

**ANTECEDENTS I SITUACIÓ ACTUAL DEL
CONCEPTE DE SENSIBILITAT TRÒFICA**

pel doctor

JOSEP PUCHE

Professor de Fisiologia a la Facultat de Medicina de la Universitat
Nacional Autònoma de Mèxic

Quan es tracta d'escatir les referències inicials del que entenem per sensibilitat tròfica, sobta la claredat que Ramon Turró sabé infondre al concepte. A més de l'originalitat de les seves premonicions, sorprèn de constatar les dilatades perspectives que obrí en el seu llibre fonamental ¹ en tractar de la integració del trofisme. El desenvolupament d'aquella doctrina i la recerca de les dades experimentals que havien de bastir-la ocuparen els seus deixebles i col·laboradors més d'una vintena d'anys i donaren abundoses publicacions en el *Treballs* de la nostra SOCIETAT DE BIOLOGIA.² Pi i Sunyer recull en una breu monografia ³ el comentari dels resultats i de les aportacions fins en aquell moment, la qual assenyala els punts de partida del concepte de sensibilitat tròfica. Prenem dels primers capítols de la monografia esmentada els paràgrafs següents :

«Les alteracions metabòliques dels teixits donant lloc a percepcions conscients i a reflexos reguladors de la nutrició són de gran importància per al sosteniment de les constants orgàniques dels éssers vius. Resultat de la situació metabòlica dels diferents òrgans serà l'excitació de les terminacions nervioses dels teixits que es traduirà en sensacions i reflexos.»

«Els metabolits que s'acumulen en els moments que augmenta l'activitat fisiològica actuen directament, localment, i també influeixen a distància, en absorbir-se per capil·lars i limfàtics que els duen als centres nerviosos. Però, ensems, es comporten com a estímuls de les terminacions nervioses, donant lloc a reflexos axònics i de trajectes més llargs. Sabem que els nervis actuen en les combustions dels teixits que inerven; el sistema nerviós és un regulador tèrmic, però és, per damunt de tot, un regulador químic.»

En l'edició mexicana ⁴ de *La unitat funcional* diu :

«No convé de dissociar l'actuació nutritiva centrífuga dels mecanismes centrípets que posa en marxa la situació químic de l'organisme. Tot plegat forma part del mateix procés regulador del metabolisme, manifestació de la influència sobre funcions i formes, i de l'activitat integradora del sistema nerviós.»

Les transcripcions podrien ésser més nombroses, però no cal allargar-les perquè les seleccionades són prou expressives. En la primera fase de la investigació tractàvem de demostrar experimentalment l'existència i la localització dels reflexos tròfics. El pas immediat ocupà el període 1915-38, que cito més amunt.

Però n'hi haurem d'afegir algunes altres que han estat poc comentades. Així, Vulpian,⁵ en tractar de la inervació tròfica, després de discutir els experiments de diferents autors (Samuel, Obolensky, Legros, entre d'altres), accepta la interpretació de Waller que considera les cèl·lules nervioses com els veritables centres tròfics. Les neurones actuarien per mitjà de llurs prolongacions. Rebutja la proposició de Samuel,⁶ que postula l'existència de nervis tròfics específics, i Vulpian mateix considera els fenòmens vasomotors locals com a fenòmens secundaris en el procés tròfic. Roux⁷ sosté en la seva tesi doctoral punts de vista anàlegs als que acabem de referir. Descriu la sensació de fam en els termes següents :

«Prend naissance dans les innombrables cellules de notre corps. C'est le cri de notre organisme réclamant des matériaux nutritifs, lorsque le milieu intérieur s'appauvrit. Toutes les cellules de notre organisme sont solidaires, et cette solidarité est rendue nécessaire par les spécialisations fonctionnelles multiples, par la division du travail. Lorsqu'une cellule éprouve un besoin qu'en raison de sa spécialisation elle est inadaptée à satisfaire elle même, elle fait appel a d'autres cellules, et cela par l'intermédiaire du système nerveux. Telle est l'origine de tous les réflexes nutritifs et nous démontrerons que dans la sensation de faim, il n'y a pas autre chose qu'un réflexe nutritif cortical, réflexe encore incomplètement adapté et donnant naissance à ce titre, comme épiphénomène, à un fait de conscience : la sensation de la faim au sens ancien du mot.»

Contrari a les hipòtesis centralistes de la sensació de fam, associa a la informació perifèrica fonamental quatre sensacions de punt de partida gàstric i, de més a més, sensacions doloroses. Roux explica els «reflexos glucemiants» per la iniciació en les cèl·lules perifèriques empobrides de glucosa de reflexos que anirien a activar els centres glucogenolítics. Després s'embarca en generalitzacions, més o menys adients, a les quals tracta de donar suport experimental Soulairac⁸ en una excellent monografia on no es troben referències als treballs del grup barceloní.

Bechterev⁹ segueix la inspiració walleriana i atribueix a les cèl·lules nervioses les funcions tròfiques principals, la capacitat d'acumular energia que fixen mitjançant l'aflux de materials nutritius. Considera els processos vitals dependents d'una organització sostinguda, en primer lloc, per l'autoregulació dels canvis energètics en l'organisme, relacionada amb la ingestió d'aliments, els quals representen, en últim terme, substàncies químiques que emmagatzemen energia radiant del sol. Per altra banda, l'impacte de

les altres modalitats d'energia externa en actuar sobre els òrgans receptors fa que es condueixin com a veritables transformadors d'aquelles. El sistema nerviós i el conjunt de músculs de l'organisme constituïran una sèrie d'acumuladors d'energia. Molotkof,¹⁰ deixeble de Bechterev, afirma que la funció tròfica dels teixits és atesa per control reflex; les aferències entrarien als centres de la medulla espinal i es reflectirien pels nervis i efectors corresponents de la mateixa àrea.

Plantejades les direccions principals dels problemes de la fisiologia del trofisme es produí el col·lapse d'activitats de l'escola catalana de Biologia. La dispersió del grup embrancat en aquelles investigacions impedí de continuar la recerca experimental necessària per a consolidar la doctrina de la integració tròfica. En la seva accepció originària és possible d'interpol·lar molts fets coneguts més recentment. La manca de difusió dels conceptes de Turró i Pi i Sunyer i la interrupció de les recerques produí gairebé l'oblit de la doctrina original.*

En els organismes vivents més evolucionats és fàcil de reconèixer la identitat dels models i dels mecanismes elementals. El trofisme, un dels més substantius, es troba arrelat en tots els nivells biològics. Les maneres d'atendre la necessitat de nodrir-se i els efectes consegüents a la privació d'aliment, emprant tècniques segures d'investigació, han permès d'explorar amplíssimes àrees del coneixement que arriben al llinar de les ciències naturals. La inspiració de Pavlov¹¹ d'associar els reflexos digestius amb les fun-

* El significat de «sensibilitat tròfica» restà esvaït per més d'un quart de segle. En la literatura científica i en els diccionaris d'aquest període es troben poques i estereotipades referències. En l'Enciclopèdia Britànica i en el Diccionari d'Oxford no és donada cap explicació directa del que és «trophism». Es parla, sí, de trofisme i de nivells tròfics en l'article corresponent a Ecologia, però desproveït del sentit que nosaltres acceptem. El diccionari de la Reial Acadèmia Espanyola accepta com a «trófico» allò que concerneix l'aliment. «Trofógeno» seria allò que procedeix de privació general o parcial de nutrició. En el diccionari de Cardenal, de terminologia mèdica, «trófico» vol dir relatiu a la nutrició; «trofona» significa element nutricional de la neurona; «trofoneurosis», grup de trastorns del sistema nerviós; malaltia de Reynaud, mal perforant, hemiatrofia facial; «trofotropismo», moviment de les cèl·lules envers l'aliment. El Diccionari Enciclopèdic Espasa-Calpe explica la «Sensibilitat tròfica» amb un resum de la doctrina de Turró. Els llibres i revistes de Fisiologia, en diversos idiomes, fan ús de la paraula «tròfic» amb poca freqüència i amb poquíssima precisió. En els índexs de la col·lecció de l'«Annual Review of Physiology» (1939-65) no apareix una sola vegada el mot «trophic»; en d'altres revistes angleses, franceses i alemanyes, només eventualment.

Les referències al mot «tròfic» es basen, per regla general, en els enunciats de «metabolisme», molt menys explicatius i, en tot cas, significant aspectes parcials del trofisme.

També es nota una certa confusió en l'ús de «tropisme» i els seus derivats. Alguns autors apliquen la paraula «tropisme» o «tròpic» substituint el mot «tròfic» en la seva versió d'orientar-se cap a focus d'energia física o química. Loeb afirma que els animals són atrets cap als aliments més aviat per les percepcions químiques dels sentits que no pas per la visió. Els reflexos nutricis tindrien llur origen principal en els quimiorceptors. Cajal es mostra indecís en certs passatges¹² en emprar els mots «trópico» i «trófico», els quals poden referir una accepció doble: moviment de l'àxon orientat vers la zona estimulògena, i de corrent tròfic, nutricional, d'origen neuronal. En els autors contemporanis es nota la mateixa dualitat en l'ús d'aquells termes, bé que alguns, Kery¹⁴, Luco¹⁶, Gutmann¹³ i Eccles¹⁵ es decideixen per l'accepció tròfica sense preocupar-se de la dualitat funcional que significa.

