

**ELS REFLEXOS NERVIOSOS D'ADAPTACIÓ:
REFLEXOS DE REGULACIÓ RESPIRATÒRIA
I GLUCÈMICA**

pel doctor

ROSSEND CARRASCO I FORMIGUERA

Professor Titular de la Facultat de Medicina de la Universitat
Central de Veneçuela a Caracas
(Càtedra de Fisiologia)

INTRODUCCIÓ

L'any 1914 Ramon Turró donava a conèixer la seva doctrina de la sensibilitat tròfica.³ Com el fràgil cos d'un nou nat que amb el temps esdevindrà un gran home, aquesta doctrina, al moment d'ésser exposada per primer cop pel seu autor, contenia en potència la grandesa dels fruits que més tard va donar, però era inicialment molt dèbil. La seva grandesa i la seva debilitat inicials foren molt justament jutjades i expressades per Pi i Sunyer amb les paraules que segueixen, escrites a la introducció de la monografia *La sensibilidad tròfica*:² «Fue una genial intuición. Por la sensibilidad tròfica explica (Turró) el origen del hambre en sus distintas modalidades. El descubrimiento era verdaderamente trascendental, pero carecía de bases positivas, experimentales, suficientes». Pi i Sunyer escriu a continuació: «En trabajos repetidos nos esforzamos por conseguir la demostración objetiva, indiscutible, del concepto. Se verá que la cosecha ha sido copiosa». En efecte, la major part de la tasca de recerca científica duta a terme per Pi i Sunyer en el transcurs d'un període de més de vint-i-cinc anys, que s'estén fins al 1942, de primer a Barcelona i després a Caracas, fou orientada pel propòsit de tractar d'establir les bases experimentals necessàries per a convertir la intuïció genial de Turró en un cos de doctrina sòlidament fonamentat damunt fets ben demostrats.

Sota el guiatge del Mestre, molts dels treballs de recerca del seus deixebles i col·laboradors foren també orientats pel propòsit que acabem d'esmentar. A més, per tal de consolidar l'edifici científic de la doctrina de la sensibilitat tròfica, bastit en la seva major part pels seus treballs originals de recerca, des del 1914 fins al 1947, Pi i Sunyer va esmerçar la seva gran capacitat de captació, d'interpretació i síntesi de treballs aliens a la tasca de compilació d'un gran nombre de resultats experimentals i de conceptes doctrinals d'altres autors, confirmadors o refermadors dels propis resultats i de les pròpies interpretacions, sense deixar de recollir també i de sotmetre a anàlisi i a crítica constructiva els fets experimentals trobats per altres autors i interpretats per aquests com a oposats a les conclusions de l'escola barcelonina.

Per tal de servir el seu propòsit de trobar fets experimentals demostratius de la veritat de la doctrina de la sensibilitat tròfica, Pi i Sunyer explorà diferents camins, alguns dels quals són considerats en altres capítols d'aquest llibre. En el present estudi ens ocuparem de l'obra de Pi i Sunyer i de la seva escola en els camps dels reflexos reguladors dels moviments respiratoris i dels reflexos reguladors del nivell glucèmic.

ELS REFLEXOS REGULADORS DELS MOVIMENTS RESPIRATORIS

L'any 1918, quan Pi i Sunyer inicià el seu estudi experimental de la participació de la sensibilitat química perifèrica en la regulació respiratòria, eren ben coneguts molts reflexos capaços de modificar el ritme i la profunditat dels moviments respiratoris, però tots ells provocats per estímuls físics: mecànics com els que activen receptors situats a l'aparell respiratori, generadors del reflex de Hering i Breuer; tèrmics, i dolorosos, activadors els uns i els altres de receptors situats a diferents teixits perifèrics, i potser d'altres. Com a mecanisme químic de regulació respiratòria hom coneixia i admetia exclusivament l'actuació directa d'estímuls d'aquesta mena damunt els centres de la respiració. Comentant aquesta situació, i com a exposició dels motius que el portaren a emprendre la seva recerca experimental sobre aquest tema, Pi i Sunyer escrivia, l'any 1918:¹⁸ «En cosa tan complexa com és el govern dels moviments respiratoris, intervinguts per estímuls de la més diversa mena i procedència... és opinió nostra que no devia ésser oblidada la possibilitat que existís —tal com n'hi ha una de mecànica— una sensibilitat química respiratòria, pulmonar o bronquiolar, afectada per la composició de l'aire. Una modalitat més de la sensibilitat tròfica...» Més endavant, el Mestre fonamenta, *a priori*, la seva hipòtesi de treball amb l'argument que, essent les valors de les concentracions i tensions parcials del gasos O_2 i CO_2 a la sang arterial determinades per les valors corresponents a l'aire alveolar, i essent tan ràpida i tan finament ajustada com és, de fet, l'adaptació respiratòria de l'organisme normal a les necessitats funcionals creades per variacions de les concentracions i tensions parcials dels gasos esmentats a l'aire inspirat, és difícil d'admetre que aquesta ràpida i finíssima adaptació sigui governada exclusivament per l'acció directa de les variacions de les concentracions i tensions parcials dels gasos O_2 i CO_2 de la sang arterial damunt els centres respiratoris, per tal com, justament per efecte de la gran eficàcia del mecanisme d'adaptació de la ventilació pulmonar a les necessitats funcionals de l'organisme, la composició gasosa de l'aire alveolar i, per tant, la de la sang arterial, varien en mesura molt petita per efecte de variacions apreciables o bastant considerables de la composició gasosa de l'aire inspirat.

Aquest argument és refermat per dades experimentals de Haldane i Priestley¹⁰ segons les quals, per exemple, en augmentar, en un experiment, la concentració del CO₂ a l'aire inspirat de 0,04 % a 3,07 %, la ventilació pulmonar augmentà de 6,6 a 14'9 litres per minut, a desgrat que les valors trobades de la concentració del CO₂ a l'aire alveolar variaren tan sols entre 5,6 i 5,5 %, amb la particularitat que la valor més baixa a l'aire alveolar coincidí cronològicament amb la més alta a l'aire inspirat (probablement perquè les variacions trobades a l'aire alveolar foren compreses dins el marge d'error del mètode d'anàlisi).

Si les xifres experimentals que acabem de transcriure fossin correctes, el considerable augment de més del doble de la ventilació pulmonar determinat per un augment de la concentració del CO₂ a l'aire inspirat —de 0,04 % a 3,07 %— no podria pas ésser explicat per una acció directa d'un augment inexistent del CO₂ (o del H⁺) de la sang arterial damunt els centres respiratoris, per tal com, normalment, si no hi ha augment del CO₂ a l'aire alveolar, tampoc no n'hi pot haver a la sang arterial. Essent així, per tal d'explicar l'augment esmentat de la ventilació pulmonar caldria pensar, com argüí Pi i Sunyer, en reflexos d'actuació iniciada a receptors sotmesos a la influència directa de l'aire inspirat i sensibles a les variacions de la concentració de CO₂.

El cas és, però, que avui sabem que nivells de la concentració de CO₂ a l'aire inspirat que en els experiments de Haldane i Priestley —realitzats abans del 1910— semblava que no havien determinat augments apreciables del CO₂ alveolar damunt el nivell normal, en realitat sí que determinen augments de la concentració d'aquest gas a l'aire alveolar i, en conseqüència, a la sang arterial, en mesura certament petita, però suficient per a estimular directament el centre inspiratori. Així, doncs, l'argument basat en els resultats esmentats de Haldane i Priestley, que fou un dels factors que més contribuïren a fer que Pi i Sunyer comencés les seves recerques en el camp de la regulació respiratòria, esperant-ne gairebé amb certesa resultats satisfactoris, en realitat no tenia cap valor. Afortunadament, no fou pas aquesta la primera vegada —i probablement no serà tampoc la darrera— que un raonament que seria correcte, si ho fossin totes les seves premisses, però que en realitat és fals, per falsedat d'alguna premissa, decideixi o contribueixi a decidir la realització de recerques que menin a resultats que justifiquin conclusions correctes, de transcendència, alguns cops, molt considerable. I això és precisament el que succeí en aquest cas.

Un altre factor que contribuí a decidir el camí inicialment seguit pel Mestre en el camp que ara considerem fou el constituït per resultats d'experiments de Scott,³⁰ publicats l'any 1908, que demostraven que l'adaptació de la ventilació pulmonar a les necessitats creades per un augment

de la concentració del CO_2 a l'aire inspirat és molt més adequada, tant cronològicament com quantitativament, a un gos anestesià i, d'altra banda, intacte que al mateix gos després de la secció de tots dos nervis pneumogàstrics a nivell cervical. Aquests resultats demostraven d'una manera indubtable la participació d'impulsos vagals aferents en l'adaptació dels moviments respiratoris a l'augment del CO_2 a l'aire inspirat, però no foren interpretats per Scott com a suggeridors que els impulsos vagals esmentats poguessin haver estat generats per quimiorceptors respiratoris, sinó que sembla que Scott només hagués pensat en els factors mecànics del reflex de Hering i Breuer, per tal com el fet que l'augment de la ventilació pulmonar consecutiu a un augment del CO_2 a l'aire inspirat fos menor a l'animal vagotomitzat que a l'animal intacte, Scott l'explicà simplement fent remarcar que, mentre que al segon augmentava tant la freqüència com la profunditat de les inspiracions, al primer només n'augmentava la profunditat, però el ritme es mantenia inalterat, amb la lentitud preestablerta, habitualment consecutiva a la supressió de les aferències vagals.

