és un problema molt difícil, la resolució del qual exigeix, d'una banda, una regulació molt acurada de l'alimentació i, d'altra banda, la distribució de la dosi diària d'insulina en un mínim de tres injeccions i, en molts casos, en quatre i algunes vegades en cinc o més.

Per tal de fugir al mateix temps dels perills de les hiperglucèmies i de les hipoglucèmies i de les molèsties de tres o quatre o més injeccions diàries, hom pensà de trobar la manera de fer més lenta l'absorció de la insulina injectada. Amb aquest objecte han estat proposats i assajats diferents mètodes que no han donat resultats pràctics valuosos, fins que, recentment, Hagedorn i els seus

col·laboradors han trobat un camí nou que representa un progrés extraordinari en la tècnica de la medicació insulínica. Aquests autors han trobat que l'associació química de la insulina amb algunes protamines dóna uns compostos amb un punt isoelèctric extremadament pròxim al pH normal dels teixits humans. Han preparat suspensions d'aquests compostos, precipitats a llur punt isoelèctric i han vist que aquesta insulina, injectada així, precipitada, s'absorbeix amb una lentitud extraordinària, per tal com la modificació del pH del compost insulínic, necessària perquè aquest sigui dissolt i absorbit i la insulina arribi als teixits, és tant més lenta com més pròxim és el pH que manté la insulina precipitada al pH dels teixits en què el medicament està dipositat.

Així, doncs, una injecció de protamin-insulina dóna lloc a una corba de presència de variacions molt menys sobtades i de duració molt més llarga que les de la determinada per la insulina corrent, i això fa possible disminuir de quatre o cinc a tres, de tres o quatre a dues, i de dues o tres a una, el nombre d'injeccions diàries necessàries perquè un diabètic greu estigui constantment sense ni hiperglucèmia ni hipoglucèmia patològiques.

La meua experiència clínica amb el nou preparat confirma la dels autors danesos, amb la qual també coincideix la de diferents clínics d'Europa i d'Amèrica.

Treballs recents han establert que l'associació d'insulina amb diferents metalls dóna resultats interessants en el mateix sentit, per bé que en diferent grau, que els de la protamin-insulina.

V. — EL FACTOR ENDOCRI EN LA PROVA DE LA DIURESIS, per S. Pi i Sunyer i A. Folch i Pi.

Malgrat la seva aparent simplicitat, la prova de la diuresi posa en joc, tant en el sa com en el malalt, una multiplicitat de processos i factors que fan particularment interessants el seu estudi. Modernament s'ha començat a entreveure el paper important que hi juga el factor endocrí. La seva intervenció ressalta clarament en comparar les diferències acusades que hi ha entre la diuresi senzilla per ingestió, en dejú, d'aigua, i la produïda per la injecció intravenosa de la mateixa aigua o d'una solució de glucosa. Així com en la primera la resposta sol ésser quasi sempre immediata i positiva, en canvi, en el cas de la injecció intravenosa d'aigua destil·lada, Frey no ha observat en el gos cap augment de la diuresi.

En les mateixes condicions experimentals, Goverts i Cambier han demostrat que després de la introducció d'aigua destil·lada dins l'estómac la intensitat de la diuresi és proporcional al volum

d'aigua ingerida. El mateix resultat s'obté per l'administració rectal d'aigua. La introducció en el peritoneu d'un gos de 200 a 300 c. c. d'aigua isotonitzada amb glucosa determina una diüresi abundant, igual a la diüresi aquosa. L'acció de l'aigua és molt diferent per injecció intravenosa.

Diferents autors, Cow entre altres, han interpretat aquestes diferències essencials entre els diversos tipus de diüresi per l'acció d'una hormona diürètica elaborada per la paret intestinal i que, en ésser absorbida juntament amb l'aigua, determina els efectes específics abans esmentats.

Particularment interessant és l'estudi de les modificacions de composició de la sang després de la ingestió d'aigua. Haldane i Priestley no han observat variacions en la quantitat d'hemoglobina després d'haver begut 2 litres d'aigua en un quart d'hora i fins 5 litres en 2 hores i quart. Comproven en el curs de la diüresi aquosa una disminució evident de la conductibilitat elèctrica del sèrum. Així mateix, Beadle i Priestley, estudiant l'acció diürètica de diverses solucions salines ingerides, arriben a la conclusió que l'estímul que força el ronyó a excretar aigua no és la concentració d'aquesta en el plasma, sinó la seva pressió de difusió.