Són excepció els AA, que fan ús del concepte tròfic en el sentit i el significat que li donaren Turró i Pi i Sunyer des del començament de llurs treballs.

cions més elevades del sistema nerviós el duqué des de l'establiment dels reflexos condicionats fins a la investigació experimental de les neurosis. Fa uns quants anys vaig glossar les analogies dels conceptes de Turró i els de Pavlov ¹² en estudiar objectivament la direcció i les conseqüències dels reflexos que intervenen la nutrició dels éssers vivents, vinculant-los a llurs peculiars interioritat, permanència i continuïtat. La transcendència d'aquestes investigacions, fetes amb rigor objectiu i experimental, influí i continua influïent en altres camps del coneixement teòric pur. No trobo cap explicació satisfactòria a la tendència a oblidar o substituir el concepte de sensibilitat tròfica que han permès d'obtenir una imatge intel·ligible i dinàmica del comportament individual, i que pot aprofundir-se fins als nivells més elementals dels processos de cohesió molecular que probablement generen les diferents formes de vida.

Cajal ¹³ representa una fita importantíssima per la seva aportació fonamental als conceptes de la funció tròfica. Vegem què diu :

«Las células nerviosas sensitivas no sólo son capaces de crecer dentro del ganglio, sino que pueden salir de él, creciendo indefinidamente en un medio o terreno apropiado.»

Descarta tot seguit, per explicar la propietat de creixement, el que anomena «conjeturas físicas de Nageotte y Marinesco», inspirades en models massa elementals, i accepta la hipòtesi de Levi, que equipara els processos de creació expansional amb el creixement de les prolongacions neurals de l'embrió. A continuació afegeix :

«Los parafitos de los ganglios transplantados o cultivados brotan en su mayoría, del lado neuronal tangente a la cápsula ganglionar, y son arrastrados tan pujantemente en tal sentido que llegan hasta perforar dicha membrana como si, por tal camino, arribara a la célula un excitante trófico poderoso (oxígeno, fermentos estimulantes de la nutrición, etc.)»

«Parece, pues, que los agentes dinámicos capaces de despertar la propiedad neoformadora de la neurobiona y los químicos susceptibles de suministrarles materiales de asimilación, habrán de ser las condiciones esenciales de toda neoformación, sin que con ello pretendamos negar la posible intervención de los desequilibrios osmóticos y de los cambios de tensión superficial.»

«Tengamos, además, presente que en el cabo central de un nervio cortado retoñan lo mismo las fibras motrices que las sensitivas, no obstante faltar a éstas el impulso nervioso llegado de la periferia —recuérdese que la corriente funcional es centrípeta en los nervios sensitivos, y centrífuga en los motores.»

I més endavant precisa :

«Así en la neurogénesis normal el desarrollo inicial del axon se efectuaría como sostiene Harrison y Lewis, a expensas de la energía interna o inmanente del sistema, es decir, de la contenida en el cuerpo del neuroblasto (autodiferenciación) y tomando poco o nada del medio ambiente. Bajo este aspecto la célula nerviosa embrionaria podría considerarse como un depósito de reservas alimenticias e histodinámicas.»

Després, referint-se a l'acció tròfica de les neurones en llurs connexions amb els òrgans terminals estableix una dependència funcional que relaciona amb els processos d'activitat en els termes següents :

«Todo axón neoformado que, llegado al término de su evolución (medulación) no ha logrado establecer relaciones anatomofisiológicas congruentes con los aparatos terminales (órganos sensitivos cutáneos, placas motrices, etc.) cae en degeneración y acaba por reabsorberse. Así desaparecen todos los conductores excedentes del proceso regenerador, es decir, los axones atascados, extraviados o retrógrados. En igual caso se encuentran verosímilmente las fibras tardíamente llegadas a su destino cuando las distintas terminales han acabado su inervación o cuando, transcurrido mucho tiempo, se atrofian y mueren las células con quienes los conductores debieron establecer relaciones dinámicas.»

Considero que cal recordar, com ho acabo de fer, algunes de les nocions fisiològiques avançades per Cajal entorn del concepte de trofisme. Les dades del savi aragonès, basades en fets d'observació, constitueixen la insuperada doctrina general sobre la constitució i el funcionament del sistema nerviós. El sistema d'informació, d'integració, de tutela i d'actuació organísmica, la recerca de les connexions perifèriques, els efectes tròfics de la perifèria sobre els àxons en creixement, la degeneració de les fibres sensitives i motores, el metabolisme, de conservació i d'activitat, de les neurones, l'atròfia consecutiva al desús, i les propietats descobertes en les neurobions, es troben ordenades dins la doctrina general del funcionament del sistema nerviós i harmonitzen amb el portentós desenvolupament dels coneixements actuals sobre els mateixos problemes. Bullock,¹⁴ en referir-se recentment a la doctrina de Cajal en les seves repercussions sobre l'electrofisiologia, destaca, amb encert, el paper decisiu de les funcions tròfiques de la neurona en l'organització del funcionament general del sistema nerviós. Els treballs de Cajal representen, sense cap mena de dubte, una aportació fonamental i convincent a la concepció de la sensibilitat tròfica a nivell cel·lular. En algun moment la seguretat de les seves idees directives es torba, per exemple : quan tracta dels mecanismes que determinen l'orientació dels elements neurals en la retina embrionària. Establerta per Frossman la hipòtesi del «neurotropisme», * segons la qual l'orientació dels àxons seria deguda als produc-

* Cajal atribueix a Frossman la invenció del mot «neurotropisme».

tes de descomposició de la mielina, Cajal rebutja aquesta explicació i troba que no és pas la presència de materials procedents de la desintegració de la mielina, ni de la històlisi de la substància grisa, la responsable del «tropisme» orientador del creixement axonal, sinó que podria ésser atribuïda a les cèl·lules de Schwan. Pocs anys després, Kappers¹⁷ formula la hipòtesi de la «neurobiotaxi», que considera el moviment de les dendrites produït per les zones de màxima activitat, zones que també poden atreure els somes. Aquests indrets d'influx dominant presenten una gran activitat electromotriu. Mott i Halliburton¹³ localitzen igualment en les cèl·lules de Schwan les propietats tròfiques i orientadores vers els brots de creixement axonal. Marinesco¹⁵ sosté que la integritat anatòmica de les neurones depèn de la conservació de les vies transmissores de l'excitació neural. Les cèl·lules nervioses que perden llur expansió cel·lulípeta degeneren per manca de «comoció sensitiva» vinguda de l'exterior. Una cèl·lula motora separada del seu àxon presenta alteracions, però arriba a regenerar-se, si conserva les seves connexions amb les col·laterals reflexes, font d'excitació funcional. Les cèl·lules motrius sense lesió directa poden atrofiar-se, fins a desaparèixer, si manca l'acció tròfica de les col·laterals sensitives. Schaffer¹³ observa lesions degeneratives en les cèl·lules motores de la medulla espinal per interrupció de l'acció tròfica procedent de les cèl·lules piramidals del cervell. Ranson¹⁶ considera la neurona com la unitat tròfica del sistema nerviós i arriba a conclusions semblants recordant els efectes atrofics que determina la desafe-rentació o la interrupció de les vies eferents que vénen dels nivells superiors del sistema nerviós central fent connexió amb les cèl·lules motores de l'asta anterior de la medulla. Kappers¹⁷ fa la distinció del que ell anomena «tropisme tròfic» o «metabòlic» del «tropisme estimulogen». El primer es manifesta principalment en el cos cel·lular i en les dendrites, i no és antagònic del tropisme estimulogen, ja que els focus d'estimulació activen el metabolisme neuronal, i ambdós poden actuar sinèrgicament. Cajal¹³ es mostra més reservat dient: la hipòtesi neurotròpica està mancada de precisió i de claredat, puix cal determinar els elements d'acció neurotròpica, l'isolament de les substàncies-reclam i establir la forma d'acció de les substàncies en joc. Finalment, en una de les seves darreres publicacions¹⁸ acaba dient:

«Todo nervio seccionado regenera sus axones por brotes desde el cabo central que alcanzan su destino atraídos por alguna substancia o influencia física desconocida en la actualidad fluyendo desde el núcleo al aparato terminal y reconstruyendo la arborización motora.»

Les accions que Cajal atribuï a les cèl·lules nervioses sobre els propis elements constitutius i sobre els òrgans inervats són de mena tròfica. Els tropismes estimulògens, que Kappers considera a part, potser reconeixen un origen semblant.