En el seu primer treball sobre el tema que ens ocupa, Pi i Sunyer¹⁸ estudià, amb tècnica original, la conducta respiratòria de gossos als quals feia respirar aire amb concentracions de CO_2 anormalment altes abans i després d'ésser sotmesos a vagotomia cervical doble. Unes vegades el registre gràfic dels animals vagotomitzats era pres pocs minuts després de la secció dels pneumogàstrics, i altres vegades era pres algunes hores més tard. Unes vegades l'augment del CO_2 a l'aire inspirat era progressiu i relativament lent, fent que l'animal respirés durant una llarga estona aire contingut dins un espai clos de capacitat de 15 o de 30 litres, per a gossos que pesaven al voltant de 10 Kg. D'altres vegades l'augment de la concentració del CO_2 era sobtat i s'obtenia introduint 3 litres de CO_2 dins un espai clos de 30 litres, l'aire del qual era respirat per l'animal, amb registre dels moviments respiratoris abans i per espai de 3 minuts després d'haver estat portada al 10 % la concentració del CO_2 a l'aire inspirat. D'altres vegades, finalment, la comparació era feta entre dos animals diferents, l'un amb els pneumogàstrics intactes, i l'altre amb els pneumogàstrics seccionats al coll, mentre tots dos respiraven l'aire d'un mateix espai clos, en experiments d'altra banda semblants al del primer tipus suara descrit. En tots els casos, en augmentar la concentració del CO_2 a l'aire inspirat, la ventilació pulmonar dels gossos amb els pneumogàstrics intactes augmentà, gradualment o sobtadament, segons que l'augment de la concentració de CO_2 de l'aire inspirat hagués estat gradual o instantani; la hiperventilació fou sempre molt regular; començà molt aviat, arribà a ésser o fou de seguida molt considerable, i hi contribuï tant l'augment de la freqüència com el de l'amplitud dels moviments respiratoris. En canvi, en els experiments amb gossos vagotomitzats, la resposta hiperventilatòria fou sempre irregular, més tardana i més petita,

i, a més, contràriament al que havia descrit Scott, en la major part dels casos solament augmentà la freqüència, sense cap modificació de l'amplitud.

En el mateix treball, Pi i Sunyer realitzà alguns experiments d'un altre tipus, que descriu com segueix: «...practicada la secció circular de la tràquea, s'introdueix, ben lubricat, un tub de goma del mateix diàmetre exterior que la tràquea, de manera que hi entri just, per tal de protegir la superfície de la mucosa de tota influència sensitiva. Si ara es col·loca profundament una sonda flexible de petit gruix fins tot el que es pugui, de manera que arribi a ramificacions bronquials bastant estretes, i, una vegada tolerat aquest doble cateterisme —que és aviat—, s'hagi regularitzat la respiració, insuflant unes gotes de solució d'amoníac, es produeix, primer, un espasme respiratori, que és seguit d'una forta acceleració fins a haver ventilat suficientment. Després de la secció doble dels pneumogàstrics, la introducció d'igual quantitat, i encara de proporcions molt superiors, del mateix amoníac, no produeix efecte. Una lleugeríssima acceleració que s'observa en la gràfica s'explica sens dubte pels efectes de l'amoníac absorbit. Les diferències entre la reacció amb pneumogàstrics i sense son tan aparents com totes les que pugui ocasionar en un altre reflex qualsevol la presència o l'exclusió del corresponent nervi sensitiu».

Dels resultats esmentats, Pi i Sunyer en deduí, entre d'altres, les dues conclusions següents: «El pulmó o les últimes ramificacions bronquials es mostren sensibles a certs excitants químics, que poden motivar reflexos respiratoris. Tals excitacions són conduïdes pels pneumogàstrics», i «Demés de la intervenció del CO_2 que la sang porta als centres bulbars, es produeix una influència sensitiva perifèrica de naturalesa química equivalent, en els seus efectes, a l'altra sensibilitat pulmonar que revela estats mecànics: dilatació o retracció dels pulmons».

Per tal de comprovar si, efectivament, la resposta d'hiperventilació respiratòria obtinguda en gossos amb els pneumogàstrics intactes en respirar aire amb concentració de CO_2 anormalment alta era deguda en bona part a impulsos generats a quimiorceptors perifèrics, tramesos pels pneumogàstrics fins als centres bulbars, Pi i Sunyer i Bellido realitzaren des del 1919^{26 i 27} una nova i nombrosa sèrie d'experiments emprant una modificació de la tècnica de circulació encreuada de Fredericq,⁸ que ells anomenaren «tècnica del gos amb dos caps». Aquesta tècnica consisteix a lligar les artèries vertebrals d'un gos B, seccionar les caròtides primitives i les iugulars externes del mateix gos B i d'un altre gos A força més gran, que sigui ben sa i ben fort, i empalmar els extrems centrals dels vasos esmentats del gos A, que així esdevindrà el donador, amb els extrems perifèrics dels vasos corresponents del gos B, que així esdevindrà el receptor. D'aquesta manera els centres bulbars del gos receptor B són irrigats amb sang arterial del gos donador A, i no reben gens o gairebé gens de sang arterial pròpia. Amb

aquesta preparació, en fer que el gos B respirés aire amb concentració de CO₂ anormalment alta, es produí un augment molt considerable de la ventilació pulmonar, i aquesta resposta fou totalment absent després de la doble vagotomia del gos B.

Els resultats dels treballs que acabem de considerar demostren, gairebé amb certesa absoluta, que la resposta hiperventilatòria dels gossos amb els pneumogàstrics intactes que respiren aire amb concentració de CO₂ anormalment alta, en els experiments del primer treball és deguda en bona part a reflexos de quimiorceptors perifèrics amb aferència vagal, i en els experiments amb la tècnica del gos amb dos caps és deguda exclusivament a aquest mecanisme reflex. A la llum, però, dels fets descoberts alguns anys més tard per C. Heymans i els seus col·laboradors, és ara molt clar que els resultats suara esmentats no demostren pas que els quimiorceptors perifèrics del reflex trobat per Pi i Sunyer amb la col·laboració de Bellido es trobin precisament a l'aparell respiratori, i, menys encara, que s'hi trobin exclusivament.

L'ulterior descobriment de quimiorceptors perifèrics de funció respiratòria localitzats a diferents indrets del sistema cardiovascular fou natural seqüència del fet d'haver estat demostrat que la influència de la concentració del CO₂ a l'aire inspirat en el govern dels moviments respiratoris no és pas exercida exclusivament damunt les neurones inspiratòries bulbars a través de la tensió parcial del CO₂ (o del pH) a la sang arterial que les irriga, sinó que també és exercida per mecanisme reflex mitjançant quimiorceptors perifèrics. Per consegüent, la brillant sèrie de descobriments de C. Heymans i els seus col·laboradors del 1925 al 1930, aproximadament, lluny de treure-li importància, subratlla la transcendència de la demostració del fet fonamental esmentat, acomplerta per Pi i Sunyer l'any 1918,¹⁸ confirmada l'any 1919 per Pi i Sunyer i Bellido^{26 1 27} i confirmada novament, anys més tard, per J. F. i C. Helms.¹³ La realitat del reflex de quimiorceptors perifèrics i aferència vagal fou objecte d'una memorable demostració pràctica realitzada per Pi i Sunyer i Bellido al Laboratori de Fisiologia del professor Delezenne, a la Sorbona, en ocasió del Congrés Internacional de Fisiologia de l'any 1920 a París, demostració a la qual vaig tenir el privilegi de participar com a ajudant dels meus dos mestres.

L'any 1844 Vierordt,³² citat per Schmidt,²⁹ havia proposat la doctrina que l'estimulació de la respiració pel CO₂ depèn de reflexos generats als pulmons, i no pas de l'estimulació directa del centre; però aquesta doctrina havia estat abandonada i pràcticament oblidada des que els treballs de Fredericq⁸ i de Haldane i Priestley¹⁰ havien demostrat, sense deixar lloc a dubte, la sensibilitat del centre respiratori bulbar al CO₂. El gran mèrit de Pi i Sunyer consisteix a haver demostrat experimentalment la realitat de l'existència de reflexos reguladors de la respiració generats a quimiorcep-

tors perifèrics, sense desconèixer la realitat coexistent de la sensibilitat central al CO_2 , tot afirmant, a més, la gran complexitat dels mecanismes de la regulació respiratòria, a la qual —insisteix— participen nombrosos factors de diferents menes, molts d'ells reflexos, tots els quals factors «coexisteixen i es coordinen en la seva acció, de la qual resulta la meravellosa flexibilitat de la funció, l'adaptació respiratòria a les més diverses condicions fisiològiques». En resum: Pi i Sunyer, quan ningú no hi pensava, demostra l'existència de reflexos reguladors de la respiració generats a quimiorceptors perifèrics i, bé que creu que aquests quimiorceptors es troben a la part toràctica de l'aparell respiratori i són influïts directament per la concentració de CO_2 a l'aire inspirat, no tan sols no pretén pas que aquesta sigui l'única localització possible dels quimiorceptors perifèrics de funció respiratòria, sinó que àdhuc afirma i subratlla la participació d'altres reflexos i factors diversos a la regulació dels moviments respiratoris.