L'acció del tiroide sobre l'eliminació i el trànsit de l'aigua comença a ésser coneguda amb detall. Coronedi fou qui primer va comprovar l'efecte diürètic dels extrems de tiroides en els gossos sense tiroide en els quals no feien res els altres diürètics. Així mateix Eppinger ha demostrat que l'administració d'extrems de tiroide fa major la diüresi per ingestió. L'acció diürètica dels extrems de tiroide cal interpretar-la per un mecanisme extrarenal resultant, per una part, d'una major deshidratació dels teixits amb la consecutiva sortida d'aigua, i per altra, de la major necessitat d'aquesta per a dissoldre's els productes nitrogenats resultants de la major catabòlia orgànica. Veiem, en efecte — el mateix fenomen s'obté per l'administració de tiroxina —, que paral·lelament a l'augment de la diüresi el subjecte perd de pes i augmenta el N. urinari. Ho confirmen així mateix els treballs de Gremels, qui ha demostrat la ineficàcia de la tiroxina, sobre l'eliminació d'aigua pel ronyó, en el preparat cor-pulmó-ronyó.

Des dels primers treballs de Magnus i Schaefer és ben coneguda l'acció dels extrems del lòbul posterior de la hipòfisi sobre la diüresi aquosa. Com altres, hem pogut demostrar també personalment, que segons les condicions de l'experiència es fa major o, al contrari, cessa totalment la secreció urinària. Un dels factors condicionals més importants sembla ésser l'anestèsia de l'animal, en el qual després d'una breu oligúria sol augmentar

considerablement la quantitat d'orina segregada. La causa d'aquest augment de la diüresi en l'animal anestesià no s'ha explicat encara d'una manera satisfactòria. Els treballs de Knowlton i Silvermann demostren que durant aquesta acció diürètica dels extrems d'hipòfisi arriba a duplicar-se el rec, circulatori a través del ronyó. En el mateix sentit — d'una suposada acció directa sobre el ronyó dels extrems hipofisaris — hem d'interpretar els treballs de Miura, segons el qual si s'injecta l'extret directament en una de les dues artèries renals, l'augment de la diüresi es produeix abans en el ronyó corresponent a aquella artèria.

Més interessants són encara per al tema de la nostra lliçó, les experiències realitzades amb els mateixos extrems hipofisaris directament a l'home o a l'animal no anestesià. Com ho demostraren per primera vegada Von den Velden i Farini, aquests extrems determinen una notable oligúria en l'home. Segons es desprèn dels treballs de Jansen, també en aquest cas els extrems obrarien directament sobre el ronyó. Si després de la seva injecció es fa beure a l'home gran quantitat d'aigua o és donada per mitjà de la sonda a l'animal, s'arriba a produir una vertadera « intoxicació aquosa » a conseqüència de la retenció d'aigua.

L'adrenalina exerceix també una acció variable segons les condicions de l'experiència sobre la diüresi aquosa i el trànsit de l'aigua. S'obté augment de la diüresi en diferents animals: després de la fase primera d'oligúria; en el ronyó enervat; per injecció subcutània. En canvi, la injecció intravenosa determina un període d'oligúria simultani o quelcom més llarg que el d'hipertensió arterial. Hassencamp ha estudiat particularment aquest efecte en l'home i ha demostrat clarament l'acció oligúrica malgrat de trobar-se el subjecte en plena diüresi a conseqüència d'una ingestió abundant d'aigua.

Particularment interessants són els treballs de Dresel i Leitner sota la diüresi aquosa després de la ingestió de diferents quantitats de te en subjectes normals o subjectes sense melsa. Així com aquests darrers la quantitat d'orina eliminada durant les primeres hores és més del doble de la quantitat segregada pels subjectes normals, de la mateixa manera varia l'estat de la sang circulant. La ingestió d'una gran quantitat de líquid determina en el sa un augment de la quantitat de sang circulant i de la d'hemoglobina per alliberació dels hematies emmagatzemats dins de la melsa. En canvi, en els subjectes en els quals s'ha extirpat aquesta glàndula, falta aquesta descàrrega d'hematies i si bé augmenta també la quantitat total de sang circulant, la seva major dilució explica la diüresi abans esmentada.