Child,¹⁹ estudiant els gradients metabòlics en l'activitat fisiològica i en relació amb el que ell anomena «susceptibilitat», troba una correspondència significativa amb l'estructura dels elements nerviosos i amb llurs característiques de velocitat de creixement, diferenciació i transmissionals. Vincula l'origen de la polaritat, de la simetria del desenrotllament i del gradient excitatori com a resultants dels gradients fisiològics i metabòlics. La hipòtesi de Child, el seu gradient fisiològic, ofereix alguna analogia amb les hipòtesis elaborades per explicar la integració tròfica. El sistema nerviós intervé en la modelació dels materials constituents dels altres òrgans, en llur funcionament i llur integració organísmica. Considera la regió cefàlica del sistema nerviós central com la regió corporal més activa i més independent, des de la qual es dominen els gradients fisiològics que resulten dels efectes dels factors externs. Mostra grans afinitats amb les hipòtesis de Kappers de l'orientació axial dels apèndixs neuronals per estímuls químics i electrònics. Els reflexos s'organitzarien d'acord amb els gradients metabòlics. Child recull la informació principal sobre el tema fins al 1920. Young²⁰ afirma que els teixits del sistema nerviós, fibres i cèl·lules, s'hipertrofen sota els efectes de llur relació amb la perifèria i presenten canvis atrofics en interrompre les dites connexions. També pot produir-se atròfia quan les cèl·lules perden llurs connexions amb les neurones situades en segments superiors del sistema nerviós, que constitueix una modalitat degenerativa denominada «degeneració transneuronal». Assenyala fenòmens d'atròfia en els músculs desnervats que pot anar seguida d'hipertrofia consecutivament a la reinervació. Després de la secció dels nervis, els òrgans sensorials presenten fenòmens d'atròfia en els receptors. La reinnervació produeix, no solament la restauració dels òrgans atrofiats, sinó encara l'addició d'altres de nous. També és causa d'atròfia dels receptors i dels sistemes de projecció, en el sistema nerviós central, la manca d'estímuls externs. De Robertis²¹ observa consecutivament a la destrucció del receptor auditiu canvis degeneratius del nucli anterior del nervi acústic, apilotament i dissolució de les vesícules sinàptiques. Els canvis observats depenen de la immediata pertorbació de les transmissions sinàptiques en minvar la substància transmissora. Relaciona la formació de les vesícules amb les activitats del pericarió que transmet els compostos actius per les neurofibrilles axonals. El conjunt d'aquests processos seria de caràcter secretor.

Anokhin²² i els seus deixebles²³⁻²⁴ estudiaren els canvis consecutius a la transposició de les connexions filogenètiques de diferents nervis (vagoradial, hipoglòs-corda del timpà), cosa que permet d'observar els processos ulteriors de reintegració del sistema nerviós central amb les formacions perifèriques i els canvis d'especificitat del nucli vagal o hipoglòs. Els canvis es produeixen invariablement sota l'impuls inicial i la constant influència de la informació perifèrica. D'altra banda, els centres motors poden generar des-

càrregues excitatòries sobre els òrgans secretors perifèrics. Anokhin proposa que els processos de «reintegració» en el sistema nerviós depenen solidàriament de la innervació aferent i eferent, i de faisó més ostensible de la primera; afirma també que els processos de percepció es formen inicialment i principalment a la perifèria. Chernevsky,²⁵ estudiant la propagació dels impulsos aferents, troba que la desaferentització de quatre arrels lumbars i de dues sacres determina en l'extremitat posterior moviments sincrònics amb la respiració que apareixen i s'esvaneixen; també observa moviments sobtats de l'extremitat afectada. Diu que aquestes modificacions són degudes a l'alteració dels circuits que regulen les descàrregues motores.

Luco,²⁶ en un treball de conjunt, es limita a considerar l'aspecte tròfic efector de la neurona. Es desentén, sembla que deliberadament, dels antecedents doctrinals del trofisme neuronal i pren com a guia de la seva exposició el contingut de la monografia de Cannon i Rosenblueth²⁷ dedicada a estudiar els efectes de la desnervació de diferents estructures orgàniques, tema d'extraordinari interès, però que solament pot referir-se a un aspecte parcial del problema de la integració tròfica. Malgrat la limitació del seu propòsit, s'arrisca a formular proposicions, de caràcter massa general i decisiu, com aquella que diu que «*the trophic effects do not depend on nerve impulses*». Sorpren, en llegir la seva argumentació, com resulta d'insuficient, i el contrast que presenta, comparada amb la d'autors la inspiració dels quals sembla seguir: Buller, Eccles, Gutmann, etc. Com direm, els autors anglesos i txecs deixen obertes moltes més possibilitats d'explicació.

Gutmann²⁸⁻²⁹ estudia les reaccions metabòliques dels músculs desnervats i reinnervats: la desnervació determina greus alteracions en el metabolisme muscular, situació que obliga a reconèixer relacions molt actives entre els elements neurals i els músculs que inerva. Suggereix que l'estat tròfic depèn de l'influx nerviós, i aquesta influència neurotròfica és originada en l'organització bioquímica del període embrionari que tutela el manteniment de la composició proteínica dels músculs. El contingut de pròtids musculars minva després de la desnervació i torna a la normalitat consecutivament a la reinnervació. Confirma el punt de vista de Vulpian segons el qual la intervenció dels mecanismes vasomotors és d'una importància secundària en l'aflux de substrat. La pèrdua de pes dels músculs desnervats la relaciona amb la disminució de la síntesi proteínica, possiblement motivada per perturbacions del metabolisme oxidatiu i potser de la secreció d'hormona del creixement. De tota manera, situa el procés metabòlic normal del múscul sota control reflex. Immediatament d'un estímul nociceptiu minva la síntesi de glucogen muscular i el pes. Aquests canvis triguen tres dies a manifestar-se en els músculs sotmesos a la desnervació. Vodicka³⁰ observa augment del contingut de nitrogen en la porció distal del nervi consecutivament a l'activitat muscular o d'estímuls nerviosos.

ANTIANAFILAXIA EN LA ANAFILAXIA INVERSA

per

R. TURRÓ

P. GONZÁLEZ

Anomenem anafilaxia inversa aquella que's manifesta injectant la toxogenina en lloc de l'antigen. En una serie de treballs presentats a la «Société de Biologie de Paris» hem determinat les condicions en les quals se produeix aquest nou fenomen anafilàctic, operant amb el cobai (utilitzant-lo com a antigen) i el conill (productor de toxogenina). Una o dues injeccions de sèrum de cobai són prou per a sensibilitzar el conill i perquè aquest, al cap d'un més, pugui produir l'*anafilaxia inversa*.

La quantitat de toxogenina produïda no és igual en tots els conills preparats, àdhuc mantenint-se entre certs límits; en general la dosi mínima mortal d'una sang tòxigènica és de 2,50 cm., però pot aquesta arribar a contenir el doble i més encara de toxogenina, éssent suficient aleshores injectar 1 cm. per produir el xoc anafilàctic mortal en els cobais de 600 grams (intravenosa).

La descoberta d'aquest nou fenomen ens ha permès l'estudi de les propietats físiques de la toxogenina ja consignades en una comunicació anterior. D'aquestes propietats se desprèn que la supressió del complement en l'animal toxogènic no suprimeix l'anafilaxia en l'animal

III. Primer treball publicat a «Treballs de la Societat de Biologia».

No coneixem quins puguin ésser els mecanismes neuronals determinants del procés de recuperació metabòlica. Fatt i Katz diuen que ³¹ l'alliberació subumbral contínua d'acetilcolina podria exercir algun paper. Young ³² creu que les substàncies activadores potser són productes del metabolisme dels àcids nucleics. Gutmann i Vrobova ³³ observen que la rapidesa de les reaccions bioquímiques en els processos de regeneració és governada per accions reflexes. La fase de supercompensació metabòlica que segueix pot ésser inhibida per estímuls nociceptius. Gutmann i Drahotá ³⁵ observen que el contingut de glucogen i de potassi en diferents músculs de les rates varia gradualment durant l'ontogènesi, i es normalitza definitivament d'onze a catorze dies després del naixement. La desnervació dels músculs atenua les diferències, i la reinnervació les restableix. La reinnervació encreuada de nervis corresponents confereix les característiques pròpies del nervi al múscul. Aquestes dades dels investigadors txecs expliquen, a nivell molecular, les diferències de comportament contràctil reportades per Buller Eccles i Eccles en el gat. ³⁶ Janda i d'altres ³⁷ afirmen que la desnervació esborra les diferències metabòliques trobades en diferents músculs, i que la reinnervació restableix les diferències originals. Syrový, Hájek i Gutmann ³⁸ troben en els músculs desnervats augment de la desintegració proteínica, de l'autòlisi i de l'activitat catèptica. Gutmann, referint-se a la possible influència química de l'«acció tròfica», no creu que hagi de quedar adscrita únicament, com sostenen Katz, Luco i d'altres, a l'alliberament espontani d'acetilcolina, sinó que probablement ha d'ésser relacionada amb sistemes bioquímics més generals encarregats de mantenir l'estructura i el creixement de l'àxon i dels òrgans innervats.