D'altra banda, el gran mèrit inicial de C. Heymans, gràcies al qual aquest investigador belga arriba alguns anys més tard a rebre, molt merescudament, el premi Nobel, fou, justament, adonar-se que els quimiorceptors perifèrics del reflex respiratori descrit per Pi i Sunyer l'any 1918 i confirmat l'any 1919 per Pi i Sunyer i Bellido i per J. F. i C. Heymans l'any 1926, poguessin estar localitzats a diferents indrets i no pas necessàriament o exclusivament a l'aparell respiratori. Així, J. F. i C. Heymans escriuen: ¹⁴ «L'existència de reflexos respiratoris perifèrics per recepcions químiques és avui demostrada; cal determinar quin és el punt de sortida perifèric del to respiratori i de les modificacions respiratòries vagals».

El problema plantejat amb les paraules que acabem de transcriure fou estudiat experimentalment per C. Heymans amb diferents col·laboradors, i d'aquest estudi, que havia començat l'any 1925,¹² en resultà el descobriment de l'existència i de les funcions respiratòries i circulatòries dels quimiorceptors de localització cardiovascular, i en primer lloc del aòrtics i els carotidians. Els treballs del laboratori de Heymans que portaren al descobriment esmentat no poden pas ésser considerats separatament dels que tingueren per resultat el descobriment de l'existència i de les funcions circulatòries i respiratòries dels pressoreceptors aòrtics i carotidians i d'altres localitzacions cardiovasculars. En el primer d'aquests treballs, que havia demostrat l'any 1924 ¹⁵ la natura reflexa de la bradicàrdia provocada per l'administració intravenosa d'adrenalina, havia estat emprada una preparació de gos amb dos caps, semblant a la utilitzada per Pi i Sunyer i Bellido des de l'any 1919, amb la diferència, però, que l'isolament circulatori del cap de gos receptor respecte a la resta del cos del mateix animal era assegurat mitjançant decapitació total, llevat que el cap i el tronc restaven en mútua comunicació exclusivament nerviosa per mitjà dels dos nervis pneumogàstrics, els quals no eren seccionats en realitzar la secció, altrament

total, del coll. D'aquesta manera esdevenia absoluta la certesa que el cap i els centres bulbars del gos receptor no podien rebre gens ni mica de sang la composició de la qual pogués ésser influïda per l'intercanvi de gasos a nivell dels pulmons del mateix animal. Aquesta nova tècnica era una modificació de l'anomenat mètode del cap aïllat descrit per Somer i J. F. Heymans l'any 1912,³¹ amb secció transversal del coll de l'animal receptor absolutament total, sense exceptuar-ne la dels nervis pneumogàstrics.

És clar que amb la nova tècnica del cap aïllat amb comunicació vagal conservada, per tal de mantenir vius el tronc i les extremitats de l'animal receptor calia fer respiració artificial, i per tal de poder registrar moviments respiratoris espontanis del mateix animal calia fer-ho amb moviments respiratoris accessoris del cap, tals com els de la larinx, la llengua o les aletes del nas, o emprant un mètode de registre de pressions intrabucals ideat per Puche l'any 1930.²⁸

Fou utilitzant la nova tècnica del cap aïllat amb comunicació vagal conservada com Heymans i Heymans obtingueren, l'any 1926,¹³ els mateixos resultats que Pi i Sunyer i Bellido havien descrit l'any 1919 i novament l'any 1921^{26 i 27} amb llur tècnica del gos amb dos caps, confirmatoris dels que Pi i Sunyer havia trobat l'any 1918. Aquests resultats foren novament reconfirmats per Pi i Sunyer, Puche i Raventós,²⁸ l'any 1930, emprant la nova tècnica de Heymans i Heymans amb una total incomunicació circulatoria entre el cap i el tronc de l'animal receptor.

L'any 1927,¹⁴ Heymans i Heymans, a més de confirmar els fets descrits per Pi i Sunyer i Bellido els anys 1919 i 1921, demostraren l'adequació de llur nova tècnica per confirmar altres diversos fets ja coneguts relatius a la regulació respiratòria, i hi introduïren noves modificacions amb les quals obtingueren resultats dels quals deduïren l'existència de quimiorceptors sensibles al CO₂ al cor, l'aorta i els corpuscles carotidians. A més, però, d'aquestes conclusions, plenament justificades pels resultats, els investigadors belgues arribaren a la conclusió injustificada de negar l'existència de quimiorceptors pulmonars. L'argument amb què Heymans i Heymans tractaren de justificar aquesta conclusió negativa fou l'absència de modificacions dels moviments respiratoris espontanis del cap del gos receptor B quan el tronc d'aquest havia estat totalment dessagnat, el cor havia estat gairebé totalment extirpat, no s'aplicava respiració artificial, i els pulmons eren irrigats amb sang arterial, però asfíctica, d'un tercer gos C, és a dir, d'un segon gos donador, mentre que el primer gos donador A continuava irrigant els centres bulbars del gos receptor B amb sang arterial normal, contrastant aquest resultat negatiu amb el resultat positiu del reflex de Hering i Breuer en aplicar respiració artificial als pulmons del gos receptor.

És clar que, atesa la total absència de ventilació pulmonar del gos receptor, els resultats negatius esmentats, suposant que hom no els pogués fer

cap més objecció, bé que demostrarien l'absència de quimiorceptors sensibles al CO_2 als vasos pulmonars, no demostrarien pas la no existència de tals quimiorceptors extravasculars a bronquis i alvéols pulmonars, per tal com en els experiments negatius esmentats, la sang asfíctica circulant pels vasos pulmonars del gos receptor no es posava en contacte amb possibles quimiorceptors respiratoris extravasculars, i l'arribada de sang asfíctica als vasos pulmonars no afegia res de nou a la situació prèviament asfíctica de bronquis i pulmons privats de ventilació. Una altra objecció a la valor dels resultats negatius de Heymans i Heymans és la probabilitat que tot el teixit pulmonar i les terminacions i les fibres vagals que normalment poguessin participar en la generació i la transmissió dels impulsos aferents dels discutits reflexos respiratoris de recepció química, després de realitzades les manipulacions quirúrgiques necessàries per a tenir a punt la preparació experimental, a més de la situació totalment anòxica del teixit pulmonar, es trobin en condicions massa allunyades de la normalitat. Aquesta objecció no és invalidada per la persistència del reflex de Hering i Breuer, per tal com, d'una banda, aquest reflex és summament resistent a condicions molt adverses, i, d'altra banda, no tan sols diferents receptors poden tenir diferents llindars i diferents capacitats de resistència, sinó que diferents fibres, amb funcions fisiològiques diferents, que formen part d'un mateix nervi, poden així mateix ésser molt diferents en llur capacitat de resistència. Aquesta objecció, la qual, si és correcta, invalida totalment les conclusions negatives de Heymans i Heymans, és molt fortament sostinguda pel fet que actualment és generalment admesa l'existència de quimiorceptors pulmonars precisament vasculars,^{5, 6, 7, 9} la inexistència dels quals és l'única cosa que haurien demostrat els investigadors belgues amb llurs resultats negatius acabats d'esmentar.

En llur treball del 1930, Pi i Sunyer, Puche i Raventós,²⁸ emprant també noves tècniques, feren nous experiments amb els resultats dels quals demostraren la manca de valor demostrativa dels resultats negatius esmentats de Heymans i Heymans. Amb el treball d'aquests investigadors belgues del 1927 i el de Pi i Sunyer, Puche i Raventós del 1930 s'inicià una polèmica al voltant de l'existència o no existència de quimiorceptors pulmonars, la qual acabà amb el darrer treball de Pi i Sunyer sobre aquest tema, publicat ja a Caracas l'any 1942.²³

Per manca d'espai no hem donat detalls dels diferents experiments descrits en els tres treballs darrerament esmentats,^{14, 28, 23} i tampoc no podem seguir pas a pas els nombrosos experiments relacionats amb el mateix problema realitzats des del 1930 fins al 1942 al laboratori de Gand, d'una banda, i als laboratoris de Barcelona i de Caracas, de l'altra. Els lectors especialment interessats en el problema de la participació de recepcions químiques a la regulació respiratòria trobaran resums excel·lents dels experiments

que ací ens és impossible de descriure en dos articles de revisió de conjunt d'aquest problema publicats per Pi i Sunyer els anys 1942²⁴ i 1947.²⁵ En aquests articles els lectors trobaran, a més, recopilacions molt extenses, ordenades i extraordinàriament instructives de treballs de nombrosos autors —des del 1853 fins al 1946— no tan sols dins el camp que és el tema principal dels articles esmentats, sinó també dins el camp més ample de la regulació respiratòria en general.