VI. — FARMACOLOGIA DE L'OXIGEN I DEL CARBONIC, per *Jesús M. Bellido i Cristià Cortès*.

No es pot parlar de Farmacologia de l'oxigen: els animals superiors estan de tal manera protegits contra l'excés d'oxigen que, únicament trobant-se aquest a pressions molt superiors a la normal atmosfèrica, pot manifestar efectes tòxics. A més, la saturació de l'hemoglobina per l'oxigen en la forma que ens manifesta la corba de Hufuer, fa idèntics els efectes de l'oxigen sobre els teixits de l'animal íntegre, dintre de límits de pressió parcial, relativament molt extensos.

En canvi, els teixits són molt sensibles a la manca d'oxigen, element i aliment alhora, del qual no es poden constituir reserves al cos dels vertebrats de respiració aerea: el contingut de la bufeta natatòria dels peixos pot ésser com una reserva d'oxigen en aquests animals.

La farmacologia del carbònic ja és possible: cal eliminar-ne tots els efectes del carbònic a la sang i als teixits, que provoquen reaccions que no es poden qualificar de farmacològiques, com totes les que són resultat de l'acció del CO_2 sobre els centres i els receptors respiratoris. Els efectes del CO_2 sobre la pell (hipoestèsia), sobre la sensació de calor al pit a l'aire inspirat, els efectes sobre la mucosa gàstrica, analgesiants i facilitadors de l'absorció de l'aigua i de l'alcohol, i pocs efectes més, dubtosos, constitueixen tota la farmacologia del carbònic, cos que tan notable lloc ocupa al mecanisme d'influència d'uns òrgans i teixits sobre els altres, que en fan del CO_2 la parahormona típica i el producte residual del metabolisme que més gran paper juga a la nostra economia.

L'ésser l'oxigen únicament un aliment, el màxim aliment energètic, i el CO_2 una parahormona, no els lleva llurs aplicacions terapèutiques, conseqüència dels trastorns que són resultat de la carència d'un i altre, i pel segon de la disminució de l'excitabilitat dels centres nerviosos normalment els més sensibles a la seva presència i variacions de concentració.

L'anoxèmia o manca d'oxigen pot ésser alveolar, sanguínia o circulatòria: en la primera minva l'oxigen en l'aire alveolar, a la segona no es fixa en l'hemoglobina per manca o inhabilitació d'aquest pigment, i a la tercera l'oxigen no arriba als teixits per estancament del cercle sanguini. Poden, també, els teixits no fixar l'O com en la intoxicació pels cianurs, per exemple.

La utilització de l'O es féu empíricament, amb alternància d'entusiasme i d'escepticisme. Els resultats de l'oxigenoteràpia depenen de l'oportu-

nitat. Segons Dautrebande l'oxigenoteràpia està indicada sempre que el ritme respiratori depassa 30 respiracions per minut. Està indicada en la intoxicació pel CO , també ho està, segons Peters i Van Slyke, en la intoxicació alcohòlica aguda que és un cas més d'anoxèmia tissular.

El CO_2 té més indicacions i més precises: la síncope respiratòria en l'anestèsia, l'excitació respiratòria dels nou-nats; facilita l'anestèsia per l'èter, minva la probabilitat dels vòmits postanestèsics.

Segueix un estudi dels efectes dels banys carbogasosos, en les malalties vasculars: fan baixar fugaçment en dos o tres centímetres la pressió arterial, en canvi té importància la inhalació de CO_2 en els banys i cambres d'aplicació.

Continua amb la descripció de les tècniques d'administració de l'O, essent les cambres i tendes amb barreges riques en O, i inútils els procediments d'inhalació amb tubs i broquets per mor de la difusió gasosa.

VII. — LA HIPERTERMIA FARMACOLÒGICA, pel *Doctor J. Pi-Sunyer i Bayo*.

L'home i els animals homeotermes, en general, poden viure entre límits amples de temperatura ambient. La temperatura del cos és una resultant de la producció i la destrucció i pèrdua de calor pels diferents teixits: la projecció d'un esquema de les relacions circulatòries entre els òrgans termopositius i termonegatius, aclareix ràpidament aquests conceptes sobre els mecanismes fisiològics de la termoregulació.

Per mitjans farmacològics, podem modificar les funcions de regulació tèrmica; fins ara s'ha fet especialment en sentit antitèrmic, i això constitueix un hàbit terapèutic segurament massa generalitzat. El conferenciant fa un estudi crític de les possibilitats, l'oportunitat i les indicacions reals dels antitèrmics.