Tower ³⁹ resumeix fins al 1939 les dades més importants dels efectes de la desnervació sobre els músculs. En referir-se als husos musculars, elements sensitius de la propiocepció, assegura que presenten les mateixes alteracions degeneratives que les altres fibres. Emmelin ⁴⁰ addueix fets semblants en la desnervació de les glàndules salivals. Després de la secció de la corda del timpà el pes de la glàndula desnervada minva del 20 al 30 %. La glàndula que restà innervada de l'altre costat augmenta de pes en el mateix període; les estructures intracel·lulars també disminueixen de volum exceptuant el teixit conjuntiu. Parker ^{41, 42} atribueix activitats tròfiques a les neurones sensitives. Recorda les observacions de Vintschgan, Ranvier i Griffini, que troben en gossos i conills degeneració dels botons gustatius després de la secció del glosofaringi. Olmster, ⁴³ en l'*Ameiurus*, ho confirma i demostra la regeneració dels botons gustatius restablint la continuïtat dels nervis. Pfaffman ⁴⁴ observa que els botons degenerats, consecutivament a la secció dels nervis sensitius IV, VII i X parells, es regeneren amb la reinnervació amb el XII parell. Botezat ⁴⁵ afirma la intervenció de factors neurohumorals capaços d'estimular les fibres conductores de les

sensacions tàctils i gustatives. Els trastorns nutricis i els estímuls químics relacionats amb lesions locals podrien suscitar aferències algògenes. En les espècies animals inferiors la intervenció dels nervis sembla ésser menys necessària que en els vertebrats; Wright⁴⁵ trasplanta en el fetge del *triturus viridiscens* fragments de llengua del mateix animal, i observa, primer, degeneració dels botons gustatius, i més tard, regeneració dels receptors sense la intervenció directa d'elements neurals.

Situant-nos en el temps més recent, tornem a considerar quina és la concepció actual de la neurona després d'un llarg període de silenci produït entorn dels aspectes tròfics de la doctrina neuronal originària i de la teoria tròfica que ens llegà Turró: Bishop⁴⁷ considera l'arquetipus de neurona constituïda fonamentalment per una porció de resposta graduada en què es troba interpolat un segment axonal on es produeix l'«espiga» i la resposta «tot o res». El cos cel·lular actua com a font d'aprovisionament de «metabolits». La probable funció de l'àxon és de conduir energia entre dues regions de teixit de resposta «graduada». Les dendrites mostren caràcters de resposta graduada i recorden en molts d'aspectes el fisiologisme de la placa terminal en el múscul estriat. Grundfest⁴⁸ coincideix amb Bishop en els aspectes més significatius de les funcions neuronals. Això no obstant, Grundfest considera ambdós processos transmissionals (p.p.s. excitatori i inhibitori) químicament afectables, propietat que, unida a l'activitat condúctil, poden oferir una gran varietat d'accions i interaccions que expliquen la plasticitat del funcionament del sistema nerviós central. Quan tracta dels fenòmens de cromatòlisi retrògada, és a dir, de «degeneració transneuronal», i dels canvis observats en la desnervació d'estructures, suggereix que en el sistema nerviós central actuen d'altres factors, intra i extracel·lulars, que poden influir de faísó molt important sobre els fenòmens neurals d'emplaçament llarg, aprenentatge i memòria, el mecanisme íntim dels quals no és ben definit en l'actualitat. Grundfest es rebella contra els patrons inspirats en l'aplicació exclusiva de l'electrofisiologia axonal, que deixa sense explicar molts aspectes incògnits del funcionament del sistema nerviós central.

Davis,⁴⁹ autoritat reconeguda en la fisiologia dels receptors, atribueix a les dendrites excitabilitat química i electrogènesi graduada. Els mecanismes receptors serien anàlegs a les respostes dendrítiques. L'adaptació i el control de les recepcions estarien subjectes a mecanismes centrífugs d'origen simpàtic. Concreta les funcions generals de la neurona en els termes següents, que cito de l'original per tal d'evitar qualsevol malentès :

«The generalized neuron, as now conceived, consists of a dendritic receptor pole, a presynaptic transmitter pole, an intermediate axonal conducting segment, and a metabolic center in the «soma» or cell body. Each of these parts is specialized in a particular way to perform particular functions. The

long axon and its all-or-none impulse is regarded as the latest evolutionary addition, and in some neurons it may be missing entirely.»

Més endavant, Davis declara :

«It is quite possible that mechanical, chemical, thermal and electrical sensivity may all coexist in a single structure and perhaps interact mutually.»

Trobem de bell nou els mateixos enunciats amb un contingut molt semblant al que donà Cajal amb motiu dels seus primers descobriments. La funció tròfica o metabòlica, com ara és de consuetud d'anomenar-la, es manifesta d'una manera especial en les cèl·lules nervioses, ja que afecta no solament el manteniment de la integritat anatòmica i funcional de les cèl·lules mateixes, sinó que àdhuc tutoreja les estructures que inerva per llur participació directa, reflex i conductual en altres indrets de l'organisme. Com pot hom deduir d'això que exposem, la funció tròfica del sistema nerviós ultrapassa els límits de les seves estructures específiques, i és transmesa als altres conjunts cel·lulars i òrgans que, en llur peculiar procés de diferenciació, continuen sota la dependència del sistema nerviós, el qual, juntament amb l'endocrí, assegura la unitat de l'organisme. Els passos i els mecanismes bioquímics, i els fisiològics determinants de la integració organísmica, llurs arrels més profundes, constitueixen les dades confirmatòries de la doctrina tròfica que, fins als seus nivells superiors, conscients, intel·ligibles, formularen Turró i Pi i Sunyer.

És convenient de fer-nos ressò d'altres qualitats que presenten les estructures neurals individualitzades per a captar una immensa varietat d'informació de l'ambient en què es troben submergides. L'organització de les sensibilitats —externes i internes— d'això que en diuen informació i també *input* en el seu aspecte més general, constitueix la trama que ens fa reconèixer la part externa i ens permet d'ordenar la nostra interioritat més íntima. Els missatges de la sensibilitat tròfica corren plegats des de la perifèria als centres i des d'aquí a la perifèria, amb tota l'altra gamma d'informació. Per això veiem que, contemplada l'activitat del sistema nerviós des de diferents angles, els processos d'aprenentatge presenten certes analogies molt significatives amb l'ajustament bioquímic del trofisme neuronal.

Deixo aquestes consideracions, sense perjudici de reprendre-les més endavant. Per adduir una altra opinió valuosa, Weiss⁵⁰ proposa que la gran activitat de síntesi protídica que s'observa en el soma neuronal està relacionada amb el funcionament de la neurona. La conducció pot servir de vehicle a substàncies i partícules molt variades, que podrien actuar com a agents transmissors, com hormones, i també com a agents de natura

poc coneguda, per als quals el sistema nerviós manifesta la funció tròfica sobre els teixits no neurals. Hamburger ⁵¹ sosté que les neurones poden exercir control metabòlic (tròfic) sobre la diferenciació d'aquelles altres neurones amb les quals han establert sinapsi. El teixit nerviós, a més dels propis requeriments nutrics, depèn, per la seva diferenciació i la seva conservació, d'agents «neurotròfics» que li arriben del medi immediat i remot. Ensem, el teixit nerviós allibera agents específics que procuren el manteniment i la regeneració (trofisme) de les diverses estructures no neurals. Hydén ⁵² observa que les cèl·lules nervioses mostren en llurs activitats variacions considerables del metabolisme de l'ARN, dels pròtids i dels lípids. Aquests canvis justifiquen la representació de la neurona com una gran cèl·lula d'aparença glandular, en la qual el metabolisme de l'ARN estaria d'acord amb la freqüència dels impulsos que afecten la cèl·lula nerviosa. L'augment funcional que s'observa en la producció de materials constitueix el fonament de molts processos d'adaptació, d'aprenentatge i de memòria. Fernández Morán ⁵³ identifica certs corpuscles citoplàsmics de les neurones dels vertebrats com a ultramicrosomes, abundosos d'ARN, que estarien associats amb les membranes i prop de les mitocòndries. Aquesta disposició recorda formacions semblants de les cèl·lules glandulars relacionades amb la síntesi protídica. Troba un gran nombre de mitocòndries en el citoplasma, en les dendrites i en l'àxon. El nucli presenta nombroses invaginacions de la membrana nuclear plenes de components citoplàsmics. Larus, ⁵⁴ en el mateix simposi, estudia la cromatòlisi consecutiva a la lesió de l'àxon. Afirmar que la intensitat de la cromatòlisi depèn de la llargada de l'àxon lesionat. L'exèresi d'un 75 a 80 % de l'àxon pot determinar la mort de la cèl·lula afectada. Brattgard, Edstrom i Hydén ⁵⁵ observen les reaccions cel·lulars de les neurones motores després de secció dels àxons. En el transcurs de la primera setmana augmenta el volum del cos cel·lular fins a un 50 % per un doble mecanisme, fixació d'aigua i increment del material orgànic. L'ARN es dispersa, però no varia la seva concentració absoluta. Després de la segona setmana fins dos o tres mesos més tard, els valors d'ARN augmenten fins a assolir un 100 % del valor inicial. En el decurs temporal que segueix, els valors d'ARN tornen gradualment als valors inicials. Geiger ⁵⁶ troba que el metabolisme dels lípids estructurals i dels àcids nucleics s'intensifica en aplicar estímuls d'intensitat adequada i després de l'aplicació d'aquests. Brink ⁵⁷ afirma que els processos cel·lulars de la neurona operen unitàriament. Troba una relació positiva en certs aspectes dels processos de polarització i despolarització de la membrana i el metabolisme oxidatiu, bé que els processos d'excitació poden considerar-se dissociables. Finalment, Coxon ⁵⁷ creu més interessant de conèixer la intimitat i la direcció de les reaccions, i també llurs factors reguladors.