En el present estudi de l'obra de Pi i Sunyer sobre la regulació respiratòria reflexa, ens haurem d'acontentar amb poca cosa més que fer constar la nostra opinió que els treballs del Mestre de Barcelona i dels seus deixebles i col·laboradors des del 1929 fins al 1942^{20 a 23 i 28} anaren rebatent satisfactòriament els arguments successivament presentats per Heymans contra la tesi de l'existència i la funció reguladora de la respiració de quimiorceptors pulmonars. A més d'això, i per acabar la consideració objectiva de l'obra realitzada per Pi i Sunyer i la seva escola en el camp de la regulació respiratòria, ens limitarem a traduir tres paràgrafs d'un dels llibres del nostre Mestre,² que ens semblen de valor decisiva, el primer principalment argumentatiu, a base, però, de fets experimentals, i els altres dos principalment descriptius d'experiments:

«És especialment a les deduccions que es fan d'experiments en els quals han estat emprades concentracions molt altes de carbònic que Heymans ha oposat l'objecció que, en la producció dels reflexos esmentats, no hi actua pas una sensibilitat específica, sinó la sensibilitat general estimulada per agents irritants.» «Els resultats obtinguts per Pi i Sunyer i Bellido», diuen Cordier i Heymans, «són deguts segurament al fet que aquests autors han administrat per inhalació aire amb concentracions de carbònic molt fortes, que ultrapassen els límits fisiològics i fins i tot patològics. Es devia tractar de fenòmens d'ordre farmacològic.» «A part que és molt difícil de dir on acaba una excitació química específica i on comença una excitació irritant, tàctil-dolorosa, d'origen químic, i on es troba la frontera que separa la fisiologia de la farmacologia, cal tenir en compte que la resposta reflexa respiratòria és diferent quan és produïda per un gas irritant. El clorhídric o l'amoníac, per exemple, no intensifiquen pas la respiració —profunditat i freqüència— com ho fa el carbònic, sinó que, contràriament, la inhibeixen, o bé, d'altres vegades, són causa de reflexos de tos, com ho fan, en general, tots els agents irritants. I recordem, finalment, que els nostres resultats positius no han estat pas obtinguts tots ells tan sols amb barreges de carbònic concentrades, sinó també amb proporcions més baixes, a les quals el carbònic no pot pas ésser considerat com a causa d'irritació.»

«Emprant sempre el mètode del cap aïllat, posem una cànula a l'artèria pulmonar i una altra a l'aurícula esquerra del tronc del gos receptor B. Tota la resta del cor i l'aorta fins al diafragma són extirpats. Mitjançant la

bomba de Dale-Schuster fem circular pels pulmons sang desfibrinada i oxigenada de gos. D'aquesta manera, del gos B —al qual, d'altra banda, han estat seccionats els pneumogàstrics més avall del cor— no en són mantinguts vius sinó els pulmons i el cap, units pels nervis pneumogàstrics. D'aquesta manera s'obtenen encara respostes respiratòries a la inhalació d'aire amb carbònic. No és possible d'atribuir aquestes respostes a reflexos originats al cor o a l'aorta, que no existeixen, sinó a la influència del carbònic respirat damunt els pulmons, els quals són irrigats amb sang de composició gasosa constant.»

«Una tercera sèrie, portada a cap ulteriorment (1938-1942), consisteix en experiments de desnervació intratoràcica del cor i dels grans vasos, deixant intacta, tant com sigui possible, la inervació pulmonar. Altre cop experimentem amb la tècnica del cap aïllat perfós amb sang d'un gos donador. També en aquest cas la respiració d'aire amb anhídrid carbònic produeix modificacions respiratòries del cap, que es troba en connexió amb el tòrax tan sols pels pneumogàstrics. Ara les quimiorrepcions no poden venir del cor ni de l'aorta, que han estat desnervats, ni tampoc dels corpuscles carotidians, que, així com en tots els experiments de cap aïllat, queden units al cap i són irrigats per la sang del gos donador: no resten altres possibilitats sinó recepcions pulmonars o en els teixits.»

Per a acabar aquest estudi de l'obra acomplerta per Pi i Sunyer i la seva escola dins el camp dels reflexos reguladors dels moviments respiratoris, ens resta tan sols considerar el valor d'aquesta obra en el conjunt dels coneixements fisiològics actuals dins aquest camp.

Si ens havíem de guiar pel ressò que el nom i l'obra de Pi i Sunyer han assolit en els textos de fisiologia de publicació recent, no ens fariem pas una idea justa de la gran mesura en què aquella obra ha contribuït, de fet, a l'adquisició dels nostres coneixements actuals sobre la participació de quimiorreceptors perifèrics en la regulació respiratòria. Ens sembla probable que l'oblit parcial de la transcendental contribució de Pi i Sunyer a l'adquisició dels coneixements actuals sobre la regulació respiratòria és degut a la combinació del grandíssim i merescut prestigi internacional assolit per C. Heymans amb els seus descobriments dins aquest camp i la paradoxal actitud d'aquest gran investigador belga en relació amb la persona i l'obra de Pi i Sunyer. Mentre el nostre Mestre va viure, i des que llur interès comú en un mateix camp de la fisiologia els va posar en contacte directe fa potser més de quaranta anys, existí una cordial amistat entre aquests dos homes de ciència, i Heymans, que era més jove, en el seu tracte de persona demostrà sempre respecte, afecte i consideració molt grans envers Pi i Sunyer. Però en les seves publicacions, conferències i comunicacions a congressos internacionals i altres reunions científiques, l'actitud de Heymans fou molt diferent.

L'any 1926, Heymans i Heymans¹³, després de descriure experiments fets amb llur tècnica de cap aïllat semblants als realitzats l'any 1919 per Pi i Sunyer i Bellido^{26 i 27} amb llur tècnica del gos amb dos caps, amb resultats idèntics als dels investigadors catalans, escriuen: «Aquests experiments demostren que les funcions del centre respiratori són clarament influïdes per l'estat respiratori perifèric», i refermen aquesta afirmació amb una nota a peu de pàgina en la qual, sense donar-ne cap dada bibliogràfica, esmenten, com a confirmatoris de llurs resultats i de la interpretació que els donen, «treballs de... Suñer i Bellido», els quals treballs havien estat realitzats set anys abans i dels quals havia estat donada una demostració pràctica al Congrés Internacional de Fisiologia de París l'any 1920. Després d'això, C. Heymans, o bé esmenta l'obra de Pi i Sunyer tan sols per combatre-la, o bé, en la major part de les seves publicacions, especialment en els seus estudis de conjunt de la regulació química de la respiració,^{11 i 16} mai no en fa cap esment.

Les objeccions de Heymans, ni que fossin vàlides, no alterarien pas el fet essencial establert per Pi i Sunyer i els seus col·laboradors des de 1918 i actualment admès per tothom que, com ho digueren Heymans i Heymans l'any 1926,¹³ «les funcions del centre respiratori són clarament influïdes per l'estat respiratori perifèric», o bé, amb paraules més precises dels mateixos autors,¹⁴ «l'existència de reflexos respiratoris perifèrics per recepcions químiques és avui demostrada».

Cal insistir en el fet que, ja des de l'any 1918 i fins a l'any 1947, Pi i Sunyer subratllà repetidament la gran complexitat de la regulació respiratòria, integrada per molt nombrosos factors, dins la qual, segons el nostre Mestre, el reflex de quimiorceptors pulmonars i la major part dels altres factors coneguts no són sinó detalls la importància dels quals pot ésser molt petita en comparar-la amb la d'algun altre factor més essencial, i, més encara, en comparar-la amb la del conjunt coordinat de tots els factors que, tots plegats, constitueixen el complex mecanisme de la regulació respiratòria. Aquest mateix concepte és actualment repetidament exposat, com una mena de *leit-motiv*, a les publicacions més recents i de més gran autoritat dins el camp de la regulació respiratòria.^{5, 6, 9, 29}

De més a més, l'existència de reflexos respiratoris amb quimiorceptors pulmonars és avui plenament demostrada i és generalment admesa,^{5, 6, 7, 9} i, bé que es tracta de quimiorceptors de localització vascular intrapulmonar, aquest fet és perfectament compatible amb la tesi defensada per Pi i Sunyer i és, en canvi, incompatible, com ho hem vist més amunt, amb un dels arguments emprats per Heymans contra aquella tesi.

D'altra banda, fins i tot si fos cert que el reflex respiratori de quimiorceptors pulmonars pugui ésser provocat exclusivament per concentracions del CO₂ molt anormalment elevades a l'aire inspirat i a l'aire alveolar

—cosa que tampoc no és plenament demostrada—, encara fóra possible, i ens sembla probable, que aquest reflex exercís un paper molt important en aquells casos als quals succeeix, de fet, que l'aire inspirat contingui CO_2 a concentracions anormalment molt altes. És cosa sabuda que els quimiorceptors de localització circulatoria extrapulmonar, molt especialment els carotidians, són estimulats per determinades concentracions de O_2 a la sang prou baixes perquè l'acció directa d'aquesta hipòxia damunt el centre respiratori sigui de depressió i no pas d'estimulació, i que en alguns d'aquests casos l'acció estimuladora indirecta exercida damunt el centre pels impulsos procedents dels quimiorceptors esmentats és prou forta perquè de la suma algebraica de les accions contraposades exercides directament i indirectament per la hipòxia damunt el centre respiratori en resulti augment, o almenys manteniment a nivell normal, de la ventilació pulmonar. És possible, i ens sembla probable, que, d'una manera semblant, determinades concentracions anormals de CO_2 a l'aire inspirat, l'aire alveolar i la sang, prou altes per a exercir directament damunt el centre respiratori —o potser fins i tot damunt els quimiorceptors extrapulmonars— acció tòxica inhibidòria, estimulin, en canvi, els quimiorceptors pulmonars amb intensitat suficient perquè de la suma algebraica de les accions contraposades exercides directament i indirectament per la hipercàpnia damunt el centre respiratori en resulti, com en el cas anterior, augment, o almenys manteniment a nivell normal, de la ventilació pulmonar.