El problema que avui ens interessa de manera especial, és el de les drogues que augmenten la temperatura. Fou Wagner von Jaureggs qui introduí aquesta terapèutica hipertermitzant, en 1887, servint-se de la tuberculina. Fins ara s'ha utilitzat de manera quasi exclusiva pel tractament de la paràlisi general i altres afeccions específiques del sistema nerviós central; però segurament aquest camp s'ampliarà de pressa, i fins suposant que no sigui així, se'ns planteja una nova visió terapèutica. Després de la primera prova citada, s'ha recomanat, el nucleínat sòdic (Donath i Fishers), amb el qual es produeix un abscess de fixació i la temperatura ascendeix per l'autòlisi hística; no es tracta, doncs, d'un procés purament farmacològic. El propi Wagner v. Jaureggs introduí amb

gran èxit en 1917 la impaludització; s'estudia el procés fisiològic de l'elevació de temperatura en aquests casos, i en l'aplicació de les ones extracurtes, que ens mostra nous horitzons, des del punt de vista de l'aplicació terapèutica i de la interpretació doctrinal.

Immediatament s'entra en el tema propi de la lliçó. S'estudia en monografies detallades els quatre medicaments tipus que s'utilitzen per a provocar la hipertèrmia farmacològica: blau de metilè, dinitro- α -naftol, β -tetrahidronaftilamina i les suspensions oleoses de sofre, introduïdes per Schroeder en 1928, i que es troben en el mercat, sota el nom de Sulfo-sin. La projecció de corbes de temperatura pròpies i d'altres autors, i de gràfiques referents a altres fenòmens fisiològics concomitants amb l'elevació tèrmica, donen un fons documental a aquest estudi monogràfic de les drogues.

Finalment, es fa una breu referència a l'acció de l'estricnina, la qual provoca un augment de la temperatura a causa de la intensa contractura muscular reflexa, i a la febre salina, per deshidratació, descrita experimentalment per Barbour i Freund (1917) i observada amb certa freqüència per Finkelstein i Schloss, en criatures, que obtenen el guariment per la ingestió o la injecció d'una bona quantitat d'aigua.

Demostració. Producció d'hipertèrmia experimental en un gos de 8 quilos, per injecció intravenosa de 30 mgrs. per quilo de blau de metilè; producció d'hipotèrmia en un altre gos del mateix pes per injecció intravenosa de 30 cgrs. d'antipirina i 0,002 grs. de clorhidrat de morfina. Observació de la corba de temperatura rectal en els dos animals que arriba en el primer fins a 43,2° i baixa en el segon fins a 35,3°. Estudi dels fenòmens fisiològics, especialment circulatoris i respiratoris, que acompanyen als canvis de temperatura. Comprovació de la pèrdua considerable de pes per *perspiratio insensibilis* en el gos a alta temperatura; col·locats tots dos en una balança sensible, equilibrada, al cap d'una hora de les injeccions cal afegir 7 grams al primer gos per equilibrar-la novament.

Estudi dels canvis gasosos en un gat amb hipotèrmia experimental, augmentats en relació als normals. Valoració comparativa amb el polvoritzador de sosa de Heymans.

VIII. — ZONES QUIMIOSENSIBLES EN ELS APARERELLS CIRCULATORI I RESPIRATORI, per A. Pi i Sunyer.

El descobriment del reflex depressor per Cyon (1866) mostrà la possibilitat de regular les funcions vegetatives — en aquest cas la circulació — per reflexos a receptors en els òrgans interns.

Poc temps després, Hering i Breuer (1868) observaren que els moviments respiratoris també eren influïts per excitacions perifèriques en els pulmons. En aquests dos casos, l'excitant és de naturalesa mecànica.

Nosaltres ens preguntàrem si es deslliguen també reflexos vegetatius resultat d'excitacions químiques. Diferents arguments ens havien fet pensar que la regulació química dels moviments respiratoris s'exercís, al mateix temps que per una excitació sobre els centres, segons l'estat químic de la sang — demostrada per Fredericq (1887), Haldane i Priestley (1908), Winterstein (1911) — per excitacions perifèriques.