Les dades que acaben d'ésser resumides són, en part, continuació de les directrius assenyalades per Hopkins ⁵⁸ en el seu famós discurs de Leicester. El patriarca dels bioquímics anglesos deia «que el nivell d'organització cel·lular fonamentada en la coordinació exacta d'una multiplicitat de processos químics mostra una sensibilitat peculiar, *sensitiveness*, a les molècules de natura especial que entren a les cèl·lules des de l'exterior; una part d'aquestes s'incorporen a les rutes metabòliques, i d'altres actuen directament de maneres diverses damunt les cèl·lules. Les que són d'acció específica acostumen a actuar a través de l'encarament de llur estructura molecular amb la d'algun component químic de la cèl·lula». Krebs, ⁵¹ més recentment, en tractar de la nutrició cel·lular manifesta acord amb els conceptes anteriors i els amplia. Tradueixo de l'original de la manera següent:

«Els biòlegs acostumen a considerar els mecanismes de control en funció d'accions hormonals o nervioses. És cert que aquests exerceixen una part d'importància en alguns dels mecanismes que controlen els processos metabòlics. Tanmateix, els mecanismes de control també es troben en aquelles formes de vida desproveïdes d'hormones o de cèl·lules nervioses com els organismes unicel·lulars. Entre els mecanismes reguladors que mostren els organismes més elementals copsen, per llur precisió, els que coordinen la síntesi química en relació amb el creixement; ells s'encarreguen de dur la síntesi fins a cobrir els requeriments. Aquests mecanismes primaris de control també són presents en els animals més evolucionats, ja que, de fet, són els sistemes fonamentals sobre els quals s'organitzen les influències de les hormones i del sistema nerviós.»

Efectivament: en el nivell dels canvis tròfics es manifesta el fenomen més substantiu i principal dels éssers vivents. Dels *interlocked systems* bioquímics, dels *feed-backs* més elementals, es van produint successivament, d'acord amb el codi genètic, els models i les estructures que conserven, dins llurs complicades característiques, l'ordenament primitiu, tròfic, l'activitat consubstancial amb totes les altres.

Pi i Sunyer ha formulat aquestes mateixes afirmacions i aquests mateixos conceptes, tot al llarg de la seva existència científica. Quan descriu l'evolució de la sensibilitat interna ⁶⁰ planteja el problema de les aferències tròfiques dient:

«Los excitantes que actúan sobre las terminaciones sensitivas en los tejidos son químicos, estando constituidos sea por la presencia o ausencia de las mismas en los tejidos o en el medio interno. Existe una sensibilidad química interna, trófica, que contribuye por los reflejos que ella misma desencadena o por la excitación central, a la regularidad del metabolismo a través de actos automáticos compensadores. Existen, pues, reflejos vegetativos tróficos; con receptor o efector tróficos, o con ambos a la vez.»

El cap de l'Escola Catalana de Fisiologia reitera les seves afirmacions doctrinals entorn del concepte de la integració tròfica, els aspectes aferents del qual són una part del problema que sembla aclarit en molts detalls congruents.

Però la manca d'informació doctrinal entre els qui s'interessen per l'estudi dels problemes de correlació funcional ha fet possible versions contemporànies molt poc convincents; com la que ofereix Masson⁶¹ sobre sensibilitat tròfica. En primer terme torna a caure en el mateix error de Samuel,⁶ que distingia una modalitat especial de nervis tròfics. Masson identifica les fibres nervioses tròfiques amb les fibres amielíniques procedents de la medulla espinal, que marxen amb les fibres vasodilatadores fins a arribar a la intimitat celular dels efectors. Les activitats tròfiques i les variacions d'irrigació sanguínia van plegades, com es demostra per la seva coexistència quan augmenten els requeriments metabòlics. La funció de les fibres amielíniques aferents és essencialment protectora, i Masson les relaciona amb una funció estimulògena de regeneració i divisió celular orientada a la reintegració dels elements lesionats. Aquestes fibres sensibles formen part del sistema «nocifensor» que suggerí Lewis. Les fibres algògenes serien, en realitat, fibres protectores, i llur supressió deixa indefensos els teixits desnervats, i no s'hi produeix vasodilatació local ni reparació metabòlica. Relaciona la secreció i els efectes de la insulina amb les activitats tròfiques neurals que augmentarien per la presència de major quantitat d'aliments a l'estómac. Atribueix a l'acetilcolina el paper principal en la funció tròfica.

Com he dit, la interpretació de Masson és parcial, és mancada d'arguments objectius i experimentals, i recau a donar valor a hipòtesis que de fet han caducat.

Keele i Armstrong,⁶² en una monografia dedicada a l'estudi de les substàncies que poden produir dolor i pruija, ressuscita la denominació que Parker⁴² donà, «common chemical sense», a certes quimioaccepcions no incloses en els sentits químics, gust i olfacte. L'accepció traduïda liberalment podria dir-se «sentit químic inespecífic». Donbs bé; aquest tercer sentit químic és considerat el més primitiu dels sentits químics des del punt de vista filogenètic sobre el qual han vingut evolucionant els altres sentits diferenciats i específics. En els mamífers i en l'home, la sensibilitat química inespecífica queda restringida a certes regions corporals; a les membranes mucoses dels ulls, cavitats nasals, boca, tracte respiratori i a les zones anals i genitals. Dels sentits químics consideren l'olfacte més sensible; el gust segueix en ordre de sensibilitat, i el tercer sentit químic seria el més obtús, en termes del llindar de substàncies que susciten sensació. Seguint la inspiració de Parker i de Lewis, i després d'ordenar les dades bibliogràfiques, molt nodrides, Keele i Armstrong exploren sistemàticament la localització de les sensacions produïdes per diferents substàncies químiques, amb criteri

farmacològic i clínic. Malgrat les valuoses orientacions seguides i l'abundant informació obtinguda, no apareix cap referència a la sensibilitat tròfica tan aparellada amb el tema central de llurs investigacions. Únicament quan tracten de la sensibilitat muscular fan esment que els músculs en activitat sostinguda o excessiva poden produir substàncies algògenes que es manifesten amb circulació sanguínia normal i s'agreugen bloquejant-la.

Aquesta referència, com l'anterior, i tantes d'altres, demostra l'oblit o desviació de les dades doctrinals contingudes en el concepte d'integració tròfica amb què es podrien explicar els fenòmens observats de manera més satisfactòria i adient.

Orbeli i els seus deixebles ⁶³ aduïren importants observacions a la doctrina de les adaptacions orgàniques que presenta considerables analogies amb les sostingudes pels nostres mestres. El fonament teòric dels treballs d'Orbeli sobre l'adaptació de l'organisme a les variacions del medi extern i intern es realitza mitjançant la interacció dels sistemes aferents. Afirmar que els reflexos representen la conjunció de complexes interrelacions en les quals la divisió aferent del sistema nerviós central exerceix el paper principal. Els missatges aferents constituïrien l'aspecte executiu de processos complexos prèviament elaborats en el sistema nerviós central. Entre els processos centrals al·ludits hem d'esmentar la hipòtesi d'Anokhin ⁶⁹ de l'aferentació de retorn que considera els factors correctius localitzats en l'escorça cerebral. L'estímul alimentari (tròfic) excita una gran varietat de receptors: tàctils, tèrmics, químics, amb una determinada seqüència que produeix el desenrotllament i la consolidació dels sistemes vitals d'adaptació orgànica. Arriba a la conclusió que la maduració heterocrònica de diferents components dels sistemes funcionals es produïria a nivell de combinacions moleculars, i en els processos de maduració selectiva i successiva de les organitzacions sinàptiques, especialment a nivell cortical. Anokhin, un dels deixebles més addictes de Pavlov, tracta d'harmonitzar amb les seves hipòtesis molts aspectes de la doctrina del funcionament cerebral que havia sofert crítiques justificades en els darrers temps.