Finalment, diferents investigadors que darrerament s'han destacat com a primeres figures en el camp de la fisiologia respiratòria fan justícia a l'obra del nostre Mestre en aquest camp. Així, Aviado i col·laboradors⁴ i Fishman,⁷ en articles de revisió de conjunt de diferents aspectes de la regulació de la funció pulmonar publicats els anys 1951 i 1961, respectivament, citen el treball en què Pi i Sunyer resumeix la seva contribució experimental i doctrinal al coneixement dels reflexos respiratoris de quimiorceptors perifèrics tot enquadrant-la en una revisió de conjunt de l'estat actual d'aquest coneixement,²⁵ i, segons informació tramesa des de Berkeley per un jove fisiòleg veneçolà que actualment treballa a la Universitat de Califòrnia,¹⁷ Conroe, una de les més grans autoritats en fisiologia de la respiració, en una conferència parlava a l'esmentada Universitat de «dues grans revolucions en el camp de la fisiologia respiratòria», una d'elles, el descobriment de quimiorceptors centrals sensibles al pH del líquid cefaloraquídi, i l'altra, «el descobriment dels quimiorceptors pulmonars de què parlava Pi i Sunyer».

ELS REFLEXOS REGULADORS DE LA GLUCÈMIA

L'orientació de l'obra de Pi i Sunyer en el camp de la regulació de la glucèmia és exposada clarament pel Mestre en un article sobre els que ell anomena «reflexos tròfics glucemians», publicat l'any 1922,⁴⁹ del qual transcrivim tot seguit alguns fragments: «És a partir del llibre d'En Turró³ que es precisa el concepte de sensibilitat tròfica... L'admirable intuïció d'En Turró, que li permeté definir unes de les més profundes arrels del coneixement, havia d'influir també en la recerca fisiològica. Nosaltres recollirem aquesta noció... i parlarem de "reflexos tròfics" atribuint-los tota la valor que han de tenir en els processos de regulació metabòlica... Avui, els nostres coneixements i els mitjans tècnics de què disposem ens permeten... l'estudi de la regulació hidrocarbonada... Per altra banda, per la sistematització del concepte de reflexos tròfics hidrocarbonats, hi ha ja ara molt material a recollir; material elaborat sense que els investigadors fossin conduïts per aquella idea central, sinó aconseguit amb motiu d'altres recerques, però que nosaltres analitzarem per aprofitar-lo com a preliminar necessari, com a compilació bibliogràfica indispensable en què basar les nostres pròpies investigacions experimentals.»

Com es desprèn de les paraules del Mestre, que acabem de transcriure, l'obra de Pi i Sunyer en el camp que ara ens ocupa comprèn dos aspectes diferents, dels quals ens sembla molt difícil de decidir quin és el de més importància: recerca experimental pròpia i de la pròpia escola en el camp dels reflexos reguladors de la glucèmia, i recerca bibliogràfica encaminada a trobar resultats experimentals d'altres investigadors que puguin tenir alguna relació amb els reflexos esmentats, tot analitzant el fruit d'aquesta recerca i organitzant-lo en un cos de doctrina original que pugui ésser incorporat a la doctrina general de la sensibilitat tròfica, com a part de la seva base experimental, una altra part de la qual haurà d'ésser el fruit directe del treball experimental propi i de la pròpia escola. Ens sembla molt evident que aquesta mena de recerca bibliogràfica, la qual, en aquest camp, com en tots els que foren conreats per Pi i Sunyer, fou una part importantíssima de l'obra científica del nostre Mestre, és cosa molt més àmplia, molt més profunda i d'una transcendència molt més gran que l'habitual estudi bibliogràfic que forma part de tot treball seriós de recerca experimental.

La limitació de l'espai de què disposem no ens permet d'oferir ni tan sols una visió panoràmica del que realment fou la recerca bibliogràfica acompanyada per Pi i Sunyer en el camp dels reflexos tròfics reguladors de la glucèmia. Ens haurem d'accontentar amb assenyalar algunes de les publica-

cions del Mestre on és presentat aquest aspecte de la seva obra i donar un parell d'exemples dels resultats experimentals i els conceptes doctrinals d'altres investigadors que Pi i Sunyer sabé incorporar al cos de doctrina dels reflexos tròfics reguladors de la glucèmia.

Creiem que els lectors interessats en el tema trobaran molt profitosa la lectura dels escrits del Mestre que esmentem a continuació: conferència novena, sota el títol de *Reflejos tróficos*, del curset professat a Buenos Aires l'any 1919, el text de la qual forma part d'un llibre publicat l'any 1920;¹ l'article abans esmentat, publicat l'any 1922,⁴⁹ i l'apartat 1 de la secció C de la primera part d'un altre llibre publicat l'any 1941.²

Com a exemples d'incorporació de resultats i conceptes d'altres autors a la doctrina de la sensibilitat tròfica esmentarem el més antic i un de relativament recent entre els que foren analitzats amb aquest objecte pel nostre Mestre: les descàrregues de glucogen hepàtic, transformat en glucosa, per influència nerviosa, descrites i interpretades com a fenòmens reflexos d'afèrència vagal per Claude Bernard,³⁴ i el restabliment de la normalitat glucèmica per descàrrega suprarenal d'adrenalina provocada, per mecanisme reflex, per la hipoglucèmia insulínica, descrita per Cannon i col·laboradors.³⁵

La recerca experimental de Pi i Sunyer i de la seva escola sobre el tema dels reflexos tròfics glucemians començà d'ésser planejada pel Mestre l'any 1915. La idea directriu fou de tractar de donar base experimental a la doctrina de la sensibilitat tròfica tot fent per manera de demostrar que en la intimitat dels teixits hi hagués quimioreceptors que poguessin ésser estimulats per concentracions baixes de glucosa o per alguna altra alteració de la crasi tissular produïda per qualsevol pertorbació del catabolisme de la glucosa, i d'aquesta manera aquells receptors perifèrics generessin impulsos nerviosos que, per mecanisme reflex, fossin causa de descàrrega de glucosa a la sang per glucogenòlisi hepàtica.

Del treball experimental orientat per la finalitat que acabem de considerar, n'havia de formar part la utilització de diferents tècniques bioquímiques, quirúrgiques i d'altres menes. Cal tenir en compte que l'any 1915, en plena guerra europea i durant els tres o quatre anys següents, era pràcticament impossible l'adquisició de determinats reactius químics i aparells especials. Això féu necessària la realització de treballs preliminars, i alguns d'ulteriors, amb la finalitat de posar a punt tècniques adequades que poguessin ésser emprades amb els mitjans, limitats des de diferents punts de vista, de què llavors podia disposar el laboratori fisiològic de la Facultat de Medicina de Barcelona, i, si fos del cas, anar millorant aquelles tècniques. Fou així com A. Pi i Sunyer, J. Pi-Sunyer i Bayo i R. Carrasco i Formiguera posaren a punt o modificaren tècniques de mesurament de la glucèmia,^{36, 38, 39} mesurament del glucogen hepàtic^{43, 52, 58} i perfusions amb sang desfibrinada i oxigenada o amb altres líquids.⁴⁴

Un dels camins experimentals assajats fou la producció del que Pi i Sunyer anomenà «fam local», mitjançant la supressió de la irrigació hemàtica i, per tant, de l'aportació de glucosa, a la meitat posterior de l'animal. Aquest camí fou suggerit a Pi i Sunyer per certs experiments de Schiff publicats l'any 1866.⁶⁰ Aquest investigador havia trobat que la compressió sostinguda o la lligadura de l'aorta abdominal va seguida moltes vegades de glucosúria i sempre de minva de la concentració de glucogen, amb augment de la concentració de glucosa al fetge.

El primer treball realitzat amb aquesta orientació fou començat al final del 1917 i publicat per Pi i Sunyer l'any 1919.^{45, 46} Transcrivim a continuació els paràgrafs inicials i el paràgraf final d'aquella primera publicació:

«Ben coneguts són alguns reflexos tròfics l'efecte dels quals és la descàrrega glucogènica del fetge, amb el consegüent augment de la glucèmia: reflexos pel fred, la febre, el treball muscular, etc.»

«Entre aquells reflexos ens ocuparem del reflex glucogènic per fam local, sobre el qual fa més de dos anys treballem. Si hom impossibilita l'arribada de la sang als teixits, aquests, abans d'entrar en autòlisi necrobiòtica, reclamen per via nerviosa la glucosa que els cal, com en els casos de refredament, febre, treball, etc.»

«Nosaltres hem bloquejat una gran part d'un animal lligant l'aorta i la cava inferior per sota de l'origen dels vasos celíacs i mesentèrics i de les artèries i venes renals. Els animals resisteixen bé aquesta operació, si hom té cura de mantenir suficientment calent el tren posterior privat de la circulació.»

«A conseqüència d'aquesta lligadura es produeix reflexament una descàrrega de glucogen hepàtic i un augment evident del sucre de la sang, augment que persisteix generalment unes tres hores, sense caure, fins al moment de començar la desorganització química dels teixits privats de circulació.»

«Quan una regió a bastament extensa d'un animal no rep, mitjançant la sang, la glucosa necessària, sol observar-se un augment de la glucosa de la sang circulant, per descàrrega glucogènica del fetge. En una pròxima comunicació provarem de demostrar que es tracta d'un cas —entre tants d'altres— de reflex glucemiant, i precisarem quines són les vies d'aquest reflex.»