Els resultats dels nostres experiments (1918), i dels treballs fets amb Bellido (1919-1921), ens convenceren que la composició de l'aire respirat, la seva concentració en CO₂, juga un paper important en la regulació de la dinàmica respiratòria. Vàrem proposar la tècnica del cap del gos en experiment, B, irrigat per la sang d'un gos donador, A, la qual tècnica fou després perfeccionada per J. F. i C. Heymans, decapitant B i deixant el seu cap unit al tronc únicament pels nervis vagues. La respiració d'aire amb CO₂ pel tronc de B intensifica els moviments respiratoris del cap del mateix animal.

J. F. i C. Heymans (1927), observen els mateixos efectes, que atribueixen, però, a una influència indirecta: l'aparell respiratori no seria sensible a les variacions del CO₂ en l'aire; seria la zona sensible cardioaòrtica la que respondria a la proporció més o menys gran de CO₂ en la sang. No hi hauria zones quimiosensibles respiratòries, sinó en el cor i l'aorta.

Més tard, C. Heymans, Bouckaert i Dautrebande (1930), i Heymans, Bouckaert i Regniers (1933), han vist que el sinus carotidi és, també, sensible als canvis de la crasi gasosa sanguínia.

Hess (1923), havia pensat també en l'existència d'una sensibilitat química dels teixits, origen de reflexos vegetatius més o menys estesos i adaptats: la sobrecàrrega de productes metabòlics a separar seria causa de la resposta fisiològica natural: la vasodilatació.

Hi ha, doncs, evidentment zones quimiosensibles en l'aparell circulatori. Ja treballs antics, a partir de Heger (1887), havien fet veure que la introducció de diferents substàncies en les artèries és causa de fenòmens vasomotors per excitacions d'oxigen perifèric.

Aquesta existència d'una sensibilitat intraceptiva de l'aparell circulatori, especialment de determinades zones de l'aparell circulatori — cor-aorta, sinus carotidi — no exclou la possibilitat d'altres zones, en l'aparell respiratori, per exemple.

Per confirmar l'existència de la sensibilitat pul-

monar i de les darreres ramificacions bronquials — on la histologia ens diu que hi ha terminacions sensitives — hem fet ulteriorment altres sèries d'experiments. Amb Puche i Raventós (1930), emprant la tècnica del cap aïllat, hem dessagnat totalment el tronc B, per tal d'excloure tota influència de la sang circulant. La respiració d'aire amb CO_2 és encara eficaç. Amb Raventós (1931) en el tronc B — també preparat segons la tècnica del cap aïllat — hem col·locat una cànula en l'artèria pulmonar i una altra en l'aurícula esquerra, extirpant tota la resta de cor i l'aorta fins al diafragma. Fèiem circular a través dels pulmons de B, mitjançant la bomba de Dale-Schuster, sang de gos desfibrinada i oxigenada. Els pneumogàstrics eren seccionats per sota la sortida de llurs fibres a destinació pulmonar. Els efectes respiratoris de la inhalació d'aire amb CO_2 també s'observen en aquestes condicions.

Més recentment, amb Domènech Alsina (1937), hem denervat totalment el cor i l'aorta, conservant les fibres pulmonars del vague toràcic; els efectes obtinguts també són positius. Per altra part, Dirken i van Dishoeck, (1937), conclouen també de llurs experiments que el pulmó és sensible a les variacions del CO_2 contingut en l'aire, encara que discuteixen la intervenció d'aquesta sensibilitat química respiratòria en el control fisiològic de la funció.

Arribem a la convicció que hi ha zones quími-sensibles diverses: circulatòries, respiratòries, en els teixits. L'excitació d'aquestes zones es fa per la presència i concentració de metabòlits, entre els quals s'ha estudiat el metabòlit universal: el carbònic. Però, sense dubte, hi ha altres substàncies que actuen com *excitants específics* en el sentit de Pavlov.

Existeix una sensibilitat química, una sensibilitat nutritiva, *sensibilitat tròfica* que intuï Turró. Aquesta sensibilitat és punt de partida de reflexos vegetatius, reguladors de diferents funcions vegetatives, i és l'origen de sentiments fisiològics fonamentals: la gana, la son, l'apetit genèsic, etc. Per la significació i per la importància d'aquesta sensibilitat química de diferents òrgans, ens interessava fer-ne la demostració indiscutible.