Bishop, ⁶⁴ recentment, classifica les aferències amb criteri anatomofuncional. Les fibres sensibles perifèriques són dividides en tres grups principals: fibres grosses, de tipus constituents del feix alfa rellevades en el cerebel; fibres mielinitzades fines, dels grups gamma i delta que puguen per la columna lateral i després de llur encreuament en la medulla formen part del lemnisc espinal; fibres amielíniques molt fines, incloses també en el lemnisc espinal. Les fibres més grosses són de formació més recent i són dirigides als nivells més elevats. Les més fines són més primitives. Descriu sis vies aferents, quatre de les quals són sensibles que van a connectar-se al lemnisc mitjà en els mamífers, al nucli ventral i a l'escorça, al nucli paleoespinal i als nuclis intralaminars. Les fibres amielíniques arriben a la

porció bulbar del tronc cerebral. A la formació reticular hom ha comprovat l'arribada de moltes fibres de les vies espinals. Aquesta disposició suposa no solament una seqüència filogenètica d'àrees aferents receptores que vindrien a disposar-se a manera de cervells successivament desenvolupats, però també un augment corresponent de la grandària de les fibres en les projeccions d'aquestes. D'acord amb aquest esquema, la via amielínica projecta en la porció baixa del tronc cerebral; les mielitnizades fines, en les porcions superiors del tronc cerebral, tàlem mitjà i altres nuclis talàmics; les més grosses arriben fins al tàlem lateral i a l'escorça.

En relació amb el funcionament de les vies aferents hem de recordar també l'excel·lent aportació de Douglas i Richtie,⁶⁵ que han estudiat les característiques electrofisiològiques de les fibres amielíniques, llur distribució anatòmica i llur valor funcional. Aclareixen que solament una reduïda proporció d'aquestes fibres C seria ocupada pels estímuls algògens. La majoria conduïrien una gran varietat d'estímuls innocus i tèrmics. La grandària de les fibres en augmentar el valor de la relació superfície/volum, i la manca de mielina, facilitarien el contacte de medicaments i d'altres substàncies amb aquestes fibres sensibles, propietat que podria influir sobre la informació conduïda per elles i també sobre els efectes centrals. Els resultats experimentals de Brust i Levitan,⁶⁶ obtinguts d'electrogrames espinals, d'animals descebrebrats i desaferentitzats, ofereixen tècniques molt apropiades per a l'estudi analític de processos perifèrics i de llur control central. En certs aspectes, aquestes investigacions vindran a completar la significació dels clàssics treballs iniciats per Sherrington⁶⁷ i els seus deixebles i seguidors. Però la reflexologia, malgrat la precisió que li confereix Sherrington i l'empenta que rebé de Pavlov, no aconsegueix d'explicar un gran nombre de les incògnites que presenta el funcionament del sistema nerviós. Adrian⁶⁸, quan tracta dels processos d'integració sensorial, els atribueix d'una manera gairebé exclusiva als telereceptors. El reconeixement de les substàncies nutritives seria el resultat d'un conjunt d'aferències combinades dels receptors olfactivs, del gust, tàctils i tèrmics, les quals en ésser analitzades per l'activitat de diferents àrees receptores de l'escorça cerebral, donarien la percepció d'un aliment particular. Aquest reconeixement sensorial seria, al nostre entendre, únicament un fragment de la informació tròfica. Turró enuncia l'elaboració dels reflexos tròfics que determinen la sensació de fam de faisó més àmplia i en els termes següents :

«Així com augmentant o disminuint la quantitat d'oxigen en l'aire es pertorba l'hematosi respiratòria, els elements de què es compon el medi ambient cel·lular no solament han d'ésser aptes per a saturar les afinitats de la molècula biogènica, sinó que han d'existir en la quantitat precisa que exigeix aqueixa saturació. Si imaginem que manquen o escassegen, el canvi d'estat que aquesta manca o deficiència determina en la cèl·lula causa, al seu torn,

un canvi d'estat en la terminació nerviosa que s'hi implanta. Aquest canvi d'estat constitueix en si una excitació que, seguint vies encara molt obscures, pot desvetllar l'activitat d'un òrgan o de diversos, capaços de subministrar les substàncies que manquen, o bé les diastases que han de preparar-les, de manera que es restitueixin al medi intern els materials en què ha estat empobrit. Aquesta acció nerviosa és el que els fisiòlegs designen amb el nom de reflex tròfic.»

Els fets que Turró assenyala mostren una seqüència perfectament compatible amb els altres fets experimentals que completen la informació de les substàncies nutrícies. I, fixant-nos en llur expressa comparació, de la mateixa manera que l'oxigen molecular no és prou per a subvenir a les necessitats respiratòries dels teixits, baldament hi sigui en les proporcions adequades, perquè l'oxigen ha d'ésser activat pels enzims respiratoris, els aliments han de sofrir, abans d'incorporar-se a les cèl·lules, certes transformacions que els converteix en «substratums activats». Quant a les vies seguides per la informació tròfica, ja hem vist que es van coneixent amb més de precisió. Geiger i Magnes⁷⁰ demostraren, amb llurs experiments de perfusió del cervell amb sang simplificada, a la qual afegeixen quantitats variables de glucosa, que l'assimilació de la glucosa perfosa necessita, per a efectuar-se, l'addició d'una certa quantitat d'extracte hepàtic fresc o bé intercalar en el circuit de perfusió un fetge que introduiria substàncies «activadores» per l'assimilació de la glucosa en les cèl·lules del cervell.

Palladin⁷¹ planteja els problemes principals de la química funcional del cervell entorn de les relacions entre la funció específica del sistema nerviós i la seva estructura química i metabolisme. El sistema nerviós seria l'encarregat de regular els metabolismes dels diferents òrgans. Els seus resultats demostren que les porcions de substància grisa dels hemisferis cerebrals, que són les més recents en el desenrotllament ontogènic i les de funció més complexa, contenen proteïnes en major proporció. La quantitat de proteïnes va disminuint en la substància grisa del cerebel, ganglis subcorticals i medulla espinal. Troba diferències regionals del contingut d'ARN i ADN. Observa també les quantitats dels complexos enzimàtics en l'ontogènia i en l'evolució filogènica de diferents espècies animals, i troba que en el transcurs de l'evolució del cervell en els vertebrats augmenta la intensitat de la respiració i dels sistemes citocrom, i disminueix la glicòlisi anaeròbica. En els processos d'excitació mitjançant la desoxiefedrina observa augment de glicòlisi, formació d'amoníac, i increment del metabolisme de les proteïnes, àcids nucleics i fosfolípids. Els canvis metabòlics en la inhibició són oposats als descrits en l'excitació, comproven augment d'ATP i de glicogen, minva del contingut d'amoníac i el metabolisme dels compostos plàstics (proteïnes, fosfoproteïnes, ARN i fosfolípids) en les cèl·lules del sistema nerviós.

COMENTARIS I PERSPECTIVES

Si el valor de les doctrines científiques augmenta en la mesura que hagin estat objecte de confrontacions experimentals, amb resultats positius, hem de reconèixer que la doctrina de Cajal, que establí els fonaments de la constitució i de les funcions del sistema nerviós, és un dels millors exemples. Sherrington, més tard, donà rigor i consistència a l'aspecte d'organització funcional reflexa; Pavlov, simultàniament, amb tècniques originals i intuïcions inusitades, obrí perspectives, no esgotades, en el coneixement del funcionament dels centres superiors. Turró i Pi i Sunyer, com he dit, assoliren un plantejament més complet, i molts fets originals, del que podríem anomenar «Doctrina de la integració tròfica», la virtualitat de la qual s'afirma i creix amb el progrés extraordinari de totes les disciplines biològiques.

Els nivells d'integració tròfica es podrien sistematitzar en direcció progressiva de la manera següent: en els primers estaments hom situa el nivell d'agregació molecular. Després es manifesten els processos tròfics que tenen lloc en les cèl·lules isolades i en els conjunts organísmics multicel·lulars. En establir-se els sistemes de correlació interorgànica, el teixit nerviós adquireix la importància principal en els processos d'integració tròfica; els propis elements neurals són models, ben expressius, del comportament tròfic imbricat en les seves funcions específiques. Els processos d'aprenentatge, els mecanismes d'excitació i d'inhibició, la informació intra i exteroceptiva, l'organització de les respostes, el manteniment de la integritat de les neurones i de llur funcionament normal són arrelats i condicionats sobre els processos tròfics del sistema. L'experiència, l'ordenació tròfica organísmica és recollida en aquest sistema integrador i és administrada principalment per les propietats funcionals dels seus elements constitutius que ofereixen, considerats en termes analítics, modificacions del substrat material. Podríem afirmar que el sistema nerviós és més sensible; és especialment vulnerable ⁷² als canvis que el poden afectar en el seu funcionament. La seva disposició envers els altres conjunts cel·lulars de l'organisme permet d'infondre en ells aquesta exaltada propietat que serveix per a informar de les variacions químiques i energètiques d'un indret a l'altre de l'organisme unificat. Tot estat excitatiu va acompanyat de modificacions químiques i químicofísiques locals que són transmises, per canvis elèctrics amb rapidesa variable d'acord amb l'aflux dels missatges electrònics i la freqüència de les connexions interposades. Els processos excitatoris i la inhibició que solen ésser modulacions d'un fenomen comú, de polarització i de canvis químics, en els receptors i en les sinapsis, poden canviar el signe del procés en intervenir conjunts de neurones o circuits amb funcions determinades.