El mateix any, Negrín⁴² realitzà una sèrie d'experiments duts a terme amb conills emprant la mateixa tècnica de Pi i Sunyer, i aquest publica un nou treball sota el títol *Les vies dels reflexos glucemiants*,⁴⁷ realitzat

també amb la mateixa tècnica, amb alguns afegiments, tals com seccions de diferents vies nervioses a diferents experiments, unes vegades amb el propòsit d'interrompre a diferents nivells la «via final comuna» dels impulsos eferents que poguessin provocar, directament o indirectament, augment de la glucosa de la sang per glucogenòlisi hepàtica, i altres vegades amb el propòsit d'interrompre les possibles vies aferents dels reflexos.

El primer dels treballs esmentats havia comprès, a més, alguns experiments als quals el tren posterior de l'animal havia estat perfós amb líquids isotònics oxigenats i molt pobres en glucosa o totalment privats d'aquesta substància.

Els resultats de la gran majoria dels experiments dels treballs considerats fins ara semblaven justificar plenament la tesi de Pi i Sunyer: havent estat mesurada la glucèmia en tots els experiments, i en molts el glucogen hepàtic, una o diverses vegades abans de la lligadura dels grans vasos abdominals i diferents vegades en el transcurs de dues a quatre hores després d'interrompre la circulació del tren posterior de l'animal, es trobava augment indubtable de la glucèmia i minva apreciable del glucogen hepàtic, sempre que no s'haguessin fet seccions nervioses. Els resultats eren igualment positius després de la doble vagotomia cervical, però eren negatius després de seccionar la medulla a nivell cervical o dorsal o els nervis esplàncics (vies eferents del reflex), i també eren negatius després de seccionar la medulla lumbar, camí de les vies sensibles del tren posterior.

Amb el que queda dit semblava plenament demostrada la doctrina de la sensibilitat tròfica en tant que aquesta demostració pogués dependre de la realitat dels reflexos tròfics glucemians. Aquesta situació fou, però, alterada pels resultats negatius d'una sèrie d'experiments de lligadura dels grans vasos abdominals realitzats el mateix any a Buenos Aires per Houssay i Pi i Sunyer, publicats l'any següent.⁴¹ El valor negatiu dels resultats desconcertants d'aquells experiments és possiblement desvirtuat en alguna mesura pel fet que alguns d'ells compregueren la contraprova d'injectar al mateix animal adrenalina en quantitat —segons paraules de Pi i Sunyer— «ben suficient», i tampoc no es produí augment de la glucèmia. Així i tot, aquells resultats negatius feren necessari —també segons paraules del nostre Mestre— de «no donar per acabada la recerca i continuar amb nous experiments».

L'any 1920, Pi i Sunyer i Carrasco i Formiguera⁵¹ publicaren nous experiments semblants i de resultats semblants als del primer treball de Pi i Sunyer, i l'any següent els mateixos autors⁵⁴ publicaren una nova sèrie d'experiments de lligadura dels grans vasos abdominals i mesuraments de la glucèmia, realitzats amb conills, tot afegint-hi una sèrie d'experiments testimonis de «falses lligadures», als quals realitzaren totes les mateixes manipulacions dels altres experiments, tret que, després d'haver

passat els fils al voltant de l'aorta i la cava abdominals, no foren fets els nusos de les lligadures. En aquests experiments de falsa lligadura es produí també algun augment de la glucèmia, però la mitjana d'aquests augments fou considerablement més baixa que la corresponent als experiments de veritable lligadura.

Abans i després dels treballs realitzats amb lligadura dels grans vasos abdominals foren assajats d'altres mètodes de producció de «fam local» de glucosa: simple sagnia amb extracció de 25 a 50 cm³ de sang per kg de pes de l'animal en una o diverses vegades, i dilució de la sang, per sagnia seguida d'injecció de solució de Ringer-Locke en quantitat més que suficient per a prendre el lloc de la sang extreta, o per simple injecció de Ringer-Locke en gran quantitat (13 a 70 cm³ per kg) en una o diverses vegades. En alguns experiments la solució injectada fou enriquida amb glucosa a l'1 per 1000.

Els efectes de la sagnia i de la dilució foren estudiats en animals igualment anestesiats amb cloralosa, i d'altra banda intactes, i en animals igualment anestesiats, després de seccionar-los els esplàncnics poc temps abans de l'experiment o un o alguns dies abans, i també després de doble adrenalectomia, amb esplacnотomia prèvia o amb els esplàncnics intactes per damunt de les suprarenals.

És clar que per tal d'avaluar l'efecte de la dilució sobre la quantitat de glucosa present a la sang cal tenir en compte, no pas tan sols els valors absoluts de la glucèmia, sinó més encara els valors relatius: si, per exemple, la sang abans de la dilució conté 100 mg de glucosa per 100 cm³ i conserva la mateixa concentració després d'ésser diluïda en proporció tal que de 100 cm³ de la sang diluïda només 60 cm³ corresponguin a la sang d'abans de la dilució, això significa que, si la quantitat total de glucosa al volum total de la sang diluïda fos present al volum total anterior de la sang sense diluir, la glucèmia fóra de 167 mg per 100. Aquest valor relatiu de la glucosa a la sang diluïda fou avaluat determinant la relació entre la concentració d'hemoglobina en grams per 100 cm³, i la de glucosa en mg por 100 cm³ a totes les mostres de sang de les quals fou mesurada la concentració de glucosa.

Els experiments de sagnia i de dilució foren realitzats en diferents sèries, entre 1915 i 1928, per Pi i Sunyer i Carrasco i Formiguera⁵⁵ i per Pi i Sunyer i Puche.⁵⁷

En alguns dels experiments de sagnia de Pi i Sunyer i Puche foren practicades seccions de diferents vies nervioses o bé estimulació faràdica dels caps perifèrics dels pneumogàstrics al tòrax, per sota de l'emergència de les fibres destinades al cor.

En alguns dels experiments de dilució amb Ringer-Locke, enriquit amb glucosa a l'1 per 1000 del treball de Pi i Sunyer i Carrasco i Formiguera,

hom va trobar hiperglucèmia d'ordre semblant al dels experiments realitzats amb Locke sense glucosa, cosa que fa pensar que, en aquests casos, la resposta hiperglucèmica fou provocada per algun estímul diferent de la fam local de glucosa. Aquest resultat és ben diferent de l'esmentat més amunt amb experiments de perfusió del tren posterior d'animals amb lligadura dels grans vasos abdominals.^{45, 46} També foren diferents, i plenament favorables a la tesi dels reflexos tròfics glucemiant, els resultats publicats l'any 1925 per De la Paz.⁴⁰ Transcrivim a continuació el resum d'aquests experiments que donen Pi i Sunyer i Puche,⁵⁷ pàgina 129:

«Citarem tan sols ara les recerques de De la Paz, que demostren també la influència hiperglucemiant de la dilució i la intervenció de corrents nerviosos eferents en la producció d'aquella. Opera en conills descorticats, d'1,6 a 2,5 kg, els quals reben injeccions intraarterials a la caròtida, vers el cervell, i intravenoses en la jugular, vers el cor i la totalitat de l'organisme, de 5 a 10 cc. de solució de Ringer. La descerebració es practica el dia abans de l'experiment. La hiperglucèmia que segueix tals injeccions és constant. En canvi, en experiments testimonis, procedint d'igual manera, però injectant 10 cc. de solució de glucosa a 0,15 per 100, no es produeix variació en la glucèmia. La doble esplanncicotomia, l'enervació hepàtica i el bloqueig simpàtic per l'ergotoxina, el mateix que l'enervació suprarenal, impedeixen l'aparició de la hiperglucèmia per dilució.» «La solució de Ringer —diu De la Paz—, circulant pels centres subcorticals del cervell i havent donat lloc a la dilució sanguínia, a la disminució de la concentració de la glucosa, actua sobre aquests centres reguladors de la glucèmia. Les glàndules suprarenals exerceixen solament un paper intermediari; no reaccionen directament a la dilució, sinó solament com a conseqüència de l'excitació resultant de corrents esplàncics que descendeixen dels centres subcorticals. D'altra banda, és versemblant que la deficiència de glucosa actui sobre terminacions nervioses perifèriques en els òrgans, l'excitació de les quals sigui transmesa per vies aferents als indicats centres reguladors. Constituiria una prova d'això el major efecte de les injeccions salines que són injectades a la jugular vers el cervell, i, a més, la supressió de l'efecte hiperglucemiant per la secció simpàtica.»

Del conjunt dels resultats dels experiments de sagnia i de dilució, inclosos els De la Paz, Pi i Sunyer, en dona el següent resum en la seva monografia del 1941;² en els experiments de simple sagnia «la hiperglucèmia és constant, i hem pogut constatar que és evitada per la secció de la via centrífuga del reflex, els esplàncics i la medulla cervicodorsal. És indubtable la intervenció del sistema nerviós en la producció de la hiperglucèmia per hemorràgia».

«La dilució sanguínia es manifesta per minvament del tant per cent d'hemoglobina. En els nostres resultats, nosaltres hi considerem els valors absoluts de la glucosa i també la glucèmia relativa, és a dir, la quantitat de sucre en relació entre el sucre i l'hemoglobina.»

«La dilució provoca hiperglucèmia absoluta, però, per damunt de tot, hiperglucèmia relativa. La doble esplacnotomia per via abdominal o per via toràtica, tant si ha estat efectuada durant l'experiment com si ha estat feta un quants dies abans, s'oposa als efectes hiperglucèmians de la dilució. L'extirpació de les suprarenals evita també aquest augment de la glucosa. L'excitació elèctrica de l'extrem perifèric del pneumogàstric per sota de les fibres cardíques així mateix la impedeix.»