IX. — SISTEMES D'OXIDOREDUCCIÓ: GLUTATION, LACTOFLAVINA I ÀCID ASCORBIC, pel Dr. C. Pi-Sunyer Bayo.

Les idees clàssiques sobre les oxidacions orgàniques com a font d'energia han variat molt, des que foren exposades per Lavoisier. Han estat les teories de Wieland sobre l'activació de l'hidrogen i de Warburg sobre la de l'oxigen, i finalment la de la transmissió electrònica (Michaelis i Clarck),

les etapes successives d'aquesta evolució, que ens ha portat des del concepte inicial, a l'actual de sensibilitatssims equilibris electrònics d'oxidoreducció.

Són tota una sèrie els equilibris d'oxidoreducció d'extraordinari interès bioquímic, dels quals tan sols podem fer una llista: el constituït pel sistema hemoglobina $\rightleftharpoons$ Oxihemoglobina, tan conegut de tots, el del Citocrom de Keylin i altres colorants pirròlics; el de l'àcid succínic $\rightleftharpoons$ àcid fumàric de Thunberg; el del metilgloxal $\rightleftharpoons$ àcid pirúvic de Neuberg i Meyerhof, avui dia tan estudiat i discutit; el dels colorants quínoides (adrenalina, citoflay); els de la insulina i la vitamina B-1, encara en plena investigació, etc. Però encara més interessants que ells, en aquests moments, ens semblen els tres que encapçalen la llista d'avui; glutathion, lactoflavina i àcid ascòrbic.

Glutathion: Fou Hopkins qui descobrí aquest compost nitrogenat i sulfurat, que ell cregué un dipèptid i posteriorment s'ha vist que era un tripeptid format per glucocola, cisteïna i àcid glutàmic (Grammann), i que actua segons l'equilibri oxidoreductiu de les seves dues formes tiol i disulfur, respectivament reduïda i oxidada.

Els estudis més moderns han ensenyat, però, que ni la forma tiol és autooxidable ni la disulfur acceptora d'hidrogen en condicions normals, calent, per tant, l'actuació d'un cos intermediari. D'altra banda, Lohmann i Case observen la indispensable intervenció del glutathion reduït com a coferment de la glixalasa; i seguint els estudis de Lundsgaard, Dickens sosté que la no formació d'àcid làctic en el muscle intoxicat amb àcid monoiodeacètic, és deguda a la combinació d'aquest àcid amb el glutathion.

Actualment comença a practicar-se en clínica la determinació acurada de la glutathionèmia, abandonant l'antic mètode inexacte de Tunnicliffe Binet, que ha treballat molt sobre aquesta qüestió, dona la xifra de 35-50 mgr. de glutathion reduït per 100 c. c. de sang, com a normal.

Lactoflavina: Kuhn, Gyorgy i Wagner-Jauregg, a l'Institut de Bioquímica de Heidelberg, han aïllat per primera vegada de la llet aquest colorant; definit el concepte de *liocrom* en oposició al de *lipocrom*, i observada, demés, la seva intensa acció vitamínica B-2, arriben a identificar-la amb ella. Creuen, així mateix, que seria aquesta lactoflavina, la que, associada a un substracte proteic i àcid fòsforic, constituïria el ferment groc respiratori de Warburg.

L'acció oxidoreductora de la lactoflavina es demostra observant la ràpida decoloració per reducció inorgànica amb Zn o Pt, i la nova aparició del color amb el corrent d'oxigen. El mateix pot demostrar, d'una forma més biològica, posant en

presència de la lactoflavina un substrate orgànic (fetge, múscul, etc.) i un donador d'hidrogen (àcid làctic, esters fosfòrics, etc.); es produeix una decoloració, per reducció, que desapareix amb el corrent d'oxigen.

Àcid ascòrbic: Anteriorment al seu definitiu aïllament per Szent-Gyorgyi a l'escorça suprarenal, ja Beszonoff, Righ i d'altres havien observat que la vitamina C hauria d'ésser una substància intensament reductora. La seva acció òxidoreductora s'ha vist després que era deguda a un equilibri cetonenòlic típic, en aclarir-se totalment la seva composició química (Haworth).

En els últims anys s'han estudiat intensament els seus efectes; s'ha vist com activa uns ferments (arginasa, papaína) en presència de certs cations (Fe, Cu) i n'inhibeix d'altres (ureasa) (Eldbacher, Karier); com protegeix l'adrenalina de l'oxidació espontània o per la tirosinassa (Abderhalden); com intervé en el metabolisme intermediari nitrogenat (Karrer) i en l'oxidació hepàtica dels àcids grassos (Quastel), etc. La seva determinació en els vegetals segons el mètode de Tillmans, s'ha estès molt últimament, i avui dia comença, també, a practicar-se en la sang.