Les investigacions d'Eccles ⁷³ situades en els límits de la dinàmica molecular i de la biofísica no deixen de seguir el camí conceptual de la unitat metabòlica de la neurona que en alguns passatges del seu llibre anomena amb més claredat «unitat tròfica». La hipòtesi de Dale, que considera la identitat dels transmissors interneurònics es troba dins els mateixos alineaments doctrinals. Els treballs de Kety ⁷⁴ sobre les variacions regionals del consum d'oxigen i de l'aflux sanguini en diferents indrets del sistema nerviós central reforcen, en certs aspectes, la doctrina de la integració tròfica, en els nivells superiors. El nou camp que s'obre amb l'estudi de les activitats secretòries de les neurones i de les anomenades substàncies psicofarmacològiques que afecten el metabolisme del sistema nerviós, es desenrotlla igualment en l'àmbit de les activitats bioquímiques dels conjunts neuronals.

Complements dels avenços produïts en els darrers anys són les teories dels circuits neuronals que tracten d'explicar la integració dels diferents nivells del sistema nerviós en les motivacions més importants. Grossman observa com determinades substàncies químiques introduïdes en iguals localitzacions del sistema nerviós suscitaven diferents apetències. Fisher i Coury, ⁷⁵ utilitzant acetilcolina, confirmen les dades anteriors observant les variacions experimentals en la set. Aquests sistemes de connexions interneuròniques, de circuits tancats, recorden, en models més complicats, els circuits de retroactivació (*feed-back systems*).

Resten encara en la penombra de la incertitud molts problemes del funcionament cerebral relacionats amb l'organització del trofisme. Entre ells hem de recordar breument l'explicació que donà Achúcarro ⁷⁶ de la intervenció de la neuròglia en el funcionament del sistema nerviós: segons aquesta hipòtesi, els astròcits produeixen una secreció neurohormonal indispensable per a la nutrició dels elements neuronals. Aquesta hipòtesi, admesa amb reserva primer, compta després amb el suport de Cajal ⁷⁷ i de Del Río-Hortega, quan trobaven abundants mitocòndries en les cèl·lules glials de la substància grisa del cervell, que elaborarien «ferments» indispensables per a mantenir l'activitat normal dels centres nerviosos. Costero i col·laboradors ⁷⁸ han descrit formacions sinàptiques en les quals intervenen tres elements: la cèl·lula sensitiva, la fibra nerviosa receptora i una cèl·lula neurògica neurosecretora. Algun temps abans Costero i Pomerat ⁷⁹ havien descrit en cultius de teixit nerviós moviments dels elements neurògics, els quals ells relacionaren amb la nutrició de les neurones i amb l'activitat elèctrica del cervell. Recentment, Kuffler ⁸⁰ troba en les cèl·lules glials de la sangonera que els potencials de repòs, la resistència de membrana i el contingut de K, són més elevats, poden metabolitzar grans molècules del medi on es troben i transformen amb rapidesa glucosa en glucogen. No ha pogut confirmar, en la glia de la sangonera, un transferiment actiu entre els

astròcits i les neurones. La funció de la neuròglia, malgrat els esforços realitzats, queda amb un nimbe d'incògnites que justifiquen noves recerques.

Les referències acabades d'exposar confirmen els aspectes fonamentals de la doctrina de Turró i Pi i Sunyer. El treball analític continua molt activament, però l'extensió assolida pels resultats i la diversitat d'aquests fan difícil d'incorporar-los en el cos de la doctrina tròfica. El conreu, la necessitat de bastir nutricions, s'inicia en les formes més elementals de vida. Els processos d'adaptació i de desenvolupament es perfeccionen sempre entorn de les necessitats nutritives, que condicionen totes les altres. Els nivells d'organització successius, cal fer-los conservant els mecanismes bioquímics i fisiològics que garanteixen el creixement i la conservació de les estructures orgàniques.

En els períodes inicials del desenvolupament embrionari, la funció tròfica apareix poc diferenciada, podríem dir diluïda, entre totes les cèl·lules que semblen participar homogèniament dels elements nutricis. Més endavant, a mesura que es produeix la diferenciació de les estructures, les neurones són les encarregades d'assolir principalment les funcions de comunicació, manteniment, protecció i reparació que abans presentaven, en models més primitius, totes les altres. En els vertebrats superiors la situació química i funcional de tots els teixits, la informació de l'exterioritat i de l'intern, és recollida i elaborada pel sistema nerviós. Els processos d'integració tròfica conserven un paral·lelisme perfecte amb totes les altres funcions orgàniques, i l'organització d'aquestes depèn necessàriament de la normalitat del trofisme.

Si ens aturem aquí, diríem en el terreny estrictament fisiològic, quedem sense comentar altres aspectes interessants de l'obra científica de Turró i Pi i Sunyer. Molts fisiòlegs, en arribar al llindar del que ells, pel fet de conèixer-ho millor, consideren més segur, no s'arrisquen a interpretar els aspectes psicològics i filosòfics que resulten de l'actuació dels organismes vivents. Alguns s'atrinxeren en la validesa de les lleis generals de la natura que no es poden eludir; d'altres adopten l'actitud dubitativa i eclèctica davant els criteris duals. Els nostres mestres, tots dos alhora, traspassen decidits els límits consuetudinaris amb valor i honestedat. Totes les actituds esmentades són respectables, i potser necessàries per al progrés humà, però, baldament no ho fossin, el que no es podria negar és que són aquí, davant nostre, oferint-nos renovades realitats que, siguin precàries o esplendents, no deixen d'ésser-ho.

BIBLIOGRAFIA

1. TURRÓ, R. *Los orígenes del Conocimiento*. Publicaciones Atenea. Imp. Maroto. Madrid, 1921. *La Base trófica de la Inteligencia*. Publicaciones de la Residencia de Estudiantes. Madrid, 1918.
2. PI I SUNYER, A., i Collaboradors. «Treballs de la Societat de Biologia de Barcelona», anys 1915-1938.
3. PI I SUNYER, A. *La Sensibilidad trófica*. Monografías Médicas. «Balmis», Cía. General Editora, S. A. México, D. F., 1941.
4. PI I SUNYER, A. *La Unidad Funcional*. Monografías Médicas. «Balmis», Cía. General Editora, S. A. México, D. F., 1944.
5. VULPIAN, A. *Leçons sur l'Appareil Vaso-Moteur*. Garmen Bailliere. Paris, 1875.
6. SAMUEL, S. *Die Trophischen Nerven*. Leipzig (citat per VULPIAN), 1860.
7. ROUX, J. *La Faim* (étude psychophysiologique), Lyon, 1897.
8. SOULAIRAC, A. *Les régulations psycho-physiologiques de la faim*. «Journal de Physiologie», L: 663 (1958).
9. BECHTEREV, V. M. *General Principles of Human Reflexology*. «International Publisher». New York. Translation of the, 4 ed., 1932.
10. MOLOTKOF, A. G. *The trophic function of the nervous system*, citat per BECHTEREV (v. s.).
11. PAVLOV, I. P. *Lectures on Conditioned Reflexes*. «International Publishers». New York, 1928.
12. PUCHE, J. *Significació de Ramon Turró en la Fisiologia*. Club del Llibre Català. Mèxic Ciutat, 1958.
13. RAMÓN Y CAJAL, S. *La Degeneración y la Regeneración del Sistema Nervioso*. Hijos de Nicolás Moya. Madrid, 1914.
14. BULLOCK, T. H. *Neuron Doctrine and Electrophysiology*. «Science», CXXIX: 997 (1959).
15. MARINESCO, M. G. *Nouvelles contributions a l'étude de la régénérescence du système nerveux central*. Citado por R. y Cajal.
16. RANSON, S. W. *Anatomy of the nervous system and its Development*, 10th. Ed. 1959.
17. KAPPERS, A. *The comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates including Man*. «Afner Publishing Co.». New York, 1960.
18. RAMÓN Y CAJAL, S. *Neuron Theory or Reticular Theory?* Consejo Superior de Investigaciones Científicas». Madrid, 1954.
19. CHILD, CH. M. *The origin and development of the Nervous System from a physiological view point*. University of Chicago Press. Chicago, 1921.
20. YOUNG, J. Z. *Effects of use and disuse of nerve and muscle*. «The Lancet», II: 109 (1946).
21. DE ROBERTIS, E. «Journal Biophys Biochem Cytology», II: 307 (1965). «Internat. Rev. Cytology», VIII: 61 (1959).
22. ANOKHIN, P. K., i IVANOV, A. *Experimental changes of phylogenetic connections in the system of the vagus nerve* (v. s.).
23. GLASSON, V. *The secretion of saliva under the conditions of anastomosis of secretory and motor nerves*. Citat per Anokhin (v. s.).
24. CHERNEVSKY, A. *The study of the spread of the afferent impulses in the central nervous system. Reports on the problem of center and periphery in the physiology of nervous system*. «Gorki State Pub. House». Moscow, 1935.
25. LUCO, J. V. *The trophic effect of neuron activity*. 2nd. Alexander Forbes Lecture. «Marine Biological Laboratory», 1960.
26. CANNON, W. B., i ROSENBLUETH, A. *The supersensitivity of Denervated Structures. A Law of Denervation*. Mc. Millan, 1949.
27. GUTMANN, E. *The trophic function of the nervous system*. «Advances in Biological Sciences», Prague, 1962.
28. GUTMANN, E. *Metabolic Reactions of Denervated and Reinnervated muscle*. «American Journal of Physical Medicine», XXXVIII: 104 (1959).
29. VODICKA, Z. *Physiologia Bohemeslov*, VI: 62, 1957, citat per Gutmann (v. s.).
30. FATT, P., i KATZ, B. *Some problems of neuromuscular transmission*. *Cold Spring Harbour Symp, quantitative Biology*, XVII: 275 (1952).