El darrer estudi de l'efecte de la fam local de glucosa sobre la glucèmia realitzat a l'Institut de Fisiologia de Barcelona fou publicat per Bellido i Puche l'any 1927,³³ i fou realitzat amb una nova tècnica, amb reducció del territori privat de circulació a una pota posterior de l'animal, o a totes dues, i intensificació de la fam local mitjançant administració d'una dosi hipoglucèmiat d'insulina repartida en múltiples injeccions intramusculars, o bé injectada intraarterialment, diluïda amb una quantitat de Ringer-Locke suficient per a assegurar la circulació local de la solució insulínica: això, després d'haver fet un rentat del territori vascular corresponent amb solució salina, en alguns dels experiments amb solució glucosada. Per tal de tractar de destriar la part dels efectes trobats que correspongués a la insulina de la que correspongués a la simple interrupció de la irrigació sanguínia, foren fets alguns experiments d'isolament circulatori sense injecció d'insulina. A tots els experiments l'isolament circulatori fou produït mitjançant lligadures molt estretes de les parts toves de l'arrel del membre, tot deixant lliure la comunicació nerviosa, de manera semblant a la del clàssic experiment amb què Claude Bernard estudià el lloc d'actuació del curare. En la major part dels experiments, tant amb insulina com sense, però no pas en tots, hi hagué resposta hiperglucèmica, generalment del mateix ordre en uns i altres, per bé que els majors augments de la glucèmia foren trobats en alguns dels experiments amb insulina. Dels resultats, els autors en deduïren les conclusions que transcrivim a continuació:

1. «La lligadura d'un membre posterior d'un animal, i amb major motiu la de dos, conservant-se la inervació del membre o membres bloquejats, provoca freqüentment, però no sempre, una hiperglucèmia general, lleugera, de caràcter reflex.

2. «La injecció d'insulina en un membre bloquejat en aquesta forma provoca, en alguns casos, la mateixa hiperglucèmia. És difícil separar els efectes de la lligadura dels de la insulina.»

Finalment, A. Pi i Sunyer i J. Pi-Sunyer i Bayo⁵⁰ estudiaren els efectes sobre la glucèmia que pogués produir la fam local, no ja de la

molècula de glucosa, sinó dels catabòlits normalment formats en el curs del procés d'oxidació de la mateixa glucosa. Amb aquest objecte empraren dosis submortalis de cianur sòdic, l'efecte antioxidant de les quals fou degudament controlat. Transcrivim a continuació el resum dels resultats d'aquests experiments que dona A. Pi i Sunyer en la seva monografia del 1941,² pàgina 78:

«Se observan siempre hiperglucemias evidentes, que no pueden ser el resultado de la asfixia por parálisis de los movimientos respiratorios, puesto que los animales están sometidos a respiración artificial. La sección del arco reflejo, de la médula entre la 6.^a y la 7.^a vértebras cervicales y la doble esplancnicotomía, detienen las reacciones hiperglucemiantes. Pero, como era de esperar, la doble vagotomía se reveló ineficaz.»

Per acabar la consideració objectiva dels treballs de Pi i Sunyer i de la seva escola sobre els reflexos glucemians, recomanem la lectura d'un extens treball de Puche⁵⁹, impossible de resumir en poques paraules, el qual, segons Pi i Sunyer³ (pàg. 79) mena l'autor a la conclusió «que las conducciones nerviosas vegetativas intervienen en la regulación glicémica, tanto en el sentido descendente como en el ascendente».

Ens resta només considerar el valor de l'obra de Pi i Sunyer i de la seva escola en el camp dels reflexos glucemians en el conjunt dels coneixements fisiològics actuals.

A desgrat de l'emocionada enyorança amb què recordem els llargs anys de la nostra entusiasta participació en aquella obra, i de la gran satisfacció espiritual que hi trobarem, no podem pas deixar de fer present que aquests treballs experimentals, començats fa més de cinquanta anys i acabats en fa prop de quaranta, foren realitzats amb tècniques que avui considerariem poc adequades per a treure conclusions fermes dels resultats obtinguts; la mateixa cosa és, però, certa, no tan sols d'una gran part dels treballs amb què Claude Bernard, Ludwig, Pawlow, etc. establiren en temps molt més reculats conclusions que avui són encara pedres fonamentals de l'edifici de la fisiologia moderna, sinó també de molts d'altres treballs, contemporanis dels de Pi i Sunyer, que considerem ací, amb els quals diferents autors arribaren a conclusions que són noves pedres sòlidament afegides al mateix edifici, a base de mètodes que ara considerariem discutibles. Tenim el convenciment que, de la mateixa manera, les conclusions que Pi i Sunyer deduí dels treballs seus i de la seva escola en el camp dels reflexos glucemians són igualment correctes. Aquest convenciment ens el dona, d'una banda, la coincidència global dels resultats esmentats, i, d'altra banda, amb major força, la coincidència dels mateixos resultats en assenyalar la direcció que també assenyalen els de molts i molts treballs experimentals d'altres escoles.

El fet és que, tant quan és emprada com si és ignorada la terminologia del nostre Mestre —«sensibilitat tròfica, reflexos tròfics, reflexos gluce-

mians», etc.—, podem dir que tot allò que és essencial de la doctrina de Pi i Sunyer dels reflexos tròfics glucemians ha estat plenament incorporat a la fisiologia actual.

Cal remarcar i entendre que Pi i Sunyer no ha pretès mai que els reflexos tròfics glucemians siguin la peça única, ni tan sols la més important, dels mecanismes de tendència hiperglucemiant de la glucoregulació. Aquesta posició del nostre Mestre resta clarament exposada en el paràgraf, escrit l'any 1923⁵⁵ (pàg. 52), que transcrivim a continuació com a punt final del present estudi:

«Tot això ens demostra la complexitat dels mecanismes de regulació glucèmica. Intervenien, sens dubte, accions immediates d'equilibri molecular entre els teixits i la sang —el fetge sobretot—, potser excitacions específiques immediates sobre les glàndules endocrines directament relacionades amb tals mecanismes —pàncreas, suprarenals— i completant i perfeccionant aquestes influències locals, factors hormònics i, per damunt encara, intervencions de diferents sistematitzacions nervioses, que constitueixen en conjunt un aparell nerviós de regulació amb els seus centres i vies eferents ben coneguts i amb vies aferents que tenen diferent origen, els receptors de les quals poden ésser afectats per les qualitats del medi intern, i qualitats que a la vegada poden influir sobre els mateixos centres reguladors de la composició de la sang i, per això mateix, del metabolisme. Nosaltres creiem que l'estat de dilució sanguínia en el medi intern i els teixits, el dèficit de glucosa actua sobretot per excitació perifèrica, però això no exclou una possible acció central.»

BIBLIOGRAFIA

A. LIBRES RELACIONATS AMB LA SENSIBILITAT TRÒFICA EN GENERAL

1. PI I SUNYER, A. *Los mecanismos de correlación fisiológica, adaptación interna y unificación de funciones*. Barcelona, 1920.
2. PI I SUNYER, A. *La sensibilidad trófica*. Mèxic, 1941.
3. TURRÓ, R. *Les origines de la connaissance*. Paris, 1914.

B. LLIBRES I TREBALLS RELACIONATS PRINCIPALMENT AMB ELS REFLEXOS RESPIRATORIS

4. AVIADO, D. M., i SCHMIDT, C. F. *Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs*. «*Physiol. Rev.*», 35: 247 (1955).
5. NAHAS, G. G.; WHIPPLE, H. E., i SILVERZWEIG, S. *Regulation of respiration*. «*Annals New York Acad. Sci.*», 109, art. 2, 411-948 (1963).
6. CUNNINGHAM, J. C., i LLOYD, B. B. *The regulation of human respiration*. Filadèlfia, 1963.
7. FISHMAN, H. P. *Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation*. «*Physiol. Rev.*», 41: 214 (1961).
8. FREDERICQ, L. *Sur la circulation céphalique croisée ou échanges du sang carotidien entre deux animaux*. «*Bull. Acad. Sci. Belge*», 13: 417 (1889).
9. GREEN, J. H. *Discussion on hyperpnoea of exercise* (referència 6, pàg. 553).

1
 2 3 4
 5 6 7 8 9 10 11
 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
 22 23 24 25 26 29

88

V. Homenatge a Ramon Turró, que tingué lloc al Palau de la Diputació de Barcelona el mes de desembre de l'any 1922.

Personatges identificats: 1. J. Freixas i Freixas; 2. A. Riera i Vilaret; 3. Ll. Guilera; 4. J. Pu-
 che; 5. E. Fornells; 6. F. Jofré; 7. Ll. Bertran i Pijoan; 8. R. Dargallo; 9. M. Faura; 10.
 B. Rodríguez i Àrias; 11. E. Alcobé; 12. Ll. Celis; 13. P. Rahola; 14. L. Cervera; 15.
 J. Peyrí; 16. F. Carreras i Verdagué; 17. J. Bofill i Pitxot; 18. M. Salvat; 19. R. Turró;
 20. J. Puig i Cadafalch; 21. Marquès d'Alella; 22. J. M. Bellido; 23. A. Pi i Sunyer; 24.
 A. Martínez Vargas; 25. G. Pittaluga; 26. Sr. Utrillo; 27. R. Alòs-Moner; 28. C. Pi i Sunyer;
 29. F. Macià; 30. E. Fontserè.