Demostració pràctica: 1.^a Determinació del glutatíon pel mètode de Gabbe, en sang. Desproteïnitització per Folin, oxidació per ferricianur, i valoració amb iode i tiosulfat de l'excés d'aquell.

2.^a Demostració de la coloració violeta característica dels substrates rics en vitamina C amb el reactiu de Beszonoff (àcid fosfo-molibdo-tungstic) i diferenciació amb la dels di- i tri-fenols (àcid gàllic i pirogàl·lol.) Coloració amb Sulfat ferrós, en medi alcalí, segons Szent-Gyorgyi.

X. — HORMONES HIPOFISARIES GONADOTROFES, per Leandre Cervera i J. Bofill Deulofeu.

(Ve de la pàg. 238)

=5'5) a la proporció d'1 gr. de polpa per 10 c. c. de líquid. Centrifugació a 4.000 voltes durant uns 10 minuts. Decantació i neutralització amb NaOH n. 10, emprant fenolftaleïna com indicador. Nova centrifugació per a separar els pròtids precipitats i decantació del líquid sobrenedant.

Precipitació amb alcohol fins a una concentració de 70%. Centrifugació després de 12 hores de repòs a la temperatura de l'ambient, decantació i assecat del sediment per mitjà del buit.

D'aquesta manera hem obtingut 0'17 gr. d'extracte sec. Aquest extret l'hem diluït, després, amb 17 c. c. de sèrum fisiològic. Aquesta solució ha estat injectada a dos ratolins blancs, femelles, de 6-7 gr. de pes, a la dosi de 0'4 c. c.

per injecció i en un total de sis injeccions, en la mateixa forma com per una reacció d'Aschheim-Zondeck o sigui: 1.^a dia, una al matí (d'11 a 12 hores) i una a la tarda (17-18 hores); 2.^a dia, matí (10 hores), migdia (13 hores), tarda (17 hores); 3.^a dia, a les 10 hores. A les 100 hores aproximadament, a comptar de la primera injecció, es sacrificaren els animals i, com podem veure, tots presenten el quadre típic de la reacció III d'Aschheim-Zondeck, caracteritzada per fol·licles hemorràgics i cossos grossos en l'ovari i hipertròfia marcada de la matriu. Això es veu particularment manifest si hom compara amb l'animal control que no ha rebut cap injecció de l'extracte.

La composició química de l'hormona antehipofisària és, en el seu detall, desconeguda, però, malgrat tot, hom pot afirmar que es tracta d'un polipèptid, la composició centesimal del qual, segons Haurowitz, Reiss i Balint, és la següent: C=43,1%, H=6,40%, N=11,6% i O (càlcul) =38,9%.

Societat de Biologia de Barcelona.

(Sessió de 21 de gener de 1938)

ELS EFECTES DE LES APLICACIONS LOCALS DE NICOTINA SOBRE DEL SINUS CAROTIDI, per A. Pi i Sunyer i F. Domènech-Àlsina.

A la llarga sèrie experimental que portem realitzada amb l'intent de provar la multiplicitat d'efectes paralitzants de la nicotina sobre diverses formacions nervioses i, per tant, la no especificitat de la fixació d'aquell tòxic en la sinapsi ganglionar simpàtica, l'articulació entre la neurona de connexió i la neurona efectora, cal afegir-hi els experiments actuals.

Tenen per objecte estudiar si l'aplicació de nicotina sobre les terminacions nervioses sensitives del sinus carotidi narcotitza aquestes terminacions i evita, per tant, els reflexos sinusals.

Oclem el sinus per baix, per la caròtida primitiva i per dalt, per les caròtides interna i externa, després d'expressar-lo, per tal de buidar-lo de sang. Injequem en la cavitat del sinus, i a través de la paret, solució de clorhidrat de nicotina a 1 per 100. La deixem en contacte amb la superfície interna del sinus cinc minuts i, una vegada passat aquest temps, la solució és sucionada amb la mateixa xeringa amb què s'injectà, que s'ha deixat clavada. Immediatament es restableix el curs de la sang, i es retiren els clips oclusors.