32. YOUNG, J. Z. *Growth and Differentiation of Nerve Fibres*. «Symp. Soc. Exp. Biology», II: 57 (1948).
33. GUTMANN, E., i VRBOVA, G. «Physiol. Bohemoslov», I: 205 (1952), citat per Gutmann.
34. GUTMANN, E. *Denervation and Disuse Atrophy in cross-striated muscle*. «Rev. Canadiense of Physiology», XXI: 353 (1962).
35. DRAHOTA, Z., i GUTMANN, E. *Long term regulatory influence of the nervous system on some metabolic differences in muscles*. «Physiologia Bohemoslovenica», XII: 339 (1963).
36. BULLER, A. J., i ECCLES, J. C. *Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind limb*. «Journal of Physiology», CL: 399 (1960).
37. JANDA, S., i altres. *Proteolytic activity and nucleic acid content in different types of muscle*. Citat per Gutmann (v. s.).
38. SYROVY, I., HÁJEK, I., i GUTMANN, E. *Proteolytic Activity of Isolated Protein Fractions in Normal and Denervated Muscle*. «Physiologia Bohemoslovenica», XIV: 13 (1965).
39. TOWER, S. *Reaction of Muscle of Denervation*. «Physiological Reviews», XIX: 1 (1939).
40. EMMELIN, N. *Paralytic secretion of saliva*. «Physiological Reviews», XXXII: 21 (1952).
41. PARKER, G. T. *The origin and development of the nervous system Scientia*. «Rivista de Scienza», XXXIV: 23 (1923).
42. PARKER, G. H. *Humoral Agents in nervous Activity*. «Cambridge Press», Cambridge, 1932.
43. OLMSTED, J. M. D. *The nerve as a formative influence in the development of taste-buds*. «Journal of Comp. Neurology», XXXI: 465 (1920).
44. PFAFFMAN, C. *The sense of Taste. Handbook of Physiology*, 1959.
45. BOTEZAT, E. *Die sensiblen Apparate und die Geschmacksnospen der Vögel*. «Vers. deutsche Nat. und Arzte» 1908.
46. WRIGHT, M. R. *Persistence of taste organs in tongue grafted to liver*. «Proceedings Soc. Exp. Biol. Med. XCVII: 367 (1958), citat per Pfaffman (v. s.).
47. BISHOP, G. A. *Natural History of nervous impulse*. «Physiological Reviews», XXXVI: 376 (1956).
48. GRUNDFEST, H. *Basis for Development and Behavior. Evolution of Conduction*. «Progress in Brain Research». Elsevier, 1963.
49. DAVIS, H. *Some principles of Sensory Receptor Action*. «Physiological Reviews», XLI: 391 (1961).
50. WEISS, P., i CAVANAUGH, M. W. *Concept of perpetual neuronal growth*. «Journal Exp. Zoology», CXLII: 461 (1959).
51. HAMBURGER, V. *Trends in Experimental Neuroembriology. Biochemistry of the Developing Nervous System*. Academic Press. New York, 1955.
52. HYDEN, H. *The Neuron. in «The Cell» by Brachet and Mirsky Academic Press. London, 1960.*
53. FERNÁNDEZ MORÁN, A. *Electron microscopy of nervous Tissue. 2nd International Neurological Symposium*. Pergamon Press, 1957.
54. LARUS, E. *Cytological Aspects of Nucleic acid metabolism 2nd International Neurological Sym. Pergamon Press, 1957.*
55. BRATTGARD, S. O.; EDSTROM, J. E., i HYDEN, H. *Chemical and Structural Changes in Nerve Regeneration. 2nd International Neurological Symp. Pergamon Press, 1957.*
56. GEIGER, A. *Chemical Changes Affecting activity. 2nd Internat. Neurological Symp. «Pergamon Press», 1957.*
57. BRINK, FR. *Nerve Metabolism. 2nd Internat. Neurological Symp, 1957.*
58. HOPKINS, F. G. *Some aspects of Biochemistry: The organising capacities of specific catalysts*. Cambridge, 1949.
59. KREBS, H. *Regulation of Cell Metabolism. Rate-Limiting Factors in Cell Respiration. «Ciba Foundation Symposium»*. Churchill, London, 1959.
60. PI I SUNYER, A. *Evolución del Concepto de Sensibilidad Interna*. Pub. Instituto de Fisiología de Barcelona, II, 1926.
61. MASSON, W. R. *Trophic Nerves*. Henry Kimpton, London, 1950.
62. KEELE, C. A., i ARMSTRONG, D. *Substances Producing Pain and Itch*. «Monographs of the Physiological Society». E. Arnold, London, 1964.
63. ORBELI, L. A. *Problems of Evolution Physiological Functions*. «Sechenov Physiological Journal of the U.S.S.R.» XLVII: 179 (1961).
64. BISHOP, G. A. «Annual Review of Physiology», XXVII, 1965. Prefatory Chapter. My Life Among the Axons.

65. DOUGLAS, W. W., i RICHTIE, J. M. *Mammalian nonmyelinated nerve-fibres*. «Physiological Reviews», XLII: 297 (1962).
66. LEVITAN, H. *The spinal electrogram in decerebrated and deafferented cats*. «Thesis Cornell University», Setember 1965.
67. SHERRINGTON, CH. *The integrative Action of the nervous System*. New Haven Yale University Press, 1961.
68. ADRIAN, E. D. *Sensory Integration*. University Press of Liverpool, 1949.
69. ANOKHIN, P. *Systemogenesis*. «Progress In Brain Research». Elsevier Ed. Amsterdam. New York, 1963.
70. GEIGER, A., i cols. *Effects of Blood Constituents on Uptake of glucose on the Metabolic Rate of the Brain*. «Amer. Journal of Physiology», CXXVII: 138 (1954).
71. PALLADIN, A. V. *Problems of the Biochemistry of the Nervous System*. Pergamon Press, New York, 1964.
72. SCHAEFER, A. A. *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxemia*. «Symposium C.I.O.M.S.» F.A. Davis Co. Philadelphia, 1963.
73. ECCLES, J. C. *The Physiology of Synapses*. Academic Press, 1964.
74. KETY, SEYMOUR, S. *A Biologist Examines the Mind and the Behavior*. «Science», CXXXII: 1861 (1960).
75. FISHER, A. E., i COURY, J. N. *Thirst: Proceedings of the First Inter. Symp. Thirst in Reg. of Body Water*. Pergamon Press, 1964.
76. ACHÚCARRO, N. *Estructura y Funciones de la Neuroglia*. «Trab. Lab. Investig. Biológicas de la Universidad de Madrid», II: 187 (1913).
77. RAMÓN Y CAJAL, S. *La estructura de la neuroglia en el cerebro humano*. «Trab. Lab. Invest. Biológicas Universidad de Madrid», II: 255 (1913).
78. COSTERO, I., i cols. *Aspects of the Pathology of the Chemoreceptors in the Carotid Body Tumor*. IV Inter. Kongress für Neuropathologie. Proceedings, II: 217 (1962).
79. COSTERO, I., i POMERAT, C. M. *Propiedades del tejido nervioso conservado fuera del organismo*. «Ciencia», XII: 9 (1959).
80. KUFFLER, S. W., i cols. *An approach to the study of neuroglia. Studies in Physiology*. Springer-Verlag. New York, 1965.