36



10. HALDANE, J. S., i PRIESTLEY, J. G. *The regulation of the lung-ventilation.* «Jour. Physiology» (Londres), 32: 225 (1905).
11. HEYMANS, C. *Les fonctions réflexogènes de l'aorte et du sinus carotidien.* «Comp. r. Soc. Biol.» (Paris), 107: 1293 (1931).
12. HEYMANS, J. F., i HEYMANS, C. *Sur le mécanisme de l'apnée réflexe ou pneumogastrique.* «Comp. r. Soc. Biol.», 92: 1335 (1925).
13. HEYMANS, J. F., i HEYMANS, C. *Sur le tonus respiratoire pneumogastrique et la régulation réflexe de la respiration.* «Comp. r. Soc. Biol.», 94: 399 (1926).
14. HEYMANS, J. F., i HEYMANS, C. *Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien.* «Arch. Int. Pharmacod. et Therap.», 33: 273 (1927).
15. HEYMANS, C., i LANDON, A. *Sur le mécanisme de la bradycardie hypotensive et adréalinique.* «Comp. r. Soc. Biol.», 90: 966 (1924).
16. HEYMANS, C., i NEIL, E. *The chemical control of respiration.* Capítol 16 del llibre «Reflexogenic areas of the cardiovascular system». Londres, 1958.
17. LIMA OSTOS, M. *Carta al Dr. Humberto García Arocha*, 1965.
18. PI I SUNYER, A. *Sobre la sensibilitat química de les terminacions del pneumogàstic pulmonar.* «Treb. de la Soc. de Biol.», 6: 173 (1918)
19. PI I SUNYER, A. *De la sensibilitat química des terminaisons du pneumogastrique pulmonaire (I).* «Jour. Physiol. et Pathol. gén.», 18: 702 (1921).
20. PI I SUNYER, A.: *Pulmonary Sensibility.* «Am. Jour. Physiol.», 90: 473 (1929).
21. PI I SUNYER, A.: *Noves recerques sobre la sensibilitat química respiratòria.* «Treb. Soc. Biol.», 13: 400 (1931).
22. PI I SUNYER, A.: *Discussió d'una comunicació de C. Heymans* (referència 11, pàg. 1324).
23. PI I SUNYER, A.: *Efectos de la respiración de anhídrido carbónico por el tronco separado de la cabeza y con el corazón desnervado.* «An. Inst. Med. Exper.» (Caracas), 1: 140 (1942).
24. PI I SUNYER, A. *La regulación de los movimientos respiratorios por recepciones químicas.* «Anal. Inst. Med. Expert.» (Caracas), 1: 156 (1942).
25. PI I SUNYER, A. *The regulation of the respiratory movements by peripheral chemoreceptors.* «Physiol. Rev.», 27: 1 (1947).
26. PI I SUNYER, A., i BELLIDO, J. M. *Segona nota sobre la sensibilitat química del pneumogàstic pulmonar.* «Treb. Soc. Biol.», 7: 311 (1919).
27. PI I SUNYER, A., i BELLIDO, J. M. *De la sensibilitat química des terminaisons du pneumogastrique pulmonaire (II).* «Jour. Physiol. et Pathol. gén.» (Paris), 19: 214 (1921).
28. PI I SUNYER, A.; PUCHE, J., i RAVENTÓS, J. *Noves investigacions sobre la sensibilitat química del pneumogàstic pulmonar.* «Treb. Soc. Biol.», 13: 169 (1930).
29. SCHMIDT, C. F. *Central and peripheral factors in neural regulation.* Introductory remarks - Six-score years of chemo-reflexes. Pàg. 631 de la referència 2.
30. SCOTT, F. H. *On the relative parts played by nervous and chemical factors in the regulation of respiration.* «Jour. Physiol.» (Londres), 37: 301 (1908).
31. SOMER, E. DE, i HEYMANS, J. F. *Méthode pour conserver à l'état de service la tête isolée des animaux mammifères.* «Jour. Physiol. et Path. Gén.», 14: 1138 (1912).
32. VIERORDT. *Wagner's Handvörterbuch der Physiologie.* «Braunschweig», 2: 912 (1844) (citat per Schmidt a la referència 29).

C. LLIBRES I TREBALLS PRINCIPALMENT RELACIONATS AMB ELS REFLEXOS
GLUCEMIANTS

33. BELLIDO, J. M., i PUCHE, J. *La fam local per la insulina.* «Treb. Soc. Biol.», 11: 299 (1927).
34. BERNARD, C. *Leçons sur la Physiologie Expérimentale.* Paris, 1855, pàg. 325.
35. CANNON, W. B.; MCIVER, M. A., i BLISS, S. W. *A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia.* «Am. Jour. Physiol.», 59: 46 (1924).
36. CARRASCO I FORMIGUERA, R.: *Mètode per a dosificar la glucosa en petites quantitats de sang.* «Treb. Soc. Biol.», 6: 87 (1918).
37. CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Les injeccions de goma i els efectes secundaris de l'hidrat de cloral.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 89 (1920).
38. CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Observacions sobre el mètode de Hagedorn i Jensen per a la determinació de la glucèmia.* «Treb. Soc. Biol.», 14: 19 (1932).

39. CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Sobre l'ús d'un reactiu alcalí de ferricianur potàssic més concentrat que el de Hagedorn i Jensen per a la determinació de la glucèmia en petites quantitats de sang.* «Treb. Soc. Biol.», 14: 22 (1932).
40. DE LA PAZ, D. «Arch. f. exp. Path. u. Pharma.», 78: 188 (1915) (citat per A. PI I SUNYER a referència 2, pàg. 71).
41. HOUSSAY, B., i PI I SUNYER, A. *Una sèrie negativa d'experiments de lligadura.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 26 (1920).
42. NEGRÍN, J.: Cinc experiments presentats per A. Pi i Sunyer (referència 44, pàg. 81).
43. PI I SUNYER, A. *Un mètode senzill per a la determinació quantitativa del glucogen en els teixits.* «Treb. Soc. Biol.», 6: 43 (1918).
44. PI I SUNYER, A. *Un dispositiu pràctic per la perfusió.* «Treb. Soc. Biol.», 6: 290 (1918).
45. Íd. *Reflex hiperglucèmiants per fam local.* «Treb. Soc. Biol.», 7: 76 (1919).
46. Íd. *Réflexe hyperglycémique par faim locale.* «Comp. r. Soc. Biol.», 89: 1287 (1919).
47. Íd. *Les vies dels reflexos glucèmiants.* «Treb. Soc., Biol.», 7: 253 (1919).
48. Íd. *Altres dotze experiments de lligadura.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 71 (1920).
49. Íd. *Els reflexos glucèmiants.* «Treb. Soc. Biol.», 9: 41 (1922).
50. Íd. *Asfíxia cellular i reaccions diabètiques.* «Treb. Soc. Biol.», 12: 161 (1929), i J. PI I SUNYER BAYO. «Treb. Inst. Fisiol. Barcelona», 3: 122 i 164, citat per A. PI I SUNYER a la referència 2, pàg. 78.
51. PI I SUNYER, A., i CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Noves observacions de descàrregues glucogèniques del fetge per fam local.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 50 (1920).
52. PI I SUNYER, A., i CARRASCO I FORMIGUERA. *Nova simplificació de la tècnica de Pi i Sunyer per a la determinació del glucogen als teixits.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 123 (1920).
53. PI I SUNYER, A., i CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Anestèsics i hiperglucèmia.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 151 (1921).
54. PI I SUNYER, A., i CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Vint experiments de lligadura i control.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 216 (1921).
55. PI I SUNYER, A., i CARRASCO I FORMIGUERA, R. *Glucèmia i dilució sanguínia.* «Treb. Soc. Biol.», 10: 38 (1923).
56. PI I SUNYER, A.; DOMÈNECH ALSINA, F., i BENAIGES, B. *La regulació de la glucèmia en el tronc decapitat.* «Treb. Soc. Biol.», 15: 125 (1933).
57. PI I SUNYER, A., i PUCHE, J. *La hiperglucèmia per hemorràgia i dilució sanguínia.* «Treb. Soc. Biol.», 12: 116 (1928).
58. PI I SUNYER BAYO, J. *Modificació micromètrica del mètode de Pi i Sunyer-Carrasco per a la valoració del glucogen en els teixits.* «Treb. Soc. Biol.», 12: 224 (1929).
59. PUCHE, J. *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia.* «Treb. Soc. Biol.», 11: 355 (1927).
60. SCHIFF, M. «Jour. Anat. Physiol. Homme et anim.» 1866 (citat per A. Pi i Sunyer a la referència 2, pàg. 74).

D. ALTRES LLIBRES I TREBALLS RELACIONATS AMB LA SENSIBILITAT TRÒFICA
EN GENERAL O ESPECIALMENT AMB ELS REFLEXOS RESPIRATORIS
O AMB ELS REFLEXOS GLUCEMIANTS

Veg. els números 11, 12, 13, 16, 25, 32, 33, 60, 116, 122 i 123 de la bibliografia del capítol 5 d'aquest mateix llibre, *La bioquímica dels hidrats de carboni*, per CÉSAR PI I SUNYER BAYO.